


ПЕДИАТРИЯ



**Наталья
Викторовна
Скрипченко**

Интервью с профессором, заместителем директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России
читайте на с. 5–7

Авторы номера

Карпушкина А. В.
Журавлёва М. В.
Геппе Н. А.
Фарбер И. М.
Озерская И. В.
Шахова Н. В.
Лыскина Г. А.
Жолобова Е. С.
Серая В. А.
Осминина М. К.
Глухова М. В.
Александрова О. А.
Хан М. А.
Мякова Н. В.
Витебская А. В.
и другие

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 13 (114), 2015

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Педиатрия
№ 13 (114) — 2015 год

Включен в Перечень российских
рецензируемых научных журналов,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученых
степеней доктора и кандидата наук

Главный редактор
журнала «Доктор.Ру» Педиатрия

ГЕПЕ Н. А.,
д. м. н., профессор, ГБОУ ВПО «Первый
Московский государственный медицинский
университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава России

Редакционный совет
журнала «Доктор.Ру» Педиатрия

БЕЛЬМЕР С. В.,
д. м. н., профессор, академик РАЕН и РАМН,
ГБОУ ВПО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова» Минздрава России

ГОРЕЛОВ А. В.,
д. м. н., профессор, ГБОУ ВПО «Первый
Московский государственный медицинский
университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава России

ДРОНОВ И. А.,
к. м. н., ГБОУ ВПО «Первый Московский
государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова» Минздрава России

ЗАБОЛОТСКИХ Т. В.,
д. м. н., профессор, ГБОУ ВПО «Амурская
государственная медицинская академия»
Минздрава России

КОНДЮРИНА Е. Г.,
д. м. н., профессор, ГБОУ ВПО «Новосибирский
государственный медицинский университет»
Минздрава России

КОНЬ И. Я.,
д. м. н., профессор, академик РАЕН,
ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт питания»

ЛУКУШКИНА Е. Ф.,
д. м. н., профессор,
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная
медицинская академия» Минздрава России

МАЛАХОВ А. Б.,
д. м. н., профессор, ГБОУ ВПО «Первый
Московский государственный медицинский
университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава России

ПОДЧЕРНЯЕВА Н. С.,
д. м. н., профессор, ГБОУ ВПО «Первый
Московский государственный медицинский
университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава России

СТУДЕНИКИН В. М.,
д. м. н., профессор, ФГБНУ «Научный центр
здоровья детей»

ТАТОЧЕНКО В. К.,
д. м. н., профессор, ФГБНУ «Научный центр
здоровья детей»

ЩЕРБАКОВА М. Ю.,
д. м. н., профессор, ФГБНУ «Научно-
исследовательский институт питания»

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ» ПЕДИАТРИЯ



Геппе Наталья Анатольевна

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой детских болезней ГБОУ ВПО «Первый
Московский государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова» Минздрава России

Дорогие читатели!

Сегодня в медицине существует множество различных узких специализаций и педиатру необходимо иметь углубленные знания практически в каждой области.

В этом номере опубликованы статьи на различные темы. Некоторые публикации посвящены вопросам совершенствования научно-практических программ, алгоритмов диагностики и лечения пневмонии, респираторных инфекций, аллергических заболеваний.

Одна из ключевых угроз общественному здоровью — ожирение. Авторы номера рассматривают подходы к профилактике ожирения с междисциплинарных позиций и предлагают наиболее эффективные стратегии лечения этого заболевания в детском возрасте.

Важное место в современной терапии ревматических заболеваний занимают оценка возможных побочных эффектов и попытка их минимизации. В данном выпуске обсуждаются вопросы патогенеза и терапии ювенильного идиопатического артрита.

Одна из статей посвящена эффективности применения генно-инженерных биологических препаратов в лечении склеродермии.

В интервью с доктором медицинских наук, профессором, заместителем директора по научной работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России» Натальей Викторовной Скрипченко говорится об инновационных подходах в диагностике и лечении инфекций у детей.

Уверена, что публикации журнала будут интересны нашим читателям!

**Директор
журнала** Антониади Е. Г.,
antonjadi@rusmg.ru

**Научные
редакторы** Генс Г. П., к. м. н.
Елисеев М. С., к. м. н.
Подчерняева Н. С., д. м. н.,
проф.
Тузулкова Е. Б., к. м. н.
Шутов Д. В., д. м. н.
Щербина А. Ю., д. м. н.
Эрдес С. И., д. м. н., проф.

**Руководитель
проекта** Елисова О. В., к. м. н.,
redaktor@rusmg.ru

**Ответственный
редактор** Гагальчий О. П.

Редакция doctor.ru@rusmg.ru

**Медицинский
директор** Кнорринг Г. Ю., к. м. н.,
science@rusmg.ru

Реклама reklama@rusmg.ru

Отдел развития Калинина А. О.,
obrazovanie@rusmg.ru

Офис-менеджер reception@rusmg.ru

**Макет и
цветокоррекция** Белесева Е. А.,
design@rusmg.ru

Фото на обложке и с. 5
из личных архивов,
на с. 1 из архива
«Доктор.Ру»

Адрес редакции 107078, г. Москва,
ул. Новая Басманная,
д. 23, стр. 1а, а/я 52.
Тел.: (495) 580-09-96

■ — на правах рекламы

Учредитель Некоммерческое
партнерство содействия развитию
системы здравоохранения и медицины
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП».

Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.

При перепечатке текстов и фотографий,
а также при цитировании материалов
журнала ссылка обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

За точность цитат и библиографических
данных ответственность несут авторы.

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ».
Периодичность: 16 номеров в год.
Тираж: 10 000 экз.

В научной электронной библиотеке
eLIBRARY.ru доступны полные тексты статей.
Индексируется импакт-фактор РИНЦ.

Подписной индекс журнала в каталоге
Агентства «Роспечать»:
на полугодие — 18413;
на год — 80366.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 13 (114) — 2015 ГОД
ПЕДИАТРИЯ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

5–7 Профессор Н. В. Скрипченко: «Проблемы нейроинфекций можно решать только с помощью высококвалифицированной мультидисциплинарной бригады»

ПЕДИАТРИЯ

- 8–11 **Профилактика ожирения у детей в системе здравоохранения.**
Карпушкина А. В., Генпе Н. А.
- 12–19 **Сравнительная характеристика ряда препаратов для лечения острой респираторной вирусной инфекции и гриппа.**
Журавлёва М. В., Каменева Т. Р., Черных Т. М., Чурсина Т. А.
- 20–27 **Внебольничная пневмония у детей: проблемы диагностики, лечения и профилактики.**
Генпе Н. А., Малахов А. Б., Дронов И. А., Хабибуллина Е. А.
- 28–30 **Эффективность беклометазона в лечении бронхиальной астмы у детей и подростков.**
Генпе Н. А., Фарбер И. М.
- 31–35 **Место антигистаминных препаратов первого поколения в клинической педиатрической практике.**
Генпе Н. А., Озерская И. В., Денисова А. Р., Фролкова Е. В.
- 35–38 **Фармакоэпидемиологическое исследование терапии аллергического ринита у детей врачами-аллергологами.**
Шахова Н. В., Лобанов Ю. Ф., Гордеев В. В., Ардатов Т. С.
- 39–42 **Синдром Кавасаки у детей, заболевших в возрасте 5 лет и старше. Обзор литературы, собственное наблюдение.**
Лыскина Г. А., Торбяк А. В.
- 43–48 **Опыт применения абатацепта у пациентки с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита.**
Жолобова Е. С., Лоскутова О. Ю., Галстян Л. А.
- 49–52 **Нарушение роста при ювенильном идиопатическом артрите: современные аспекты патогенеза и терапии.**
Серая В. А., Жолобова Е. С., Витебская А. В.
- 53–58 **Генно-инженерные биологические препараты в лечении склеродермии. Обзор литературы и собственный опыт.**
Осминина М. К., Генпе Н. А., Афонина Е. Ю., Шпитонкова О. В., Перепелова Е. М.
- 59–63 **Эффективность муколитической терапии при острых респираторных заболеваниях у детей.**
Генпе Н. А., Глухова М. В., Денисова А. Р., Колосова Н. Г., Шаталина С. И., Шахназарова М. Д.
- 64–67 **Мукозиты слизистой оболочки рта у детей: этиология, патогенез, клинические проявления.**
Александрова О. А., Винниченко Ю. А.
- 68–73 **Применение селективной хромотерапии в медицинской реабилитации часто болеющих детей.**
Хан М. А., Вахова Е. Л., Лян Н. А., Микитченко Н. А., Рожкова Е. А.
- 73–79 **Редкий случай грибовидного микоза у детей. Собственное наблюдение и обзор литературы.**
Мякова Н. В., Абрамов Д. С., Пшонкин А. В., Коновалов Д. М.
- 80–84 **Стандарты роста и развития детей от 0 до 5 лет. История создания и особенности применения.**
Витебская А. В.

84 **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

85–87 **НОВОСТИ**

88 **ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ**

ACADEMIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

Doctor.Ru

No. 13 (114) — 2015
PEDIATRICS

INTERVIEW

- 5–7 Prof. N. V. Skripchenko: "Neuroinfections can be managed only by highly qualified, multidisciplinary teams"

PEDIATRICS

- 8–11 **Prevention of Pediatric Obesity at Healthcare-System Level.**
A. V. Karpushkina, N. A. Geppe
- 12–19 **Comparison of Some Drugs Used to Treat Acute Respiratory Viral Infection and Influenza.**
M. V. Zhuravlyova, T. R. Kameneva, T. M. Tchernykh, T. A. Tchursina
- 20–27 **Community-Acquired Pneumonia in Children: Diagnosis, Treatment and Prevention Challenges.**
N. A. Geppe, A. B. Malakhov, I. A. Dronov, E. A. Khabibullina
- 28–30 **Effectiveness of Beclomethasone in Treating Asthma in Children and Adolescents.**
N. A. Geppe, I. M. Farber
- 31–35 **First-Generation Antihistamines in Clinical Pediatric Practice.**
N. A. Geppe, I. V. Ozyorskaya, A. R. Denisova, E. V. Frolova
- 35–38 **Treatment Provided to Children with Allergic Rhinitis by Allergists: Pharmacoepidemiology Research.**
N. V. Shakhova, U. F. Lobanov, V. V. Gordeev, T. S. Ardatova
- 39–42 **Kawasaki Syndrome in Children Aged Five or Older at Onset: Review of Literature and Case Report.**
G. A. Lyskina, A. V. Torbyak
- 43–48 **Using Abatacept in Female Patient with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis.**
E. S. Zholobova, O. Yu. Loskutova, L. A. Galstyan
- 49–52 **Growth Disorders in Juvenile Idiopathic Arthritis: Current Insights into Pathogenesis and Treatment.**
V. A. Seraya, E. S. Zholobova, A. V. Vytebskaya
- 53–58 **Genetically-Engineered Biological Agents for Scleroderma: Literature Review and Case Report.**
M. K. Osminina, N. A. Geppe, E. Y. Afonina, O. V. Shpionkova, E. M. Perepelova
- 59–63 **Acute Respiratory Disorders in Children: Efficacy of Mucolytic Agents.**
N. A. Geppe, M. V. Glukhova, A. R. Denisova, N. G. Kolosova, S. I. Shatalina, M. D. Shakhnazarova
- 64–67 **Oral Mucositis in Children: Etiology, Pathogenesis and Clinical Manifestations.**
O. A. Alexandrova, Yu. A. Vinnichenko
- 68–73 **Monochromatic Light Therapy in Medical Rehabilitation of Frequently Ill Children.**
M. A. Khan, E. L. Vakhova, N. A. Lyan, N. A. Mikitchenko, E. A. Rozhkova
- 73–79 **Rare Case of Mycosis Fungoides in Children: Case Report and Review of Literature**
N. V. Myakova, D. S. Abramov, A. V. Pshonkin, D. M. Konovalov
- 80–84 **Growth Standards for Children under Five: History of Development and Specific Approaches to Their Use.**
A. V. Vitebskaya

84 LIST OF ABBREVIATIONS

85–87 NEWS

88 MANUSCRIPT SUBMISSION REQUIREMENTS

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Pediatrics
No. 13 (114) — 2015

The Journal is on an exclusive list of Russian peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations.

Editor-in-Chief
Doctor.Ru, Pediatrics

N. A. Geppe

Editorial Board
Doctor.Ru, Pediatrics

S. V. BELMER

A. V. GORELOV

I. A. DRONOV

T. V. ZABOLOTSKIY

E. G. KONDYURINA

I. YA. KON'

E. F. LUKUSHKINA

A. B. MALAKHOV

N. S. PODTCHERNYAEVA

V. M. STUDENIKIN

V. K. TATOCHENKO

M. YU. SHCHERBAKOVA

Journal Director

E. G. Antoniadi, antoniadi@rusmg.ru

Science Editors:

G. P. Gens

M. S. Eliseev

N. S. Podtchernyaeva

E. B. Tuzlukova

D. V. Shutov

A. Yu. Shcherbina

S. I. Erdes

Project Manager

O. V. Elisova, redaktor@rusmg.ru

Associate Editor

O. P. Gagalchiy

Editorial Board:

doctor.ru@rusmg.ru

Medical Director

G. Iu. Knoring, science@rusmg.ru

For advertising inquiries please contact us at:

reklama@rusmg.ru

Office Manager

reception@rusmg.ru

Development Team

A. O. Kalinina, obrazovanie@rusmg.ru

Journal layout and color scheme

E. A. Beleseva, design@rusmg.ru

Journal Central Office:

23 Novaya Basmanay St., bld. 1a, Moscow, 107078

or P.O. Box 52, Moscow, 107078

Tel.: (495) 580-09-96

■ This is paid promotional information.

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems.

Printed by: 000 MORÉ Agency

Frequency: 16 issues a year

Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at the scientific electronic library eLIBRARY.ru.

«Проблемы нейроинфекций можно решать только с помощью высококвалифицированной мультидисциплинарной бригады»



Скрипченко Наталья Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе, научный руководитель отдела нейроинфекций ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России» (ФГБУ НИИДИ ФМБА России), заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России). Заместитель председателя детской секции Санкт-Петербургской ассоциации неврологов, председатель локального этического комитета по проведению клинических испытаний ФГБУ НИИДИ ФМБА России. Является членом президиума Санкт-Петербургской ассоциации неврологов, входит в состав диссертационного ученого совета ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. Является автором более 600 опубликованных научных работ. Награждена знаком «Отличник здравоохранения» (1998), наградным знаком Всемирной организации здравоохранения за личный вклад в сертификацию Европейского региона как свободного от полиомиелита (2002), медалью «В память 300-летия Санкт-Петербурга» (2003), медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени (2003)

— Наталья Викторовна, в марте был день рождения Вашего института. Как проходит это мероприятие?

— В этом году Научно-исследовательскому институту детских инфекций исполнилось 88 лет, а четыре года назад директор нашего НИИ академик РАН Юрий Владимирович Лобзин ввел традицию — проводить актовый день в день рождения института. Эта традиция очень важна для нас, поскольку в день рождения в институте собирается много наших друзей, высоких гостей. В программе музыкальное приветствие, принятие новых почетных докторов и третьим пунктом — актовая речь.

В этом году дипломы почетных профессоров нашего института были вручены профессору Леониду Михайловичу Рошалю и академику РАН Юрию Владимировичу Лобзину. Присутствовали все ведущие академики Санкт-Петербурга, нас посетила также вице-губернатор Ольга Алексеевна Казанская, были представители Комитета по здравоохранению, Законодательного собрания.

— Ваша актовая речь в минувший день рождения института была посвящена последним 25 годам его деятельности в области нейроинфекций. Расскажите, пожалуйста, об основных достижениях этого периода.

— Конечно, наука всегда была в трудных условиях, и сегодня она находится в непрестом положении. Однако мы работаем, творим — и благодаря этому возрастает эффективность диагностики и лечения. Мы смогли добиться того, что последние 13 лет дети не умирают от клещевого энцефалита, полиневритов. Сегодня у нас отмечаются лишь единичные случаи смерти детей от гнойных менингитов — когда больные поступают из области уже в терминальном состоянии и фактически ничего сделать нельзя. До 2000 года летальность от энцефалита достигала 32 процентов, а сейчас снизилась до 4,8. И в этих случаях смерть также связана с тем, что пациенты поздно поступают на лечение. Но мы, конечно, хотим, чтобы летальных случаев не было совсем.

Успех в ведении нейроинфекций может быть достигнут только тогда, когда

пациентов ведут не просто педиатры, а педиатры, имеющие сертификаты инфекциониста и невролога. Поэтому каждый врач, который работает у нас в отделе нейроинфекций, имеет три сертификата — по педиатрии, неврологии, инфекционным болезням. Сегодня мы добиваемся того, чтобы наши педиатры-реаниматологи, к которым часто попадают дети с нейроинфекциями, также имели сертификаты инфекциониста. То есть проблему можно решать только с помощью высококвалифицированной мультидисциплинарной команды.

— А как складывается ситуация с технической оснащенностью института? Приобретается современное оборудование?

— Сегодня у нас около 85 процентов оборудования экспертного класса. Особенно стараемся оснастить самыми передовыми технологиями нашу реанимацию, и это дает хорошие результаты.

Известно, например, что менингококковая инфекция вызывает полиорганную недостаточность, из-за которой

отключаются надпочечники, сердце и мозг, человек теряет сознание. До 2012 года менингококковая инфекция, осложненная септическим шоком третьей степени, заканчивалась смертью ребенка. Нам удалось понизить летальность только тогда, когда мы закупили оборудование с сорбентом, которое позволяет связывать липополисахаридный эндотоксин, выделяемый менингококком. Как только больной поступает к нам с шоком, мы сразу же проводим сорбцию липополисахарида, а затем, если есть синдром полиорганной недостаточности, переводим пациента на продленную венозную гемофильтрацию для удаления эндогенных токсических субстанций, которые нарушают метаболические процессы. Для эффективного лечения необходимо вовремя доставить пациента в клинику.

Нейроинфекцию можно диагностировать и клинически, но сегодня у нас такие технологии диагностики, что мы не только устанавливаем топик поражения, но и определяем его характер и распространенность и строим прогноз. Сегодня без функциональных методов не обойтись. Наряду с применением таких рутинных методов, как УЗИ, ЭНМГ и электроэнцефалография, в институте в отделе функциональной лучевой диагностики проводятся исследования вызванных потенциалов разных модальностей, транскраниальная магнитная стимуляция.

Однако инновации определяются не только приобретением новых приборов, но и творческим подходом к использованию возможностей уже имеющегося оборудования. Например, УЗИ головного мозга — известная технология, но нами еще в 90-е годы прошлого века были отработаны нейросонографические паттерны, свидетельствующие о гнойном менингите, энцефалите, инфаркте, отеке головного мозга у детей, субдуральном выпоте у больных нейроинфекциями. Инновационными являются разрабатываемые нами научные подходы к прогнозированию тяжести течения нейроинфекций и их исходов.

— **Сегодня в работу медицинских учреждений широко внедряют МРТ как метод экспертной диагностики энцефалитов. Однако применение**

этой технологии имеет ограничения. Так, МРТ не может быть рекомендована для мониторинга процесса выздоровления, в связи с тем что при ее частом проведении усиливается риск развития злокачественных опухолей. Имеются ли альтернативы?

— Действительно, доказано, что многократные повторы МРТ могут способствовать развитию онкологических, чаще гематологических, заболеваний. В этой связи нами для мониторинга эффективности лечения нейроинфекций, для экспрессной диагностики отрабатываются доступные технологии, неинвазивные и безопасные у детей. Так, у нас в институте есть технология исследования вызванных потенциалов мозга. Она выполняется так же, как электромиография, только для исследования головного и спинного мозга, и дает информацию о распространенности, характере, месте повреждения нервной системы. Мы доказали, что эта неинвазивная технология на 47 процентов повышает диагностическую значимость МРТ при нейроинфекциях.

Другая новая технология, которую мы адаптировали под наши потребности, — транскраниальная магнитная стимуляция как метод диагностики. С ее помощью мы научились диагностировать миелиты, определять их прогноз по характеру и уровню поражения, нами разработаны различные прогностические критерии. Сегодня это является в институте рутинной практикой. С помощью УЗИ зрительного нерва мы мониторим синдром внутричерепной гипертензии, который почти всегда осложняет нейроинфекции.

— **Вы давно занимаетесь нейроинфекциями. В литературе отмечено, что эти заболевания меняются с течением времени. Каковы основные моменты в данном процессе?**

— Появляются «новые» инфекции, «новые» — в кавычках, потому что эти инфекции существовали и ранее, но их возбудители не были известны. Теперь создаются методики для их определения — за этим стоит растущая материально-техническая, диагностическая база, — поэтому выявляются все новые и новые возбудители.

В последние годы некоторые родители стали отказываться от прививок,

да и в некоторых странах СНГ с момента распада СССР прекратили прививать от некоторых болезней — появилась прослойка неиммунных лиц, которые могут заразиться разными «управляемыми» инфекциями. Так, четыре года назад у нас заболеваемость корью была почти на нуле, а сегодня уже регистрируем до тысячи больных в год: вирус никуда не исчез, и непривитые заболевают «старыми», то есть давно известными, инфекциями. В современной практике мы стали сталкиваться со столбняком, с полиовирусной инфекцией, с дифтерией.

Иммунный статус сегодня уже не такой, каким был в 1940-е годы. Мы все живем в состоянии иммуносупрессии: плохая экология, еда с консервантами и стабилизаторами, различные антибиотики негативно влияют на иммунитет. Актуальная проблема — вакцинация взрослых, потому что они утрачивают иммунитет, который был у них после детских прививок от столбняка, кори, полиомиелита. Необходимо у взрослых исследовать титры антител к значимым инфекциям и, если они низки, вакцинировать их повторно. Нельзя забывать также о пневмококковой инфекции, которая в 70 процентах случаев вызывает бронхиты, отиты, пневмонию и так далее. Сегодня есть вакцина от этой инфекции, но прививаются единицы. Обязательно нужно вакцинировать, и не только детей, но и взрослых: люди старше 60 лет чаще всего умирают именно от пневмококковой пневмонии, поскольку с возрастом иммунитет понижается.

В настоящее время имеет место эпидемия вирусных (не бактериальных) диарей, таких как ротавирусные. На вирусные поносы приходится до 80 процентов острых кишечных инфекций у детей. А у наших врачей и населения менталитет таков, что если понос, то назначают антибиотик, который только усугубляет тяжесть состояния, так как влияет и на нормальную микрофлору человека. Если пациент попадает к нам с диареей, мы стараемся не назначать антибиотик в первые сутки, проводим экспрессную диагностику фекалий и, если вирусная инфекция не подтверждается, назначаем антибактериальную терапию.

Новая, старая инфекция — это все условно. В СССР была отличная систе-

ма оказания медицинской помощи с преимуществом между разными уровнями ЛПУ, но традиционные, отработанные механизмы разрушаются. Нет слаженности в деятельности разных звеньев постоянно реформируемого здравоохранения. Раньше вакцинировали и ревакцинировали в срок, этим занимались инфекционные кабинеты в поликлиниках, в школах, работа мониторировалась, велся учет. Теперь эта система сокращена, поэтому растет заболеваемость и столбняком, и остальными инфекционными болезнями. Были фельдшерские пункты — сейчас они почти везде ликвидированы и прививки отданы на совесть родителям, а это путь в никуда...

— Каковы, на Ваш взгляд, основные проблемы современной детской инфектологии?

— Врачи часто пренебрегают комплексной диагностикой, делая ставку только на самые современные методы. Например, появилась ПЦР-диагностика — и ее стали считать панацеей. Но надо понимать, что ПЦР-диагностика несовершенна: бактерии и вирусы размножаются по-разному и персистируют в разных местах, могут уходить в клетку, где при проведении ПЦР их не найти. Нельзя уповать на один метод, нужно сочетать серологические, иммуноцитохимические методы диагностики. И, конечно, сегодня диагностика должна быть шире: надо определять геном возбудителя, так как от этого зависят исходы и прогнозы заболеваний, различные по генотипу возбудители по-разному отвечают на терапию. В регионах должны быть референс-центры, в которых возможно было бы осуществлять комплексную диагностику заболеваний и проводить обучение врачей.

Есть и проблемы с лечением. В первую очередь это катастрофический рост антибиотикорезистентности. Антибактериальная терапия должна быть избирательной. Но новые препараты почти не создаются, а если у нас в аптеках по-прежнему будут продаваться анти-

биотики без рецептов, то старые антибиотики быстро станут малоэффективными в силу их повсеместного применения и роста резистентности. Сегодня растет количество дженериков, качество которых хуже, чем у оригинальных препаратов.

Проблема для нас — лечение вирусных инфекций. Для противовирусного лечения мы имеем только специфические препараты от гриппа и герпеса первого и второго типов, такие как римантадин, осельтамивир и ацикловир. А вирусов, которые вызывают заболевания у человека, более тысячи, и против них нет специфических лекарственных средств. Нужно создавать отечественные специфические противовирусные препараты, доказывать эффективность каждого из них при разных вирусах, исследовать принцип действия и потом рекомендовать.

Кроме того, в терапии некоторых бактериальных инфекций можно применять бактериофаги, однако они сегодня почему-то почти не используются. Детям, которые длительно и в массивных дозах получают этиотропные препараты, нужна терапия сопровождения, смягчающая токсическое действие этих средств. К примеру, могут применяться системные энзимы: они уменьшают токсические эффекты лекарств, повышают количество этиотропного препарата в очаге воспаления, оказывают противовоспалительное действие.

Патогенетическая терапия в педиатрии сталкивается с колоссальными проблемами: из существующих сосудистых, ноотропных препаратов примерно 80 процентов не проходили клинические испытания у детей и поэтому используются педиатрами лишь в сложных случаях и только по решению консилиума. Компаниям невыгодно проводить сложные и дорогостоящие исследования эффективности применения препаратов в детских популяциях.

При вступлении в систему ОМС мы тоже столкнулись с проблемами. Есть стандарты ОМС, в которые нужно уложиться с лечением больного и диагно-

стикой. Если врач выходит за их рамки, то вычитают деньги из его зарплаты. Раньше мы выписывали пациента с множеством рекомендаций, а сейчас, чтобы не нанести себе ущерб, врачи стараются не назначать индивидуализированную расширенную терапию. Они не заинтересованы также в том, чтобы у пациента нашли еще какие-нибудь болезни. Теряется принцип «все ради больного», а без него утрачивается профессионализм, отношение к пациенту становится все более поверхностным. Я стараюсь это пресекать, но главное — мы должны адаптироваться, надо научиться убеждать страховые компании в необходимости и целесообразности персонализированного подхода к ведению больного.

Если говорить о терапии, я считаю, что в тяжелых случаях нужно шире применять цитокинотерапию, экстракорпоральные методы, определять показания к их использованию. Это может относиться не только к нейроинфекциям, но и к другим генерализованным инфекционным заболеваниям.

— Какие направления в борьбе с инфекцией Вы считаете наиболее перспективными?

— Первое — это, конечно, предупреждение заболеваний. Необходимо создавать отечественные вакцины, чтобы не зависеть от импорта и иметь высокий уровень профилактики.

Второе — контроль применения антибиотиков. Рост резистентности к антибиотикам очень опасен, и мы сейчас мониторим все антибиотикорезистентные штаммы, формируем программы по сдерживанию антибиотикорезистентности.

Третье — здоровый образ жизни. Закаляться, ходить дома босиком, заниматься плаванием, пить холодную воду, больше двигаться — такую неспецифическую, но очень важную и эффективную профилактику инфекций никто не отменял.

Специально для *Доктор.Ру*
Кнорринг Г. Ю.

Профилактика ожирения у детей в системе здравоохранения

А. В. Карпушкина¹, Н. А. Геппе²

¹ Фонд поддержки и развития филантропии «КАФ», г. Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель обзора: представить комплексный подход к профилактике ожирения у детей в системе здравоохранения.

Основные положения. Ожирение — одна из ключевых угроз общественному здоровью. Актуальность проблемы ожирения у детей в РФ подтверждается данными эпидемиологических исследований, значительно превышающими данные официальной статистики в нашей стране. Принятие и внедрение в педиатрию единой системы антропометрии, разработанной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), позволят улучшить оценку физического развития и диагностику ожирения у детей. Врачи и медицинские сестры должны способствовать широкому внедрению методов профилактики ожирения — исключительно грудного вскармливания новорожденных, отказа от курения в семье, увеличения физической активности детей в школе и дома, правильного питания и достаточного сна детей.

Заключение. Программа «Альфа-Эндо» будет содействовать подготовке специалистов здравоохранения по диагностике и профилактике ожирения у детей на основе рекомендаций ВОЗ.

Ключевые слова: ожирение, профилактика ожирения, антропометрия, индекс массы тела.

Prevention of Pediatric Obesity at Healthcare-System Level

A. V. Karpushkina¹, N. A. Geppe²

¹ Charities Aid Foundation Russia, Moscow

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Objective of the Review: To describe a combination approach to preventing obesity in children at the healthcare-system level.

Key Points: Obesity is a major threat to public health. In the Russian Federation, pediatric obesity is an urgent issue. This is supported by data obtained from epidemiological studies that show that this condition is far more prevalent than official statistics reveal. If Russian pediatricians adopt the universal anthropometric system developed by the World Health Organization (WHO) and implement it in their practices, this would lead to a better assessment of physical development and a more accurate diagnosis of obesity in children. Doctors and nurses should actively promote obesity-prevention strategies — exclusive breastfeeding of newborns, stopping smoking in the family, motivating children to be more active and to do more exercise both at home and at school, and ensuring that children follow healthy diets and get enough sleep.

Conclusion: *Alfa-Endo* is a program that will train healthcare specialists to prevent and diagnose childhood obesity, using WHO recommendations.

Keywords: obesity, obesity prevention, anthropometry, body mass index.

Ожирение является одной из ключевых угроз общественному здоровью [44]. В отношении распространения избыточного веса и ожирения ВОЗ применяет термин «эпидемия», поскольку становится все больше стран, где доля людей с избыточным весом превышает половину населения. Осложнения ожирения, такие как сахарный диабет 2 типа (СД2), сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, патология суставов и костно-мышечного аппарата, а также стресс и другие негативные последствия приводят к преждевременной смерти людей, большим финансовым затратам отдельных семей, системы здравоохранения и общества в целом [16].

Для борьбы с ожирением необходим междисциплинарный подход с использованием наиболее эффективных стратегий. Этому призвана способствовать благотворительная программа «Альфа-Эндо», целью которой является повышение качества медицинской помощи детям с эндокринными заболеваниями. Разработка каждого из направлений этой программы основывается на данных доказательной медицины и эффективных подходах, признанных международным сообществом специалистов. Настоящий обзор позволяет определить меры, которые важно осуществлять для сохранения здоровья детей.

Цель обзора: представить комплексный подход к профилактике ожирения в детском возрасте в системе здравоохранения.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ОЖИРЕНИЯ И ИЗБЫТОЧНОГО ВЕСА

В 1995 г. ВОЗ сформулировала основную причину возникновения ожирения и избыточного веса — несоответствие между калорийностью потребляемой пищи и расходуемой энергией. В МКБ-10 ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов, имеет код E66.0.

В настоящее время во многих странах доля людей с избыточным весом и ожирением превышает 50% населения [3]. Особенно остро эта проблема стоит в США, Новой Зеландии, Великобритании, Испании и Германии. Согласно данным Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения, проведенного Высшей школой экономики, в РФ проблема ожирения приобретает такую же значимость, как в США и Западной Европе. Начиная с 2004 г. среди взрослых россиян избыточную массу тела и ожирение имеют более половины [1].

Распространенность избыточной массы тела и ожирения в детском и подростковом возрасте также вызывает беспокой-

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: geppe@mta.ru

Карпушкина Анна Викторовна — д. м. н., руководитель программы «Альфа-Эндо» Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ». 101000, г. Москва, ул. Мясницкая, д. 24/7, стр. 1. E-mail: akarpushkina@cafrussia.ru

ство. В недавно опубликованном системном анализе этой проблемы представлены сравнительные данные экономически развитых и развивающихся стран [35]. Отмечено, что в развитых странах около 24% детей и подростков обоего пола страдают ожирением, в развивающихся — около 13%. За последние 30 лет распространенность ожирения в этой возрастной группе населения возросла: в развитых странах на 7%, в развивающихся на 5%.

Распространенность ожирения среди детей в РФ, согласно официальной статистике, не достигает 1% [2]. Однако по данным эпидемиологических исследований, проведенных в регионах, избыточная масса тела определяется у 9%, а ожирение — у 6% детей [4, 6].

Ожирение в детстве в значительной степени ассоциируется с его наличием во взрослом возрасте. Не менее 70% детей с ожирением, став взрослыми, продолжают страдать ожирением, при этом его степень обычно прогрессирует [22].

СД2 — одно из наиболее частых осложнений ожирения. Риск возникновения этого заболевания у ребенка с ожирением возрастает в 3–8 раз [28]. Не менее 85% детей с СД2 страдают ожирением. Риск развития СД2 возрастает даже при незначительных превышениях нормы ИМТ, а при ИМТ более 30 кг/м² он увеличивается в несколько раз [10]. В среднем СД2 диагностируют у пациентов в возрасте 12–16 лет. Во многих случаях диабет своевременно не диагностируют, так как симптомы, указывающие на него, продолжительное время могут отсутствовать или быть слабо выраженными.

Ожирение и СД2 значительно повышают риск возникновения различных хронических заболеваний у детей, снижают качество жизни и физическую активность, повышают риск социальной изоляции и уровень стресса у детей [15, 18, 31, 40, 42, 48].

Лечение ожирения у детей включает поведенческую терапию, направленную на изменение рациона питания и расширение физической активности, медикаментозную терапию и хирургическое лечение. Однако в настоящее время сложно прогнозировать долгосрочную эффективность даже поведенческой терапии, особенно у подростков. Этот факт еще больше повышает значимость профилактических программ, и одной из их важнейших составляющих должен быть мониторинг антропометрических показателей у детей с самого раннего возраста.

АНТРОПОМЕТРИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ

Антропометрические показатели — рост и вес человека — являются самыми важными для оценки и мониторинга статуса питания, диагностики избыточной массы тела и ожирения у взрослых и детей.

ИМТ считают необходимым показателем для оценки состояния детей начиная с дошкольного возраста. Его вычисляют как вес (кг), разделенный на рост, возведенный в квадрат (м²), и используют для определения пониженной или повышенной массы тела и ожирения. Рассчитанный показатель сравнивают с международной стандартной медианой в соответствии с полом и возрастом [30].

Признанными являются три системы оценки физического развития ребенка и ИМТ, разработанные ВОЗ, Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (U. S. Centers for Disease Control and Prevention — CDC) и Международной группой по изучению ожирения (International Obesity Task Force — IOTF). Каждая организация имеет свои таблицы

роста, веса и ИМТ, а также критерии повышенной массы тела и ожирения у детей и взрослых.

Критерии IOTF разработаны на основе результатов шести больших репрезентативных кросс-секционных национальных исследований, проведенных в Бразилии, Великобритании, Гонконге, Нидерландах, Сингапуре и США в период с 1963 по 1993 г. среди мужчин и женщин старше 18 лет [11]. Эти исследования позволили определить показатели ИМТ, свидетельствующие о повышенной массе тела и ожирении: более 25 и 30 кг/м² соответственно. Были созданы шкалы для оценки ИМТ в зависимости от возраста и пола. Впоследствии авторы рассчитали центильные значения ИМТ для детей и подростков в возрасте 2–18 лет [34].

Две другие системы антропометрической оценки ИМТ — ВОЗ и CDC — основаны на исследованиях, выполненных в США. ВОЗ использовала данные репрезентативного кросс-секционного исследования, проведенного среди детей США в 1977 г. [12]. По-видимому, ВОЗ выбрала именно США потому, что в этой стране наиболее разнообразен этнический состав детского населения. В таблицах и графиках ВОЗ в зависимости от пола и возраста для расчета ИМТ указаны стандартные отклонения от 0 до 3. Согласно критериям ВОЗ, ожирение у детей диагностируют, когда показатели ИМТ превышают два стандартных отклонения; превышение массы тела — когда показатели находятся в пределах одного-двух стандартных отклонений [45]. Разработаны стандарты ИМТ для мальчиков и девочек в возрасте от 6 до 24 месяцев, от 2 до 5 лет и от 5 до 19 лет.

CDC использовали данные пяти репрезентативных кросс-секционных исследований, проведенных в США с 1963 по 1994 г. Важно отметить, что детская популяция, включенная в анализ для расчета ИМТ в этих исследованиях, была более разнообразной по расовым и этническим признакам, чем группа детей, отобранная ВОЗ [29]. Повышенная масса тела у детей старше 2 лет определяется с ИМТ, равного 85-му перцентилю, до ИМТ менее 95-го перцентиля, ожирение — при ИМТ, равном 95-му перцентилю или превышающем его [7]. У детей 2 лет и младше используют критерии ВОЗ [21].

Единого мнения в разных странах по поводу национального выбора систем оценки нет. Одни исследователи полагают, что для их страны больше подходит система IOTF [23, 33], другие предпочитают критерии ВОЗ [13, 20, 38], третьи выбирают систему CDC [50]. При этом разница в определении доли детей с ожирением при применении разных систем может достигать 10% [50].

В этой связи представляет особый интерес статья китайских ученых, опубликованная в *European Journal of Clinical Nutrition* в 2002 г., в которой представлены результаты сравнения систем оценки IOTF и ВОЗ в детских популяциях Китая и РФ [46]. В анализе использованы данные первого репрезентативного исследования, проведенного в России в соответствии с международными требованиями в 1992–1998 гг. (анализировались данные только 1992 г.) [51]. Показано, что оценка ИМТ с использованием систем IOTF и ВОЗ дает примерно одинаковые результаты как у китайцев, так и у россиян. Однако в обеих странах при применении системы ВОЗ у детей ожирение определялось в несколько большем проценте случаев, а у подростков — в несколько меньшем проценте случаев, чем при использовании системы, разработанной IOTF.

В настоящее время недостаточно данных об эффективности массовых интервенций, включающих широкий скрининг избыточной массы тела и ожирения. Контроль веса должен

осуществляться рутинно при обращении за медицинской помощью и во время профилактических визитов пациентов в медицинское учреждение.

Эндокринологи РФ для диагностики повышенной массы тела и ожирения у детей наиболее часто используют критерии CDC [5]. Специалисты центров здоровья нередко применяют таблицы ВОЗ. Системы оценки антропометрических показателей, принятой в национальном масштабе, в РФ пока нет.

В приказе Минздрава России от 03.12.2012 № 1006н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» установлен метод диагностики ожирения на основании расчета ИМТ.

В приказе Минздрава России от 15.02.2013 № 72н «О проведении диспансеризации пребывающих в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, находящихся в трудной жизненной ситуации» указана необходимость оценки физического развития, однако методология оценки не определена.

Выбор, принятие и внедрение единой системы антропометрии в педиатрии позволят улучшить оценку физического развития и диагностику ожирения у детей.

ФАКТОРЫ РИСКА ОЖИРЕНИЯ И МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Предпосылкой к избыточной массе тела и ожирению у детей является дисбаланс между потребляемой и расходуемой энергией. Его причины разнообразны и включают как генетическую предрасположенность, так и факторы внешней среды. К внешним ФР ожирения у детей относятся:

- курение матери во время беременности;
- высокий вес плода при рождении (более 4 кг);
- низкий вес плода при рождении, сочетающийся с быстрым набором веса ребенком в первые 2 года жизни (особенно в первые 3–6 месяцев);
- искусственное вскармливание новорожденных;
- потребление сладких напитков в детском возрасте;
- малоподвижный образ жизни и отсутствие физических упражнений;
- недостаточный сон (менее 12 часов в первый год жизни).

Основные факторы внешней среды, которые провоцируют развитие ожирения у детей, с указанием вида исследования перечислены в *таблице*.

Факторами внешней среды, предупреждающими возникновение ожирения, являются исключительно грудное вскармливание (не менее 12 месяцев) и физическая активность ребенка.

В статье «Как рано нужно начинать профилактику ожирения?», опубликованной в *New England Journal of Medicine*, продемонстрировано, что сочетание четырех факторов, а именно курения матери, быстрого набора веса ребенком, недостаточного сна и грудного вскармливания менее 12 месяцев, особенно сильно повышает риск возникновения ожирения у ребенка в возрасте от 7 до 10 лет [19]. Исследования показывают взаимосвязь между продолжительностью сна и инсулинорезистентностью, которая особенно четко прослеживается у наиболее полных детей [17].

Грудное вскармливание не менее 12 месяцев — доказанный фактор защиты от возникновения ожирения. Искусственное вскармливание ребенка и введение твердой пищи ранее 4 месяцев жизни в 6 раз увеличивают риск возникновения избыточной массы тела и ожирения у ребенка в возрасте 3 лет и старше [25].

Высококалорийное питание является ФР возникновения как ожирения, так и СД2. Наиболее серьезные изменения

Факторы внешней среды, ассоциированные с повышенной массой тела и ожирением [9, 24, 26, 27, 37, 43, 49]

Фактор	Вид исследования
Высокий вес при рождении (более 4 кг)	метаанализ когортных ретроспективных исследований
Низкий вес при рождении в сочетании с быстрым набором веса в первые 2 года жизни	систематический обзор
Искусственное вскармливание новорожденных	систематический обзор
Курение матери во время беременности	метаанализ
Отсутствие физической активности и малоподвижный образ жизни	систематический обзор
Недостаточный сон	метаанализ
Потребление сладких напитков	систематический обзор

в питании населения в последние десятилетия коснулись потребления сладких напитков. По данным метаанализа, их потребление существенно влияет на прогрессирование эпидемии ожирения среди взрослых и детей [32]. За последние 10 лет потребление сладких газированных напитков выросло на 118%, а потребление молока снизилось на 23% [14].

В отношении физической активности в настоящее время приняты два критерия: малоподвижный образ жизни (*sedentary behavior*) и физические упражнения. Нежелательным является как малоподвижный образ жизни, так и отсутствие физических упражнений. И дети, которые проводят много времени за компьютером или просмотром телевизионных программ, и дети, не посещающие занятий по физкультуре в школах, имеют больший вес по сравнению с более активными сверстниками.

Обобщение результатов исследований относительно питания позволило сделать следующие выводы [41]:

- существуют убедительные данные о снижении риска ожирения у взрослых при значительном употреблении в пищу полисахаридов (*non-starch polysaccharides*) и пищевых диетических волокон, которые содержатся в злаках (грубого помола), овощах и фруктах. Пищевые предпочтения детей в значительной степени зависят от домашней и школьной обстановки;
- убедительно показано, что повышенное потребление высококалорийной пищи увеличивает риск возникновения избыточной массы тела и ожирения. Возможно, рост потребления такой пищи связан с повсеместной доступностью быстрого питания (фастфуда).

Здоровый рацион у детей в возрасте 5 лет и старше существенно не отличается от рациона взрослых и должен предусматривать:

- употребление в пищу полисахаридов, таких как хлеб из муки грубого помола, макароны, рис и другие злаки;
- употребление большого количества овощей и фруктов (по меньшей мере 5 порций в день);

- ограничение употребления сахара и жиров (жиров должно быть не более 35% от общего калоража, сатурированных жиров — не более 11%);
- ограничение употребления соли (количество соли для детей 11 лет и старше и для взрослых должно составлять менее 6 г в день, для детей 10 лет и младше — от 2 до 5 г в зависимости от возраста);
- сокращение употребления продуктов и напитков с большим содержанием сахара и соли;
- ежедневный завтрак;
- отказ от жареных продуктов.

Для профилактики ожирения у школьников и лиц более старшего возраста обычно рекомендуют ежедневные умеренные физические нагрузки в течение 45–60 минут, а для снижения веса — 60–90 минут.

К нагрузкам средней интенсивности относятся быстрая ходьба, велосипедные прогулки, умеренное плавание, подъем по лестнице, работа в саду, уборка дома, гимнастика, непрофессиональное занятие настольным теннисом, бадминтоном и др. В период активного роста для детей по меньшей мере дважды в неделю необходимы физические упражнения, позволяющие укрепить костную массу, увеличить силу и гибкость мышц [8].

Все вышеперечисленные меры в отношении питания и физической активности одинаково эффективны для профилактики как ожирения, так и СД2 [39].

Борьба с ожирением должна проводиться на индивидуальном и популяционном уровнях. Общеизвестно, что

профилактика ожирения более эффективна и экономически обоснованна по сравнению с лечением [47]. Важно, чтобы дети участвовали в профилактических мероприятиях с самого раннего возраста. Внедрение комплексного подхода в борьбе с ожирением в США впервые за последние десятилетия позволило стабилизировать распространенность ожирения среди детей [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системе здравоохранения принадлежит решающая роль в борьбе с ожирением — этой глобальной угрозой человечеству. Консультирование по профилактике ожирения должно входить в функциональные обязанности медицинских работников, оказывающих как первичную медико-санитарную, так и специализированную медицинскую помощь. Врачи и медицинские сестры должны правильно оценивать развитие ребенка и антропометрические показатели в динамике и способствовать:

- поддержке исключительно грудного вскармливания новорожденных;
- отказу от курения в семье;
- увеличению физической активности детей в школе и дома;
- правильному питанию и достаточному сну детей.

В рамках благотворительной программы «Альфа-Эндо» планируются усиление роли и улучшение подготовки специалистов здравоохранения в области профилактики, диагностики и консультирования по вопросам ожирения на основе рекомендаций Всемирной организации здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА¹

1. Григорьева М. А. Россияне на весах // Демоскоп. 2012. № 529–530. 30 с.
2. Дети в России. 2009. Статистический сборник. ЮНИСЕФ, Росстат. М.: Статистика России, 2009. 121 с.
3. Колосницкая М. Г., Ситдинов М. Т. Макродетерминанты здорового образа жизни // Мир. экономика и международ. отношения. 2012. № 2. С. 27–37.
4. Малиевский О. А. Аналитическая справка для программы «Альфа-Эндо». 2014.
5. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И. И. Дедова и В. А. Петерковой. М.: Практика, 2014. 442 с.
6. Шадрин С. А., Статова А. В., Привалова Т. Е. Ожирение у детей // Consilium Medicum. Педиатрия. 2013. № 4. С. 37–40.
7. Barlow S. E.; the Expert Committee. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report // Pediatrics. 2007. Vol. 120. Suppl. 4. P. S164–192.
8. Centre for Public Health Excellence at NICE (UK); National Collaborating Centre for Primary Care (UK). Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63702/> (дата обращения — 20.01.2015).
9. Chen X., Beydoun M. A., Wang Y. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis // Obesity (Silver Spring). 2008. Vol. 16. N 2. P. 265–274.
10. Colditz G. A., Willett W. C., Rotnitzky A., Manson J. E. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women // Ann. Intern. Med. 1995. Vol. 122. N 7. P. 481–486.
11. Cole T. J., Bellizzi M. C., Flegal K. M., Dietz W. H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity

- worldwide: international survey // BMJ. 2000. Vol. 320. N 7244. P. 1240–1243.
12. De Onis M., Onyango A. W., Borghi E., Siyam A. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents // Bull. World Health Organ. 2007. Vol. 85. N 9. P. 660–667.
13. De Sousa Lopes H. M. Diagnostic accuracy of CDC, IOTF and WHO criteria for obesity classification, in a Portuguese school-aged children population. Department of Clinical Epidemiology, Predictive Medicine and Public Health, University of Porto Medical School, 2012. 51 p.
14. Dehghan M., Akhtar-Danesh N., Merchant A. T. Childhood obesity, prevalence and prevention // Nutr. J. 2005. Vol. 4. N 24. 8 p.
15. Dietz W. H. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease // Pediatrics. 1998. Vol. 101. N 3. Pt. 2. P. 518–525.
16. Ezzati M., Lopez A. D., Rodgers A., Murray C. J. L. Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. Vol. 1. World Health Organization. Geneva, 2004. 2235 p.
17. Flint J., Kothare S. V., Zihlif M., Suarez E. et al. Association between inadequate sleep and insulin resistance in obese children // J. Pediatr. 2007. Vol. 150. N 4. P. 364–369.
18. Freedman D. S., Mei Z., Srinivasan S. R., Berenson G. S. et al. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study // J. Pediatr. 2007. Vol. 150. N 1. P. 12–17.
19. Gillman M. W., Ludwig D. S. How early should obesity prevention start? // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. N 23. P. 2173–2175.
20. Gonzalez-Casanova I., Sarmiento O. L., Gazmararian J. A., Cunningham S. A. et al. Comparing three body mass index classification systems to assess overweight and obesity in children and adolescents // Rev. Panam. Salud. Publica. 2013. Vol. 33. N 5. P. 349–355. **D**

Библиографическая ссылка:

Карпушкина А. В., Геппе Н. А. Профилактика ожирения у детей в системе здравоохранения // Доктор.Ру. Педиатрия. 2015. № 13 (114). С. 8–11.

¹ С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Примеч. ред.

Сравнительная характеристика ряда препаратов для лечения острой респираторной вирусной инфекции и гриппа

М. В. Журавлёва¹, Т. Р. Каменева², Т. М. Черных³, Т. А. Чурсина⁴

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

² Государственная клиническая больница № 3 Департамента здравоохранения города Москвы

³ Воронежская государственная медицинская академия имени Н. Н. Бурденко

⁴ Государственная клиническая больница № 23 имени Медсантруд Департамента здравоохранения города Москвы

Цель обзора: выявление преимуществ и недостатков умифеновира, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, интерферона гамма, Кагоцела и эргоферона на основе сравнительного анализа данных, представленных в открытых источниках (1985–2013), для оптимизации выбора препарата для лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в повседневной клинической практике.

Основные положения. Поскольку ОРВИ остаются плохо контролируруемыми инфекциями, для их лечения, предсезонной и экстренной профилактики важно применять лекарственные средства с одновременным противовирусным и иммуномодулирующим действием. Выбор конкретного препарата зависит от клинической ситуации и должен осуществляться на основе данных о его эффективности и безопасности и с учетом возможности его использования для многоцелевой моно- и комбинированной терапии.

Заключение. Проведенный анализ свидетельствует о перспективности применения эргоферона в свете вышеуказанных критериев.

Ключевые слова: эргоферон, умифеновир, Кагоцел, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, интерферон гамма, острая респираторная вирусная инфекция, лечение, профилактика.

Comparison of Some Drugs Used to Treat Acute Respiratory Viral Infection and Influenza

M. V. Zhuravlyova¹, T. R. Kameneva², T. M. Tchernykh³, T. A. Tchursina⁴

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

² State Clinical Hospital No. 3, Moscow Healthcare Department

³ N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy

⁴ Medsantrud State Clinical Hospital No. 23, Moscow Healthcare Department

Objective of the Review: To identify the advantages and disadvantages of therapy with umifenovir, pentanedioic acid imidazolyl ethanamide, interferon gamma, Kagocel and ergoferon by performing a comparative analysis of data from open sources (1985–2013). This was done to help doctors choose optimal agents to treat acute respiratory viral infections (ARVI) in their everyday clinical practices.

Key Points: Since ARVI remain poorly controlled, their treatment and pre-season and emergency prevention require drugs that have both antiviral and immunomodulatory effects. The drug choice depends on the clinical situation. The choice of a particular agent should be based on its effectiveness, safety and the possibility of being used as multi-purpose monotherapy or as part of combination therapy.

Conclusion: With the above-mentioned criteria applied, this review identified ergoferon as a promising agent.

Keywords: ergoferon, umifenovir, Kagocel, pentanedioic acid imidazolyl ethanamide, interferon gamma, acute respiratory viral infection, treatment, prevention.

Вирусы являются причиной большинства ОРЗ в мире, и количество смертей, сопряженных с вирусными болезнями, достигает 4 миллионов в год. Среди возбудителей ОРВИ наиболее часто встречаются вирусы гриппа, респираторно-синцициальный вирус, аденовирус и вирус парагриппа. Вирусы гриппа являются основными патогенами человека, имеют глобальное распространение, вызывают более 500 000 смертей в год по всему миру, отрицательно влияют на качество жизни и продуктивную деятельность общества. Мировое научное сообщество немало озабочено проблемой ограниченной эффективности вакцинации и возрастающей резистентности к специфическим противо-

вирусным антибиотикам, включая ингибиторы нейраминидазы [7].

Сложившаяся ситуация не только делает актуальным поиск новых способов профилактики и лечения ОРВИ, но и указывает на необходимость оценивать эффективность существующих препаратов и искать возможности их использования в комбинированной терапии для осуществления действенного контроля эпидемий и пандемий гриппа.

В нашей стране проблему лечения ОРВИ в повседневной клинической практике усугубляют неоправданно широкое применение антибиотиков и неадекватная тактика: неиспользование современных возможностей этиотропной и па-

Журавлёва Марина Владимировна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: clinpharm23@mail.ru

Каменева Татьяна Рудольфовна — к. м. н., доцент, врач — клинический фармаколог ГБУЗ ГКБ № 3 ДЗМ. 124489, г. Москва, Зеленоград, Каштановая аллея, д. 2, стр. 1. E-mail: tkatenek@mail.ru

Черных Татьяна Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО «ВГМА им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. E-mail: Tatiana.m.chernykh@gmail.com

Чурсина Тамара Алексеевна — заместитель главного врача ГБУЗ «ГКБ № 23 им. Медсантруд» ДЗМ. 109240, г. Москва, ул. Яузская, д. 11. E-mail: info@gkb23.mosgorzdrav.ru

тогенетической терапии на фоне перенасыщенности рынка фармацевтической продукции препаратами для симптоматической терапии заболевания. Такое положение дел тем более удивительно, что вклад отечественных ученых в создание противовирусных препаратов для лечения и профилактики широко распространенных и социально значимых вирусных инфекций, в частности гриппа, герпесвируса, гепатита, достаточно весом.

Среди большого количества разнообразных лекарственных средств, рекомендуемых производителями и широко применяемых в системе российского здравоохранения, наиболее перспективными в лечении и профилактике ОРВИ представляются безрецептурные препараты умифеновир, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК), ИФН- γ , Кагоцел и эргоферон. Интерес к ним вызван и впечатляющими результатами научных исследований, и рядом особенностей их клинического применения.

Цель обзора: выявление преимуществ и недостатков умифеновира, ИПК, ИФН- γ , Кагоцела и эргоферона на основе сравнительного анализа данных, представленных в открытых источниках (1985–2013), для оптимизации выбора препарата для лечения ОРВИ в повседневной клинической практике.

Умифеновир — противовирусный препарат широкого спектра, который используется для лечения гриппа [19]. Впервые он появился на рынке в 1988 г. для борьбы с вирусами гриппа типов А и В [37]. Умифеновир способен ингибировать конформационные изменения гемагглютинина вирусов в процессе их слияния (фузии) с мембраной эндосомы, блокируя тем самым это слияние — процесс, необходимый для размножения вирусов [55, 59]. Таким образом, основное действие умифеновира направлено против определенного вирусного белка гемагглютинина. В природных условиях процессы генетического дрейфа и шифта геномов вирусов гриппа происходят непрерывно. Гены нейраминидазы и гемагглютинина вирусов наиболее подвержены мутациям, что является основным механизмом уклонения вирусов от контроля иммунной системы и развития устойчивости к противовирусным препаратам [7]. Помимо реассортации происходит постепенное накопление точечных мутаций, в основном это касается гена гемагглютинина. Так, в исследовании, проведенном в 2009 г., показано, что целый ряд мутаций устойчивости к умифеновиру картирован в гене гемагглютинина на границе субъединиц HA1 и HA2 вирусов гриппа. В процессе изучения механизма действия препарата методом реассортации геномов различных вирусов гриппа были созданы мутантные вирусы, резистентные к действию умифеновира. Устойчивость обуславливалась неспособностью умифеновира связываться с мутировавшим гемагглютинином. Таким образом, показана возможность мутаций, связанных с единичными аминокислотными заменами и приводящих к появлению резистентных к умифеновиру штаммов вирусов [64].

Эффективность препарата не только против вирусов гриппа, но и против вирусов, вызывающих другие ОРВИ, отчасти связывают с его способностью стимулировать выработку ИФН, хотя индукция ИФН не является основным механизмом действия умифеновира [6]. По данным исследований *in vitro* у здоровых добровольцев, ИФН-индуцирующее действие препарата при его повторном введении ослабевает [6, 29]. Ранее в анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации умифеновир был отнесен к группе «Прочие иммуностимуляторы» под кодом L03AX. В настоящее время его АТХ-код — J05AX, который определяет группу «Прочие противовирусные препараты» [19].

Известно, что циркулирующие метаболиты могут влиять на эффективность умифеновира и вызывать побочные эффекты. Причем внимание ученых и практиков должно уделяться метаболитам, составляющим более 10% от содержания исходного препарата. Циркулирующие метаболиты изменяют фармакологическую активность исходного препарата, поэтому очень важно изучение именно их безопасности. Кроме того, выявление путей обмена препарата значимо для прогнозирования лекарственных взаимодействий. Подробные данные о метаболитах умифеновира в плазме крови, а также в моче и кале человека появились совсем недавно. Согласно этим сведениям, в общей сложности в моче обнаружен 31 метаболит, в кале их выявлено 24 и в плазме крови — 16. У умифеновира имеются как минимум три значимых метаболита, влияние которых на эффективность и безопасность препарата и индивидуальную вариабельность этих параметров не изучено [59].

Наиболее важна оценка эффективности и безопасности метаболита умифеновира М6-1 из-за его высокой концентрации в плазме крови и длительного периода полувыведения. Предполагают, что М6-1 может вызывать некоторые фармакологические эффекты [59]. Кроме того, рекомендуемая дозировка препарата для лечения гриппа (200 мг 3 раза в день) курсом 5–10 дней и длительный период полураспада М6-1 свидетельствуют о его накоплении при повторных приемах. Измерения концентрации умифеновира без учета концентраций его метаболитов могут приводить к недооценке фармакологических эффектов препарата, и в первую очередь — его безопасности. Принимая во внимание высокую концентрацию в плазме крови и длительный период полувыведения М6-1 (17–21 ч), необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить влияние этого метаболита на эффективность и безопасность умифеновира [18, 55, 59].

Основные механизмы взаимодействия лекарств связаны с изменением их фармакокинетики или фармакодинамики. Наиболее существенными, согласно современным представлениям, являются изменения фармакокинетики при метаболизме лекарств с участием цитохрома P450.

Умифеновир подвергается биотрансформации в печени [18]. Самым активным ферментом, участвующим в метаболизме умифеновира в печени и кишечнике, является CYP3A4. Кроме того, выявлено еще несколько изоферментов цитохрома, участвующих в метаболизме данного препарата. Цитохром P3A4 метаболизирует более 60% всех известных лекарственных средств. Влияние изоферментов цитохрома P450 на метаболизм умифеновира говорит о возможности неблагоприятных лекарственных взаимодействий с индукторами и ингибиторами этих изоферментов. Известно, что ингибирование изофермента CYP3A4 кетоконазолом приводит к увеличению концентрации М6-1 в плазме крови (до 185%). Эти данные показывают, что между умифеновиrom и ингибиторами, индукторами CYP3A4 возможны лекарственные взаимодействия [59].

Следует отметить, что в краткой аннотации по применению умифеновира, опубликованной 23 марта 1988 г., когда препарат был разрешен к медицинскому применению в СССР, он был показан взрослым в качестве лечебного средства при гриппе, вызванном вирусами гриппа типов А и В (без сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени и почек). Рекомендуемая продолжительность приема не превышала трех дней [37]. В современной инструкции по применению умифеновира предосторожность относительно сопутствующей патологии отсутствует, а курсовая доза пре-

парата увеличена в 1,5 раза [18], при этом данных по фармакокинетике препарата у пациентов групп риска (лиц с хроническими заболеваниями печени, почек, пожилых и детей, а также беременных и кормящих женщин) пока недостаточно.

Таким образом, безопасность и возможные лекарственные взаимодействия умифеновира представляются недостаточно изученными, чтобы можно было с уверенностью назначать препарат, в частности, пациентам с хроническими заболеваниями печени, почечной недостаточностью, пожилым пациентам, в период беременности и лактации. Из-за вероятности лекарственного взаимодействия с осторожностью нужно рассматривать назначение умифеновира в комбинации с другими лекарственными препаратами, например макролидами, противогрибковыми лекарствами, а также со многими препаратами, применяемыми для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (аторвастатин, ловастатин, лозартан, амлодипин и др.).

Клинические исследования, доказывающие противовирусную эффективность умифеновира, проводились в основном с участием больных гриппом и недифференцированными ОРВИ [2, 8, 28, 30, 31, 42, 48, 52, 65, 73]. Так, например, клинические испытания показали, что прием 200 мг умифеновира 3 раза в день в течение 3 суток сокращает на 1,7–2,65 дня продолжительность симптомов гриппа [31]. Лишь сравнительно недавние исследования расширили представления об активности умифеновира в отношении других вирусов человека, таких как вирус гепатита С, рино-, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус Чикунгунья [58, 68, 71]. По данным китайских авторов, умифеновир проявил выраженную активность *in vitro* до, во время и после инфицирования в отношении РНК-вирусов (вируса гриппа А, респираторно-синцитиального, риновируса). Однако в отношении аденовируса препарат показал селективную противовирусную активность *in vivo* только при его применении после инфицирования [71].

Имидазолэтанамид пентандиовой кислоты, согласно инструкции, обладает выраженным противовирусным действием в отношении вирусов гриппа типов А, В и парагриппа, аденовируса, а также вирусов, вызывающих респираторно-синцитиальную инфекцию [19].

Механизм действия ИПК основан на угнетении репродукции вирусов на этапе ядерной фазы, а также торможении миграции вновь синтезированного нуклеопротеида вирусов [5]. Все вирусы с отрицательно-полярным геномом РНК кодируют одонитевый РНК-связывающий нуклеопротеид. Основной функцией нуклеопротеида является инкапсуляция генома вируса с целью транскрипции, репликации и упаковки РНК. Функции его молекулы гораздо шире, чем структурного РНК-связывающего белка, он также функционирует как основной молекулярный адаптер между процессами вируса и клетки. В эксперименте показано, что ИПК подавляет формирование специфического гемагглютинаина возбудителя на 66,7 и 58,3% соответственно [40]. Таким образом, описанный механизм действия ИПК, так же как и умифеновира, в первую очередь связан с определенными вирусными белками, подверженными мутациям в процессе жизненного цикла вирусов. Привязанность механизма действия к определенным белкам вируса в некоторой мере ограничивает возможность универсального действия ИПК в отношении различных вирусов. В последнее время надежды на развитие противовирусной терапии и вакцинации все больше связывают с активностью, опосредованной через специфические и неспецифические механизмы противовирусного иммунитета.

Клетки эпителия слизистой оболочки органов дыхания имеют механизмы защиты от вирусной инфекции, которые стимулируются вирусными РНК и белками и приводят к активации противовирусных программ клетки. Вирусы выработали способы противодействия клеточным факторам противовирусной защиты. Вирус преодолевает противовирусный статус клетки с помощью белка NS1. ИПК нейтрализует его действие, что приводит к более эффективной работе основных клеточных факторов противовирусной защиты — белков МхА и протеинкиназы PKR, за счет чего ускоряется элиминация вируса из респираторного тракта [9]. Противовирусная активность белка МхА направлена против ортомиксовирусов, типичным представителем которых является вирус гриппа, тогда как в отношении ДНК-содержащих вирусов, например аденовирусов, эта активность еще не определена в полной мере [74]. Это подтверждается опубликованными данными исследования эффективности ИПК *in vitro*, согласно которым морфогенез аденовирусной инфекции гепатоцитов после введения ИПК не отличался от контроля, а доля морфологически измененных вирионов в присутствии ИПК увеличивалась только номинально — с 35 до 46% [17].

Существуют два препарата, в состав которых в качестве активного вещества входит ИПК, но в различной дозировке, — Дикарбамин и Ингавирин. Фактически на сегодняшний день Дикарбамин — единственный в мире препарат, официально входящий в классификационную группу стимуляторов лейкопоза и одновременно отнесенный к средствам детоксикации при противоопухолевой терапии. Ингавирин относится к противовирусным средствам. По данным инструкции одно и то же вещество, входящее в состав обоих препаратов, имеет различный метаболизм и пути выведения [19]. При применении Дикарбамина ИПК выводится в значительной степени с мочой, тогда как при использовании Ингавирина 77% ИПК выводится в неизменном виде с калом, в то же время в плазме крови в терапевтической дозе вещество не определяется [19]. К сожалению, данных о фармакокинетике препарата недостаточно, отсутствует также информация о биодоступности, что принято связывать с его малыми терапевтическими дозами.

Эффективность ИПК против вирусов гриппа типов А, В, парагриппа, аденовируса, а также при вирусиндуцированных пневмониях, в том числе в сравнении с умифеновиром и осельтамивиром, изучена в доклинических исследованиях [5, 14–17, 33, 34, 40, 47, 66]. В частности, экспериментальные данные, полученные *in vitro* и *in vivo*, выявили противовирусную эффективность ИПК на интегральной модели гриппозной пневмонии мышей, вызванной вирусом гриппа А/Аичи/2/69 (H3N2), при отсутствии значимой активности в отношении репродукции пандемических вирусов А/California/04/2009 (H1N1), А/California/07/2009 (H1N1) и А/Moscow/01/2009 (H1N1) swl в культуре клеток MDCK (Madin-Darby canine kidney cell line). Умифеновир в данном исследовании обладал выраженным противовирусным действием как в культуре клеток, так и на модели гриппозной пневмонии [32].

Что касается клинической эффективности, найденные в открытом доступе данные довольно скудны [23–26, 45]. На сегодняшний день опубликованы результаты нескольких исследований по изучению эффективности ИПК, в основном при лечении гриппа типа А [23–25]. Начало терапии от момента заболевания составляло не более 36 часов, а в качестве сравнения использовали плацебо либо умифеновир [23]. С осельтамивиром ИПК сравнивали в пилотном

нерандомизированном исследовании с участием небольшого количества пациентов. Его результаты позволяют предположить, что в отношении основных симптомов гриппа эти лекарственные средства сравнимы по эффективности [24].

Интерферон гамма. Среди противовирусных средств особое место занимают препараты ИФН. Рекомбинантный ИФН- γ человека состоит из 144 аминокислотных остатков и лишен первых трех — Cys-Tyr-Cys, — которые заменены на Met [19]. Препарат получен путем микробиологического синтеза в рекомбинантном штамме *Escherichia coli* с последующим выделением и очисткой методом колоночной хроматографии и выпускается в виде лиофилизированного порошка для приготовления раствора во флаконах. ИФН- γ оказывает противовирусное, иммуностимулирующее и иммуномодулирующее действие. Это важный провоспалительный цитокин, продуцентами которого в организме человека являются NK-клетки, цитотоксические супрессорные клетки CD4 и CD8 [12].

Известно, что ИФН- γ вызывает множественные эффекты в организме и активирует ряд факторов и клеток, которые играют важную роль в развитии и становлении противовирусного иммунного ответа. Рецепторы к ИФН- γ имеют макрофаги, нейтрофилы, NK-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты. ИФН- γ активирует эффекторские функции этих клеток, в частности их цитотоксичность, продукцию цитокинов, супероксидных и нитрооксидных радикалов, тем самым вызывая гибель внутриклеточных паразитов. ИФН- γ ингибирует В-клеточный ответ на ИЛ-4, подавляет продукцию IgE и экспрессию CD23-антигена и является индуктором апоптоза дифференцированных В-клеток, дающих начало аутореактивным клонам. Кроме того, он отменяет супрессивное воздействие ИЛ-4 на ИЛ-2-зависимую пролиферацию и генерацию лимфокинактивированных киллеров, активирует продукцию белков острой фазы воспаления, усиливает экспрессию генов, кодирующих С2- и С4-компоненты системы комплемента [36].

Согласно инструкции, ИФН- γ , в отличие от других ИФН, повышает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости как 1-го, так и 2-го класса на разных клетках, причем индуцирует экспрессию этих молекул даже на тех клетках, которые не экспрессируют их конститутивно [19, 36]. Тем самым повышаются эффективность презентации антигенов и способность их распознавания Т-лимфоцитами.

ИФН- γ блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК, синтез вирусных белков и сборку зрелых вирусных частиц и оказывает цитотоксическое воздействие на инфицированные клетки. Он также блокирует синтез трансформирующего ростового фактора TGF- β , влияющего на развитие фиброза легких и печени [12].

Следует отметить, что, по данным литературы, противовирусная активность ИФН- γ значительно выше при профилактическом применении в системах как *in vitro*, так и *in vivo* [12, 36]. Таким образом, в настоящее время известно, что ИФН- γ обеспечивает комбинированный эффект: этиотропный (противовирусный) широкого спектра действия и мощный иммуномодулирующий (иммуностимулирующий и индуцирующий неспецифическую защиту) [36].

При ОРВИ и гриппе, включая «птичий», ИФН- γ рекомендуют применять в составе комплексной терапии интраназально, предварительно растворив содержимое флакона в 5 мл воды для инъекций, с лечебной целью 5 раз в день в течение 5–7 дней и с профилактической — через день в течение 10 дней с повторением профилактических курсов при необ-

ходимости. Противопоказаниями для использования препарата при интраназальном введении, помимо индивидуальной непереносимости его компонентов, являются беременность и возраст младше 7 лет. О побочных действиях при местном применении не сообщается [26].

Результаты испытаний в ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России показали, что препарат проявляет выраженную противовирусную активность в отношении различных штаммов вируса гриппа, в том числе вирусов гриппа птиц, в ряде случаев значительно превосходящую активность использованного в качестве препарата сравнения римантадина [36].

Кагоцел — натриевая соль сополимера (1→4)-6-0-карбоксиметил- β -D-глюкозы, (1→4)- β -D-глюкозы и (21→24)-2,3,14,15,21,24,29,32-октагидрокси-23-(карбоксиметоксиметил)-7,10-диметил-4,13-ди(2-пропил)-19,22,26,30,31-пентаоксагептацикло-[23.3.2.2^{16.20}.0^{5.28}.0^{8.27}.0^{9.18}.0^{12.17}] дотриаконта-1,3,5(28),6,8(27),9(18),10,12(17),13,15-декаена [19]. По химической структуре Кагоцел является полимером, получаемым путем химического синтеза из растительного сырья — водорастворимой карбоксиметилцеллюлозы и госсипола. Госсипол содержится в препарате в связанном виде и в процессе метаболизма не выделяется. Сама по себе карбоксиметилцеллюлоза ИФН-индуцирующей активностью не обладает, но с введением в молекулу госсипола образует новое соединение с высокой биологической активностью [20].

Основным механизмом действия сополимера госсипола и карбоксиметилцеллюлозы (СГК) является способность индуцировать продукцию ИФН [19]. Он вызывает образование в организме человека смеси ИФН- α и - β , обладающих высокой противовирусной активностью. Госсипол, входящий в состав СГК, имеет способность стимулировать интерфероногенез и оказывать противовирусное действие [63, 69]. С другой стороны, госсипол в чистом виде в опытах *in vitro* показал способность индуцировать апоптоз макрофагов, которые являются важным звеном противовирусного иммунитета и источником ИФН [60]. Кроме того, для госсипола, входящего в состав СГК, *in vitro* показана способность нарушать продукцию цитокинов Th1 и Th2, уменьшать популяцию CD4⁺ Т-лимфоцитов и соотношение CD4⁺/CD8⁺ [72]. Экспериментальные данные *in vitro* показывают, что госсипол обладает иммуносупрессивным эффектом за счет ингибирования активации Т-лимфоцитов, в отличие от релиз-активных (РА) антител к CD4, входящих в состав эргоферона и стимулирующих противовирусный ответ Th (CD4⁺) [19]. Кроме того, *in vitro* показаны цитотоксичность госсипола в отношении клеток рака различной локализации (легких, поджелудочной и предстательной железы) [54, 67, 75], а также его отрицательное влияние на сперматогенез *in vivo* у людей [56, 57, 70].

Несмотря на наличие у госсипола цито- и гонадотоксического действия, в составе СГК госсипол находится в связанном с полимерами состоянии, что уменьшает его токсичность. В исследовании на белых крысах показано отсутствие у СГК отрицательного действия на гонады животных и их плодовитость [39]. Однако опубликованных данных о безопасности препарата в отношении сперматогенеза у людей на сегодняшний день нет.

В отношении клинической эффективности ряд авторов приводят результаты применения СГК у взрослых пациентов в дополнение к стандартной симптоматической терапии как осложненного, так и неосложненного гриппа и ОРВИ [3, 11, 38, 43, 44]. Во всех исследованиях СГК назначали не позднее

48 часов от начала заболевания. Через 24–36 часов от начала терапии отмечали уменьшение клинических симптомов гриппа (температуры, интоксикации, кашля, ринита). Изучение терапевтической эффективности СГК, проведенное на клинической базе НИИ гриппа Минздрава России у 51 пациента с диагностированным гриппом, показало, что назначение СГК приводит к статистически значимому уменьшению числа осложненных форм гриппа — в 2 раза по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$) [10]. Другие авторы приводят оценку клинической эффективности СГК при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей от 6 до 15 лет при назначении препарата не позднее 48 часов от начала заболевания ($n = 60$), у детей 2–6 лет с подобной симптоматикой срок назначения СГК от начала заболевания составляет не позднее 48 часов ($n = 60$). СГК в сравнении с плацебо уменьшал среднюю продолжительность лихорадки, катаральных явлений, сухого кашля, ларингита, сокращал количество койко-дней [43, 44]. Таким образом, в доступной литературе приведены результаты исследований, в которых терапия СГК начиналась не позднее 1–2 суток и приводила к значимому в сравнении с плацебо уменьшению продолжительности и выраженности клинических проявлений ОРВИ в течение первых дней от начала лечения. Клиническая эффективность СГК при более позднем (на 4–6-е сутки) назначении требует отдельных оценок и доказательств.

В клинических исследованиях СГК показал эффективность в профилактике ОРВИ в различных группах населения (дети дошкольного возраста, военнослужащие, работники ОАО «Российские железные дороги») [10, 13, 35, 41].

Эргоферон. Хотя у многих противовирусных препаратов отмечена способность положительно влиять на индукцию ИФН, субпопуляционный состав лимфоцитов, а также оказывать некоторое противовоспалительное действие, это влияние, как правило, не прямое и является вторичным ответом иммунной системы на праймирование вирусными РНК и белком. Основные механизмы противовирусного иммунитета являются практически универсальными по отношению к различным возбудителям ОРВИ. Наиболее перспективным направлением считается индукция клеточных и цитокиновых механизмов защиты от вирусов в связи с их универсальностью и независимостью от мутаций вирусного генома. На сегодняшний день единственным препаратом, обладающим таргетным действием на основные звенья противовирусного иммунитета и воспаления, является эргоферон.

Эргоферон представляет собой таблетки для рассасывания, активное вещество которых представлено комбинацией аффинно очищенных антител в РА-форме к ИФН- γ человека, к гистамину, к CD4 [19, 50]. Главная особенность данного препарата заключается в том, что благодаря уникальному составу он одновременно действует на разные звенья иммунитета, оказывая комплексное противовирусное и противовоспалительное действие.

В аспекте фармакологических свойств относительным недостатком эргоферона является отсутствие данных о его фармакокинетике, что связано с низкой чувствительностью существующих на данный момент методик. Чувствительность современных физико-химических методов анализа (газожидкостной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, хромато-масс-спектрометрии) не позволяет оценивать содержание сверхмалых доз антител в биологических жидкостях, органах и тканях, что делает технически невозможным изучение фармакокинетики препарата [51].

При заражении вирусом в организме включаются врожденные механизмы противовирусной защиты и клетка параллельно осуществляет две стратегии — апоптоз с целью умереть и не дать вирусу распространиться и стимуляция противовирусного статуса окружающих клеток. При гибели клеток через апоптоз воспалительная реакция не развивается, таким образом, активация клеточных протеинкиназ PKR и запуск апоптоза инфицированных клеток в какой-то мере «предупреждают» развитие воспаления. В процессе реализации второй стратегии инфицированная клетка «сообщает» окружающим клеткам, что произошла инвазия. Это осуществляется прежде всего с помощью ИФН, а также других цитокинов. Сигнальные пути ИФН- α/β (относятся к ИФН I типа), ИФН- γ (относится к ИФН II типа) неоднократно пересекаются (имеют множество точек соприкосновения), что дает возможность синергичного или антагонистического взаимодействия между ИФН I и II типов в зависимости от состояния организма. Такое пересечение биологически целесообразно, так как *in vivo* клетки подвергаются воздействию не какого-то одного цитокина, а «цитокинового коктейля», вызывающего экспрессию генов через интеграцию множественных сигнальных путей. Например, по данным А. Такаока и соавт. (2005), один из вариантов процесса передачи сигнала ИФН- γ может требовать дополнительного установочного подпорогового сигнала ИФН- α/β [62]. Таким образом, ИФН-I промотируют взаимодействие ИФН- γ с клеточной мембраной. При гриппе и ОРВИ противовирусный иммунный ответ зачастую сопровождается недостаточностью резервных возможностей иммунной системы, дефектом синтеза и рецепции ИФН- γ , нарушением субпопуляционного соотношения Т-лимфоцитов, синдромом иммунологической недостаточности. Среди этих биологических механизмов преимущество в стимуляции противовирусного ответа имеют препараты, оказывающие стимулирующее действие на обе системы ИФН и в большей степени активирующие эффекты ИФН- γ и CD4⁺ Т-лимфоцитов.

Такие препараты, как Кагоцел, ИПК, стимулируют главным образом первое звено врожденного противовирусного иммунитета через активацию механизмов клеточной защиты и противовирусного статуса клеток с участием ИФН-I. Система ИФН-I и врожденные молекулярные механизмы клеточной защиты далеко не всегда способны успешно противостоять вирусной инфекции. В том случае, когда организму не удается справиться с вирусной инвазией локально средствами врожденного иммунитета, происходит активация специфического противовирусного иммунного ответа, и в пораженном вирусом эпителии развивается полноценная воспалительная реакция с повышением проницаемости сосудов, диапедезом иммунных клеток и белков плазмы. Кроме того, самым важным звеном противовирусного иммунитета являются CD4⁺ Т-лимфоциты (хелперы), выполняющие ключевую, дирижирующую роль в развитии противовирусного иммунного ответа, контролирующие его качество, выраженность и продолжительность. На примере ВИЧ установлено, что без участия CD4-лимфоцитов организм не способен развивать полноценный иммунный ответ на вирусную инвазию.

Преимуществом эргоферона является наличие в его составе компонентов, оказывающих модулирующее влияние на основное звено противовирусного иммунитета — на CD4⁺ Т-лимфоциты, ИФН- γ , — а также РА-антител к гистамину, обеспечивающих облегчение симптомов воспаления (отека слизистых, гиперемии, покраснения, боли в горле, гипертер-

мии). РА-антитела к гистамину эргоферона, регулируя активность H_1 -рецепторов, оказывают симптоматическое противовоспалительное действие, уменьшая клиническую выраженность и продолжительность симптомов воспаления [1].

РА-антитела к CD4 не только обладают опосредованными через лимфоциты противовирусными свойствами, но и активно участвуют в регуляции воспалительного процесса у больных с ОРВИ. Известно, что в норме основной чертой противовирусного иммунитета является преобладание Th1-иммунного ответа с гиперпродукцией Т-хелперами ИФН- γ и макрофагов с избыточным для организма синтезом провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и др.) [7].

Следует отметить особенности инфекционно-воспалительного процесса при ОРВИ у пациентов, склонных к аллергическим проявлениям, бронхообструкции, при бронхиальной астме, у часто болеющих детей. Персистенция вирусной инфекции у таких пациентов ассоциируется с недостаточностью Th1-зависимого иммунитета, преимущественно за счет дефицита продукции ИФН- γ , и избыточным Th2-ответом. Иммуный ответ Th2-типа обладает относительно слабой антивирусной активностью, а при определенных условиях может даже мешать противовирусной защите, увеличивая шансы успешной вирусной репликации. Кроме того, Th2-ответ при респираторных вирусных инфекциях способствует транзитному повышению общего IgE и синтезу вирусспецифических IgE-антител, которые вызывают дегрануляцию базофилов и тучных клеток в легких с выходом гистамина в назофарингеальный секрет и секрет бронхов, что коррелирует с утяжелением течения инфекции, развитием гипоксии и одышки [61].

Особенностью эргоферона является то, что входящие в его состав РА-антитела к CD4 оказывают не столько стимулирующее, сколько регулирующее действие, усиливая недостаточно выраженные компоненты и сдерживая чрезмерные цитотоксические и гуморальные реакции. РА-антитела к CD4 усиливают противовирусное и противовоспалительное действие других компонентов эргоферона — РА-антител к ИФН- γ и гистамину, — уменьшают выраженность инфекционно-аллергических проявлений вирусиндуцированного воспаления.

Эффективность эргоферона в лечении ОРВИ и гриппа доказана в нескольких локальных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, а также многоцентровом рандомизированном исследовании в сравнении с осельтамивиром [1, 4, 21, 22, 27, 46]. Согласно полученным данным, у пациентов, входящих в группу эргоферона, течение заболевания не осложнялось развитием бактериальных осложнений и во всех случаях заканчивалось выздоровлением либо значительным улучшением за период наблюдения, в отличие от пациентов, принимавших плацебо [21, 27]. Кроме того, эргоферон показал эффективность при лечении ОРВИ у пациентов с хроническими заболеваниями легких, у которых на фоне ОРВИ, как правило, происходит обострение основного заболевания, что нередко сопровождается бронхообструкцией [22]. Была также продемонстрирована высокая терапевтическая эффективность эргоферона в отношении верифицированных с помощью ПЦР гриппозной, парагриппозной и других вирусных респираторных инфекций [4]. В одном из исследований эргоферон показал свою эффективность в составе комплексной терапии внебольничных пневмоний у взрослых, в сравнении с рутинной терапией значимо сократив продолжительность клинических симптомов (температурной реакции, боли в грудной клетке,

аускультативных признаков) и выраженность лабораторных признаков пневмонии (лейкоцитоза, фибриногена, СРБ). В основной группе продолжительность антибактериальной терапии составила $8,2 \pm 0,2$ дня, в группе сравнения — $10,4 \pm 0,2$ дня ($p < 0,05$). Полученные результаты позволили сделать вывод, что включение эргоферона в комплексную терапию внебольничных пневмоний, развившихся после перенесенных ОРВИ, позволяет статистически значимо уменьшить продолжительность основных симптомов заболевания, сократить длительность проведения антибактериальной терапии и сроки стационарного лечения [46].

Недавно было проведено многоцентровое рандомизированное клиническое исследование с целью сравнения эффективности и безопасности эргоферона и осельтамивира в лечении гриппа у взрослых [1]. В исследовании принимали участие 213 пациентов с симптомами гриппа. Больных включали в исследование в первые 48 часов от начала заболевания, продолжительность терапии составила 5 дней. Первичной конечной точкой был выбран процент пациентов с нормализацией температуры в период со второго по пятый день лечения. Максимальная эффективность в сравнении с осельтамивиром была проявлена эргофероном на вторые сутки терапии, когда нормализацию температуры отмечали у 48% пациентов в группе эргоферона против 28% в группе осельтамивира. При сравнении утренней и вечерней температуры тела в течение 5 дней терапии с помощью теста Кохрана — Мантеля — Хензеля была выявлена статистически значимая разница между группами в пользу эргоферона ($\chi^2 = 7,1$; $p = 0,008$). Доля пациентов, принимавших жаропонижающие препараты, на второй день терапии в группе эргоферона уменьшилась в 3 раза (до 17% против 41% в группе осельтамивира). Период лихорадки в обеих группах не превышал двух дней. В обеих группах на третий день терапии значительно уменьшалась тяжесть респираторных и общеинтоксикационных симптомов, большинство пациентов к этому периоду не имели симптомов гриппа, либо симптомы были минимальными. Клиническое улучшение сопровождалось позитивными изменениями качества жизни. За семидневный период наблюдения осложнений, требующих приема антибиотиков, не возникало. Нежелательных явлений, связанных с приемом исследуемого препарата, не наблюдалось. На основе полученных данных был сделан вывод, что эргоферон эффективен и безопасен при лечении гриппа. Клиническая эффективность эргоферона в исследовании была сравнима с эффективностью осельтамивира [1].

Данные, свидетельствовавшие о том, что эффективность эргоферона в лечении гриппа сравнима с золотым стандартом (осельтамивир), были представлены в 2013 г. на ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества в Барселоне. В устном докладе д. м. н. А. В. Аверьянова были изложены результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности эргоферона в терапии гриппа. Проведенное исследование подтвердило высокий профиль безопасности препарата, а также клиническую эффективность, сопоставимую с эффективностью осельтамивира [53]. Доказательная база по эргоферону активно расширяется, в настоящее время проводятся четыре многоцентровых рандомизированных исследования (III и IV фаз) эффективности данного препарата при гриппе и ОРВИ в сравнении с плацебо и золотым стандартом противовирусной терапии — осельтамивиром [49]:

- многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование в параллельных

группах эффективности и безопасности применения эргоферона в лечении гриппа;

- сравнительное в параллельных группах рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности эргоферона в сравнении с осельтамивиром при лечении гриппа;
- многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах безопасности и клинической эффективности жидкой лекарственной формы эргоферона в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей;
- многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах безопасности и клинической эффективности жидкой лекарственной формы эргоферона в лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у взрослых пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Универсальная противогриппозная вакцина, способная защитить от всех вирусов гриппа, на сегодняшний день отсутствует, а к противовирусным препаратам, действу-

ющим на конкретные вирусные белки, вирусы, в силу своей изменчивости, со временем вырабатывают резистентность. Поэтому в настоящее время существует огромная потребность в противовирусных препаратах, действующих не на конкретный белок вируса, а на иммунные механизмы противовирусной защиты (клеточные или гуморальные).

Между умифеновиром, имидазолилэтанамидом пентандиовой кислоты (ИПК), интерфероном гамма (ИФН-γ) сополимером госсипола и карбоксиметилцеллюлозы — Кагоцелом и эргофероном существует довольно большая разница в механизме действия. Умифеновир и ИПК обладают прямой противовирусной активностью, направленной на изменчивые вирусные белки, а Кагоцелу, ИФН-γ и эргоферону присуще неспецифическое противовирусное действие в сочетании с иммуномодулирующим эффектом. Кроме того, эргоферон обладает выраженным противовоспалительным эффектом.

Очевидно, что сравнение данных препаратов друг с другом некорректно, поскольку они имеют различные механизмы действия и должны использоваться в соответствии с официальными показаниями, действующими российскими и международными рекомендациями и стандартами, а также данными о чувствительности возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА¹

1. Аверьянов А. В., Бабкин А. П., Барт Б. Я., Волчецкий А. Л. и др. Эргоферон и осельтамивир в лечении гриппа — результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования // *Антибиотики и химиотерапия*. 2012. Т. 57. № 7–8. С. 23–30.
2. Бурцева Е. И., Шевченко Е. С., Ленева И. А., Шустер А. М. и др. Чувствительность к Ремантадину и Арбидолу вирусов гриппа А и В, вызвавших эпидемические подъемы заболеваемости в России в сезоне 2004–2005 гг. // *Вопр. вирусологии*. 2007. № 2. С. 24–29.
3. Вартанян Р. В., Сергеева Э. М., Чешик С. Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями // *Дет. инфекции*. 2011. Т. 10. № 1. С. 36–41.
4. Вревщиков В. К., Борзунов В. М., Шемякина Е. К. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона // *Антибиотики и химиотерапия*. 2011. Т. 56. № 9–10. С. 23–26.
5. Галегов Г. А., Андропова В. Л., Небольсин В. Е. Изучение противовирусной активности Ингавирина® в отношении «сезонного» вируса гриппа А/Н1N1 в культуре клеток МДСК // *Антибиотики и химиотерапия*. 2009. Т. 54. № 9–10. С. 19–22.
6. Глушков Р. Г., Гуськова Т. А. Арбидол — иммуномодулятор, индуктор интерферона, антиоксидант. М.: Тимотек, 1999. 93 с.
7. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О. И. Киселева, И. Г. Маринича, А. А. Сомининой. Монография. СПб., 2003. 245 с.
8. Дриневский В. П., Осидак Л. В., Нацина В. К. и др. Химиопрепараты в терапии гриппа и других респираторных вирусных инфекций // *Антибиотики и химиотерапия*. 1998. Т. 43. № 9. С. 29–34.
9. Егоров А. Ю. Новый противовирусный препарат Ингавирин восстанавливает клеточный противовирусный ответ в инфицированных вирусом гриппа А клетках. 2013. URL: http://optionsviii.controlinfluenza.com/optionsviii/assets/File/Options_VIII_Abstracts_2013.pdf (дата обращения — 24.01.2015).
10. Ершов Ф. И. Новое поколение препаратов для профилактики вирусных инфекций // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2007. № 4. С. 100–103.
11. Ершов Ф. И., Бурцева Е. И., Кудряшова О. В., Колобухина Л. В. и др. Терапевтическая эффективность Кагоцела при лечении больных неосложненным гриппом и гриппом, осложненным ангиной // *Клин. фармакология и терапия*. 2002. № 5. С. 21–23.
12. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 368 с.
13. Зайцев А. А., Синопальников А. М., Токмачев Е. В. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций в организованном коллективе // *Воен.-мед. журн.* 2009. № 10. С. 31–37.
14. Зарубаев В. В., Гаршинина А. В., Калинина Н. А., Беляевская С. В. и др. Влияние Ингавирина на ультраструктурные особенности морфогенеза парагриппозной инфекции *in vitro* и *in vivo* // *Вопр. вирусологии*. 2012. № 5. С. 32–38.
15. Зарубаев В. В., Гаршинина А. В., Калинина Н. А., Штро А. А. и др. Протективная активность препарата Ингавирин® при экспериментальной летальной гриппозной инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа А(Н1N1)у, у белых мышей // *Антибиотики и химиотерапия*. 2010. Т. 55. № 5–6. С. 24–31.
16. Зарубаев В. В., Гаршинина А. В., Калинина Н. А., Штро А. А. и др. Противовирусная активность Ингавирина® при экспериментальной летальной гриппозной инфекции у белых мышей, вызванной вирусом гриппа В // *Антибиотики и химиотерапия*. 2010. Т. 55. № 3–4. С. 8–11.
17. Зарубаев В. В., Сироткин А. К., Беляевская С. В., Небольсин В. Е. и др. Влияние Ингавирина® на ультраструктурные особенности морфогенеза аденовирусной инфекции *in vivo* // *Вопр. вирусологии*. 2012. № 3. С. 17–23.
18. Инструкции по медицинскому применению препаратов в базе Государственного реестра лекарственных средств². URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения — 17.01.2015).
19. Инструкция по медицинскому применению препарата Арбидол. URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4196.htm (дата обращения — 17.01.2015).

¹ С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Примеч. ред.

² Инструкции по медицинскому применению препаратов умифеновир, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, интерферон гамма, Кагоцел, эргоферон.

20. Кагоцел. URL: <http://www.kagocel.ru/> (дата обращения — 18.01.2015).
21. Княжеская Н. П. Новые эффективные методы лечения ОРВИ у пациентов с сопутствующей патологией респираторной системы (по материалам XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство») // Поликлиника. 2012. № 3. С. 92–95.
22. Княжеская Н. П., Баранова И. А., Фабрика М. П., Белевский А. С. Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Пульмонология и аллергология. 2012. № 3. С. 37–40.
23. Колобухина Л. В., Малышев Н. А., Меркулова Л. Н., Бурцева Е. И. и др. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом // Рус. мед. журн. 2008. Т. 16. № 22. С. 1502–1506.
24. Колобухина Л. В., Меркулова Л. Н., Щелканов М. Ю., Бурцева Е. И. и др. Первый опыт применения препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом, вызванным новым пандемическим вирусом А/Н1N1 swl // Consilium Medicum. 2009. Т. 11. № 11. С. 83–86.
25. Колобухина Л. В., Меркулова Л. Н., Щелканов М. Ю., Бурцева Е. И. и др. Эффективность Ингавирина в лечении гриппа у взрослых // Терапевт. арх. 2009. Т. 81. № 3. С. 51–53.
26. Колобухина Л. В., Меркулова Л. Н., Щелканов М. Ю., Исаева Е. И. и др. Эффективность ингавирина в комплексной терапии ОРВЗ, осложненных ангиной // Вестн. оториноларингологии. 2011. № 6. С. 91–95.
27. Костинов М. П. Новый препарат для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций // Инфекц. болезни. 2011. Т. 9. № 4. С. 29–34.
28. Крамарев С. А., Палатная Л. А., Литус В. И. Опыт применения Арбидола при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ у детей на Украине // Рус. мед. журн. 2003. № 21. С. 1050–1051.
29. Кубарь О. И., Степанова Л. А., Сафонова Л. С., Розаева Н. Р. Клиническая аппликация иммуномодулирующих свойств Арбидола при ОРВИ // Тез. докл. IV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 1997. С. 269.
30. Ленева И. А. Арбидол® — эффективный препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у детей // Рус. мед. журн. 2005. Т. 13. № 1. С. 72–76.
31. Ленева И. А., Гуськова Т. А. Арбидол — эффективный препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ: обзор результатов клинических исследований // Рус. мед. журн. 2008. Т. 16. № 29. С. 1972–1976.
32. Ленева И. А., Федякина И. Т., Еропкин М. Ю., Гудова Н. В. и др. Изучение противовирусной активности отечественных противогриппозных химиопрепаратов в культуре клеток и на модели животных // Вопр. вирусологии. 2010. Т. 55. № 3. С. 19–27.
33. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Лыков М. В. и др. Изучение эффективности Ингавирина® *in vitro* в отношении «мексиканского» пандемического подтипа H1N1 вируса гриппа А, штаммы А/California/04/2009 и А/California/07/2009 // Антибиотики и химиотерапия. 2009. Т. 54. № 3–4. С. 15–17.
34. Логинова С. Я., Борисевич С. В., Максимов В. А., Бондарев В. П. и др. Лечебная эффективность нового отечественного химиопрепарата Триазавирин в отношении возбудителя гриппа А (H5N1) // Антибиотики и химиотерапия. 2011. Т. 56. № 1–2. С. 10–12.
35. Лыткина И. Н., Малышев Н. А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения // Лечащий врач. 2010. № 10. С. 66–69.
36. Малеев В. В., Киселев О. И., Сологуб Т. В., Шмелев В. А. и др. Использование препаратов Ингарон и Альфарона в лечении и профилактике гриппа, в том числе птичьего происхождения // Врач. 2006. № 6. С. 47–53.
37. О разрешении к медицинскому применению: приказ Минздрава СССР от 23.03.1988 № 229. URL: <http://rudocor.net/medicine/bz-yw/med-smnek.htm> (дата обращения — 17.01.2015).
38. Рогова Л. А., Харламова Ф. С., Учайкин В. Ф., Фельдфикс Л. И. и др. Клиническая эффективность препарата Кагоцел® при гриппе и ОРВИ у детей с 2 до 6 лет // Дет. инфекции. 2010. Т. 9. № 4. С. 34–40.
39. Рыбалкин С. П., Ковалева Е. В., Гуськова Т. А., Савинова Т. Б. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на генеративную функцию животных // Токсикол. вестн. 2013. № 2. С. 33–38.
40. Семенова Н. П., Прокудина Е. Н., Львов Д. К., Небольсин В. Е. Влияние противовирусного препарата Ингавирин® на внутриклеточные преобразования и импорт в ядро нуклеокапсидного белка вируса гриппа А // Вопр. вирусологии. 2010. № 5. С. 17–20.
41. Сергеева Э. М., Нестеренко В. Г., Суслов А. П., Алпаев Д. В. Профилактика гриппа и других ОРВИ у лиц операторских профессий — сотрудников ОАО «РЖД» // Железнодорож. медицина и профес. биоритмология. 2011. № 19. С. 48–54.
42. Учайкин В. Ф., Харламова С. Г., Чешик С. Г., Балаболкин И. И. и др. Применение Арбидола и Амиксина в качестве этиотропной терапии гриппа и ОРВИ у детей // Педиатрия. 2004. № 5. С. 73–77.
43. Харламова Ф. С., Учайкин В. Ф., Бевза С. Л., Ершов Ф. И. и др. Клиническая эффективность Кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей // Дет. инфекции. 2008. Т. 7. № 4. С. 28–34.
44. Харламова Ф. С., Учайкин В. Ф., Кладова О. В., Сергеева Э. М. и др. Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста // Педиатр. фармакология. 2012. Т. 9. № 1. С. 81–88.
45. Чучалин А. Г., Бурцева Е. И., Малышев Н. А., Львов Д. К. и др. Эффективность и безопасность препарата Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых // Справочник поликлин. врача. 2010. № 9. С. 22–27.
46. Шестакова Н. В., Загоскина Н. В., Самойленко Е. В., Минакова Е. Ю. и др. Эффективность и безопасность применения Эргоферона в комплексной терапии внебольничных пневмоний // Доктор.Ру. 2012. № 8 (76). С. 44–47.
47. Шишкина Л. Н., Ставский Е. А., Небольсин В. Е., Мазуркова Н. А. и др. Эффективность Ингавирина® *in vitro* и *in vivo* в отношении штаммов пандемического вируса гриппа А(H1N1/09)V // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2011. № 2. С. 93–96.
48. Шумилов В. И., Шустер А. М., Лобастов С. П. и др. Эффективность Арбидола в профилактике и лечении острых респираторных инфекций у военнослужащих // Воен.-мед. журн. 2001. Т. 323. № 3. С. 51–53.
49. Электронный ресурс. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ergoferon&Search=Search> (дата обращения — 18.01.2015).
50. Эпштейн О. И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза // Успехи физиол. наук. 2013. Т. 44. № 3. С. 54–76.
51. Эргоферон. URL: <http://www.ergoferon.ru/> (дата обращения — 18.01.2015).
52. Якимова С. С. Стратегия противовирусной терапии при гриппе как лечение и профилактика тяжелых осложнений: обзор результатов клинических исследований препарата Арбидол // Consilium Medicum. 2010. Т. 12. № 4. С. 21–24.
53. Averyanov A., Andrianova E. The efficacy and safety of new combined medicinal product in the treatment of influenza: The results of a multicenter randomized comparative clinical trial. URL: http://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/1496 (дата обращения — 18.01.2015). ■

Библиографическая ссылка:

Журавлёва М. В., Каменева Т. Р., Черных Т. М., Чурсина Т. А. Сравнительная характеристика ряда препаратов для лечения острой респираторной вирусной инфекции и гриппа // Доктор.Ру. Педиатрия. 2015. № 13 (114). С. 12–19.

Внебольничная пневмония у детей: проблемы диагностики, лечения и профилактики

Н. А. Геппе, А. Б. Малахов, И. А. Дронов, Е. А. Хабибуллина

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель обзора: ознакомить практических врачей с современными принципами диагностики, лечения и профилактики внебольничной пневмонии (ВП) у детей.

Основные положения. Основными возбудителями ВП являются бактерии, но результаты исследований последних лет указывают на важную роль вирусов в этиологии заболевания.

Диагноз ВП устанавливается на основании комбинации клинических и инструментальных данных. Определение уровня прокальцитонина в сыворотке крови помогает оценить тяжесть заболевания и определить тактику лечения.

Ключевую роль в лечении ВП играют этиотропные препараты (антибактериальные, противовирусные), большое значение имеет патогенетическая терапия (муколитики, бронхолитики, противовоспалительные средства). Основная роль в профилактике ВП принадлежит иммунизации против пневмококковой инфекции.

Заключение. В настоящее время достигнуты серьезные успехи в диагностике, лечении и профилактике ВП у детей. Однако имеется ряд проблем, требующих совершенствования подходов к ведению пациентов с этим заболеванием.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дети, антибактериальная терапия, прокальцитонин, вакцинация против пневмококковой инфекции.

Community-Acquired Pneumonia in Children: Diagnosis, Treatment and Prevention Challenges

N. A. Geppе, A. B. Malakhov, I. A. Dronov, E. A. Khabibullina

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Objective of the Review: To inform practitioners about modern principles of diagnosis, treatment, and prevention of community-acquired pneumonia (CAP) in children.

Key Points: CAP is most often caused by bacteria, however, recent studies have shown that viruses are also an important etiological factor for this disease.

CAP is diagnosed based on a combination of clinical data and findings obtained using instrumental methods. Serum procalcitonin levels help assess the disease's severity and help make treatment decisions. Drugs directed at the underlying etiology, such as antibacterial and antiviral agents, are a key component of CAP-treatment schemes. Pathogenesis-based treatment (mucolytics, bronchodilators, and anti-inflammatory agents) is also very important. In terms of CAP prevention, pneumococcal vaccination is considered a crucial intervention.

Conclusion: Today, a significant improvement has been achieved in the diagnosis, treatment, and prevention of CAP in children. However, there are still a number of challenges that can be addressed by optimizing approaches to managing this condition.

Keywords: community-acquired pneumonia, children, antibacterial treatment, procalcitonin, pneumococcal vaccination.

Внебольничной (домашней, амбулаторной) считается пневмония, которая развилась вне больницы или в первые 72 часа после госпитализации. Несмотря на значительные успехи в медицинской науке, внебольничная пневмония (ВП) сохраняет высокую актуальность для педиатрической практики, что определяется высоким уровнем заболеваемости и относительно высокой смертностью от этого заболевания. В реальной практике серьезными проблемами являются ранняя диагностика и выбор рациональной терапии ВП у детей [1].

В последние годы в мире проведено большое количество исследований, касавшихся различных аспектов пневмонии в детском возрасте, появились обновленные зарубежные руководства по ведению детей с ВП. В 2013 г. Минздравом России

были приняты новые стандарты медицинской помощи при пневмонии и Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «пульмонология». С 2014 г. в Национальный календарь профилактических прививок России включена вакцинация против пневмококковой инфекции. В связи с этими инициативами назрела необходимость пересмотра целого ряда практических рекомендаций, касающихся ВП у детей. В настоящее время межрегиональная общественная организация «Педиатрическое респираторное общество» готовит к изданию новую версию научно-практической программы «Внебольничная пневмония у детей», которая создается на основе консенсуса ведущих экспертов России и стран СНГ.

В данной статье освещен ряд современных положений относительно диагностики, лечения и профилактики ВП

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: geppe@mta.ru

Дронов Иван Анатольевич — к. м. н., доцент кафедры детских болезней, врач — клинический фармаколог Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: dropow@mta.ru

Малахов Александр Борисович — д. м. н., профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Хабибуллина Екатерина Андреевна — аспирант кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: redaktor@rusmg.ru

у детей. Указанные аспекты тесно связаны с этиологией пневмонии, в связи с чем представлена также актуальная информация о возбудителях заболевания и их резистентности.

ЭТИОЛОГИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Этиологию заболевания определяют в зависимости от условий, в которых произошло инфицирование, возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний и вакцинации против пневмококковой и гемофильной инфекций, коклюша, гриппа. Основное значение в возникновении ВП имеют различные бактерии, в таблице 1 представлены суммированные сведения об их роли по данным монографии Европейского респираторного общества [11].

В то же время большое значение в этиологии ВП, особенно у детей раннего возраста, имеют вирусы, которые могут быть единственным возбудителем или играть роль копатогена при пневмонии бактериальной этиологии. В 2009–2013 гг. в разных странах были проведены 13 крупных исследований с участием более 7 тысяч детей, в которых оценивали этиологическую роль вирусов при ВП. В среднем вирусы

были выявлены у 41,3% пациентов — от 17,9 до 73,5% в различных исследованиях (табл. 2) [18].

Нарастающей глобальной проблемой, влияющей на стратегию антибактериальной терапии (АБТ), является резистентность бактериальных возбудителей инфекции к антибиотикам. Наиболее объемные данные по резистентности клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России получены в рамках многоцентрового исследования ПеГАС, которое проводилось в три этапа в 1999–2009 гг. [4]. Уровень резистентности пневмококков к пенициллину в 2006–2009 гг. превысил критические 10%. Однако чувствительность к амоксициллину, являющемуся препаратом выбора при пневмококковых инфекциях, сохранялась на очень высоком уровне (более 99,5%). Пневмококки лишены способности продуцировать β-лактамазы, а механизм их резистентности к β-лактамам антибиотикам обусловлен модификацией пенициллинсвязывающего белка. Устойчивость *S. pneumoniae* к макролидам и линкозамидам, по данным исследования ПеГАС, не превышает 10%, при этом резистентность к 16-членным макролидам и линкозамидам наблюдали реже, чем к 14- и 15-членным макролидам. Резистентность

Таблица 1

Ключевые бактерии, вызывающие внебольничную пневмонию у детей в различном возрасте [11]

Бактерии	Возрастные группы			
	новорожденные	1–3 мес.	4 мес. — 4 года	5–18 лет
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+++	++++	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	±
<i>Streptococcus pyogenes</i>	–	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	++	++	+	+
<i>Streptococcus agalactiae</i>	+++	+	–	–
<i>Escherichia coli</i>	++	+	–	–
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	–	+	++	++++
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	–	+	+	++
<i>Legionella pneumophila</i>	+	+	+	+
<i>Chlamydia trachomatis</i>	+	++	–	–
<i>Bordetella pertussis</i>	±	++	+	+

Примечание: (++++) — очень часто; (+++) — часто; (++) — относительно нечасто; (+) — редко; (±) — очень редко; (–) — отсутствуют.

Таблица 2

Роль вирусов при внебольничной пневмонии у детей, % [18]

Вирус	Частота выявления
Респираторно-синцитиальный (по данным большинства исследований, самый частый вирусный возбудитель внебольничной пневмонии у детей)	2,4–39,4
Риновирус человека (чаще выявляется в ассоциации с другими вирусами — энтеровирусами и др.)	3,0–100,0
Гриппа (А и В)	2,0–14,1
Парагриппа	0–17,0
Аденовирус	0–18,0
Метапневмовирус человека	0,2–14,5
Бокавирус человека	0–18,4
Коронавирус человека	0,8–6,6

S. pneumoniae к карбапенемам и ванкомицину отсутствовала, а к респираторным фторхинолонам были резистентны лишь единичные штаммы возбудителя [4].

ДИАГНОСТИКА ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Пневмония не имеет патогномичных симптомов, в связи с чем основную роль в постановке диагноза ВП отводят комбинации клинических и инструментальных данных (табл. 3). Чувствительность сочетания лихорадки, тахипноэ, локальных ослаблений дыхания и хрипов для диагностики пневмонии составляет около 94% [8].

В условиях с ограниченными ресурсами ВОЗ рекомендует у детей в возрасте до 5 лет с кашлем или затруднением дыхания ставить диагноз пневмонии при наличии тахипноэ или втяжении грудной клетки на вдохе [2]. Российские эксперты считают, что диагностика ВП должна обязательно включать рентгенографию грудной клетки.

При ВП микоплазменной этиологии часто наблюдают бронхит, проявляющийся диффузными сухими и влажными хрипами, обычно асимметричными и непостоянными. Для ВП хламидийной этиологии характерно постепенное развитие, нередко на фоне заболевания отмечают воспалительные симптомы со стороны верхних дыхательных путей [7].

Результаты общего анализа крови при ВП зависят от этиологии заболевания [1, 7]:

- для ВП, вызванных *S. pneumoniae* и другими типичными бактериями, характерны нейтрофильный лейкоцитоз и существенное повышение СОЭ;
- для ВП микоплазменной, хламидийной и вирусной этиологии изменения нехарактерны (за исключением хламидийной пневмонии у детей первых месяцев, при которой может наблюдаться высокий лейкоцитоз).

Однако проведенные исследования показывают, что изменения в общем анализе крови при ВП обладают низкой информационной ценностью как для постановки диагноза, так и для уточнения этиологии заболевания [7, 10, 11, 13].

Значительное повышение в крови уровней СРБ и других белков острой фазы характерно для тяжелой пневмонии бактериальной этиологии. Определение значений СРБ в динамике может быть использовано для оценки эффективности терапии [7, 8, 10, 11].

Исследования последних лет свидетельствуют об информативности уровня прокальцитонина (ПКТ) крови при пневмонии:

- значение ПКТ существенно зависит от этиологии заболевания, и его определение может быть полезно при выборе терапии: для бактериальной пневмонии характерно повышение показателя более 1 нг/мл (при пневмококковой — обычно выше 2 нг/мл), при вирусной пневмонии он, как правило, ниже 1 нг/мл;

- уровень ПКТ, как правило, коррелирует с тяжестью заболевания и может использоваться как один из критериев для перевода пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии;
- показатель быстро нормализуется на фоне адекватной АБТ и может применяться как объективный критерий для ее отмены [1, 11].

Рентгенография грудной клетки — надежный метод для подтверждения пневмонии, который позволяет определить объем поражения и наличие осложнений. Однако изменения на рентгенограмме не дают возможности судить об этиологии ВП. В то же время при выборе эмпирической АБТ нужно учитывать, что для пневмококковой пневмонии более характерна гомогенная тень с четкими границами, а для микоплазменной — негомогенная, без четких границ [7].

Пульсоксиметрия — неинвазивный метод измерения насыщения артериальной крови кислородом, который рекомендуют применять у всех пациентов с ВП для объективной оценки тяжести заболевания и решения вопроса об объеме лечебных мероприятий [8, 10]. При ВП с признаками бронхообструктивного синдрома целесообразны функциональные методы оценки внешнего дыхания (спирография, бронхофонография с бронхолитическим тестом).

Применение микробиологической диагностики при ВП ограничено объективными причинами, поэтому в амбулаторных условиях ее практически не проводят. Современные зарубежные руководства не рекомендуют проведение микробиологической диагностики ВП у детей в амбулаторных условиях. Бактериологический анализ крови целесообразно выполнять у госпитализированных детей с тяжелой ВП [8, 10]. Бактериоскопию мазка мокроты, окрашенного по Граму, и исследование культуры мокроты рекомендуется осуществлять у госпитализированных детей во всех случаях отделения мокроты. Основным методом диагностики является классический бактериологический анализ мокроты, чувствительность и специфичность которого составляют около 50%. Существенный недостаток этого метода — позднее получение результатов (через 3–4 суток от забора материала) [1]. Каждый полученный образец плеврального экссудата рекомендуется направлять на бактериологический анализ. Целесообразны ПЦР-диагностика и определение антигенов пневмококка в плевральной жидкости [8, 10].

Проведение тестов для выявления антигенов пневмококка в моче для диагностики пневмонии у детей не рекомендуется в связи с высокой частотой ложноположительных результатов, что объясняется высоким уровнем носоглоточного носительства *S. pneumoniae* [10].

Иммунологические методы диагностики направлены на обнаружение антигена и/или антител возбудителя. Их применяют преимущественно в целях выявления вирусов и атипичных возбудителей. Методы ПЦР позволяют обнаружить и идентифицировать бактерии без выделения чистых куль-

Таблица 3

Клинические проявления пневмонии [1, 2, 7, 8, 11, 13]

Частые симптомы пневмонии	лихорадка с ознобом, потеря аппетита, кашель, тахипноэ
Нечастые симптомы пневмонии	боль в грудной клетке и животе, рвота; у детей раннего возраста — нарушение сознания, судороги
Перкуссия легких	локальное укорочение перкуторного звука
Аускультация легких	локально ослабленное или бронхиальное дыхание, крепитация или мелкопузырчатые влажные хрипы, бронхофония

тур, характеризуются высокой диагностической точностью и особенно актуальны для выявления атипичных бактерий и респираторных вирусов. Для анализа используют мазки со слизистых оболочек, трахеальный аспират, мокроту, кровь [8, 10, 13]. Недостатком ПЦР является невозможность отличить живого возбудителя от погибшего, что может приводить к ошибкам в интерпретации положительных результатов ПЦР при контроле эффективности лечения больного.

Современные зарубежные руководства не рекомендуют проведение рентгенографии грудной клетки при подозрении на ВП у ребенка, если состояние пациента не требует госпитализации [8, 10]. Утвержденный в 2012 г. Минздравом России стандарт первичной медико-санитарной помощи при пневмонии разработан для амбулаторных условий и не предусматривает выполнение рентгенографии грудной клетки у всех пациентов [6]. Однако необходимо учитывать, что у трети больных ВП диагностируется только через 3–5 дней от начала заболевания. В связи с этим эксперты Педиатрического респираторного общества считают целесообразным проведение рентгенографии грудной клетки у всех детей с подозрением на пневмонию [1].

В целом диагноз пневмонии является достоверным в случае выявления на рентгенограмме грудной клетки инфильтрации легочной ткани и при наличии не менее двух из следующих критериев:

- лихорадка выше 38 °С в течение 3 суток и более;
- кашель с мокротой;
- физикальные симптомы пневмонии;
- лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$ и/или число палочкоядерных нейтрофилов свыше 10%.

При наличии указанных клинических проявлений без рентгенографического подтверждения диагноз считается вероятным [1].

ЛЕЧЕНИЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Большинство детей с ВП могут эффективно лечиться в амбулаторных условиях. Показаниями для госпитализации являются:

- возраст до 6 месяцев;
- тяжелая пневмония;
- наличие тяжелых фоновых заболеваний — врожденного порока сердца, хронических заболеваний легких, иммунодефицита, сахарного диабета;
- проведение иммуносупрессивной терапии;
- отсутствие условий для лечения на дому или гарантий выполнения рекомендаций;
- отсутствие ответа на стартовую АБТ в течение 48 часов [1, 7, 13].

При неосложненной ВП целесообразна ранняя выписка из стационара — сразу после достижения клинического эффекта (на 3–4-й день госпитализации), что позволяет снизить риск возникновения нозокомиальных инфекций. Невыраженные симптомы заболевания, изменения в анализе крови и на рентгенограмме не являются препятствиями для выписки [1, 7].

Решающее влияние на прогноз пневмонии оказывает АБТ, поэтому при достоверном диагнозе или у больного в тяжелом состоянии с вероятным диагнозом ее следует начинать незамедлительно [1, 7, 13]. Выбор АБТ в каждом случае ВП осуществляют индивидуально: с учетом природной активности препаратов в отношении возбудителя и их возможной приобретенной резистентности, тяжести течения заболевания, наличия у пациента противопоказаний

к использованию тех или иных антибиотиков. В реальной клинической практике, особенно в амбулаторных условиях, чаще проводят эмпирическую АБТ. Ее принципами являются раннее назначение антибиотика с учетом наиболее вероятного возбудителя и его чувствительности в регионе, возраста больного, наличия фоновых заболеваний, токсичности и переносимости препаратов у конкретного пациента.

Перорально применяемый амоксициллин даже у детей с тяжелой неосложненной ВП не уступает по эффективности бензилпенициллину или ампициллину, вводимым внутривенно [13]. В связи с этим у всех детей с ВП в амбулаторных условиях, а также у госпитализированных детей со средне-тяжелой ВП целесообразно использовать пероральную АБТ. При тяжелой форме заболевания антибактериальный препарат (АБП) назначают парентерально или в виде ступенчатой терапии [1].

У детей старше 3 месяцев препаратом выбора для лечения ВП является амоксициллин (в стандартной дозе 45–50 мг/кг/сут), поскольку данный антибиотик обладает стабильной высокой активностью в отношении самого частого и опасного возбудителя — *S. pneumoniae*, а также в большинстве случаев активен в отношении *Haemophilus influenzae*. Больным с фоновыми заболеваниями или принимавшим АБП в предшествующие 3 месяца назначают амоксициллин/клавуланат или цефуроксима аксетил [1, 7, 10, 11, 13]. В регионах с высокой частотой резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину и у детей с риском того, что заболевания вызваны резистентными штаммами (распространенными прежде всего в детских учреждениях с круглосуточным пребыванием), рекомендуется использование амоксициллина в двукратной дозе — 80–90 мг/кг/сут [1].

При выборе режима АБТ нужно учитывать, что предиктором эффективности β-лактамовых антибиотиков является показатель «Т > МПК» — время (Т), в течение которого концентрация препарата в крови выше его минимальной подавляющей концентрации (МПК) для возбудителя. Если Т > МПК превышает 40% от времени между приемами препарата, наблюдается надежный эффект, если выше 50% — максимальный. Показано, что при разделении суточной дозы амоксициллина и амоксициллина/клавуланата на три приема (каждые 8 часов) Т > МПК для пневмококка статистически значимо больше, чем при ее разделении на два приема (каждые 12 часов). В связи с этим у пациентов с ВП, особенно тяжелой, целесообразно разделять суточную дозу амоксициллина и ингибиторозащищенных аминопенициллинов на три приема [3].

При наличии признаков ВП микоплазменной или хламидийной этиологии, а также у пациентов с установленной аллергией на β-лактамы целесообразно назначение макролидов. Во втором случае в отношении *S. pneumoniae* более активны 16-членные макролиды (джозамицин, мидекамицин, спирамицин). При отсутствии ответа на стартовую эмпирическую терапию (в особенности у детей старше 5 лет) рекомендуется добавить к β-лактамному антибиотику макролидный [1, 10, 13].

Госпитализированным детям с сопутствующими заболеваниями или получавшим АБТ в предшествующие 3 месяца назначают ингибиторозащищенные аминопенициллины или цефуроксим парентерально в сочетании с макролидом. У пациентов с тяжелой ВП, переведенных в отделение реанимации и интенсивной терапии, применяют цефалоспорины 3–4-го поколения или карбапенемы в сочетании с макролидом [1].

В случае парентерального назначения АБП рекомендуется ступенчатая терапия — двухэтапное применение антибиотиков с переходом с парентерального введения на пероральный прием после улучшения состояния пациента (обычно через 2–3 дня после начала лечения). Это приводит к сокращению сроков пребывания в стационаре и уменьшению стоимости лечения при сохранении его высокой эффективности [1, 10]. Оптимальным вариантом ступенчатой терапии является последовательное использование двух лекарственных форм (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же антибиотика. Возможно проведение АБТ препаратами, близкими по антимикробным свойствам [1].

Оценка эффективности АБТ проводится через 48 часов после ее начала. В случае недостаточности или отсутствия эффекта от лечения АБП заменяют или добавляют второй препарат [1]. Длительность АБТ определяется тяжестью и длительностью болезни, наличием осложнений, а также наличием или отсутствием фоновых заболеваний. При ВП, вызванной типичными бактериями, терапию обычно проводят 7–10 дней, атипичными бактериями — 10–14 дней [1, 11]. В последние годы наблюдается тенденция к сокращению сроков АБТ, даже при тяжелом варианте ВП [7, 10, 13]. Эксперты Педиатрического респираторного общества считают, что продолжительность АБТ при ВП должна составлять не менее 5 дней.

Исследования последних лет показали возможность сокращения длительности АБТ при ВП у детей в 1,5–2 раза (с 9–11 до 5–6 суток) под контролем уровня ПКТ крови. Это позволяет без снижения эффективности терапии уменьшить потребление АБП, сократить сроки госпитализации, уменьшить число нежелательных лекарственных явлений, а также способствует сдерживанию роста резистентности бактерий. Определение уровня ПКТ полезно у всех госпитализированных детей с ВП (желательно использовать приборы с функциональной чувствительностью не более 0,1 нг/мл) [3]. Современные ключевые рекомендации по проведению АБТ под контролем уровня ПКТ представлены в таблице 4.

Среди пневмоний вирусной этиологии наиболее частым и тяжелым является заболевание, вызванное вирусом гриппа. При подозрении на гриппозную пневмонию противовирусное лечение рекомендуют начинать как можно раньше [10]. К средствам прямого воздействия на вирусы гриппа относятся ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, зана-

мивир), препараты адамантанового ряда (амантадин, римантадин), а также умифеновир.

Осельтамивир избирательно ингибирует нейраминидазу вирусов гриппа А и В, тем самым ограничивая выход вирионов из инфицированной клетки и их распространение в организме. Вне клеток препарат угнетает рост вирусов, подавляет их репликацию и выделение из организма. *Занамивир* также ингибирует ферментативную активность нейраминидазы вирусов гриппа А и В, нарушая их агрегацию и выход из клеток. Он способствует уменьшению выраженности симптомов гриппа, сокращает продолжительность лихорадочного периода, снижает частоту развития осложнений. Препарат выпускается в виде аэрозоля и может применяться у детей старше 5 лет при заболеваниях, вызванных вирусами гриппа или их сочетанием с бактериальными возбудителями. В Кокрановских метаанализах, включавших большое число доказательных исследований, показана эффективность применения ингибиторов нейраминидазы у детей [14, 19].

Адамантаны имеют ограниченное применение в связи с узким спектром действия (только вирус гриппа А), быстрым формированием резистентных штаммов и часто встречающимися нежелательными явлениями [10].

Умифеновир (Арбидол) имеет широкий спектр противовирусной активности и, кроме того, оказывает иммуномодулирующее действие. В ряде клинических исследований показана его эффективность при гриппе [9]. Умифеновир может назначаться у детей старше 3 лет.

Инозин пранобекс обладает прямой противовирусной активностью в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-вирусов в сочетании с иммуностимулирующим действием. Он может быть использован при ВП, вызванной различными вирусами (в том числе вирусом гриппа) или ассоциированной с ними [20].

По показаниям у пациентов с ВП проводят оксигенотерапию, назначают антипиретики, муколитики, бронхолитики, антигистаминные препараты и пробиотики [1].

В нашем исследовании, проведенном на базе Тверской областной детской поликлиники и Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России была проведена оценка эффективности патогенетической терапии в раннем восстановительном периоде у 72 детей (в возрасте от 6 месяцев до 12 лет)

Таблица 4

Рекомендации по проведению антибактериальной терапии (АБТ) под контролем уровня прокальцитонина (ПКТ) крови

Рекомендации	Уровень ПКТ	
	< 0,25 нг/мл	≥ 0,25 нг/мл
Проведение АБТ	не назначать/завершить АБТ	назначить/продолжить АБТ
Примечания	Если АБТ не назначена или отменена, нужно определить уровень ПКТ по прошествии 6–24 часов. Необходимо рассмотреть вопрос о назначении/продолжении АБТ в случаях: <ul style="list-style-type: none"> • респираторной или гемодинамической нестабильности; • тяжелых сопутствующих заболеваний; • госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии 	Важно учитывать динамику уровня ПКТ. Рекомендуется повторять анализ каждые 48 часов. Если пиковое значение было очень высоким, целесообразно завершить АБТ при понижении уровня ПКТ на 80–90% от пикового значения. Если уровень ПКТ не снижается, следует пересмотреть терапию

с ВП, сопровождавшейся обструктивным синдромом. Все пациенты получали АБТ в соответствии с действующим стандартом, а также с момента обращения до 10–14-го дня лечения — комбинированный бронхолитик (фенотерол + ипратропия бромид) ингаляционно, а с третьего дня — муколитик амброксол. На 10–14-й день пациентов разделили на две группы: в основной группе детям был назначен препарат фенспирид (с бронхолитическим, противовоспалительным и антигистаминным эффектами) сроком на 14 дней, в контрольной фенспирид не применяли. Помимо стандартных критериев, в динамике оценивали показатели бронхофонографии, прежде всего акустический компонент работы дыхания (АКРД) в среднечастотной зоне, который является отражением степени нарушения проходимости на уровне средних бронхов.

В первые 3 дня на фоне бронхолитической терапии отмечены уменьшение клинических признаков обструкции и снижение показателя АКРД в высокочастотной зоне, что говорит об улучшении проходимости на уровне мелких бронхов. Однако АКРД в среднечастотной зоне повышался, что сопровождалось нарастанием аускультативных данных (увеличением количества сухих и влажных крупно- и среднепузырчатых хрипов). Благодаря использованию в терапии муколитика, показатель АКРД плавно снижался, что, вероятно, было связано с улучшением мукоцилиарного транспорта и отхождения мокроты. В контрольной группе после курса муколитика этот показатель продолжал плавное снижение, но длительно сохранялся выше нормальных значений. В основной группе на фоне применения фенспирида отмечали быструю нормализацию АКРД в среднечастотном диапазоне, что является признаком восстановления бронхиальной проходимости. В целом проведенное исследование продемонстрировало целесообразность назначения детям с ВП, сопровождающейся обструктивным синдромом, не только бронхолитической, но и последовательной муколитической и противовоспалительной терапии в раннем восстановительном периоде.

ПРОФИЛАКТИКА ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Основное значение в профилактике ВП имеет специфическое направление — иммунизация против пневмококковой инфекции, а также против гемофильной инфекции, коклюша, гриппа и кори.

Для профилактики пневмококковой инфекции используют полисахаридные и конъюгированные с белком вакцины (пневмококковые конъюгированные вакцины — ПКВ), соз-

дающие защиту от наиболее распространенных и опасных серотипов *S. pneumoniae*. Полисахаридная 23-валентная вакцина представляет собой смесь полисахаридов 23 серотипов пневмококка, обеспечивающих В-зависимую защиту у взрослых и детей старше 2 лет. Длительность иммунитета после прививки составляет от 3 до 5 лет. Современные ПКВ содержат полисахариды 10 или 13 серотипов пневмококка, которые обеспечивают Т-зависимую защиту, в том числе у детей раннего возраста (с 2 месяцев жизни) [1, 5].

В мире накоплен опыт массовой иммунизации детей раннего возраста 7-валентной ПКВ. По данным Кокрановского обзора, включавшего метаанализ 11 исследований в разных странах (более 113 тысяч детей до 2 лет), вакцинация ПКВ7 статистически значимо снижает частоту рентгенологически подтвержденной пневмонии [16]. Высокая эффективность ПКВ7 в предотвращении пневмонии подтверждена и в более поздних обзорах [15, 17]. В американском исследовании показано, что за 10 лет после внедрения универсальной вакцинации ПКВ7 частота госпитализации детей в возрасте до 2 лет по поводу ВП снизилась на 43% [12]. Таким образом, в результате внедрения ПКВ7 отмечалось значительное снижение бремени пневмококковой инфекции, в том числе ВП. Однако одновременно появились сообщения о распространении инфекций, вызванных серотипами пневмококка, которые не входят в состав ПКВ7 (прежде всего 19А). Для решения данной проблемы были созданы конъюгированные 10- и 13-валентные вакцины, включающие полисахариды этиологически значимых серотипов пневмококка. Новые вакцины демонстрируют высокую иммуногенность и аналогичную ПКВ7 безопасность [5].

Ключевые рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции представлены в *таблице 5*.

К группам риска для вакцинации против пневмококка относят:

- лиц с хроническими бронхолегочными заболеваниями, в том числе бронхиальной астмой, наследственными и врожденными заболеваниями легких, ХОБЛ и пр.;
- пациентов с заболеваниями системы кровообращения тяжелого течения (сердечной недостаточностью, кардиомиопатией, врожденными пороками сердца);
- больных сахарным диабетом, с прогрессирующим течением заболеваний печени и почек;
- лиц с функциональной или анатомической аспленией, ликвореей, кохлеарной имплантацией, нарушением иммунитета;

Таблица 5

Рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей [1, 5]

Состав и рекомендации	Тип и название вакцины	
	пневмококковая конъюгированная	пневмококковая полисахаридная
Состав вакцины	бактериальные полисахариды, капсулы 10 или 13 серотипов, конъюгированные с белком	бактериальные компоненты, капсулы 23 серотипов пневмококка
Путь введения	внутримышечно	
Рекомендуемые группы	дети в возрасте до 5 лет (включительно)	дети групп высокого риска с двухлетнего возраста, подростки-курильщики
Срок вакцинации	2 месяца и 4,5 месяца*	однократно с 2 лет по показаниям
Срок ревакцинации	в возрасте 15 месяцев	через 5 лет по показаниям

* При начале вакцинации с 6 месяцев до 2 лет вводят две дозы вакцины с интервалом в 2 месяца; при начале вакцинации с 2 до 5 лет вводят одну дозу вакцины.

- пациентов с онкогематологическими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией, нейтропенией;
- лиц, часто болеющих респираторными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, в том числе инфицированных туберкулезом.

Детям из групп риска рекомендовано в возрасте до 2 лет провести вакцинацию ПКВ, а после 2 лет — дополнительную вакцинацию полисахаридной вакциной (не ранее чем через 8 недель после ПКВ) [5].

Вакцинация против гриппа снижает также риск респираторных бактериальных инфекций и показана:

- организованным детям дошкольного возраста (посещающим дошкольные образовательные учреждения);
- учащимся 1–11 классов;
- учащимся средних профессиональных учреждений;
- студентам высших учебных заведений.

Проведение вакцинации против гриппа осуществляется до начала эпидемического сезона детям с возраста 6 месяцев субъединичными или инактивированными расщепленными вакцинами [20].

Вакцинные препараты для иммунопрофилактики гемофильной инфекции рекомендованы для детей первых 5 лет жизни и используются с 3 месяцев. Схема иммунизации

детей до 1 года включает трехкратное введение вакцины (в возрасте 3, 4,5 и 6 месяцев), совмещенное с введением вакцин против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита. Ревакцинирующую дозу вводят в 18 или 20 месяцев. При начале вакцинации в возрасте старше 1 года прививку делают 1–2 раза с интервалом в 1,5 месяца [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внебольничная пневмония (ВП) у детей остается распространенным и жизнеугрожающим заболеванием.

Основное значение в лечении пациентов с ВП имеет антибактериальная терапия (АБТ), определяющая прогноз заболевания. Выбор антибиотика прежде всего обуславливается предполагаемой этиологией заболевания, тяжестью состояния больного, наличием или отсутствием аллергических реакций на препараты. Большое значение для определения тактики АБТ (выбора препарата и схемы лечения) имеет динамический контроль уровня прокальцитонина крови. У отдельных категорий пациентов необходимо назначение противовирусной терапии, бронхолитических и муколитических средств.

Главную роль в профилактике ВП играет вакцинация, прежде всего против пневмококковой инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение, профилактика: научно-практическая программа. М.: Оригинал-макет, 2010. 64 с.
2. ВОЗ. Информационный бюллетень № 331, 2013. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/> (дата обращения — 16.01.2015).
3. Геппе Н. А., Малахов А. Б., Волков И. К., Козлова Л. В. и др. К вопросу о дальнейшем развитии научно-практической программы по внебольничной пневмонии у детей // Рус. мед. журн. 2014. Т. 22. № 3. С. 188–193.
4. Козлов Р. С. Пневмококки: уроки прошлого — взгляд в будущее. Смоленск: МАКМАХ, 2010. 128 с.
5. Малахов А. Б., Снегоцкая М. Н., Дронов И. А. Совершенствование программ вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний в России // Эффектив. фармакотерапия. Педиатрия. 2011. № 2. С. 7–14.
6. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при пневмонии: приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012 г. № 1213н. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144989/ (дата обращения — 16.01.2015).
7. Таточенко В. К. Клинические рекомендации. Педиатрия (пневмония у детей) / Под ред. А. А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 28 с.
8. Bilkis M. D., Gorgal N., Carbone M., Vazquez M. et al. Validation and development of a clinical prediction rule in clinically suspected community-acquired pneumonia // *Pediatr. Emerg. Care.* 2010. Vol. 26. N 6. P. 399–405.
9. Blaising J., Polyak S. J., Pécheur E. I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update // *Antiviral Res.* 2014. Vol. 107. P. 84–94.
10. Bradley J. S., Byington C. L., Shah S. S., Alverson B. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 53. N 7. P. e25–76.
11. Esposito S., Patria M. F., Tagliabue C., Longhi B. et al. CAP in children. *European Respiratory Monograph 63: Community-Acquired Pneumonia* / Ed. by J. Chalmers, M. Pletz, S. Aliberti. 2014. P. 130–139.
12. Griffin M. R., Zhu Y., Moore M. R., Whitney C. G. et al. U. S. Hospitalizations for Pneumonia after a Decade of Pneumococcal Vaccination // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. N 2. P. 155–163.
13. Harris M., Clark J., Coote N., Fletcher P. et al. *British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011* // *Thorax.* 2011. Vol. 66. Suppl. 2. P. S1–23.
14. Jefferson T., Jones M. A., Doshi P., Del Mar C. B. et al. *Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children* // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. 548 p.
15. Loo J. D., Conklin L., Fleming-Dutra K. E., Deloria Knoll M. et al. *Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on prevention of pneumonia* // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2014. Vol. 33. Suppl. 2. P. S140–151.
16. Lucero M. G., Dulalia V. E., Nillos L. T., Williams G. et al. *Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age* // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. URL: http://www.researchgate.net/publication/26887079_Pneumococcal_conjugate_vaccines_for_preventing_vaccine-type_invasive_pneumococcal_disease_and_X-ray_defined_pneumonia_in_children_less_than_two_years_of_age (дата обращения — 16.01.2015).
17. Myint T. T., Madhava H., Balmer P., Christopoulou D. et al. *The impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease: a literature review* // *Adv. Ther.* 2013. Vol. 30. N 2. P. 127–151.
18. Rohde G. G. U. *The role of viruses in CAP. European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia* / Ed. by J. Chalmers, M. Pletz, S. Aliberti. 2014. P. 74–87.
19. Wang K., Shun-Shin M., Gill P., Perera R. et al. *Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only)* // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. 70 p.
20. Warren T. K., Shurtleff A. C., Bavari S. *Advanced morpholino oligomers: a novel approach to antiviral therapy* // *Antiviral. Res.* 2012. Vol. 94. N 1. P. 80–88. ■

Библиографическая ссылка:

Геппе Н. А., Малахов А. Б., Дронов И. А., Хабибуллина Е. А. Внебольничная пневмония у детей: проблемы диагностики, лечения и профилактики // Доктор.Ру. Педиатрия. 2015. № 13 (114). С. 20–27.

Эффективность беклометазона в лечении бронхиальной астмы у детей и подростков

Н. А. Геппе, И. М. Фарбер

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель обзора: представить небулайзеры как эффективную альтернативу дозированным аэрозольным ингаляторам для доставки глюкокортикостероидов как у детей раннего возраста, так и в других возрастных группах.

Основные положения. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются основой безопасного противовоспалительного лечения у детей с бронхиальной астмой (БА) всех возрастов. Эффективным считается сочетание ИГКС с бронхолитиками. Беклометазон (Беклометазона дипропионат — БДП) через небулайзер применяют в лечении уже более 35 лет. Метаанализы показывают, что БДП, как и другие ИГКС, не влияет на рост пациента, функцию надпочечников, гипоталамо-гипофизарную систему и на метаболизм костной ткани. Регулярный длительный прием малых доз ИГКС при среднетяжелой и тяжелой БА позволяет эффективно контролировать симптомы болезни, уменьшать тяжесть заболевания, предупреждать рецидивы, улучшать функцию легких. Возможно краткосрочное использование ИГКС во время обострения БА у детей с 6 лет.

Заключение. ИГКС остаются основой лечения персистирующей астмы.

Ключевые слова: беклометазон, астма, ингаляционные кортикостероиды, небулайзеры, пациенты.

Effectiveness of Beclomethasone in Treating Asthma in Children and Adolescents

N. A. Geppé, I. M. Farber

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Objective of the Review: To describe nebulizers as an effective alternative to metered-dose aerosol inhalers as a delivery device for corticosteroids (CS) both in young children and in patients in other age groups.

Key Points: Inhaled corticosteroids (ICS) are the basis for a safe anti-inflammatory treatment of asthma in children and teenagers in all age groups. ICS have been shown to be effective in combination with bronchodilators. Nebulized beclomethasone (beclomethasone dipropionate — BDP) has been used in asthma treatment for more than 35 years. Meta-analyses have shown that BDP, like other ICS, doesn't affect the patient's growth, adrenal function, hypothalamic-pituitary axis or bone metabolism. Regular long-term use of small doses of ICS in patients with moderate-to-severe or severe asthma effectively controls its symptoms, reduces its severity, prevents recurrences, and improves pulmonary functioning. Short-term ICS treatment can be used to treat asthma exacerbations in children aged six or older.

Conclusion: ICS are still used as the key element of treatment schemes for persistent asthma.

Keywords: beclomethasone, asthma, inhaled corticosteroids, nebulizers, patients.

Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) является основой противовоспалительного лечения у детей с бронхиальной астмой (БА). Благодаря новым технологиям приготовления лекарственных средств, значительно повысилась эффективность распыления ИГКС. Достаточно действенным и перспективным подходом к лечению больных БА считается сочетание ИГКС с бронхолитиками [13].

Ингаляционные препараты доказали свою эффективность в лечении заболеваний как верхних, так и нижних дыхательных путей. Надлежит выделить следующие их важные преимущества:

- при достижении одинакового фармакологического эффекта ингаляционное введение позволяет использовать препарат в более низких дозах, чем при пероральном приеме;
- количество лекарства, достигающее системного кровотока, при ингаляции меньше, чем при внутреннем применении;
- в случае доставки лекарств через небулайзер (ингаляции) системная биодоступность и сопутствующие неже-

лательные явления встречаются реже, чем при других методах доставки лекарственного препарата [8, 13].

Ингаляционный путь введения эффективно применяется при БА, аллергическом рините, синусите, крупе, муковисцидозе, бронхолите и ряде других бронхолегочных заболеваний. В зависимости от конкретной болезни небулизированные препараты могут содержать бронхолитики, кортикостероиды, антибиотики, муколитики или их комбинации [2, 4]. Использование препаратов в аэрозоле предполагает применение специальных устройств, таких как небулайзеры. Более чем в 70 странах мира ИГКС одобрены, включены в отечественные и международные руководства и широко используются как у детей, так и у взрослых.

Длительное регулярное применение ИГКС является основой противовоспалительного лечения персистирующей астмы у детей раннего и старшего возраста. Регулярный прием ГКС в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия широко используется при лечении средней и тяжелой форм БА для достижения и поддержания контроля над симптомами астмы [8, 9], а также во время обострений заболевания.

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета, директор Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: geppe@mma.ru

Фарбер Ирина Михайловна — ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: imfarber@gmail.com

В лечении БА у детей применяют различные ИГКС: будесонид, беклометазон, мометазон, флутиказон, циклесонид. Все эти вещества и/или их активные метаболиты хорошо известны своей высокой тропностью к глюкокортикоидным рецепторам, выраженной противовоспалительной активностью и низкой частотой побочных эффектов [12].

Небулайзеры могут являться эффективной альтернативой дозированным аэрозольным ингаляторам (ДАИ) для доставки ГКС у детей как раннего, так и более старшего возраста [12]. Доставка ГКС через небулайзер может обладать определенными преимуществами у пациентов, которые не способны использовать ДАИ правильно или эффективно. В частности, у детей первых лет жизни доставка аэрозоля затруднена из-за их анатомических, физиологических и эмоциональных особенностей.

Эффективная доставка небулизированных ИГКС взаимосвязана с устройством системы доставки и особенностями техники ингаляции [15]. На клинический эффект распыления влияют тип ингалятора, его мощность, сочетание различных лекарственных средств (кортикостероидов и бронхолитиков).

Одним из наиболее широко применяемых ИГКС является беклометазон (Беклометазона дипропионат — БДП) — препарат с высокой местной противовоспалительной и противоаллергической активностью. Согласно современным данным [1], БДП исходно обладает слабой тропностью к ГКС-рецепторам, но под действием эстераз он превращается в активный метаболит — беклометазона-17-монопропионат (Б-17-МП), который обладает выраженным местным противовоспалительным эффектом. Механизм действия Б-17-МП обусловлен торможением продукции метаболитов арахидоновой кислоты и снижением высвобождения из тучных клеток медиаторов воспаления. Под действием беклометазона снижается количество тучных клеток в слизистой оболочке бронхов; уменьшаются отек эпителия, секреция слизи бронхиальными железами, гиперреактивность бронхов, краевое скопление нейтрофилов, воспалительный экссудат и продукция лимфокинов; тормозится миграция макрофагов; снижается интенсивность процессов инфильтрации и грануляции. Увеличение количества активных β -адренорецепторов позволяет уменьшить частоту применения бронходилататоров. Снижение гиперреактивности бронхов сочетается с улучшением мукоцилиарного транспорта и показателей функции внешнего дыхания. В клинической практике при оценке эффективности ИГКС наиболее показательным является снижение частоты обострений и госпитализаций. БДП не обладает минералокортикоидной активностью и в терапевтических дозах не имеет побочных эффектов, характерных для системных ГКС. Терапевтическое действие БДП развивается постепенно, обычно через 5–7 дней его курсового применения.

Особенность фармакокинетики препарата заключается в том, что после ингаляционного введения часть дозы, которая попадает в дыхательные пути, всасывается легкими. Часть дозы, которая ненамеренно проглатывается, в значительной степени инактивируется при первом прохождении через печень. Связывание с белками плазмы активного вещества, находящегося в системном кровотоке, составляет 87%. БДП быстро всасывается (время достижения его максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составляет 0,3 часа), в сравнении с ним Б-17-МП всасывается медленнее (T_{max} составляет 1 час). БДП и Б-17-МП имеют высокий плазменный клиренс (150 и 120 л/ч соответственно). Период их полувыведения — 0,5 и 2,7 часа соответственно [1].

Небулизированный БДП применяют в лечении БА уже более 40 лет [3]. Начиная с 1970 г., когда стали использовать БДП, а затем и другие ИГКС, терапия персистирующей астмы стала значительно эффективнее [5].

БДП рекомендован для лечения БА у детей старше 6 лет и взрослых. Для небулайзерной терапии препарат выпускают в виде суспензии, содержащей 400 мкг БДП в 1 мл (Кленил УДВ). Доза БДП зависит от возраста пациента и тяжести заболевания. Начальную дозу подбирают с учетом степени тяжести заболевания, далее в зависимости от индивидуального ответа пациента ее увеличивают до появления клинического эффекта или снижают до минимальной эффективной дозы. Для детей от 6 до 12 лет рекомендуемая доза составляет 400 мкг (0,5 ампулы на одну ингаляцию через небулайзер) 1–2 раза в сутки [1]; для взрослых — 800 мкг (1 ампула на одну ингаляцию через небулайзер) 1–2 раза в сутки.

Доставка аэрозоля к легким через рот (через мундштук) более эффективна, чем через нос (через маску), что связано с относительно высокой скоростью и турбулентностью потока при первом способе [11]. В результате достигаемая в легких фракция аэрозоля у детей младшего возраста ниже, чем у детей более старшего возраста, подростков и взрослых [15].

Распространенной проблемой доставки аэрозоля в педиатрической практике является плач, который возникает у 38% детей, особенно когда ингаляционную терапию проводят в период их бодрствования. Плачущие или кричащие дети имеют атипичный характер дыхания с частыми, быстрыми и короткими инспираторными вдохами, ведущими к большему сдавливанию в горле и частому глотанию. Для решения этой проблемы рекомендуется проводить ингаляции детям, находящимся в спокойном состоянии, во время сна, что увеличивает депонирование лекарства [7].

Обзор клинической эффективности небулизированного БДП хорошо представлен G. Nicolini и соавт. на основе данных, полученных при лечении 1250 пациентов (394 взрослых и 856 детей старше 6 лет). Многоцентровые и двойные слепые исследования показали, что применение небулизированного беклометазона эффективнее, чем использование БДП через ДАИ, в соотношении 2 : 1. Контролируемые исследования с участием 497 детей в возрасте от 6 до 16 лет с легкой и среднетяжелой БА показали сходную клиническую эффективность ингаляций через небулайзер БДП, флутиказона пропионата и будесонида. Побочные эффекты терапии наблюдали редко [12].

Метаанализы показывают, что БДП, как и другие ИГКС, не влияет на рост пациента, функцию надпочечников, а также на гипоталамо-гипофизарную систему, метаболизм костной ткани [12].

Общепризнано, что длительный регулярный прием малых доз ИГКС при среднетяжелой и тяжелой БА позволяет эффективно контролировать симптомы болезни, уменьшать тяжесть заболевания, предупреждать рецидивы и улучшать функцию легких у пациентов [2, 4].

Представляет интерес исследование краткосрочного (в течение недели) применения малых и средних доз ИГКС у 166 детей дошкольного возраста с обострением БА. Лечение проводилось в параллельных группах: в первой группе дети получали БДП через небулайзер 2 раза в день по 400 мкг в сочетании с сальбутамолом при необходимости в дозе 2,5 мг; во второй группе — плацебо через небулайзер дважды в день в сочетании с сальбутамолом при необхо-

димости в дозе 2,5 мг [14]. Доля бессимптомных дней была значительно больше в группе детей, получавших бекламетазон (54,7%), чем в группе плацебо (40,5%, $p = 0,012$), причем процент бессимптомных дней у детей, получавших бекламетазон, был значительно выше уже через 2 дня (на 7,4%) и разница достигла статистической значимости через 6 дней (12,3%, $p = 0,035$). Необходимость в использовании сальбутамола у детей первой группы оказалась значительно ниже, чем у пациентов, принимавших плацебо (26 и 34% соответственно). Авторы делают вывод, что неделя лечения небулизированным БДП и сальбутамолом по необходимости является эффективным методом снижения клинических симптомов (уменьшения приступов кашля, сокращения частоты появления хрипов в легких). Результаты исследования позволяют клинически обосновать целесообразность краткосрочного использования ИГКС во время обострения БА (при наличии симптомов бронхолегочной обструкции) у детей 6 лет и старше.

Большое значение имеют исследования эффективности сочетанного применения различных препаратов в одной ингаляции у пациентов детского и подросткового возраста. Уменьшение количества ингаляций особенно важно в педиатрической практике для повышения комплаенса пациентов. В литературе есть данные по изучению влияния смешивания будесонида или БДП с сальбутамолом и ипратропия бромидом на мощность выработки аэрозоля и струи на выходе, а также на размеры частиц аэрозолей [10]. Первая смесь

состояла из беклометазона в сочетании с сальбутамолом и ипратропия бромидом, вторая — из будесонида в сочетании с сальбутамолом и ипратропия бромидом. Используя один и тот же объем заполнения в небулайзерах, оценивали выход аэрозоля. Выработку аэрозоля исследовали с помощью сбора аэрозоля с фильтра аппарата, определения остаточного раствора в емкости и скорости доставки препарата. В результате было показано, что такие комбинации препаратов существенно не снижают мощность выработки аэрозоля. Наибольшую же эффективность отмечали при несмешиваемом распылении небулизированного будесонида и БДП: при моноаэрозольном распылении вдыхаемая масса кортикостероидов варьировала от 10 до 24% от номинальной дозы, при смешивании — от 10 до 17% [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) остаются основой лечения персистирующей астмы у детей и подростков. Важно отметить, что использование небулайзеров является удобным способом доставки ИГКС и пациенты зачастую лучше справляются с аэрозольной терапией, нежели с введением препаратов посредством дозирующего ингалятора под давлением.

Использование беклометазона дипропионата через небулайзер демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость у детей и подростков с бронхиальной астмой [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков И. К. Применение ингаляционного глюкокортикостероида беклометазона дипропионата (Кленил УДВ) в базисной терапии бронхиальной астмы у детей // *Практ. пульмонология*. 2012. Т. 44. № 1. С. 30–33.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». М., 2012.
3. Amirav I., Newhouse M. T. Aerosol therapy in infants and toddlers: past, present and future // *Expert Rev. Respir. Med.* 2008. Vol. 2. N 5. P. 597–605.
4. Barnes N. C. The properties of inhaled corticosteroids: similarities and differences // *Prim. Care Respir. J.* 2007. Vol. 16. N 3. P. 149–154.
5. Bisgaard H., Szeftler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children // *Pediatr. Pulmonol.* 2007. Vol. 42. N 8. P. 723–728.
6. Campusano L., Pastenes M., Fontecilla C., Escalona J. et al. Response to budesonide among atopic and non-atopic infants/preschoolers with recurrent wheezing // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2010. Vol. 38. N 1. P. 31–36.
7. Esposito-Festen J., Ijsselstijn H., Hop W., van Vliet F. et al. Aerosol therapy by pressured metered-dose inhaler-spacer in sleeping young children: to do or not to do? // *Chest*. 2006. Vol. 130. N 2. P. 487–492.
8. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (GINA). Updated, 2014.

9. Greenberger P. A., Patterson R. Beclomethasone dipropionate for severe asthma during pregnancy // *Ann. Intern. Med.* 1983. Vol. 98. N 4. P. 478–480.
10. Melani A. S. Effects on aerosol performance of mixing of either budesonide or beclomethasone dipropionate with albuterol and ipratropium bromide // *Respir. Care*. 2011. Vol. 56. N 3. P. 319–326.
11. Melani A. S. Nebulized corticosteroids in asthma and COPD. An Italian appraisal // *Respir. Care*. 2012. Vol. 57. N 7. P. 1161–1174.
12. Nicolini G., Cremonesi G., Melani A. S. Inhaled corticosteroid therapy with nebulized beclomethasone dipropionate // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 23. N 3. P. 145–155.
13. Papadopoulos N. G., Arakawa H., Carlsen K. H., Custovic A. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma // *Allergy*. 2012. Vol. 67. N 8. P. 976–997.
14. Papi A., Nicolini G., Boner A. L., Baraldi E. et al. Short term efficacy of nebulized beclomethasone in mild-to-moderate wheezing episodes in pre-school children // *Ital. J. Pediatr.* 2011. URL: <http://www.ijponline.net/content/37/1/39> (дата обращения — 25.12.2014).
15. Smaldone G. C., Berg E., Nikander K. Variation in pediatric aerosol delivery: importance of facemask // *J. Aerosol. Med.* 2005. Vol. 18. N 3. P. 354–363. ■

Библиографическая ссылка:

Геппе Н. А., Фарбер И. М. Эффективность беклометазона в лечении бронхиальной астмы у детей и подростков // *Доктор.Ру. Педиатрия*. 2015. № 13 (114). С. 28–30.

Место антигистаминных препаратов первого поколения в клинической педиатрической практике

Н. А. Геппе, И. В. Озерская, А. Р. Денисова, Е. В. Фролкова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель обзора: показать актуальность применения антигистаминных препаратов I поколения и их место в современной клинической педиатрической практике.

Основные положения. Эффекты антигистаминных препаратов I поколения обусловлены высокой липофильностью и способностью блокировать рецепторы разных типов. Кроме того, что данные препараты могут блокировать H_1 -рецепторы и устранять эффекты гистамина, они обладают антихолинергическим действием, центральной холинолитической активностью, местноанестезирующим действием, блокируют мускариновые и серотониновые рецепторы. Эти лекарственные средства используются преимущественно для купирования острых аллергических реакций в ситуациях, когда преобладают реакции ранней фазы аллергического воспаления.

Заключение. Антигистаминные препараты I поколения не утратили актуальности. При выборе антигистаминного препарата надо учитывать его характеристики, клиническую ситуацию, индивидуальную чувствительность пациента.

Ключевые слова: антигистаминные препараты, хлоропирамин, дети, аллергические заболевания.

First-Generation Antihistamines in Clinical Pediatric Practice

N. A. Geppe, I. V. Ozyorskaya, A. R. Denisova, E. V. Frolkova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Objective of the Review: To show the relevance of first-generation antihistamines and to describe their use in current clinical pediatric practice.

Key Points: The effects of first-generation antihistamines are explained by their high lipophilicity and their ability to block various receptors. These medications can block H_1 -receptors and counteract the effects of histamine. In addition to this, they have anticholinergic effects, central anticholinergic activity, local anesthetic properties and also block muscarinic and serotonin receptors. These medications are mainly used to treat acute allergic reactions, when the response is predominantly manifested as early-phase allergic-inflammation reactions.

Conclusion: First-generation antihistamines are still being used effectively. The choice of any antihistamine should take into account the drug's properties, the specific clinical features, and the patient's individual sensitivity.

Keywords: antihistamines, chloropyramine, children, allergic diseases.

Последние несколько десятилетий наблюдается все более широкое распространение аллергических заболеваний, а также нарастание их тяжести во всех возрастных группах населения во всем мире. Аллергические заболевания у детей занимают одно из первых мест по распространенности, они снижают качество жизни не только ребенка, но и всей семьи.

К числу основных медиаторов аллергических реакций относится гистамин, высвобождающийся из тучных клеток. Именно поэтому блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов являются патогенетическим средством при лечении аллергических заболеваний. Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов введены в клиническую практику в конце 40-х годов XX века. Они были названы антигистаминными препаратами, так как ослабляют реакции органов и тканей на гистамин: уменьшают спазм гладких мышц, проницаемость капилляров, развитие отека, гиперемии и зуда.

Выделяют антигистаминные препараты I поколения и позднее синтезированные антигистаминные препараты II поколения. Кроме того, среди антигистаминных препаратов II поколения выделяют подгруппу активных метаболитов (табл.).

Антигистаминные препараты I поколения являются обратимыми конкурентными антагонистами H_1 -гистаминовых рецепторов. Действие этих препаратов наступает быстро, но длится недолго, поэтому их необходимо принимать 3–4 ра-

Таблица

Антигистаминные препараты I и II поколений

I поколение	II поколение	
	метаболизируемые препараты	активные метаболиты
Азеластин	Астемизол	Дезлоратадин
Диметинден	Аквивастин	Левосетиризин
Дифенгидрамин	Лоратадин	Фексофенадин
Клемастин	Рупатадин	Цетиризин
Мекгидролин	Терфенадин	
Прометазин	Эбастин	
Сехифенадин		
Хифенадин		
Хлоропирамин		
Ципрогептадин		

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: geppe@mma.ru

Денисова Анита Робертовна — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: Anita_D@mail.ru

Озерская Ирина Владимировна — аспирант кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Фролкова Елена Васильевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: fevdoc@mail.ru

за в сутки. При длительном использовании происходит снижение терапевтической эффективности (феномен тахифилаксии), что требует смены препарата каждые 7–10 дней. Антигистаминные препараты I поколения обладают антихолинергическим действием: способны снижать экзокринную секрецию, повышать вязкость секретов. Являясь липофильными молекулами, легко проникают через гематоэнцефалический барьер и блокируют H_1 -гистаминовые рецепторы головного мозга, а также центральные серотониновые и M-холинорецепторы и оказывают седативное действие.

Антигистаминные препараты II поколения селективно воздействуют на H_1 -гистаминовые рецепторы, практически не оказывая влияния на серотониновые и M-холинорецепторы. Они не проникают через гематоэнцефалический барьер, седативное действие их выражено в меньшей степени, эффективность не снижается при длительном применении. Многие антигистаминные препараты II поколения неконкурентно связываются с H_1 -гистаминовыми рецепторами, а образовавшийся лиганд-рецепторный комплекс характеризуется сравнительно медленной диссоциацией. Благодаря этому продолжительность терапевтического действия составляет до 24 часов, что позволяет назначать данные препараты 1 раз в сутки [1].

На фоне применения антигистаминных препаратов I поколения возможны следующие побочные эффекты: сонливость, головокружение, нарушение координации, снижение способности концентрировать внимание, повышение или снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, сухость во рту, снижение АД, тахикардия, аритмия. У детей могут наблюдаться парадоксальные реакции в виде перевозбуждения. Эти препараты способны потенцировать действие седативных и снотворных средств, наркотических и ненаркотических анальгетиков, ингибиторов моноаминоксидазы. При длительном применении они могут снижать эффективность стероидов, антикоагулянтов, фенилбутазона и других лекарственных средств, подвергающихся метаболизму в печени. Однако в целом антигистаминные препараты I поколения достаточно безопасны, серьезные побочные эффекты наблюдаются редко, большинство этих препаратов относится к безрецептурным средствам.

При приеме антигистаминных препаратов II поколения возможны головная боль, сонливость, утомляемость, сухость во рту, гипер- или гипотензия; может отмечаться кардиотоксический эффект, обусловленный блокадой калиевых каналов кардиомиоцитов и проявляющийся удлинением интервала QT на ЭКГ. Некоторые активные метаболиты удлинения интервала QT на ЭКГ не вызывают.

Учитывая приведенные выше свойства антигистаминных препаратов I и II поколения, для длительной терапии аллергических заболеваний (например, сезонного и круглогодичного аллергического ринита) более оправданно применение препаратов II поколения, такой подход общепризнан. Однако и антигистаминные препараты I поколения сохраняют свое значение, особенно для терапии острых состояний. В настоящее время они используются преимущественно для купирования острых аллергических реакций в ситуациях, когда преобладают реакции ранней фазы аллергического ответа. Препараты I поколения доступны в виде лекарственных форм для парентерального введения, что делает их незаменимыми в экстренных клинических ситуациях, когда необходим быстрый терапевтический результат. Наличие седативного эффекта у антигистаминных препаратов I поколения в некоторых случаях позволяет оказывать

дополнительное терапевтическое воздействие, например при сильном зуде, нарушении сна и чувстве тревоги.

Следует иметь в виду, что Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (англ. Food and Drug Administration) не рекомендует применение любых антигистаминных препаратов у детей до 6 месяцев. Детям младше 5 лет предпочтительнее назначать антигистаминные препараты II поколения. В отличие от препаратов I поколения, препараты II поколения имеют доказанную в рандомизированных клинических исследованиях безопасность длительного (до 18 месяцев) использования у детей раннего возраста [1, 11, 13].

Одним из наиболее широко применяемых антигистаминных средств I поколения является хлоропирамин (Супрастин®). Это средство представлено в двух формах: таблетированной (содержит 25 мг хлоропирамина) и инъекционной (2%-й раствор хлоропирамина в ампулах по 1,0 мл) — и зарегистрировано для применения у детей с 1 месяца жизни.

Хлоропирамин быстро и полностью всасывается из ЖКТ, его терапевтический эффект развивается в течение 15–30 минут после приема. Концентрация в крови достигает своего максимума в течение первого часа и сохраняется на терапевтическом уровне в течение 3–6 часов. Препарат распределяется в разных органах, включая ЦНС. Метаболизм происходит в печени, выделение осуществляется преимущественно через почки. У детей препарат может выделяться быстрее, чем у взрослых.

Хлоропирамин показан к применению при аллергических заболеваниях (крапивница, сывороточная болезнь, ангионевротический отек, поллиноз и др.), при анафилактическом шоке (в качестве дополнительного средства), для профилактики и лечения аллергических и псевдоаллергических реакций (например, реакций, развившихся в ответ на введение лекарственных или диагностических препаратов, при укусах насекомых), при лечении алергодерматозов (атопический дерматит, контактный дерматит, острая и хроническая экзема, зудящие дерматозы). Хлоропирамин предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций. Оказывает седативное и выраженное противозудное действие. Обладает периферической антихолинергической активностью, умеренными спазмолитическими свойствами.

ОСТРЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ (КРАПИВНИЦА, ОТЕК КВИНКЕ, АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК)

При острых аллергических реакциях хлоропирамин является лекарственным средством выбора благодаря наличию инъекционной формы. При анафилактическом шоке применение хлоропирамина (Супрастина) возможно только после введения адреналина и под контролем уровня АД [7].

Антигистаминные препараты являются патогенетически обоснованной группой лекарственных средств, которые рекомендованы для лечения больных крапивницей и с ангиоотеком. При острой крапивнице широкое распространение получили антигистаминные препараты I поколения, которые эффективны в контроле зуда, уменьшении количества, размера и длительности уртикарий. При тяжелом течении (значительная площадь поражения, наличие ангиотека) антигистаминные препараты I поколения назначают парентерально на 5–7 дней. При среднетяжелом течении — на 2–3 дня. Далее в поддерживающей терапии ведущая роль отводится антигистаминным препаратам II поколения [2, 8].

ЗУДЯЩИЕ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗЫ (АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ЭКЗЕМА, ХРОНИЧЕСКАЯ РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ КРАПИВНИЦА И ДРУГИЕ)

Выраженный кожный зуд, характерный для данных заболеваний, существенно снижает качество жизни и часто приводит к бессоннице и развитию невротических расстройств. Седативный эффект антигистаминных препаратов I поколения позволяет оказывать дополнительное терапевтическое воздействие при лечении этой группы пациентов [4, 5]. В таких случаях нередко сочетают антигистаминные препараты I и II поколения [7].

Некоторые аллергологи придерживаются мнения, что антихолинергический эффект, присутствующий у антигистаминных препаратов I поколения, дает возможность блокировать позднюю фазу анафилактической реакции, уменьшая зуд и кожные высыпания. В поздней фазе анафилактической реакции происходит высвобождение ацетилхолина и субстанции P из пресинаптических нервных окончаний, что может поддерживать реакцию аллергического воспаления на уровне холинергической реакции [4, 7, 9].

При холинергической крапивнице отмечается увеличение количества холинорецепторов в коже. При холинергической и неуточненной крапивнице хлоропирамин (Супрастин) более предпочтителен, чем антигистаминные препараты II поколения [7].

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

В соответствии с рекомендациями Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (англ. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology), антигистаминные препараты I поколения не являются препаратами выбора у больных бронхиальной астмой, тем не менее они не противопоказаны пациентам с бронхиальной астмой и сопутствующими аллергическими заболеваниями. Более того, обладая бронхолитическими свойствами за счет холинолитического действия, эти препараты могут оказать положительное влияние на течение основного заболевания [7].

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Благодаря холинолитическому действию, хлоропирамин (Супрастин) может угнетать парасимпатическую стимуляцию секреции назальных желез и вазодилатацию. Хлоропирамин связывается с гистаминовыми рецепторами и холинорецепторами продолговатого мозга и гипоталамуса и воздействует на центр чихания. Он способен уменьшать отек слизистой оболочки и заложенность носа, ринорею, зуд и чихание при остром рините [6, 7, 9]. Антигистаминные препараты I поколения обладают потенцирующим эффектом в отношении анальгетиков и антипиретиков, что позволяет уменьшить дозы этих лекарственных средств [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьева Н. Г., Гамова И. В., Удовиченко Е. Н., Перфилова И. А. Левоцетиризин: современные аспекты применения при аллергических заболеваниях с точки зрения доказательной медицины // *Лечащий врач*. 2010. Т. 5. № 5. С. 62–70.
2. Васильева А. А., Хакимова Р. Ф. Острая крапивница и ангиоотек в практике семейного врача // *Вестн. соврем. клин. медицины*. 2011. Т. 4. № 4. С. 54–59.
3. Геппе Н. А., Снегоцкая М. Н., Колосова Н. Г., Кондюрина Е. Г. и др. Симптоматическое применение антигистаминных препаратов при острых респираторных заболеваниях у детей // *Педиатрия*. 2009. Т. 87. № 3. С. 86–89.
4. Горячкина М. В., Белоусова Т. А. Хлоропирамин: клинические аспекты применения // *РМЖ. PolyКлиника. Аллергология/Дерматология*. 2014. № 24. С. 1785–1789.

На базе Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова проведено исследование эффективности хлоропирамина в комплексной терапии ОРЗ у детей от 6 месяцев до 6 лет [3]. В ходе его установлено, что применение комбинации препаратов (ибупрофен/парацетамол + хлоропирамин) приводит к более быстрому, выраженному и стойкому снижению температуры тела в сравнении с монотерапией ибупрофеном или парацетамолом. Положительный эффект комбинации препаратов сочетался с более редким приемом жаропонижающих препаратов в первые дни болезни. Отмечено также, что добавление хлоропирамина в комплексную терапию ОРЗ способствует более быстрому снижению выраженности катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей (уменьшению отека и ринореи и улучшению носового дыхания) [3].

По результатам метаанализа применение антигистаминных препаратов у детей старше 5 лет и взрослых с простудными заболеваниями оказалось эффективным как в отношении выздоровления, так и в отношении купирования назальной симптоматики, однако для детей младше 5 лет таких данных получено не было [6, 10, 12].

Несмотря на вышеприведенные данные, следует помнить о том, что антигистаминные препараты I поколения могут вызывать сухость слизистых оболочек, способствуя сгущению секрета дыхательных путей и присоединению вторичной инфекции при ОРЗ. Поэтому целесообразность применения препаратов данной группы для коррекции катаральных симптомов остается спорной.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛОР-ОРГАНОВ

При остром среднем отите хлоропирамин уменьшает отечность слизистой оболочки барабанной полости и слуховой трубы. Благодаря холинолитическому эффекту, он улучшает аэрацию барабанной полости у взрослых, восстанавливая функцию слуховой трубы.

При синуситах хлоропирамин улучшает дренажную функцию естественных соустьев, уменьшая отек слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (за счет холинолитического механизма действия), и снижает выраженность воспаления (за счет антигистаминного механизма действия) [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, антигистаминные препараты I поколения не утратили своей актуальности. В частности, классический представитель этой группы хлоропирамин (Супрастин) широко применяется в различных областях медицины. При выборе антигистаминного препарата необходимо учитывать конкретную клиническую ситуацию, характеристики препарата, а также индивидуальную чувствительность пациента.

5. Колхир П. В., Кочергин Н. Г., Косоухова О. А. Антигистаминные препараты в лечении хронической крапивницы: обзор литературы // *Лечащий врач*. 2014. № 4. С. 25–32.
6. Кондюрина Е. Г., Ёлкина Т. Н., Грибанова О. А., Татаренко Ю. А. Антигистаминные препараты первого поколения в педиатрической практике // *РМЖ. Мать и дитя. Педиатрия*. 2011. № 22. С. 1357–1360.
7. Морозова С. В., Лусс Л. В. Хлоропирамин: современные аспекты применения // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2007. Т. 6. № 1. С. 137–139.
8. Пампура А. Н., Соловей Т. Н. Современные подходы к диагностике и терапии крапивниц у детей // *РМЖ. Дерматология. Косметология и пластическая хирургия*. 2008. № 23. С. 1534–1540.
9. Ревякина В. А. Антигистаминные препараты в практике поликлинического врача // *Лечащий врач*. 2011. № 4. С. 13–15.

10. Allan G. M., Arroll B. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence // *CMAJ*. 2014. Vol. 186. N 3. P. 190–199.
11. Diepgen T. L. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months // *Pediatr. Allergy Immunol*. 2002. Vol. 13. N 4. P. 278–286.

12. Picon P. D., Costa M. B., da Veiga Picon R., Fendt L. C. et al. Symptomatic treatment of the common cold with a fixed-dose combination of paracetamol, chlorphenamine and phenylephrine: a randomized, placebo-controlled trial // *BMC Infect. Dis*. 2013. N 13. P. 556.
13. Simons F. E., Simons K. J. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2011. Vol. 128. N 6. P. 1139–1150. ■

Библиографическая ссылка:

Геппе Н. А., Озерская И. В., Денисова А. Р., Фролкова Е. В. Место антигистаминных препаратов первого поколения в клинической педиатрической практике // *Доктор.Ру. Педиатрия*. 2015. № 13 (114). С. 31–35.

Фармакоэпидемиологическое исследование терапии аллергического ринита у детей врачами-аллергологами

Н. В. Шахова, Ю. Ф. Лобанов, В. В. Гордеев, Т. С. Ардатова

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Цель исследования: изучить клиническую характеристику аллергического ринита (АР) у детей и подходы к его терапии среди аллергологов Алтайского края.

Дизайн исследования: эпидемиологическое, обсервационное, мультицентровое.

Материалы и методы. Аллергологи 11 лечебных учреждений Алтайского края фиксировали сведения о пациентах, которым был впервые поставлен диагноз АР, в специально разработанной анкете, отражавшей клинико-демографическую характеристику больных и лечебную тактику врача.

Результаты. Из 189 детей с АР у 144 (76,2%) отмечено среднетяжелое и тяжелое течение болезни; 137 детей (72,5%) были с сопутствующими аллергическими заболеваниями, из них 72 пациента (52,6%) — с бронхиальной астмой. Среди обследованных 52% детей были полисенситизированы, в 55,6% случаев выявляли сенсibilизацию к клещам домашней пыли.

Наиболее часто детям назначали антигистаминные препараты II поколения и назальные глюкокортикостероиды. У 92,1% пациентов отсутствовали рекомендации ступенчатого подхода к терапии АР. Лишь около половины больных, которым была показана аллергенспецифическая иммунотерапия, получили рекомендации по ее проведению.

Заключение. В реальной клинической практике аллергологи не всегда следуют существующим международным и национальным рекомендациям по ведению пациентов с АР.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, дети, аллергический ринит.

Treatment Provided to Children with Allergic Rhinitis by Allergists: Pharmacoepidemiology Research

N. V. Shakhova, U. F. Lobanov, V. V. Gordeev, T. S. Ardatova

Altai State Medical University, Barnaul

Study Objective: To investigate the clinical characteristics of allergic rhinitis (AR) in children and to examine approaches used by allergists in the Altai Region to treat this condition.

Study Design: This was an epidemiologic observational multicenter study.

Materials and Methods: In 11 medical facilities of the Altai Region, allergists collected information about patients who had been initially diagnosed with AR and recorded it in a specially designed questionnaire. This information included patients' clinical and demographic data and treatment strategies chosen by doctors.

Study Results: Out of 189 patients with AR, 144 subjects (76.2%) had moderate-to-severe or severe AR, and 137 subjects (72.5%) had concomitant allergic diseases, of which 72 patients (52.6%) were diagnosed with asthma. Fifty-two percent of children were polysensitized, and 56% of them were sensitized to house dust mites. Second-generation antihistamines and intranasal corticosteroids were the most popular medications prescribed. Overall, 92.1% of patients did not receive any recommendation from their doctors regarding a stepwise approach to AR treatment. Only about half of patients who needed allergen-specific immunotherapy actually received relevant doctor's recommendations.

Conclusion: In their real-life clinical practice, allergists do not always follow the existing national guidelines on the treatment of allergic rhinitis.

Keywords: pharmacoepidemiology, children, allergic rhinitis (AR).

Результаты третьего этапа международного исследования астмы и аллергии у детей ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), в котором приняли

участие 236 центров из 98 стран, включая Россию, свидетельствуют о высокой распространенности симптомов аллергического ринита (АР) у детей. В среднем АР болеют 8,5% детей

Ардатова Татьяна Сергеевна — ассистент кафедры педиатрии № 2 ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40. E-mail: ardatova_agmu@mail.ru (Окончание на с. 36.)

в возрасте 6–7 лет и 14,6% в возрасте 13–14 лет [5]. Согласно данному исследованию, самая высокая распространенность АР среди детей 6–7 лет установлена на Тайване (21,8%), самая низкая — в Грузии (2,8%). В возрастной группе 13–14 лет самая высокая частота АР отмечена в Республике Парагвай (45,1%), самая низкая — в Латвии (4,5%). В России распространенность симптомов АР среди детей 6–7 лет составляет 4,7%, в возрасте 13–14 лет — 11,7%. Высокая частота, негативное влияние на качество жизни и значительное экономическое бремя позволяют рассматривать АР как социально значимое респираторное заболевание [3, 9, 11, 16].

В настоящее время приняты международные и национальные согласительные документы, в которых освещаются вопросы диагностики и лечения АР. Так, в 2001 г. экспертами рабочей группы ВОЗ принята программа Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), а в 2008 и в 2010 гг. опубликованы ее обновленные издания — ARIA update 2008 и ARIA guidelines: 2010 Revision [7, 8]. В 2013 г. Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии принят позиционный документ Paediatric rhinitis [15]. В России в 2004 г. опубликована научно-практическая программа «Аллергический ринит у детей», в 2009 г. — национальное руководство «Аллергология и иммунология» и клинические рекомендации для педиатров «Аллергология и иммунология». Однако в реальной клинической практике врачи не всегда следуют существующим рекомендациям, построенным в соответствии со стандартами доказательной медицины, и имеют свои предпочтения при назначении противоаллергических лекарственных средств [4, 10, 12, 14].

Так, по данным многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования «Антиаллергические средства в педиатрической практике» («АСПЕКТ-2001»), в котором приняли участие 14 регионов России, имеют место широкое использование оральных H_1 -блокаторов гистаминовых рецепторов I поколения, низкая частота назначения назальных ГКС, а также ступенчатого подхода к терапии АР [2]. Подобные результаты были получены и в 2009 г. при проведении фармакоэпидемиологического исследования АР у детей г. Волгограда [1]. В многоцентровом исследовании, проведенном в Испании в 2011 г., у 52% пациентов с АР было установлено плохо контролируемое течение заболевания на фоне фармакотерапии и менее 50% пациентов из тех, кому была показана аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) согласно рекомендациям ARIA, получали ее [17].

Поскольку в Алтайском крае ранее не проводили фармакоэпидемиологического исследования АР у детей, нами была выполнена настоящая работа.

Цель исследования: изучить клиническую характеристику АР у детей и подходы к терапии АР среди аллергологов Алтайского края.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эпидемиологическом, обсервационном, мультицентровом исследовании приняли участие аллергологи, работающие в лечебно-профилактических учреждениях Алтайского

края и имеющие постоянную практику лечения детей с АР (9 лечебных учреждений г. Барнаула, 1 лечебное учреждение г. Рубцовска и 1 лечебное учреждение г. Горно-Алтайска). Аллергологам, согласившимся принять участие в исследовании, предложили фиксировать сведения о пациентах с впервые установленным диагнозом АР в специально разработанной медицинской карте.

Протокол исследования и другие материалы были одобрены независимым этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета Минздрава России. Письменное информированное согласие на участие детей в обследовании дали все родители.

Учитывали следующие *критерии включения* пациентов в исследование: установленный диагноз АР, возраст 5 лет и старше, положительные кожные пробы с аллергенами (бытовая, эпидермальная, пыльцевая группы), уровень специфических IgE II класса и выше.

Критериями исключения из исследования являлись возраст до 5 лет, отрицательные кожные пробы, уровень специфических IgE ниже II класса.

Сенсибилизация к аллергенам была подтверждена позитивными кожными прик-тестами с экстрактами аллергенов бытовой, эпидермальной, пыльцевой групп (НПО «Аллерген», г. Ставрополь) и/или путем определения уровня специфических IgE в сыворотке крови иммуноферментным методом с применением тест-системы RADIM (ALLERgen System For specific IgE, Италия).

Медицинская карта содержала следующие пункты:

- 1) демографическая характеристика: возраст, пол, место жительства;
- 2) клиническая характеристика: длительность заболевания, тяжесть и характер течения АР (интермиттирующее течение: проявление симптомов реже 4 дней в неделю или реже 4 недель в году; персистирующее течение: проявление симптомов 4 дня в неделю и чаще или 4 недели в году и чаще) согласно классификации ARIA, 2008; сопутствующие аллергические заболевания (степень тяжести бронхиальной астмы (БА) определяли согласно классификации GINA (Global Initiative for Asthma), 2011;
- 3) назначенная терапия: элиминационные мероприятия, симптоматическая фармакотерапия, АСИТ.

Статистическую обработку данных проводили общепринятыми методами вариационной статистики с использованием пакета статистических программ StatSoft STATISTICA v. 6.1 (StatSoft Inc., США). Результаты представляли в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — стандартная ошибка среднего значения. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего была заполнена 201 медицинская карта. Из них 12 (5,9%) карт исключили из исследования в связи с тем, что пациенты не соответствовали критериям включения.

Гордеев Виктор Витальевич — д. м. н., профессор кафедры педиатрии № 2 ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40. E-mail: gordeev-victor@yandex.ru

Лобанов Юрий Федорович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2, проректор по научной работе и инновационному развитию ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40. E-mail: lif@list.ru

Шахова Наталья Викторовна — к. м. н., главный внештатный детский аллерголог Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности; доцент кафедры педиатрии № 2 ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40. E-mail: natalia.shakhova@mail.ru
(Окончание. Начало см. на с. 35.)

Характеристика пациентов

Основные демографические и клинические характеристики детей с АР представлены в *таблице 1*.

Средний возраст обследованных детей с АР составил $10,5 \pm 2,3$ года, средняя длительность заболевания — $4,3 \pm 2,5$ года. Среднетяжелое и тяжелое течение АР было диагностировано у 76,2% пациентов, персистирующее — у 75,7% (см. *табл. 1*).

У 137 детей с АР (72,5%) имелись коморбидные аллергические заболевания; из них у 99 детей (72,3%) — аллергический конъюнктивит, у 72 (52,6%) — БА. У большинства детей с БА (42 человека — 58,3%) отмечали интермиттирующее течение болезни.

Аллергологическое обследование было проведено всем пациентам. У 55,6% детей выявлена сенсibilизация к клещам домашней пыли, у 38,1% — к пыльце деревьев, у 28,0% — к пыльце луговых трав, у 23,8% — к пыльце сорных трав, у 22,2% — к эпидермальным аллергенам (*табл. 2*). Среди обследованных детей с АР 48% были моносенсibilизированы и 52% — полисенсibilизированы.

Лечение

Лечебные мероприятия, назначенные аллергологами, представлены в *таблице 3*.

Элиминационные мероприятия были рекомендованы большинству больных — 151 пациенту (79,9%). Симпто-

матическую фармакотерапию проводили всем детям с АР — 189 (100%). Оральные H_1 -блокаторы рецепторов гистамина назначали 189 пациентам (100%), из них 4 детям (2,1%) были предписаны препараты I поколения, применение которых не рекомендовано в связи с их седативным и антихолинергическим побочными эффектами [6], и 185 детям (97,9%) — препараты II поколения (см. *табл. 3*). Среди оральных H_1 -блокаторов рецепторов гистамина наиболее часто назначали препараты цетиризина — 75 пациентам (39,7%) и лоратадина — 35 больным (18,5%) (*рис.*).

Назальные ГКС применялись у 165 пациентов (87,3%), хотя среднетяжелое и тяжелое течение АР было диагностировано у 76,2%. Из лекарственных средств этой группы наиболее часто назначали мометазона фуруат (103 пациентам — 62,4%) и флутиказона фуруат (47 больным — 28,5%); флутиказона пропионат предписывали 9 больным (5,5%), будесонид — 4 (2,4%), беклометазон — 2 пациентам (1,2%).

Из 189 пациентов с АР антилейкотриеновые препараты были назначены лишь 32 больным (16,9%), низкоэффективные кромоны не назначались. Ступенчатый подход к терапии АР был избран лишь у 15 больных (7,9%).

Таблица 1

Демографическая и клиническая характеристика пациентов (n = 189)

Показатели	Значения
Средний возраст, лет	$10,5 \pm 2,3$
Пол, абс. (%):	
• мальчики	78 (41,3)
• девочки	111 (58,7)
Средняя длительность заболевания, лет	$4,3 \pm 2,5$
Место жительства, абс. (%):	
• город	139 (73,5)
• село	50 (26,5)
Классификация аллергического ринита по ARIA, абс. (%):	
• интермиттирующий легкой степени тяжести	7 (3,7)
• персистирующий легкой степени тяжести	38 (20,1)
• интермиттирующий средней/тяжелой степени тяжести	39 (20,6)
• персистирующий средней/тяжелой степени тяжести	105 (55,6)
Другие аллергические заболевания (n = 137), абс. (%)	
Аллергический конъюнктивит	99 (72,3)
Бронхиальная астма	72 (52,6)
В том числе по GINA:	
• интермиттирующая	42 (58,3)
• легкая персистирующая	17 (23,6)
• среднетяжелая персистирующая	13 (18,1)
• тяжелая персистирующая	0 (0)

Примечание. ARIA — Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, GINA — Global Initiative for Asthma.

Таблица 2

Спектр сенсibilизации детей к аллергенам (n = 189)

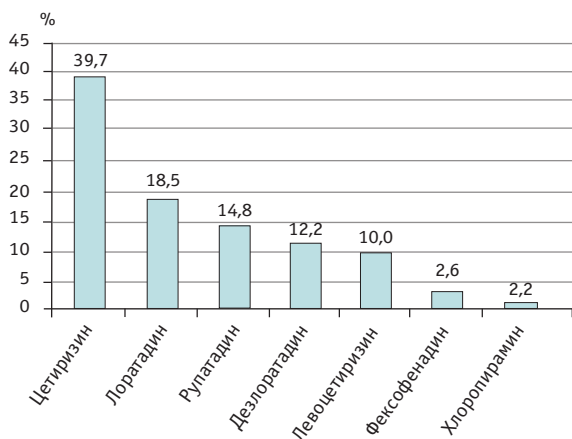
Аллергены	n (%)
Клещи домашней пыли	105 (55,6)
Пыльца деревьев	72 (38,1)
Пыльца луговых трав	53 (28,0)
Пыльца сорных трав	45 (23,8)
Эпителий и шерсть животных	42 (22,2)

Таблица 3

Лечебные мероприятия, назначенные аллергологами пациентам с аллергическим ринитом (n = 189)

Назначения	n (%)
Элиминационные мероприятия	151 (79,9)
Фармакотерапия	189 (100)
Оральные H_1 -блокаторы рецепторов гистамина	189 (100)
В том числе:	
• I поколения	4 (2,1)
• II поколения	185 (97,9)
Назальные H_1 -блокаторы рецепторов гистамина	0 (0)
Назальные глюкокортикостероиды	165 (87,3)
Антилейкотриеновые препараты	32 (16,9)
Кромоны	0 (0)
Оральные глюкокортикостероиды	0 (0)
Назальные деконгестанты	8 (4,2)
Аллергенспецифическая иммунотерапия	78 (41,3)
В том числе:	
• подкожная	51 (65,4)
• сублингвальная	27 (34,6)

Рис. Врачебные назначения H_1 -блокаторов гистаминовых рецепторов, %



Несмотря на то что большинство исследуемых детей — 144 пациента (76,2%) — имели среднетяжелое и тяжелое течение АР, чуть более половины из них — 78 пациентов (54,2%) — получили рекомендации по проведению АСИТ,


в то время как этот метод терапии позволяет индуцировать клиническую и иммунологическую толерантность к причинно-значимым аллергенам, предупредить дальнейшее прогрессирование заболевания и снизить риск развития БА [13]. Среди этих пациентов большинству детей — 51 (65,4%) ребенку — назначали подкожную АСИТ и 27 (34,6%) — сублингвальную.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам исследования, у большей части детей диагностируются среднетяжелая/тяжелая степень тяжести и персистирующее течение аллергического ринита (АР), а также коморбидные аллергические заболевания. Больше половины пациентов полисенсibilизированы, чаще всего у них отмечают сенсibilизацию к клещам домашней пыли.

Существующие терапевтические подходы аллергологов не всегда соответствуют международным и национальным рекомендациям, о чем свидетельствуют выявленные случаи назначения оральных H_1 -блокаторов рецепторов гистамина I поколения, низкая частота ступенчатого подхода к терапии АР и назначения аллергенспецифической иммунотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малюжинская Н. В., Шишимов И. Н., Развальяева А. В., Шаталин А. В. Современные аспекты фармакоэпидемиологии аллергического ринита у детей // Педиатр. фармакология. 2009. Т. 6. № 6. С. 60–66.
2. Петров В. И., Фассахов Р. С., Смоленов И. В., Жесткова В. В. и др. Фармакоэпидемиология лекарственных средств, применяемых для лечения аллергического ринита у детей: результаты многоцентрового ретроспективного исследования // Клин. фармакология и терапия. 2003. № 2. С. 5–9.
3. Шахова Н. В., Гордеев В. В., Токарев В. П., Борисенко Т. Ю. и др. Влияние подкожной аллергенспецифической иммунотерапии на качество жизни детей с сезонным аллергическим риноконъюнктивитом // Мать и дитя в Кузбассе. 2012. № 3. С. 37–41.
4. Шахова Н. В., Сидоренкова Н. Б., Лобанов Ю. Ф., Гордеев В. В. и др. Анализ врачебных назначений противоаллергических лекарственных средств в Алтайском крае при аллергическом рините у детей // Мать и дитя в Кузбассе. 2014. № 2. С. 148–152.
5. Ait-Khaled N., Pearce N., Anderson H. R., Ellwood P. et al. Global map of prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three // Allergy. 2009. Vol. 64. N 1. P. 123–148.
6. Blaiss M. S. Dephenhydramine vs desloratadine comparisons must consider risk-benefit ratio // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2006. Vol. 97. N 1. P. 121–122.
7. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. A., Denburg J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // Allergy. 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. S8–160.
8. Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N.; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. Vol. 108. Suppl. 5. P. S147–334.
9. Canonica G. W., Bousquet J., Mullol J., Scadding G. K. et al. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe // Allergy. 2007. Vol. 62. Suppl. 85. P. S17–25.
10. Ibero M., Justicia J. L., Alvaro M., Asensio O. et al. Diagnosis and treatment of allergic rhinitis in children: results of the PETRA study // Allergol. Immunopathol. (Madr.). 2012. Vol. 40. N 3. P. 138–143.
11. Mallol J., Crane J., von Mutius E., Odhiambo J. et al. The international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis // Allergol. Immunopathol. (Madr.). 2013. Vol. 41. N 2. P. 67–73.
12. Miguereu M., Fontaine J. F., Haddad T., Grosclaude M. et al. Characteristics of patients with respiratory allergy in France and factors influencing immunotherapy prescription: a prospective observational study (REALIS) // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2011. Vol. 24. N 2. P. 387–400.
13. Moller C., Dreborg S., Ferdousi H. A., Halcken S. et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study) // J. Allergy Clin. Immunol. 2002. Vol. 109. N 2. P. 251–256.
14. Nolte H., Nepper-Christensen S., Backer V. Unawareness and undertreatment of asthma and allergic rhinitis in a general population // Respir. Med. 2006. Vol. 100. N 2. P. 354–362.
15. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L. M., Custovic A. et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // Allergy. 2013. Vol. 68. N 9. P. 1102–1116.
16. Stuck B. A., Czaikowski J., Hagner A. E., Klimek L. et al. Changes in daytime sleepiness, quality of life, and objective sleep patterns in seasonal allergic rhinitis: a controlled clinical trial // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. Vol. 113. N 4. P. 663–668.
17. Valero A., Chivato T., Justicia J. L., Navarro A. M. et al. Diagnosis and treatment of grass pollen-induced allergic rhinitis in specialized current clinical practice in Spain // Allergy Asthma Proc. 2011. Vol. 32. N 5. P. 384–389. 

Библиографическая ссылка:

Шахова Н. В., Лобанов Ю. Ф., Гордеев В. В., Ардатова Т. С. Фармакоэпидемиологическое исследование терапии аллергического ринита у детей врачами-аллергологами // Доктор.Ру. Педиатрия. 2015. № 13 (114). С. 35–38.

Синдром Kawasaki у детей, заболевших в возрасте 5 лет и старше. Обзор литературы, собственное наблюдение

Г. А. Лыскина¹, А. В. Торбяк^{1, 2}

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

²Детская городская поликлиника № 48, г. Москва

Цель обзора: ознакомить широкий круг врачей с проблемами клиники, диагностики и течения синдрома Kawasaki (СК) у детей, заболевших в возрасте 5 лет и старше; проанализировать факторы риска кардиоваскулярных осложнений СК в возрастной группе от 5 лет.

Основные положения. Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (болезнь (или синдром) Kawasaki) — это системный васкулит детского возраста, характеризующийся лихорадкой, воспалительными изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов, возможным поражением коронарных и других артерий. Встречается преимущественно у детей младше 5 лет. Для детей 5 лет и старше характерны большая выраженность воспаления, более длительная лихорадка, большая частота шейной лимфаденопатии, резистентности к иммуноглобулину внутривенного введения и дилатационных поражений коронарных артерий.

Заключение. Клиническая картина СК и факторы риска развития осложнений у детей 5 лет и старше отличаются от таковых у детей до 5 лет.

Ключевые слова: синдром Kawasaki, коронарные артерии, возрастные особенности, шейная лимфаденопатия, дети 5 лет и старше.

Kawasaki Syndrome in Children Aged Five or Older at Onset: Review of Literature and Case Report

G. A. Lyskina¹, A. V. Torbyak^{1, 2}

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

²City Pediatric Outpatient Clinic No. 48, Moscow

Objective of the Review: 1) To inform the wider medical community about the clinical course, diagnosis, and treatment of Kawasaki syndrome (KS) in children aged five or older at onset; and 2) to analyze the risk factors for cardiovascular complications of KS in pediatric patients aged five or older.

Key Points: Mucocutaneous lymph node syndrome (also known as Kawasaki disease [KD] or syndrome) is a systemic vasculitis that develops in childhood and is characterized by fever; inflammatory changes in mucous membranes, skin and lymph nodes; and probable abnormalities of coronary and other arteries. Kawasaki disease mostly affects children under 5 years of age. Reportedly, in children aged five or older this condition has certain specific characteristics: more prominent inflammatory reactions, longer duration of fever, and an increased frequency of cervical lymphadenopathy, coronary artery dilatation and resistance to intravenous immunoglobulin therapy.

Conclusion: In children aged five or older, the clinical features of KS and risk factors for its complications are different from those in patients younger than 5 years old.

Keywords: Kawasaki syndrome, coronary arteries, age-specific features, cervical lymphadenopathy, children aged 5 or older.

Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (болезнь (или синдром) Kawasaki) — это системный васкулит детского возраста, характеризующийся лихорадкой, воспалительными изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов, возможным поражением коронарных и других артерий. Синдром Kawasaki (СК) признан ведущей причиной приобретенных заболеваний сердца у детей, прежде всего патологии коронарных артерий (КА) [1–4, 11, 12]. Эти изменения в ряде случаев могут сохраняться у пациента всю жизнь, приводя к ишемической болезни сердца и инфаркту миокарда в детском и молодом возрасте [12].

СК встречается преимущественно у детей младше 5 лет. Имеются сообщения, что клиническая картина СК и факторы риска развития осложнений заболевания у детей 5 лет и старше отличаются от таковых у детей до 5 лет, в том числе они чаще имеют поражение КА [6, 18, 19, 21, 23, 26]. Исследователи разных стран указывают на то, что СК у детей, перешедших пятилетний возрастной рубеж, диагностируют позже и это значительно ухудшает прогноз [5, 7, 16]. В США многие педиатры (свыше 50%) и инфекционисты (25%) на момент опроса не рассматривали СК как возможный диагноз

для детей старше 8 лет [21]. Представляемый обзор литературы посвящен проблемам клиники, диагностики и течения СК у детей, заболевших в возрасте 5 лет и старше.

Прежде всего, необходимо отметить, что больные СК старше 5 лет — это не казуистика. Как видно из *таблицы 1*, в исследованиях последних лет доля больных СК старше 5 лет варьировала от 8,8 до 39,2% (в Китае и Корее — 8,8–17,7%, в Канаде — 25%, в Индии — 39,2%). Относительная частота больных СК с более высокой возрастной планкой в разных странах также значительно различается. Так, в США [18], Канаде дети старше 8–9 лет составили 5,6–7,5%, тогда как в Индии — 13,4%. S. Singh и соавт. объясняют существенно более высокий показатель в Индии гиподиагностикой СК у детей младшего возраста [24]. Среди 15 692 больных СК (Корея, 1994–2002 гг.) дети старше 8 лет составили 1,35% [22].

Притом что больных СК можно встретить в любой возрастной группе, с возрастом их число уменьшается. Для примера приведем показательный график возрастного распределения больных СК старше 8 в Корее, представленный в работе Y. W. Yong и соавт. (*рис.*). В исследование были включены 211 детей с СК старше 8 лет, отобранных из 15 692 больных

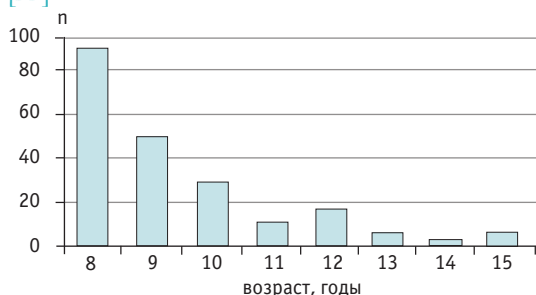
Лыскина Галина Афанасьевна — д. м. н., профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119981, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: liskina@mmscience.ru

Торбяк Алёна Владимировна — врач-кардиолог окружного консультативно-диагностического центра ГБУЗ ДГП № 48 ДЗМ; аспирант кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119981, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: torbyakalena@gmail.com

Относительная частота синдрома Kawasaki у детей разного возраста, %

Источник	Страна, год	Возрастные группы детей			
		младше 6 месяцев	6–11 месяцев	1 год — 4 года 11 месяцев	5 лет и старше
Lee K. Y. et al. [16]	Корея, 2006	7,4	83,8		8,8
Singh S. et al. [24]	Индия, 2007	60,8			39,2
					5–8 лет: 25,8
Kim S. H. et al. [14]	Корея, 2009	11,9	70,8		17,3
Manlhiot C. et al. [17]	Канада, 2009	4	8	62	25
					5–9 лет: 19
Cho M. A. et al. [8]	Корея, 2010	22	62,1		15,9
Cai Z. et al. [7]	Китай, 2011	82,3			17,7

Рис. Возрастное распределение 211 больных синдромом Kawasaki старше 8 лет (Корея, 2005), n [22]



детей: 142 ребенка были 8–10 лет (0,90%), 42 — 10–12 лет (0,27%), 27 детей — 12 лет и старше (0,17%); медиана возраста = 9,8 года; M : D = 1,9 : 1,0 [22].

Частота рецидивов в исследованной группе составила 3,8%. Поражение КА отмечалось в 25,4% случаев, у одного ребенка развился инфаркт миокарда. Сравнивая эти данные с данными пациентов до 8 лет, авторы пришли к выводу, что для детей более старшего возраста характерна значительно бóльшая частота поражения КА (25,4% против 19,8%, $p < 0,05$) [22].

Такой же вывод сделали K. Y. Lee и соавт. [16]. В их исследовании, проведенном с участием 136 детей с СК всех возрастов, частота поражения КА в группе детей 5 лет и старше составила 42%. Сравнительная характеристика частоты

дилатационных поражений КА у детей по данным разных авторов приведена в таблице 2. Из нее видно, что в исследованиях, проведенных в разных странах, и даже в исследованиях, которые были выполнены в одной и той же стране, но в разные годы, частота поражения КА неодинакова.

Помимо более частого поражения КА, выявленного в части исследований, у заболевших СК в возрасте старше 5 лет, отмечены и другие клинические особенности. Ряд авторов указывают на большую продолжительность лихорадки у детей старше 5 лет [7, 25]. В этой группе статистически значимо чаще встречались артриты и артралгии [7, 24], шелушение ладоней и стоп [24]. В исследовании Z. Cai и соавт. у детей с СК старше 5 лет суставной синдром наблюдался с частотой 40% против 6,5% в возрасте до 5 лет [7]. Эти больные имели более выраженный воспалительный ответ и худший прогноз относительно развития тромбозов, стенозов и инфарктов [7, 16, 18, 25]. Так, D. Song и соавт., Z. Cai и соавт. показали, что для них характерны более низкие уровни альбумина D и натрия сыворотки крови, а также более высокие уровни лейкоцитов, СРБ [25], СОЭ [7, 25].

Такой симптом, как шейная лимфаденопатия, более распространен у детей с СК в возрасте 5 лет и старше [7, 8, 10, 16]. Предполагается, что более высокий процент шейной лимфаденопатии у них связан с большей зрелостью иммунной системы, которая приводит к более выраженному воспалительному ответу [7]. Более высокий уровень СОЭ в этой возрастной группе подтверждает данное предположение.

Таблица 2

Частота поражения коронарных артерий при синдроме Kawasaki у детей разного возраста, %

Источник	Страна, год	Возрастные группы детей			
		младше 6 месяцев	6–11 месяцев	1 год — 4 года 11 месяцев	5 лет и старше
Lee K. Y. et al. [16]	Корея, 2006	20	7 месяцев — 4 года: 17		42
Manlhiot C. et al. [17]	Канада, 2009	52	25	20	15,9
					5–9 лет: 13
Song D. et al. [25]	Корея, 2009	< 1 года: 12,4		нет данных*	16,7
Cho M. A. et al. [8]	Корея, 2010	< 1 года: 28,7		41,9	12,7
Cai Z. et al. [7]	Китай, 2011	< 5 лет: 32,2			60

* В работе анализировались группы детей младше 1 года и старше 5 лет.

В исследовании К. У. Lee и соавт. и Р. С. Fan и соавт. шейная лимфаденопатия была характерна для всех детей старше 5 лет [10, 16]. В исследовании Р. С. Fan и соавт. симптом обнаруживался у всех детей школьного возраста (в диапазоне от 6 лет 7 месяцев до 11 лет 8 месяцев) [10]. Ранее сообщалось, что для пациентов с СК, у которых шейная лимфаденопатия является основным симптомом заболевания, характерна большая частота поражения КА [13].

У. Nomura и соавт. (Япония, 2010) описали форму СК, проявляющуюся только шейной лимфаденопатией и лихорадкой (далее — СКЛ) [20]. СКЛ была отмечена у 16 (8,56%) из 187 пациентов с СК, поступивших с января 2001 по декабрь 2007 г. в клинику Медицинской ассоциации в г. Кагосима. При анализе больных этой группы оказалось, что они были значительно старше остальных детей с диагнозом СК ($4,9 \pm 2,5$ и $2,2 \pm 1,9$ года соответственно), раньше поступали на стационарное лечение ($3,0 \pm 1,2$ и $3,9 \pm 1,3$ дня болезни), характеризовались более высокими показателями лейкоцитов (195 ± 67 и $134 \pm 43 \times 10^2/\text{мм}^3$) и СРБ ($11,5 \pm 5,7$ и $6,5 \pm 4,4$ мг/дл). Их лечили теми же дозами иммуноглобулинов внутривенного введения (ИГВВ), что и остальных пациентов с СК, однако в гораздо большем проценте случаев им потребовалось повторное введение ИГВВ (38% против 10%). Лечение в группе СКЛ было начато на 0,7 дня позже, чем у остальных пациентов с СК. Такая задержка, скорее всего, не могла повлиять на исход. Более того, считается, что при раннем использовании ИГВВ чаще требуется их повторное введение [9, 15]. Тем не менее в группе СКЛ расширение КА на всех этапах наблюдения, на протяжении одного месяца с момента поступления на лечение, было более выраженным. В связи с этим авторы сделали вывод, что большая частота резистентности к ИГВВ у детей с СКЛ была связана с большей тяжестью заболевания, а шейная лимфаденопатия сама по себе могла отражать большую выраженность воспаления. Больные с этой формой болезни были старше остальных, и риск поражения КА у них увеличивался с возрастом, из чего авторы заключили, что СКЛ может считаться фактором риска поражения КА у пациентов более старшего возраста.

Методом логистической регрессии У. Nomura и соавт. было показано, что СКЛ, наличие только шейной лимфаденопатии, раннее поступление на лечение, более высокие показатели нейтрофилов и СРБ при поступлении относятся к факторам риска резистентности к ИГВВ. Эти же параметры, за исключением раннего поступления, ассоциировались с увеличением риска поражения КА [20]. Так как диагноз СКЛ может быть поставлен уже к третьему дню болезни, большое значение имеет решение вопроса о том, улучшит ли рано начатое лечение прогноз. Авторы предполагают, что в связи с ответом на этот вопрос может потребоваться пересмотр подходов к лечению больных СКЛ [20].

Следует подчеркнуть, что диагноз СК в группе детей 5 лет и старше устанавливали статистически значимо позже, чем у детей до 5 лет [17–19]. В частности, С. Manlhiot и соавт. указывали на то, что детям старше 5 лет диагноз СК чаще ставится после 12-го дня болезни [17]. Несвоевременная диагностика приводит к тому, что эти больные реже получают лечение ИГВВ [17, 19], сами же препараты вводятся им позже, чем детям более младшего возраста [7, 8]. Пациенты старшей группы хуже отвечают на их введение (имеют более длительный лихорадочный период после инфузии препарата), им может потребоваться дополнительное введение ИГВВ или стероидов. В более ранних исследованиях показано, что резистентность к ИГВВ — это фактор риска развития поражения КА [18, 25].

Немногочисленная группа ученых считает, что возраст на момент начала заболевания не является существенным фактором в отношении риска развития поражений КА [8]. В исследованиях S. H. Kim и соавт. и S. Singh и соавт. также не было выявлено различий в частоте осложнений со стороны КА [14, 24]. Однако гораздо большее число авторов утверждает, что в группе детей 5 лет и старше поражение КА встречается чаще [7, 10, 17–19, 25]. Более того, Н. Muta и соавт. (Япония, 2004) показали, что возраст старше 6 лет является независимым фактором риска таких осложнений со стороны сердца, как аневризм КА, стеноз КА, инфаркт миокарда, клапанная патология. Поражение сердца выявлялось чаще даже у детей с полным синдромом, получавших ИГВВ, что, по мнению авторов, свидетельствует о высоком риске поражения КА в этой возрастной группе даже при соответствующем лечении. Авторы пришли к выводу, что может потребоваться пересмотреть терапевтический подход для пациентов старше 6 лет [19].

Говоря о факторах риска развития дилатационных поражений КА, С. Manlhiot и соавт. (1374 пациента, Канада, 2009), в отличие от других исследователей, указали на то, что старшие дети имеют более благоприятный лабораторный профиль, включая более высокие цифры гемоглобина и более низкий уровень тромбоцитов. У авторов сложилось впечатление, что плохой прогноз у них связан главным образом с отсроченным диагнозом и лечением. В работе сделан вывод, что дети старшей возрастной группы могли бы избежать осложнений со стороны КА, если бы педиатры первичного звена были лучше информированы о возможности СК у таких пациентов и если бы диагноз ставился вовремя [17].

D. Song и соавт. (Корея, 2009) методом регрессионного анализа выявили, что фактором, ассоциированным с поражением КА, в старшей группе является продолжительность лихорадки после применения ИГВВ, т. е. резистентность к ИГВВ (у детей младше одного года таким фактором было меньшее число симптомов) [25]. В свою очередь, Z. Cai и соавт., проанализировав сроки появления каждого из симптомов, показали, что в группе детей 5 лет и старше все симптомы, кроме шейной лимфаденопатии, появлялись статистически значимо позже, чем у детей младше 5 лет, хотя доля неполного синдрома в обеих возрастных группах была сходной. В связи с этим авторы высказали предположение, что высокая частота поражения КА у детей 5 лет и старше связана со следующими обстоятельствами:

1) в связи с отсроченным появлением основных клинических симптомов СК у детей этого возраста и отсутствием настороженности педиатров в отношении возможности СК у них, постановка правильного диагноза и начало лечения ИГВВ откладываются;

2) СК считается системным васкулитом, сопровождающимся генерализованной активацией иммунной системы [12]; у старших детей иммунная система более зрелая, это приводит к большей выраженности воспалительного ответа и, соответственно, к более серьезным последствиям;

3) высокий процент поражения КА в этом возрасте предположительно связан с частой резистентностью к ИГВВ [7].

Своевременная диагностика СК у детей 5 лет и старше представляется непростой задачей. Приведем собственный **клинический пример**.

Мальчик N, 11 лет. Заболевание началось остро, с подъема температуры до 40 °С. Отмечалось слезотечение (склерит?). Была назначена терапия Амоксициклом на 7 дней без эффекта. На 5-й день болезни отмечено появление малинового языка, сливной полиморфной сыпи на локтевых и коленных

сгибах, купировавшейся через 3 дня на фоне приема антигистаминов. На 11-й день появились боли в руках и стопах. В дальнейшем каждый вечер температура тела поднималась до 40 °С, появились боли в животе, отдававшие в мошонку. По поводу предполагавшегося орхита ребенок получал офлоксацин и индометацин. С 19-го дня болезни в связи с сохранявшейся высокой лихорадкой, повышением СОЭ до 60 мм/ч были назначены цефтриаксон и дексаметазон на 5 дней без положительного эффекта.

На 21-й день болезни мальчик был госпитализирован в инфекционную больницу, где снова получал курс антибактериальной терапии двумя препаратами (цефотаксим и джозамицин) без эффекта. На 39-й день болезни ребенок был переведен в соматический стационар. При поступлении отмечались склерит, ливедо, боли в животе без четкой локализации. В клинике неотложной хирургии был исключен острый живот. В дальнейшем во время госпитализации в Национальный центр здоровья детей сохранялись субфебрильная лихорадка, боль в животе, СОЭ — 53–74 мм/ч, анемия (гемоглобин — 100 г/л), лейкоцитоз до 25×10^9 /л, тромбоцитоз до 720×10^9 /л, гипоальбуминемия, повышение СРБ до 77,9 мг/л. Онкомаркеры и бактериальный посев крови отрицательные. Ребенку последовательно проводили ЭГДС, колоноскопию, диагностическую лапароскопию, трепанобиопсию, пункцию костного мозга, которые не дали существенных результатов. Спустя 52 дня ребенок уже не лихорадил.

Вскоре мальчик поступил в ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачёва с диагнозом «лихорадка неясного генеза». На основании данных анамнеза был заподозрен СК, и ребенок через 9 недель от начала заболевания был направлен на консультацию в УДКБ Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, где при Эхо-КГ было выявлено расширение правой КА на протяжении до 4–4,8 мм. Назначена терапия Кардиомагнилом в дозе 150 мг/сут.

Спустя 5 месяцев по данным Эхо-КГ КА не расширены, несколько уплотнены периваскулярные ткани в области устьев КА. По данным коронарографии, мониторинга ЭКГ по Холтеру — без патологии. Однако по данным сцинтиграфии миокарда отмечены незначительное расширение полости ЛЖ, небольшое расширение миокарда в области нижней и боковой стенок, гипокинез средне-апикального отдела боковой стенки, незначительное диффузное снижение перфузии в апикальном отделе. Кардиомагнил отменен. Ребенок продолжает наблюдение у кардиологов.

Как видим, имел место полный СК. Из основных критериев диагноза, кроме высокой лихорадки (до 40 °С), плохо купировавшейся антипиретиками, можно выделить три симптома: инъекцию сосудов конъюнктивы, малиновый язык, сливную полиморфную сыпь в коленных и локтевых сгибах. Эти симптомы имели место до 10-го дня болезни. Заподозрить СК и поставить диагноз вовремя (до 10-го дня болезни) было возможно, но только при условии настороженности врачей в отношении возможности СК у детей этого возраста.

Кроме этого, можно выделить суставной синдром на 2-й неделе болезни, боль в животе, иррадиировавшую в мошонку, со 2-й по 7-ю неделю, мочевого синдром. Мочевого синдром при

СК встречается достаточно часто. Остальные синдромы наблюдаются реже, но не являются казуистикой и не противоречат диагнозу СК. Дилатация правой КА исчезла через 5 месяцев от дебюта СК. Болезнь протекала тяжело, ребенок высоко лихорадил 52 дня и прошел невероятно тяжелое обследование и лечение шестью антибактериальными препаратами и стероидами, которое было и неоправданным, и безрезультатным.

Своевременная постановка диагноза и введение ИГВВ до 10-го дня болезни были бы простым и адекватным решением проблемы. Почему этого не удалось сделать? По-видимому, потому, что сегодня СК не ассоциируется в сознании врачей с детьми старше 5 лет, а основные симптомы заболевания могут быть пропущены, так как они появляются до 10-го дня болезни, когда дети этого возраста могут еще не поступить в стационар (как и описываемый нами больной). На 2-й неделе болезни внимание врачей было обращено на другие — не основные, но очень яркие проявления болезни (суставной и абдоминальный синдромы), — что увело диагностический поиск в неверном направлении.

Следует сказать, что подобный случай в группе детей старше 5 лет, по-видимому, не единичен. В частности, J. A. Stockheim и соавт. упоминали в своей статье о течении СК у детей старше 8 лет (США, 2000), что одному ребенку также была проведена диагностическая лапаротомия по поводу абдоминальной боли [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя данные об особенностях синдрома Kawasaki (СК) у детей 5 лет и старше, следует сказать, что по данным большинства авторов для этих детей характерны бóльшая выраженность воспаления, более длительная лихорадка, бóльшая частота шейной лимфаденопатии, резистентности к иммуноглобулинам внутривенного введения (ИГВВ) и дилатационных поражений коронарных артерий (КА).

Таким образом, в данной возрастной группе бывает сложно не только поставить правильный диагноз, но и выбрать лечение. Эти дети имеют серьезные патогенетические факторы риска неблагоприятного прогноза — бóльшую выраженность воспаления и частую резистентность к ИГВВ. Терапия СК у таких больных трудна в связи с частой резистентностью к ИГВВ и необходимостью назначения других препаратов, поиска новых схем лечения.


Однако не только возраст увеличивает вероятность кардиоваскулярных осложнений. Для детей 5 лет и старше характерны также некоторые управляемые факторы риска, такие как поздняя постановка диагноза, более редкое и позднее введение ИГВВ и, в связи с этим, бóльшая длительность лихорадки.

Можно значительно улучшить прогноз, вовремя поставив диагноз и назначив адекватное лечение. Складывается впечатление, что именно успешное выполнение этих задач в ряде клиник Кореи позволило С. Н. Kim и соавт. и М. А. Cho и соавт. сделать вывод о том, что у детей старше и младше 5 лет нет различий в частоте поражения КА [8, 14].

По-видимому, целью работы врача в этой группе больных должно быть нивелирование влияния немногочисленных патогенетических факторов риска с использованием доступных возможностей своевременной диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА¹

1. Клиника, диагностика и лечение синдрома Kawasaki: российские клинические рекомендации. URL: <http://www.cardio-rus.ru/doc/kawasaki.pdf> (дата обращения — 24.11.2014).

2. Лыскина Г. А. Вопросы диагностики и лечения слизисто-кожного лимфонодулярного синдрома (синдрома Kawasaki) // *Consilium Medicum. Прил.: Педиатрия*. 2014. № 1. С. 86–89. 

¹ С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Примеч. ред.

Опыт применения абатацепта у пациентки с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита

Е. С. Жолобова, О. Ю. Лоскутова, Л. А. Галстян

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель статьи: демонстрация клинического случая успешного использования абатацепта у ребенка с высокой активностью полиартикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита.

Основные положения. Абатацепт назначался в дозе 10 мг/кг внутривенно в течение 30 минут, после первой инфузии последующие осуществлялись через 2 и 4 недели, в дальнейшем — каждые 4 недели. Уже к 6 месяцам от начала терапии было отмечено 50%-е улучшение по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов. К 18 месяцам удалось достичь стойкой клинико-лабораторной ремиссии, была отменена сопутствующая противоревматическая терапия.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, лечение, абатацепт.

Using Abatacept in Female Patient with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

E. S. Zholobova, O. Yu. Loskutova, L. A. Galstyan

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Purpose of the Paper: To describe a successful clinical case of using abatacept in a child with highly active polyarticular juvenile idiopathic arthritis.

Key Points: The patient received abatacept 10 mg/kg as a 30-minute intravenous infusion. Subsequent infusions were given 2 and 4 weeks after the first infusion, and then every 4 weeks. As early as 6 months after the start of the treatment, the girl met the American College of Rheumatology Pediatric 50 criteria. By month 18, she had achieved sustained clinical and laboratory remission, and concomitant antirheumatic agents were discontinued.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, treatment, abatacept.

Ювенильный идиопатический (ревматоидный) артрит (ЮИА) — хроническое иммуновоспалительное заболевание детей и подростков с преимущественным поражением суставов, имеющее неизвестную этиологию и сложный патогенез. Оно характеризуется неуклонно прогрессирующим течением, которое приводит к деструкции суставов, нарушению роста и развития ребенка, ранней инвалидизации [1, 3, 4].

Терапия базисными противоревматическими препаратами у детей с ЮИА часто является недостаточной. У ряда больных назначение метотрексата, сульфасалазина и циклоспорина вызывает развитие побочных эффектов. Несмотря на улучшение клинической картины, у значительной части пациентов продолжается прогрессирование заболевания. По данным литературы, 20–40% пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА нуждаются в усилении терапии генно-инженерными биологическими препаратами [1, 3, 5, 9].

С 2008 г. в арсенале врача-ревматолога появился новый генно-инженерный биологический препарат — абатацепт (Оренсия). Он представляет собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена человеческого CTLA4 (англ. Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4 — цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена 4), сцепленного с модифицированным Fc-фрагментом (области CH2 и CH3) человеческого IgG1. Абатацепт модулирует ключевой костимуляторный сигнал, который требуется для полной активации Т-лимфоцитов с экспрессирующимися

на них CD28. Т-лимфоциты обнаруживаются в синовиальной оболочке у пациентов с ЮИА. Активированные Т-лимфоциты являются важным звеном патогенеза этого заболевания. Для полной активации Т-лимфоцитов требуются два сигнала, которые реализуются с участием антигенпредставляющих клеток: идентификация специфического антигена рецепторами Т-клеток и костимуляторный сигнал, который обеспечивается за счет взаимодействия рецептора CD28 на Т-лимфоцитах и CD80/CD86 на антигенпредставляющих клетках. Абатацепт специфически связывается с CD80/CD86, ингибируя этот костимуляторный путь, в результате чего блокируется активация Т-клеток [1, 4, 8, 11].

В клинических исследованиях показано, что абатацепт в дозе приблизительно 10 мг/кг ингибирует активацию Т-лимфоцитов, уменьшает продукцию макрофагов, фибробластоподобных синовиоцитов и В-клеток, а также подавляет острую фазу реактивации воспаления. Наблюдалось уменьшение содержания в сыворотке крови растворимого рецептора ИЛ-2 — маркера активации Т-лимфоцитов; ИЛ-6 — продукта активации макрофагов и фибробластоподобных синовиоцитов; ревматоидного фактора — антитела, продуцирующегося плазмменными клетками; С-реактивного белка. Кроме того, отмечалось снижение сывороточного уровня матриксной металлопротеиназы-3, которая вызывает деструкцию хряща и тканевые структурные изменения [1, 8]. Наблюдалось также уменьшение сывороточного содержания ФНО-α [4].

Галстян Леся Арутюновна — ассистент кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119335, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: vesna-catu@mail.ru

Жолобова Елена Спартаковна — д. м. н., профессор кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119335, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: zholobova@mta.ru

Лоскутова Ольга Юрьевна — к. м. н., врач-ревматолог детского ревматологического отделения Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119335, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: konopelko.olga@gmail.com

В педиатрической практике использование абатацепта для лечения больных с полиартикулярным вариантом ЮИА разрешено с 6 лет. В работах по изучению применения препарата при ЮИА он назначался в дозе 10 мг/кг внутривенно в течение 30 минут, после первой инфузии последующие осуществлялись через 2 и 4 недели, в дальнейшем — каждые 4 недели [2, 7].

В ряде исследований, проведенных среди пациентов с ревматоидным артритом, доказан усиливающийся с течением времени ответ на терапию абатацептом. Так, в исследовании AGREE у пациентов с ранним ревматоидным артритом на втором году терапии абатацептом отмечено более существенное замедление рентгенологического прогрессирования заболевания, чем на первом году. Частота наступления ремиссии у больных, получавших лечение абатацептом 2 года, возросла с 46,1% на первом году до 55,2% к концу второго года терапии [10]. В исследовании AIM 72% пациентов, имевших ответ по критериям Американской коллегии ревматологов (англ. American College of Rheumatology — ACR) на терапию абатацептом к концу первого года, сохраняли этот ответ вплоть до 5 лет непрерывного лечения. Среди пациентов, достигших на первом году терапии 70%-го улучшения по критериям ACR, 62,6% сохраняли такой ответ на лечение к 5 годам терапии [4, 6, 8].

Наиболее масштабным клиническим исследованием эффективности и безопасности абатацепта у детей с ЮИА является рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, выполненное под руководством профессора N. Ruperto. Оно проводилось в 45 медицинских центрах и включало 190 детей в возрасте от 6 до 17 лет с активным ЮИА, характеризовавшимся поражением не менее пяти суставов и неэффективностью предшествующей терапии одним базовым болезньюмодифицирующим противоревматическим препаратом и более. Абатацепт назначался в стандартных дозировках. К окончанию открытой фазы исследования (через 4 месяца лечения) 30%-е улучшение по педиатрическим критериям ACR (ACR Pedi) было зарегистрировано у 65% пациентов, 50%-е — у 50%, 70%-е — у 28%, 90%-е — у 13%. Через 6 месяцев лечения в группе детей с положительным ответом на терапию абатацептом 30%-е улучшение было зарегистрировано у 82% пациентов, 50%-е — у 77%, 70%-е — у 53%, 90%-е — у 40%. Серьезных нежелательных явлений на фоне приема абатацепта отмечено не было. По результатам проведенного исследования можно сделать вывод о высокой эффективности и хорошей переносимости этого препарата [7].

М. Ф. Дубко и соавт. проведено ретроспективное исследование, целью которого была оценка эффективности и безопасности абатацепта у детей с ЮИА, ранее не получавших терапии генно-инженерными биологическими препаратами. В исследование вошли 20 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет. Все больные характеризовались большой продолжительностью заболевания (в среднем 6,5 года) и высокими показателями его клинико-лабораторной активности. Через 8 месяцев от начала исследования 70% пациентов достигли как минимум 30%-го улучшения по ACR Pedi. Из различных подтипов ЮИА самыми чувствительными к лечению оказались системный вариант (без системных проявлений на момент инициации терапии абатацептом), при котором на лечение ответили все трое больных, и полиартикулярный вариант — при нем ответ был получен у 9 из 11 человек. Среди факторов, приведших к отмене терапии, наиболее часто отмечали отсутствие эффекта или недостаточную

эффективность — у 4 детей. Кроме того, у одного ребенка лечение было отменено из-за некомплаентности и у одного — из-за побочных реакций (головная боль, боль в животе, рвота и обмороки) [2]. Вышеизложенное подтверждает высокую эффективность и безопасность абатацепта у детей с ЮИА.

Цель статьи: демонстрация клинического случая успешного использования абатацепта у ребенка с высокой активностью полиартикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка П. с 6 лет (с мая 2011 г.) находится под наблюдением в детском ревматологическом отделении Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова (УДКБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова). Девочка от третьей беременности, протекавшей на фоне железодефицитной анемии легкой степени тяжести на протяжении всего срока гестации. Роды вторые, самостоятельные, на 40-й неделе, без особенностей. Вес при рождении составил 3250 г, рост — 51 см. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. В периоде новорожденности наблюдалась неврологом с диагнозом мышечной дистонии. На первом году жизни сохранялись признаки перинатального поражения ЦНС, по поводу чего проводились повторные курсы лечебного массажа. Кроме того, девочка в течение первого года жизни 4 раза перенесла ОРВИ, однократно — лакунарную ангину с проведенной антибактериальной терапией амоксициллином в возрастной дозировке. Далее отмечались ОРВИ до 3–4 раз в год, в 3 года — ветряная оспа. До 2 лет вакцинация осуществлялась согласно национальному календарю профилактических прививок без развития нежелательных реакций. Реакция Манту проводилась ежегодно, в 2007 г. — отрицательная. Под наблюдением фтизиатра не состояла. Аллергологический анамнез без особенностей. Наследственный анамнез: у бабушки по отцовской линии в возрасте 14 лет была диагностирована острая ревматическая лихорадка.

С сентября 2007 г. (с 2 лет) мать пациентки начала обращать внимание на повышенную раздражительность ребенка. Девочка с трудом вставала по утрам с кровати. Продолжительность утренней скованности в среднем составляла 25–30 минут. В октябре 2007 г. у ребенка без видимых причин появились боль, припухлость и ограничение подвижности в правом коленном суставе. Спустя 3 дня стало отмечаться повышение температуры тела до 39 °С, преимущественно в утренние часы. Девочка была госпитализирована в стационар по месту жительства с диагнозом реактивного артрита. При осмотре обращали на себя внимание бледность кожных покровов, повышение температуры тела до 37,6 °С, микрополиадения. Патологических изменений внутренних органов выявлено не было. Поражение суставов было представлено артритом правого коленного сустава с выраженными экссудативными изменениями и ограничением функции. В анализах крови отмечались ускорение СОЭ до 33 мм/ч, увеличение количества лейкоцитов до $15,8 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Девочке были проведены антибактериальная терапия ампициллином и мидекамицином в течение 7 дней, лечение НПВП *per os* и местно. На фоне терапии удалось купировать лихорадку, уменьшились воспалительные изменения в крови и интенсивность артралгий в правом коленном суставе.

Однако в дальнейшем сохранялась утренняя скованность в пораженных суставах до 15 минут, наблюдались эпизоды артралгий в коленном суставе на фоне физической нагрузки и ОРВИ.

В марте 2008 г. у девочки без видимой причины произошло повторное обострение заболевания с вовлечением в патологический процесс новых суставов. Наросли экссудативные изменения и ограничение подвижности в коленных суставах, лучезапястных, проксимальных и дистальных межфаланговых, пястно-фаланговых суставах рук, локтевых и плечевых суставах. В анализах крови отмечались повышение СОЭ до 28–40 мм/ч, увеличение количества лейкоцитов до $12,8 \times 10^9/\text{л}$. По месту жительства был поставлен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, суставная форма, полиартикулярный вариант, активность III степени». С апреля 2008 г. была начата базисная иммуносупрессивная терапия метотрексатом 12 мг/м² в комбинации с НПВП (диклофенак (Вольтарен) 5 мг/кг/сут), проводились внутрисуставные пункции коленных и лучезапястных суставов с введением глюкокортикоидов (метилпреднизолон (Депон-Медрол)). На фоне лечения состояние девочки улучшилось: уменьшились артралгии, увеличился объем движений в суставах. В дальнейшем эффективность терапии постепенно нарастала. Однако каждые 3–5 месяцев девочка нуждалась во внутрисуставных введениях глюкокортикоидов в связи с нарастанием экссудативных изменений в суставах. В ноябре 2010 г. при очередном выраженном обострении заболевания терапия была усилена за счет увеличения дозы метотрексата до 15 мг/м² и добавления циклоспорина в дозе 5 мг/кг/сут. Несмотря на массивную иммуносупрессивную терапию двумя базисными болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами, заболевание у ребенка продолжало прогрессировать (в патологический процесс вовлекались новые суставы), нарастала инвалидизация.

В детское ревматологическое отделение УДКБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова девочка впервые поступила в мае 2011 г. При поступлении состояние ребенка было тяжелым по основному заболеванию. У девочки отмечались боли и ограничение подвижности в суставах. При осмотре обращали на себя внимание выраженные признаки интоксикации: субфебрильная лихорадка, бледность кожных покровов, «тени» под глазами, общая дистрофия, полиадения. Наблюдалось генерализованное поражение суставов с вовлечением в патологический процесс височно-нижнечелюстных суставов, шейного отдела позвоночника, плечевых, локтевых, лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов рук, тазобедренных, коленных и голеностопных суставов. В суставах отмечались экссудативно-пролиферативные изменения с нарушением функции и болезненностью при движении. Лабораторное обследование выявило ускорение СОЭ до 40 мм/ч, повышение уровня С-реактивного белка до 3,5 мг/дл, увеличение количества лейкоцитов до $14,7 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитоз до $719 \times 10^9/\text{л}$. Был получен положительный прокальцитонинный тест. Рентгенологическое исследование пораженных суставов позволило обнаружить выраженный регионарный остеопороз, субхондральное уплотнение крыш вертлужных впадин. На основании клинической картины и данных лабораторно-инструментального обследования диагноз ЮИА был подтвержден. В связи с выраженными признаками интоксикации, лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы влево и положительным прокальцитонинным тестом девоч-

ке был назначен курс внутривенного введения иммуноглобулина в дозе 0,5 г/кг в течение 3 дней. После проведенной терапии самочувствие ребенка улучшилось, купировалась субфебрильная лихорадка, повторный прокальцитонинный тест — отрицательный.

С учетом длительного стажа заболевания, неуклонно прогрессирующего течения суставного синдрома с нарастанием инвалидизации, а также отсутствия должного ответа на массивную комбинированную иммуносупрессивную противоревматическую терапию было принято решение о назначении девочке генно-инженерного биологического препарата — абатацепта. Первое внутривенное введение абатацепта было проведено 10 мая 2011 г. в дозе 10 мг/кг. После первой инфузии последующие осуществляли через 2 и 4 недели, а в дальнейшем введение препарата повторяли 1 раз в 4 недели. Ребенок переносил инфузии хорошо, нежелательных реакций отмечено не было.

После выписки из стационара девочка продолжала получать метотрексат 15 мг/м², циклоспорин 5 мг/кг/сут, диклофенак (Вольтарен) 2 мг/кг/сут, абатацепт 10 мг/кг 1 раз в 4 недели. На фоне терапии ее состояние улучшилось: значительно уменьшились артралгии, возрос объем движений в суставах. При повторном осмотре через 6 месяцев от начала терапии абатацептом нормализовались показатели крови, примерно в 2 раза снизилось количество активных суставов и суставов с ограничением функции, купировалась утренняя скованность (рис. 1, табл.). При комплексной оценке эффективности абатацепта было получено 50%-е улучшение по ACR Pedi. Однако на фоне массивной иммуносупрессивной терапии у девочки отмечался рецидивирующий афтозный стоматит, с целью купирования которого доза метотрексата была снижена до 10 мг/м².

При дальнейшем наблюдении сохранялась положительная динамика на фоне терапии абатацептом. Через 12 месяцев нормализовались показатели СОЭ и С-реактивного белка (рис. 2, см. табл.). Количество активных суставов уменьшилось до 2, суставов с ограничением функции — до 10. Активность заболевания, оцененная со стороны врача и пациента по ВАШ, показатели индекса качества жизни CHAQ (англ. Childhood Health Assessment Questionnaire — опросник для оценки общего состояния здоровья у педиатрических пациентов) также продолжали снижаться (рис. 3,

Рис. 1. Динамика количества пораженных суставов у ребенка с ювенильным идиопатическим артритом на фоне терапии абатацептом, абс.

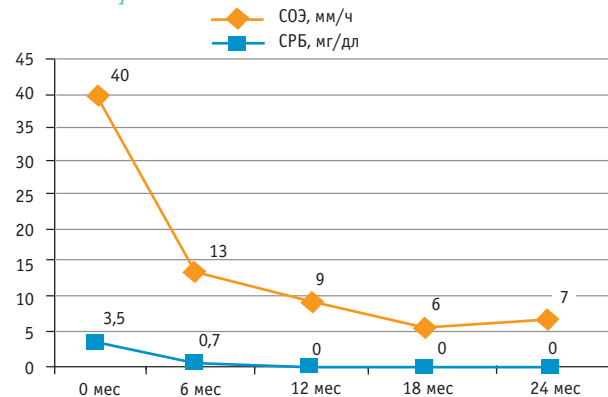


см. табл.). При комплексной оценке эффективности абатацепта было получено 70%-е улучшение по ACR Pedi (рис. 4, см. табл.). К году от начала использования генно-инженерного биологического препарата девочке был отменен циклоспорин, продолжена комбинированная терапия метотрексатом 10 мг/м² и абатацептом.

В дальнейшем состоянии девочки продолжало улучшаться. К 18 месяцам удалось полностью купировать утреннюю скованность и суставной синдром. Зарегистрировано развитие стойкой клинико-лабораторной медикаментозной ремиссии. Учитывая полученный результат, девочке с успехом осуществлена попытка отмены метотрексата. В течение последующих 8 месяцев ребенку была продолжена терапия абатацептом по указанной выше схеме. За этот период лабораторные показатели оставались в пределах возрастной нормы, артралгии и утренняя скованность не беспокоили. По данным рентгенологического исследования, деструктивные изменения не прогрессировали. Лечение абатацептом оказало позитивное влияние на физическое и психоэмоциональное состояние ребенка. Оценка функционального

Рис. 2. Динамика лабораторных показателей активности заболевания у ребенка с ювенильным идиопатическим артритом на фоне терапии абатацептом.

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок



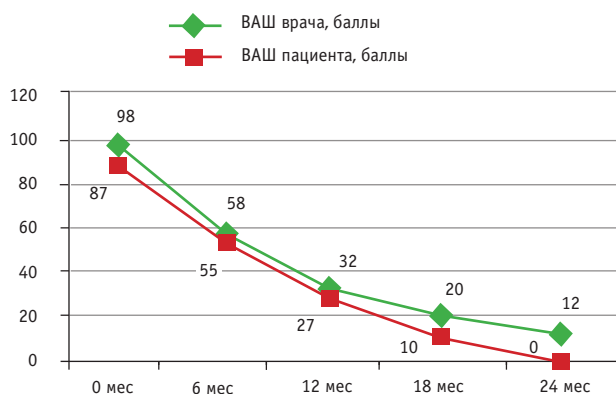
Таблица

Динамика показателей активности заболевания и изменение медикаментозного лечения у ребенка с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита на фоне терапии абатацептом

Показатели	Терапия абатацептом				
	исходно	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
Количество активных суставов, абс.	37	15	2	0	0
Количество суставов с ограничением функции, абс.	37	21	10	2	0
СОЭ, мм/ч	40	13	9	6	7
С-реактивный белок, мг/дл	3,5	0,7	0	0	0
Активность заболевания по ВАШ, баллы:					
• оценка врача	98	58	32	20	12
• оценка пациента	87	55	27	10	0
Индекс качества жизни CHAQ, баллы	3	2,375	1,875	0,875	0,5
ACR Pedi, %	–	50	70	100	100
Медикаментозная терапия	<ul style="list-style-type: none"> циклоспорин 5 мг/кг/сут, метотрексат 15 мг/м², диклофенак (Вольтарен) 3 мг/кг, внутрисуставное введение глюкокортикоидов, иммуноглобулин внутривенно, с 10.05.2011 — абатацепт 	<ul style="list-style-type: none"> абатацепт, метотрексат 10 мг/м², циклоспорин 5 мг/кг 	<ul style="list-style-type: none"> абатацепт, метотрексат 10 мг/м² 	абатацепт	абатацепт

Примечание. ACR Pedi — педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов; CHAQ (англ. Childhood Health Assessment Questionnaire) — опросник для оценки общего состояния здоровья у педиатрических пациентов.

Рис. 3. Динамика показателей визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) со стороны врача и пациента у ребенка с ювенильным идиопатическим артритом на фоне терапии абатацептом, баллы

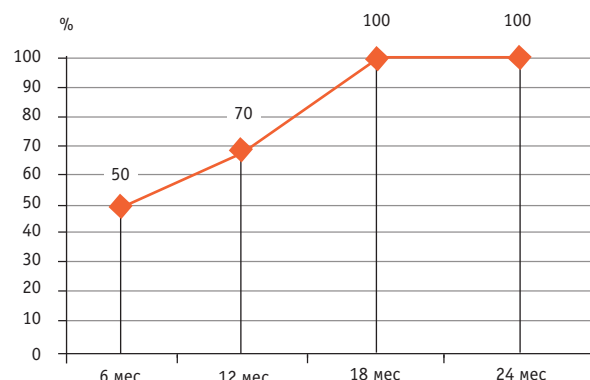


статуса девочки по критериям SNAQ сравнивалась с показателями практически здоровых сверстников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленного клинического случая демонстрирует тяжелое, быстро прогрессирующее течение ювенильного идиопатического (ревматоидного) артрита (ЮИА) с генерализованным поражением суставов, неуклонной инвалидизацией ребенка, несмотря на массивную комбинированную стандартную иммуносупрессивную терапию метотрексатом и циклоспорином, а также регулярные внутрисуставные вве-

Рис. 4. Эффективность лечения согласно педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR Pedi) у ребенка с ювенильным идиопатическим артритом на фоне терапии абатацептом, %



дения глюкокортикоидов. На фоне терапии абатацептом уже к 6 месяцам от начала терапии удалось полностью отказаться от проведения внутрисуставных пункций, к 12 месяцам — отменить циклоспорин, к 18 — метотрексат. Через полтора года от начала терапии абатацептом достигнута стойкая клинико-лабораторная медикаментозная ремиссия заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о правильности выбора препарата и подтверждают высокую эффективность абатацепта у детей с полиартикулярной формой ЮИА, торпидной к стандартной противоревматической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / Под ред. Е. Л. Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. 552 с.
2. Дубко М. Ф., Калашникова О. В., Костик М. М., Масалова В. В. и др. Опыт применения абатацепта у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом // Науч.-практ. ревматология. 2012. Т. 50. № 5. С. 106–109.
3. Жолобова Е. С., Конопелько О. Ю., Розвадовская О. С., Ельшешевич В. Я. и др. Этанерцепт в реальной клинической практике лечения больных активным ювенильным идиопатическим артритом // Науч.-практ. ревматология. 2013. Т. 51. № 1. С. 44–47.
4. Насонов Е. Л., Каратеев Д. Е. Применение блокатора костимуляции Т-лимфоцитов абатацепта при ревматоидном артрите // Науч.-практ. ревматология. 2010. № 4. Прил. 2. С. 9–27.
5. Родионовская С. Р., Никишина И. П. Метотрексат в терапии ювенильных хронических артритов // Науч.-практ. ревматология. 2003. Т. 41. № 2. С. 65–69.
6. Kremer J. M., Genant H. K., Moreland L. W., Russell A. S. et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2006. Vol. 144. N 12. P. 865–876.
7. Ruperto N., Lovell D. J., Quartier P., Paz E. et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial // Lancet. 2008. Vol. 372. N 9636. P. 383–391.
8. Schiff M. H., Pritchard C., Huffstutter J. E., Rodriguez-Valverde V. et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-TNF therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. N 11. P. 1708–1714.
9. Silverman E., Spiegel L., Hawkins D., Petty R. et al. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Reum. 2005. Vol. 52. N 2. P. 554–562.
10. Westhovens R., Robles M., Nuytgen S., Wollenhaupt J. et al. Disease remission is achieved within two years in over half of methotrexate naive patients with early erosive rheumatoid arthritis (RA) treated with abatacept plus MTX: Results from the AGREE trial // Arthritis Rheum. 2009. Vol. 60. Suppl. 10. P. S638.
11. Zholobova E. S., Konopelko O. U., Rozvadovskaya O. S., Nikolaeva M. N. et al. The efficacy and safety of abatacept (orencia) in patients with active juvenile idiopathic arthritis (JIA) // Ann. Rheum. Dis. 2013. Vol. 72. Suppl. 3. P. A1000. ■

Библиографическая ссылка:

Жолобова Е. С., Лоскутова О. Ю., Галстян Л. А. Опыт применения абатацепта у пациентки с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита // Доктор.Ру. Педиатрия. 2015. № 13 (114). С. 43–48.

Нарушение роста при ювенильном идиопатическом артрите: современные аспекты патогенеза и терапии

В. А. Серая, Е. С. Жолобова, А. В. Витебская

Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель обзора: анализ данных о роли различных факторов в патогенезе низкорослости у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА).

Основные положения. Рассмотрены возможные причины развития низкорослости при ювенильном артрите, факторы болезни и терапии, участвующие в патогенезе задержки роста, включая гормональную регуляцию, терапию глюкокортикоидами, а также провоспалительными цитокинами. Проанализированы данные, полученные при изучении влияния терапии рекомбинантным гормоном роста и генно-инженерными биологическими препаратами на антропометрические показатели.

Заключение. Профилактика и лечение нарушений роста при ЮИА до настоящего времени остаются одной из нерешенных задач. Существует ряд вопросов, на которые еще предстоит ответить в связи с сохраняющейся актуальностью этой проблемы.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, нарушение роста, провоспалительные цитокины, генно-инженерная биологическая терапия.

Growth Disorders in Juvenile Idiopathic Arthritis: Current Insights into Pathogenesis and Treatment

V. A. Seraya, E. S. Zholobova, A. V. Vytebskaya

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Objective of the Review: To analyze information about the role of different pathogenic pathways that contribute to stunting in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Key Points: The authors analyzed the possible causes of stunting in juvenile arthritis and the specific characteristics of this disease and its treatment that are involved in the pathogenesis of stunting, including hormonal regulation, corticosteroid therapy, and proinflammatory cytokines. They also evaluated the effects of treatment using recombinant growth hormone and genetically-engineered biological agents on anthropometric parameters.

Conclusion: Prevention and treatment of growth disorders in JIA are still a concern. Since these issues remain urgent, there are a number of problems in this area that still need to be resolved.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, growth disorders, proinflammatory cytokines, genetically-engineered biological agents.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — тяжелое прогрессирующее заболевание, которое возникает у детей до 16 лет, характеризуется деструктивно-воспалительным процессом, преимущественно суставов, а также вовлечением внутренних органов с последующим формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности. Это заболевание часто приводит к ранней инвалидизации больных, выраженному снижению качества их жизни [1].

Клиническая картина и механизмы воспаления при ЮИА имеют отличия от таковых при ревматоидном артрите взрослых. Отставание в росте и его локальные нарушения присущи только ювенильным артритам.

Нарушение роста у детей с ювенильными артритами впервые было описано Дж. Ф. Стиллом в 1897 г. в письмах королевского медицинского и хирургического сообществ Лондона. Отличительными чертами описанных им случаев болезни были выраженная задержка роста и физического развития у детей до так называемой второй смены зубов [11]. Полвека спустя началась эра глюкокортикоидов (ГК), и у детей, получавших лечение ГК, наблюдали выраженное улучшение течения заболевания, известного теперь как системная форма ЮИА. Однако в скором времени было выявлено отрицательное влияние ГК на рост и развитие детей.

Нарушения роста у детей с данной болезнью характеризуются снижением темпов роста, нанизмом, локальными нарушениями роста в области суставов, вовлеченных в патологический процесс. Отставание в росте, встречающееся у детей с ЮИА, в особенности у тех из них, кто получает гормональную терапию, имеет большое социальное значение, приводит к развитию психологической и социальной дезадаптации. Процент детей с ЮИА и низкорослостью, по разным данным, колеблется от 10% при полиартикулярной форме до 40% при системной [34]. Несмотря на современные эффективные методы лечения, у 10–20% детей с тяжелыми формами заболевания наблюдают выраженные нарушения роста [9].

Рост ребенка — генетически запрограммированный процесс увеличения линейных и объемных размеров организма при оптимальном поступлении ингредиентов питания и благоприятных условиях окружающей среды. Рост является одним из наиболее чувствительных показателей, характеризующих здоровье ребенка. Для определения соответствия показателя роста ребенка норме или оценки степени отклонения от нее высчитывают коэффициент стандартного отклонения роста (SDS) или используют перцентильные таблицы. Важным показателем соответствия норме является скорость роста. Дефицит роста от средневозрастного стандарта

Витебская Алиса Витальевна — к. м. н., заведующая детским эндокринологическим отделением Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119335, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: dr.vitebskaya@mail.ru

Жолобова Елена Спартаковна — д. м. н., профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119335, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: zholobova@mta.ru

Серая Валентина Анатольевна — аспирант кафедры детских болезней Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119335, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: valentina-babydoc@mail.ru

более 20% или более 3 перцентилей (более чем SDS-2) позволяет поставить диагноз «низкорослость (нанизм)».

Механизмы задержки роста при ЮИА сложны и в настоящее время еще не до конца изучены. Однако хорошо известно, что на процессы роста организма влияют как факторы самой болезни, так и факторы терапии. Системное воспаление, лежащее в основе патогенеза ЮИА, вызывает общее замедление и остановку роста, зависящие от возраста дебюта, длительности заболевания, его формы. Практически все авторы отмечают, что ЮИА тормозит рост детей уже в первый год заболевания. Наиболее значительная задержка роста может развиваться при дебюте ЮИА до семилетнего возраста. Выявлена прямая корреляция длительности заболевания с высокой активностью (более 6 лет), непрерывностью (отсутствием ремиссий заболевания) и снижением темпов роста [1].

Системный и полиартикулярный варианты болезни с генерализованным суставным синдромом и/или полиартрит с быстрым прогрессирующим эрозивным артритом приводят к более выраженной задержке роста. Сравнительный анализ скорости роста в первый год болезни у пациентов с системным и суставным ЮИА показал, что полная остановка роста статистически значимо чаще ($p < 0,001$) встречается у больных с системной формой [1]. Так, по данным исследования с применением системы ARAMIS (The American Rheumatism Association Medical Information System), до 17% детей с длительностью заболевания более 5 лет имеют задержку роста ниже 5-го перцентиля, наиболее выраженную при системной форме заболевания [5].

Высокая активность ЮИА играет роль в задержке роста не только при системном и полиартикулярном вариантах ЮИА. S. Padeh и соавт. в ретроспективном исследовании с участием 95 детей с персистирующим олигоартритом выявили задержку роста у 35% пациентов, из них у 11% — выраженную. Ускорение СОЭ более 40 мм/ч имело прямую связь с выраженностью нарушения роста. По предложению авторов, СОЭ может определяться как один из предикторов риска развития низкорослости у детей с ЮИА [26].

Снижение активности заболевания, позволяющее отмену системных ГК, приводит у некоторых пациентов к увеличению темпов роста. Однако во многих случаях это улучшение незначительное и конечный рост оказывается ниже 3-го перцентиля и расчетного ожидаемого конечного роста [28].

Хроническая интоксикация с последующим развитием дистрофии и частое вовлечение височно-нижнечелюстных суставов в воспалительный процесс препятствуют достаточному поступлению питательных веществ [1].

Местное воспаление нарушает кровоток в пораженных суставах, что ограничивает поступление кислорода и питательных веществ к зонам роста длинных костей. Это приводит к усиленному росту эпифизов и преждевременному закрытию зон роста, что в свою очередь является причиной необратимого уменьшения длины формирующейся конечности. Низкорослость при ЮИА обычно связана с уменьшением длины нижних конечностей и реже — с уменьшением высоты позвонков [34]. Некоторые исследователи отмечают сохранение детских пропорций туловища у больных ЮИА, другие авторы свидетельствуют, что уменьшение длины нижних конечностей часто не нарушает пропорции тела, так как обычно сочетается с общей задержкой роста [23].

По некоторым данным, ревматоидный фактор (РФ) и щелочная фосфатаза (ЩФ) также имеют определенное значение в развитии низкорослости. В исследованиях пациенты, серопозитивные по РФ, с высоким уровнем ЩФ имели меньший рост по сравнению с РФ-отрицательными пациентами с низким

уровнем ЩФ. Однако есть данные о низких уровнях ЩФ у детей с системной формой ЮИА и задержкой роста [22].

Задержка полового развития часто встречается у детей с ЮИА, исследователями установлена четкая связь между активностью заболевания и половым созреванием. Однако существуют исследования, не выявившие существенной разницы в развитии и росте детей с ЮИА и детей из группы сравнения. В работе W. Umlawska и M. Krzyzanowska средний возраст менархе у девочек в группе ЮИА составил 12,8 года, что укладывается в норму [33].

Медиаторы воспаления и провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α вызывают и поддерживают хроническое местное и общее воспаление и, оказывая прямое и не прямое воздействие, играют одну из ключевых ролей в нарушении роста при ЮИА. За счет системных эффектов медиаторы воспаления поддерживают высокую активность заболевания, играют роль в развитии системных проявлений, поддерживают хроническое воспаление в суставах, что в совокупности ведет к прогрессированию заболевания и развитию низкорослости [8, 19].

В ходе ряда исследований показано, что повышение определенного класса цитокинов соответствует варианту ЮИА. Исследование цитокинового профиля выявило повышение уровней ИЛ-6 и ФНО- α при системном и полиартикулярном ЮИА. При олигоартрите уровни цитокинов незначительно превышали показатели здоровых детей [19].

Многими исследователями подтверждена связь ИЛ-6 с нарушением роста у детей. Так, по данным L. S. Souza и соавт., в когорте из 77 пациентов за год наблюдения процент низкой скорости роста составил 25,3%, что было связано с высокой активностью заболевания, повышенными концентрациями ИЛ-6 и более высокими кумулятивными дозами ГК. Авторы выявили, что только повышение уровня ИЛ-6 было статистически значимо и отрицательно связано с показателями скорости роста. Повышение уровней остальных цитокинов не имело статистической значимости [30].

На моделях животных были показаны механизмы, посредством которых ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α оказывают влияние на клетки-мишени в зонах роста. F. De Benedetti и соавт. на моделях трансгенных мышей установили связь между высокими уровнями ИЛ-6 и снижением концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) [12]. K. Martensson и соавт. исследовали взаимодействие ИЛ-1 и ФНО- α и их воздействие на метатарзальные кости эмбрионов крыс *in vitro* [21]. В результате исследования было показано, что эти цитокины усугубляют нарушение роста, действуя содружественно.

За счет локального воздействия цитокинов на зоны роста длинных костей медиаторы воспаления вызывают пролиферацию синовиоцитов и остеокластов, синтез простагландинов, коллагена II типа, протеогликанов, активизацию лейкоцитов, синтез ферментов, что усиливает костную резорбцию и приводит к развитию локального и системного остеопороза [10]. Прирост костной ткани — важный фактор, благодаря которому осуществляется линейный рост кости, — подавляется прямыми и непрямыми механизмами, такими как воспаление, лекарственная терапия, иммобилизация. У 5,5% пациентов с ЮИА уже в дебюте заболевания отмечают остеопороз, у 30,6% — низкую минеральную плотность костей по отношению к хронологическому возрасту [4]. У детей с ЮИА в пубертатном периоде отмечают превалирование маркеров костной резорбции над маркерами костеобразования, которое чаще проявляется при полиартикулярном варианте ЮИА [33].

Среди факторов терапии наибольшее значение в развитии низкорослости имеют ГК, которые являются наиболее эффективными противовоспалительными средствами при лечении ревматических заболеваний. ГК в настоящее время применяются как своеобразный мост в ожидании эффекта базисной и биологической терапии, а также при лечении синдрома активации макрофагов. Высокие дозы внутривенных ГК используют для лечения наиболее тяжелых или острых проявлений системного воспалительного заболевания. В основе механизма их работы лежит немедленное, выраженное противовоспалительное действие. Внутрисуставные инъекции — эффективный метод лечения синовита у детей с ЮИА. Однако терапия ГК связана с рядом побочных эффектов, и некоторые из них могут быть необратимыми. Это подчеркивает необходимость рационального использования этих препаратов [18, 20].

Задержка роста — единственный специфичный для детского возраста побочный эффект ГК, даже в дозе 0,1 мг/кг/сут. Использование системных ГК менее года не приводит к выраженным и необратимым нарушениям роста и снижению показателей расчетного конечного роста [1]. Длительное лечение ГК даже в низких дозах усугубляет негативное влияние самого заболевания на рост и тем самым вызывает его полную остановку или замедление темпов у 97% больных. При терапии ГК имеют значение раннее (до пятилетнего возраста) назначение ГК в максимальных и средних дозах, длительное (более 3 лет) лечение ГК в любых дозах, повторное назначение или повышение дозы, поздняя отмена (после десятилетнего возраста), многократное внутрисуставное введение ГК, позднее назначение иммунодепрессантов (позже 3 лет болезни). Длительность, кратность применения, пути введения и дозы ГК влияют на нарушение роста у детей с ЮИА.

Молекулярные механизмы, с помощью которых ГК подавляют линейный рост костей, изучены недостаточно. Несколько исследований показывают, что ГК могут действовать путем регуляции компонентов системы гормон роста (ГР) — ИФР-1. ГК нарушают секрецию ГР, ИФР-1 и ИФР-1-связывающего белка и их взаимодействие с рецепторным аппаратом, блокируя экспрессию рецепторов к ГР и ИФР-1 в зонах роста костей. Исследования показали противоречивые результаты: *in vitro* в культуре крысиных клеток в зонах роста ГК могут подавлять экспрессию рецепторов ГР, ИФР-1 и ИФР-1-связывающего белка, что приводит к нарушению процессов роста на клеточном уровне из-за отсутствия рецепторов на мембране клеток. Другие исследования показали, что ГК повышают экспрессию матричной РНК (мРНК) ИФР-1-связывающего белка в культуре свиных хондроцитов и мРНК ГР *in vivo* в зоне роста у кроликов. Однако при этом ГК тормозят пролиферацию стволовых клеток и, следовательно, сохраняют их ограниченный пролиферативный потенциал, чем, скорее всего, объясняется скачок роста после прекращения терапии ГК [16].

При лечении ГК, проводимом в препубертатный период (когда скорость роста наименьшая и секреция эндогенного ГР транзиторно снижена), торможение секреции надпочечниковых андрогенов нарушает активацию системы гипоталамус-гипофиз-гонады, необходимую для стимуляции роста половыми гормонами [16].

В настоящее время изучены механизмы нарушения роста у детей с ЮИА, прямым и косвенным образом связанные с ГР и его посредниками — ИФР, в частности ИФР-1. В препубертатный период и ГР, и ИФР-1 определяют линейный рост, развитие и накопление костной массы. ГР оказывает как прямое воздействие на клетки-мишени периферических тканей, так и опосредованное — за счет эффектов ИФР-1. Так, ГР стимулирует пролиферацию клеток костного роста, воздействуя на

мезенхимальные клетки-предшественники, и индуцирует их созревание в остеобласты и хондробласты. Кроме того, ГР стимулирует, как напрямую, так и опосредованно (через ИФР-1), продукцию остеопротегерина (остеокластингибирующего фактора, ключевого звена ингибирования дифференциации и активации остеокластов) и его накопление в костном матриксе. Непрямое воздействие ГР на костный метаболизм осуществляется посредством его влияния на секрецию и циркадные уровни паратиреоидного гормона [2, 16]. Физиологическое действие ИФР-1 сложно, так как он функционирует системно и как локальный фактор роста. При исследованиях концентраций ГР и ИФР-1 в крови детей с ЮИА были получены противоречивые данные: в одних работах отмечены сниженные показатели, в других значения оставались в пределах нормы. У пациентов с высокой степенью активности заболевания были выявлены нарушения циркадного ритма продукции ГР и утрата его физиологического ночного выброса, в отличие от здоровых людей, что нарушает нормальный процесс роста организма. По другим данным, дети, страдавшие ЮИА, у которых наблюдали выраженную задержку роста, имели нормальный уровень ГР, однако уровень ИФР-1 у них был снижен, что свидетельствовало о ГР-резистентности.

Провоспалительные цитокины снижают секрецию ГР, воздействуя напрямую на зоны роста: индуцируют синтез ингибитора цитокиновых сигнальных рецепторов, что нарушает функцию ГР на клеточном уровне. Высокие концентрации ИЛ-1 и ИЛ-6 индуцируют распад ИФР-1-связывающего белка, что приводит к снижению уровней ИФР-1 и развитию задержки роста [21].

Таким образом, в развитии как локальных нарушений роста, так и низкорослости при ЮИА играют роль практически все факторы, определяющие развитие и поддержание хронического системного воспаления.

В настоящее время в мире проведен ряд исследований по применению рекомбинантного ГР (рГР) для коррекции низкорослости у детей с ЮИА. Заместительная терапия рГР восстанавливает скорость роста до нормальных значений уже в первый год лечения. На фоне терапии отмечают повышение сывороточных концентраций ИФР-1 и ИФР-1-связывающего белка в течение всего срока лечения рГР [14]. Положительный эффект проявляется в увеличении скорости роста, увеличении линейного роста, нарастании костной массы [7]. Лечение рГР наиболее эффективно в начале заболевания, в состоянии ремиссии, а также при более мягком течении артрита.

Ограничивают широкое применение рГР побочные эффекты, вызывающие нарушение углеводного обмена, обострения ЮИА, повышение риска онкологических заболеваний. Нежелательные эффекты обусловлены различными метаболическими и иммуномодулирующими свойствами ГР. В отношении ЮИА известно, что ГР обладает потенциальным провоспалительным эффектом и может привести к обострению основного заболевания. Помимо стимуляции остеосинтеза ГР также усиливает костную резорбцию, следствием чего может стать усугубление деструкции суставов. Стимулирующий эффект ГР на белковый обмен увеличивает риск развития амилоидоза. Ограничением для широкого применения рГР является и стоимость лечения [29].

В настоящее время при неэффективности стандартной противоревматической терапии в течение 6–12 месяцев назначают генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Этот термин применяют по отношению к лекарственным средствам, производимым с использованием биотехнологий и осуществляющим целенаправленное блокирование ключевых факторов воспаления с помощью антител или растворимых

рецепторов к цитокинам, а также другим биологически активным молекулам. Мишенями ГИБП являются ИЛ-1, ФНО- α , рецепторы ИЛ-6 и другие медиаторы воспаления [32].

Причинами восстановления роста на фоне терапии ГИБП являются эффективный контроль над активностью заболевания, возможность полной отмены и отсутствие необходимости назначения ГК. В мировых и отечественных исследованиях доказана высокая эффективность ГИБП в отношении ЮИА; в ряде этих исследований авторы отмечают и восстановление темпов роста, и увеличение конечного роста у детей, получающих ГИБП.

Блокаторы ФНО- α — этанерцепт, адалимумаб — являются наиболее широко применяемыми биологическими средствами в мире. До появления этанерцепта первым и в течение некоторого времени единственным доступным ГИБП в России был инфликсимаб (химерное мышино-человеческое моноклональное антитело к ФНО- α). Инфликсимаб применяли при тяжелых формах ЮИА, прежде всего при системной ЮИА (сЮИА). В условиях отсутствия аналогов препарат показывал хороший результат в сравнении со стандартной базисной противоревматической терапией. Применение инфликсимаба давало возможность снизить и впоследствии отменить ГК большинству больных ЮИА, с чем наиболее вероятно и связана тенденция к нормализации линейного роста [3, 17].

В настоящее время этанерцепт — рецептор к ФНО- α — является препаратом выбора при полиартикулярном ЮИА, резистентном к стандартной противоревматической терапии. Изучая эффективность ГИБП в отношении контроля активности заболевания, многие авторы отмечают, что ингибиторы ФНО- α в сочетании со стандартными базисными препаратами, а также в качестве монотерапии значительно увеличивают скорость роста и его средние показатели у детей с ЮИА к 3 годам наблюдения [15]. М. Trachana и соавт. показали что терапия этанерцептом может восстановить темпы линейного роста пациентов независимо от демографических и клинических профилей. Улучшение показателей роста не связано с возрастом инициации ГИБП, полом, наличием антинуклеарного фактора или формой и длительностью заболевания [31].

Р. Mrazik и соавт. подтвердили, что этанерцепт и адалимумаб не только снижают активность заболевания, но и положительно воздействуют на линейный рост. При ретроспективном анализе исследователи показали, что блокаторы ФНО- α при ЮИА, резистентном к стандартной базисной противоревматической терапии, имеют достаточно быстрый выраженный эффект, сопоставимый с эффектом ГК. Клинический ответ в большинстве случаев сопровождается повышением темпов роста (скачком роста, catch-up growth) [25, 27].

Таким образом, результаты большинства исследований показывают значительное снижение активности основного заболевания, потерь костной плотности, повышение костной массы и скорости роста уже в первый год лечения ингибиторами ФНО- α .

Ингибиторы рецепторов ИЛ-6 высокоэффективны при лечении сЮИА. Как уже упоминалось, задержка роста (до 40%) чаще встречается именно при сЮИА. В нашей стране для лечения этой формы заболевания наиболее широко применяют тоцилизумаб — моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6. Результаты многочисленных ретроспективных наблюдений по

всему миру показали высокую эффективность и безопасность тоцилизумаба в лечении тяжелого сЮИА, рефрактерного к стандартной терапии. Уже в течение первых 8 недель терапии эффективно снижаются как системные проявления заболевания, так и лабораторная активность и суставной синдром [13]. Новейшие исследования показывают и восстановление темпов роста у детей, получавших лечение блокаторами рецепторов ИЛ-6. Так, Т. Miyamae и соавт. в исследовании с участием 45 больных сЮИА отметили увеличение скорости роста уже в первый год терапии тоцилизумабом. Более выраженный скачок роста отмечали также в группе у пациентов, которые уменьшили дозу ГК или же смогли полностью отказаться от пероральных ГК во время лечения тоцилизумабом [24].

По данным Е. Алексеевой и соавт., терапия тоцилизумабом положительно влияет на рост детей с ЮИА, что, по мнению авторов, связано, скорее всего, с ингибированием эффектов ИЛ-6 [6]. F. De Benedetti и соавт. изучили влияние терапии тоцилизумабом на рост и лабораторные показатели, ассоциированные с динамикой роста, у 112 детей, получавших терапию в течение 12 недель. Во время лечения тоцилизумабом пациенты с сЮИА показали значительное увеличение темпов роста, нормализацию уровня ИФР-1 и костного обмена, которые способствуют улучшению формирования костной ткани [13].

При анализе литературы мы не обнаружили данных о крупномасштабных исследованиях по оценке влияния стандартных болезнь-модифицирующих препаратов на динамику роста детей с ЮИА. Таким образом, можно считать целесообразным сравнение динамики роста при применении стандартных препаратов на фоне монотерапии ГИБП или в комбинации с базисным препаратом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика и лечение нарушений роста при ювенильном артрите до настоящего времени остаются одной из нерешенных проблем. Несмотря на значительный прогресс в области лечения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), у пациентов с тяжелыми формами заболевания сохраняется выраженная задержка роста, так же как сохраняется риск развития нанизма при тяжелом течении заболевания у детей с исходно нормальным ростом.


В настоящее время необходимо более тщательное исследование механизмов нарушения роста, факторов, которые усугубляют его задержку у детей, страдающих ЮИА. Важно установить частоту и выраженность задержки роста при разных вариантах заболевания в условиях применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Предстоит также более тщательно оценить влияние различных ГИБП на скорость роста. Важной задачей при изучении низкорослости при ЮИА является оценка возможности полного восстановления темпов роста и, как результат, — вероятности достижения нормального конечного роста при длительном наблюдении. Необходимо также определить место рекомбинантного гормона роста и стандартных болезнь-модифицирующих препаратов в лечении низкорослости у детей с ювенильным артритом в условиях все более широкого применения биологической терапии.

Крупные пролонгированные исследования позволят разработать наиболее эффективные схемы лечения и профилактики низкорослости при ЮИА.

ЛИТЕРАТУРА¹

- Бзарова Т. М., Алексеева Е. И., Петеркова В. А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным

ревматоидным артритом // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2006. Т. 5. № 5. С. 13–18.

- Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. М.: Индекс-принт, 1998. 312 с. 

¹ С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Примеч. ред.

Генно-инженерные биологические препараты в лечении склеродермии. Обзор литературы и собственный опыт

М. К. Осминина, Н. А. Геппе, Е. Ю. Афонина, О. В. Шпитонкова, Е. М. Перепелова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель обзора: анализ данных современной литературы по применению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при различных формах склеродермии (СкД) у взрослых и детей.

Основные положения. Приведены исследования, в которых дано патогенетическое обоснование назначению ГИБП при СкД. Отмечено, что эти препараты уменьшают фиброзные изменения кожи, суставов, в отдельных наблюдениях снижают активность интерстициального пульмонита.

Описан собственный опыт успешного применения тоцилизумаба у ребенка с СкД по типу «удар саблей», эпилепсией и увеитом.

Заключение. ГИБП показали эффективность в лечении ряда тяжелых вариантов СкД, что делает перспективным их дальнейшее применение при этом заболевании.

Ключевые слова: склеродермия, лечение, генно-инженерные биологические препараты, тоцилизумаб.

Genetically-Engineered Biological Agents for Scleroderma: Literature Review and Case Report

M. K. Osminina, N. A. Geppe, E. Y. Afonina, O. V. Shpionkova, E. M. Perepelova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Objective of the Review: To analyze recent publications about genetically-engineered biological agents that are used to treat different forms of scleroderma (SD) in adults and children.

Key Points: This review describes trials that provided information about SD pathogenesis, which helped justify the use of genetically-engineered biological agents in patients with this disease. These agents were shown to reduce skin fibrosis, joint lesions, and, in some cases, interstitial pneumonitis.

The authors describe their own successful experience of using tocilizumab in a child with scleroderma en coup de sabre, accompanied by epilepsy and uveitis.

Conclusion: It has been demonstrated that genetically-engineered biological agents are effective in treating some severe forms of scleroderma. This makes them promising options for this patient population.

Keywords: scleroderma (SD), treatment, genetically-engineered biological agents, tocilizumab.

Применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в ревматологии революционным образом изменило результаты лечения пациентов с хроническими артритами, сделав возможным достижение ремиссии и восстановление подвижности суставов у пациентов на стадии болезни, которую расценивали ранее как необратимую. ГИБП селективно угнетают различные медиаторы воспаления, которые участвуют в аутоиммунных механизмах развития ряда системных заболеваний, что делает перспективным их использование при других ревматических болезнях.

Известно, что у детей склеродермия (СкД) является редким заболеванием: по некоторым данным, первичная заболеваемость ювенильной системной склеродермией (ССкД) составляет 0,05 на 100 000 населения, заболеваемость ювенильной ограниченной СкД — 1 случай на 100 000 населения [33, 34]. Ограниченные формы болезни у детей встречаются в 5–7 раз чаще системных [35]. Большинство

детских ревматологов в настоящее время лечат ювенильную СкД с помощью иммунодепрессантов — глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков (метотрексата, циклофосфида, микофенолата мофетила), которые позволяют остановить прогрессирование заболевания, добиться обратного развития фиброзного поражения кожи и подлежащих тканей. Однако существование форм болезни, торпидных к данному лечению, побуждает клиницистов использовать новые группы препаратов, а именно ГИБП.

Цель обзора: установить патогенетическое обоснование применения, оценить эффективность и показания к назначению ГИБП при СкД на основании результатов клинических исследований, представленных в мировой литературе.

Впервые ГИБП при ССкД применил в 2000 г. М. Н. Ellman, использовав этанерцепт у больных с диффузной формой ССкД [15]. В 2006 г. в США появилось сообщение А. Adams об успешном применении ритуксимаба в сочетании с цикло-

Афонина Елена Юрьевна — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119881, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: lenaf23@mail.ru

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119881, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: geppe@mta.ru

Осминина Мария Кирилловна — доцент кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, к. м. н., доцент. 119881, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: mk_osminina@mail.ru

Перепелова Елена Михайловна — к. м. н., заведующая отделением лучевой диагностики Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119881, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: perepelovaelm@mail.ru

Шпитонкова Ольга Викторовна — к. м. н., заведующая отделением детской ревматологии Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119881, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, стр. 1. E-mail: shpionkov@rambler.ru

фосфамидом у 6 пациентов с ювенильной СскД [3]. В настоящее время в литературе имеются сведения об использовании ГИБП различных классов — ингибиторов ФНО, моноклональных антител к CD20-антигенам В-лимфоцитов, антител к рецепторам ИЛ-2 и ИЛ-6, ингибиторам Т-клеток — более чем у 100 пациентов с различными формами СскД. Проведен ряд экспериментальных работ, результаты которых позволили дать патогенетическое обоснование использованию ГИБП при СскД.

В частности, *in vitro* показано, что ФНО- α обладает антифиброзным эффектом, дозозависимо угнетая синтез коллагена I и II типов, фибронектина фибробластами кожи. В исследованиях *in vitro* культуры фибробластов человека ФНО- α вызывал синтез матриксных металлопротеиназ (ММП), уменьшал продукцию их тканевого ингибитора. ФНО- α также стимулирует синтез коллагена фибробластами кожи и синовиальной оболочки, усиливает синтез ММП-2 легочными фибробластами. Индукция ММП под воздействием ФНО- α отмечена в кардиомиоцитах, кардиомиофибробластах, что подтверждает его участие в ремоделировании сердечной мышцы [25]. ФНО- α подавляет продукцию ФНО- β — главного медиатора фиброза при СскД [31, 32]. Таким образом, установлено, что ФНО- α выполняет антифиброзную функцию — либо путем угнетения синтеза коллагена фибробластами, либо разрушая его отложения. В то же время существуют работы, напротив, свидетельствующие о профиброзирующем действии ФНО- α . В исследовании *in vitro* показано, что ФНО- α вызывает образование легочных фибробластов с профиброзирующим фенотипом у мышей, усиливая тем самым синтез коллагена [30]. Разнонаправленные влияния ФНО- α на процесс фиброобразования объясняются тем, что его про- или антифиброзный эффект реализуется в зависимости от степени активности воспаления [11, 17]. Поэтому предлагается использовать ингибиторы ФНО- α (иФНО- α) у больных с ранней, активной фазой воспаления.

У пациентов с СскД отмечено повышение уровня ФНО- α сыворотки крови как при диффузной, так и при лимитированной форме болезни, выявлена положительная корреляция уровня ФНО- α и тяжести поражения легких [16].

Рандомизированные исследования по применению иФНО- α при СскД отсутствуют. В нерандомизированном исследовании этанерцепт применяли у 18 больных СскД с поражением суставов — улучшение достигнуто у 15 [20]. S. Bosello и соавт. лечили иФНО- α четверых больных СскД с поражением легких и эрозивным артритом [7]. Через 6 месяцев терапии отмечены значительное уменьшение плотности кожи, заживление дигитальных язв и увеличение объема движений в суставах у всех больных. Сведений о функции легких на фоне терапии в статье нет.

В другом исследовании инфликсимаб в дозе 5 мг/кг использовали у 16 пациентов с диффузной СскД и прогрессирующим поражением кожи [10]. Положительной динамики кожного процесса не отмечено. Выявлены нежелательные реакции в виде почечного криза и синдрома Рейно с дигитальной ишемией и язвами. У 5 пациентов появились антитела к инфликсимабу, что требует одновременного назначения метотрексата. В литературе есть указания на развитие быстропрогрессирующего легочного фиброза и смерти больных, получавших иФНО- α [4]. Наряду с этим существуют описания улучшения легочного процесса по функциональным показателям и данным КТ у больных с легочным фиброзом на фоне лечения иФНО- α [5].

Таким образом, имеющиеся результаты клинического использования иФНО- α противоречивы. Экспертным советом EUSTAR (The Euler Scleroderma Trials and Research) [12]

не рекомендовано рутинное использование иФНО- α при СскД, поскольку не существует доказательств положительного влияния их препаратов на фиброзный процесс.

В настоящее время широко изучается роль В-лимфоцитов в патогенезе СскД. В биоптатах кожи больных СскД были обнаружены В-клетки, тогда как в коже здоровых людей они отсутствовали. В-клеточная инфильтрация выявлена при интерстициальном поражении легких [19]. У пациентов с СскД отмечено повышение числа В-клеток сыворотки крови. В-лимфоциты синтезируют аутоантитела к топоизомеразе, эндотелиальным клеткам, фибробластам, которые участвуют в патогенезе болезни. Существуют экспериментальные и клинические данные об участии В-лимфоцитов в повреждении кожи и легких, что обосновывает использование группы моноклональных химерных антител к CD20 в лечении СскД [8].

Было предпринято рандомизированное контролируемое исследование по оценке эффективности ритуксимаба в лечении СскД с интерстициальным поражением легких [28]. Все пациенты имели диффузный вариант поражения кожи, были позитивны по антителам Scl-70, получали базисную терапию в предшествующие лечению 12 месяцев. Препарат применяли в дозе 375 мг/м² еженедельно в течение 4 недель, затем повторяли курс через 24 недели. Восемь пациентов получали ритуксимаб, 6 — плацебо. В группе ритуксимаба у всех больных отмечено улучшение функции легких, тогда как у 5 из 6 пациентов, получавших плацебо, функция легких ухудшилась. Приведенное исследование продемонстрировало эффективность ритуксимаба при интерстициальном поражении легких. Аналогичные результаты были получены еще в трех неконтролируемых исследованиях с участием 32 пациентов с диффузным поражением кожи без тяжелых висцеритов. В двух исследованиях отмечено улучшение кожного процесса [6, 28], еще в одном изменений не выявлено [18]. В литературе нами найдено описание двух отдельных случаев улучшения функции легких после применения ритуксимаба [14, 21]. Интересно, что у больных, получавших препарат, отмечены снижение уровня ИЛ-6 сыворотки крови, уменьшение индекса активности кожного процесса и числа В-лимфоцитов, миофибробластов, гиалинизированного коллагена в биоптатах кожи [9, 28]. Подчеркивается также необходимость изучения роли дополнительной иммуносупрессии при лечении ритуксимабом.

В 2014 г. отечественные ревматологи опубликовали результаты применения данного препарата у 40 взрослых больных СскД, у которых ведущим показанием к назначению ритуксимаба явилось торпидное к терапии интерстициальное поражение легких [2]. У 40% больных отмечен хороший эффект терапии в виде стойкого улучшения показателей легочной функции. Авторы исследования считают целесообразным назначение ритуксимаба не только при неэффективности стандартной терапии, но и в дебюте заболевания при высокой активности СскД.

Заслуживает внимания опыт отечественных детских ревматологов Е. И. Алексеевой и соавт., которые использовали ритуксимаб у девочки с высокоактивной СскД, рефрактерной к терапии ГК и цитостатиками [1]. Через 4 недели лечения авторы отметили уменьшение плотности и площади очагов СскД, к 24 неделям нормализовались иммунологические показатели активности болезни, была достигнута ремиссия заболевания.

ИЛ-6 — многофункциональный цитокин, который участвует в патогенезе ряда хронических заболеваний, вызывает острую фазу воспаления и оказывает профиброзирующее дей-

ствие, стимулируя продукцию коллагенов и глюкозамингликанов. Многими исследованиями подтверждено участие ИЛ-6 в патогенезе СсД, его уровень повышен в плазме больных СсД, при этом абсолютные значения ИЛ-6 выше при диффузной форме по сравнению с лимитированной формой и при поражении легких [24]. Иммуногистохимические исследования биоптатов кожи больных СсД показали, что экспрессия ИЛ-6 в фибробластах и эндотелиальных клетках у них выше, чем у здоровых людей [17]. Концентрация ИЛ-6 в плазме коррелирует со степенью плотности кожи. Работы *in vitro* показали, что блокада ИЛ-6 антителами вызывает значительное снижение продукции проколлагена 1-го типа культурой индуцированных склеродермических фибробластов [22].

Клинический опыт применения тоцилизумаба при СсД в настоящее время невелик. Большой интерес представляет исследование Y. Shima, в котором данный препарат впервые применяли в терапии СсД [27]. Было проведено гистологическое исследование биоптатов кожи у двух взрослых пациентов с СсД до и после использования препарата. У одного пациента помимо поражения кожи имелся интерстициальный фиброз легких, у другого — склеродермический почечный криз. В результате лечения отмечено улучшение функции почек у пациента с почечным кризом и не выявлено положительной динамики со стороны легочного процесса у больного с фиброзом. При этом у обоих пациентов значительно уменьшилась плотность кожи, увеличилась апертура рта, улучшилась подвижность суставов. В биоптатах кожи отмечены истончение коллагеновых волокон дермы, уменьшение числа миофибробластов, увеличение количества которых коррелирует с повышением плотности кожи. Таким образом, несмотря на отсутствие отчетливого влияния на висцериты при СсД, получены морфологические подтверждения уменьшения плотности кожи под влиянием тоцилизумаба, не отмечено нежелательных лекарственных реакций.

В другом исследовании с участием 27 больных СсД с рефрактерными суставным и миопатическим синдромами использовали тоцилизумаб у 15 и абатацепт у 12 пациентов [14]. После 5 месяцев лечения тоцилизумабом отмечено ослабление суставного синдрома у 10 из 15 больных; у 2 пациентов лечение было прекращено ввиду неэффективности. В группе абатацепта через 11 месяцев терапии у 6 больных лечение суставного синдрома признано эффективным. Клинические наблюдения свидетельствуют о способности тоцилизумаба уменьшать проявления кожного и суставного синдромов при СсД [26].

Анализ имеющихся экспериментальных данных свидетельствует о значительной роли В-клеток и различных цитокинов в патогенезе СсД, что делает патогенетически обоснованным применение ГИБП в лечении этого заболевания. В настоящее время, по данным литературы, в мире имеется 23 клинических исследования по применению ГИБП при СсД [22]; в некоторых работах установлено их положительное влияние на кожный, суставной и легочный процессы. Позитивный опыт лечения ГИБП обнадеживает. В мире ведутся многочисленные клинические исследования, задачей которых является определить место ГИБП в лечении СсД.

Представляем **собственный опыт** применения ГИБП у ребенка с ювенильной СсД.

Больная З. К. поступила в Университетскую детскую клиническую больницу Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (далее — УДКБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова) в феврале 2012 г.

с очагами синюшного цвета на лице, участком выпадения волос на голове, уменьшением правой половины носа, приступами судорог с потерей сознания.

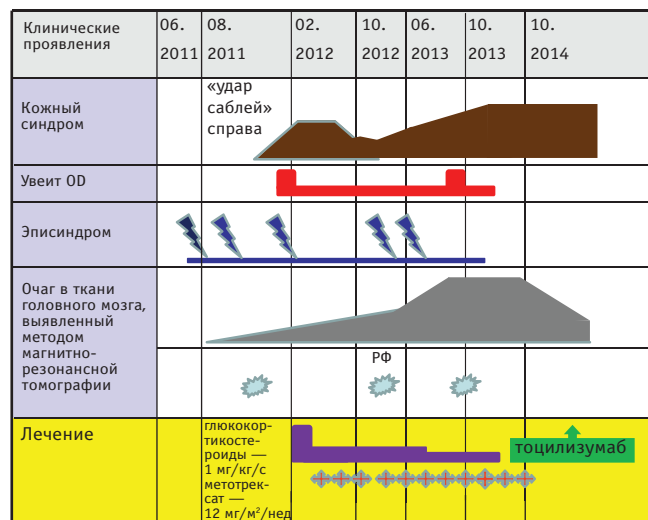
Анамнез жизни. Девочка рождена от молодых здоровых родителей, беременность вторая. Роды самопроизвольные, в срок; вес — 3490 г, рост — 52 см. Раннее развитие по возрасту. Привита по возрасту, без реакций до настоящего заболевания.

Анамнез заболевания (рис. 1). Ребенок заболел в июне 2011 г. в возрасте 2 лет 10 месяцев, когда впервые появились слабость в левой руке, слюнотечение, неоднократная рвота. Второй приступ развился через месяц, сопровождался судорогами конечностей, кратковременной потерей сознания. При МРТ головного мозга в перивентрикулярном белом веществе в области переднего рога, задних отделов тела и заднего рога правого бокового желудочка визуализированы зоны измененного магнитно-резонансного сигнала, гиперинтенсивные в T2 и FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery, инверсия-восстановление с подавлением сигнала от воды) и изо-, гипоинтенсивные — в T1.

Состояние расценено как криптогенная фокальная эпилепсия, девочке назначен карбамазепин в дозе 16 мг/кг/сут, после приема которого приступы эпилепсии прекратились. Спустя 2 месяца отмечено появление очага на коже в виде синевы, затем уплотнения светло-коричневого цвета на лбу. Изменения на коже трактовались врачами как сосудистый компонент эпилепсии. В январе 2012 г. впервые обратили внимание на асимметрию лица, уменьшение правой половины лба, носа, уплотнение, блеск кожи в этом месте, а также участок алопеции в лобно-теменной области справа. Дерматолог заподозрил очаговую СсД. Изменения на коже постепенно увеличивались, одновременно разрастался участок алопеции на голове. В феврале 2012 г. возобновились приступы судорог с потерей сознания. Девочка была госпитализирована в неврологическое отделение, где при МРТ головного мозга был обнаружен очаг в белом веществе прежней локализации и размеров, при электроэнцефалографии (ЭЭГ) выявлена эпилептиформная активность. Тогда же диагностирован иридоциклит правого глаза.

Рис. 1. График анамнеза заболевания пациентки З. К. 5 лет.

Диагноз: системная склеродермия



Ребенок впервые госпитализирован в УДКБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова в феврале 2012 г. При поступлении состояние девочки расценено как среднетяжелое из-за приступов судорог, возникавших 2–3 раза в месяц.

Вес ребенка при поступлении — 23 кг, длина тела — 103 см. В статусе — асимметрия лица: уменьшение половины лба, скуловой области, крыла носа, западение верхней губы справа. Отмечено незначительное западение внутреннего края глазной щели. В лобно-теменной области обнаружен линейный участок алопеции размером 8 × 3 см, сиреневой окраски с уплотнением и блеском; отмечены выпадение волос правой брови, интенсивное сине-фиолетовое окрашивание по спинке и правому крылу носа, блеск, истончение кожи (рис. 2).

При физикальном обследовании патологии со стороны внутренних органов не выявлено.

По лабораторно-инструментальным данным в общем анализе крови и мочи и биохимическом анализе крови патологии не обнаружено. Выявлены ревматоидный фактор — 48 МЕ/мл, повышение IgG до 1600 мг/дл; комплемент, антитела к кардиолипинам в норме; СРБ, антинуклеарный фактор, антитела к ДНК, антитела СКЛ-70, антицентромерные антитела не обнаружены. Эзофагогастродуоденоскопия выявила терминальный эзофагит, распространенный гастрит, обострение, гипотонию пищевода. При рентгенографии легких патологии не обнаружено. При УЗИ внутренних органов выявлены лабильный перегиб в средней трети желчного пузыря, незначительное увеличение размеров поджелудочной железы, эктопическая хорда в полости ЛЖ.

По заключению офтальмолога, у пациентки иридоциклит правого глаза, подострое течение, неполная ремиссия. Консультирована фтизиатром — противопоказаний к терапии цитостатиками нет.

Диагноз. СскД с поражением кожи, подкожной клетчатки, костей лица и головы по типу «удар саблей» справа в стадии индурации и фиброза; поражение головного мозга (очаговые изменения в лобной и затылочной областях справа, вторичная эпилепсия с генерализованными приступами); иридоциклит справа; поражение ЖКТ (гипотония пищевода), подострое течение, активность 2-й степени. Невротические реакции. Дискинезия желчевыводящих путей.

Рис. 2. Внешний вид больной через 8 месяцев от начала болезни. Линейный очаг склеродермии в стадии эритемы и отека на лбу и спинке носа справа от срединной линии; участок атрофии на верхней губе справа. Фото авторов



Девочке была назначена терапия преднизолоном, в дозе 1 мг/кг/сут (25 мг/сут), который она получала в максимальной дозе в течение 10 недель, и метотрексатом — 10 мг/м² (7,5 мг) в неделю. Пациентка продолжала получать противосудорожную терапию карбамазепином в дозе 300 мг/сут, фолиевую кислоту, препараты калия, кальция, антациды, местно нестероидные капли для глаз.

На фоне терапии отмечены уменьшение местной активности в очагах СскД, прекращение их роста, отсутствие приступов эпилепсии.

С апреля 2013 г. доза метотрексата была повышена до 12 мг/м²/нед (из расчета 10 мг/нед). В период с апреля по декабрь 2012 г. состояние девочки оставалось стабильным — кожный синдром не прогрессировал, эпилептических припадков не отмечалось, иридоциклит был вне обострения. Доза преднизолона постепенно была снижена до 5 мг/сут, метотрексат девочка получала в дозе 10 мг/нед с редкими перерывами из-за ОРВИ. Обострение заболевания отмечено с марта 2013 г., когда у пациентки вновь ежемесячно стали возникать эпилептические припадки. Проведено усиление противосудорожной терапии, карбамазепин заменен на вальпроевую кислоту и топирамат. Через 3 месяца у ребенка отмечены усиление индурации в очаге СскД в лобно-теменной области справа, нарастание атрофии правой половины лица (рис. 3). Спустя месяц развился рецидив иридоциклита справа, в связи с чем было начато местное лечение кортикостероидами. Еще через 2 месяца при МРТ головного мозга зафиксирован рост очага размером 30 × 14 мм в белом веществе в области переднего рога правого бокового желудочка. При лабораторном обследовании отмечено повышение уровня IgG и ревматоидного фактора. При инструментальном обследовании внутренних органов, сердца, легких, почек специфического для СскД поражения не выявлено.

Учитывая отрицательную динамику заболевания, проявляющуюся в виде прогрессирования кожного синдрома, гемиатрофии лица, рецидива иридоциклита, роста патологического очага в ткани головного мозга, несмотря на проводившуюся терапию, консилиумом врачей было решено начать применение тоцилизумаба в дозе 10 мг/кг в сочетании с метотрексатом (12 мг/м²/нед) и преднизолоном (5 мг/сут). Спустя трое суток отмечено уменьшение синей

Рис. 3. Внешний вид больной через 15 месяцев от начала болезни. Линейный очаг склеродермии в лобно-теменной области справа в стадии индурации и поверхностного фиброза, гиперпигментация, блеск кожи, выпадение волос, атрофия лица справа. Фото авторов



окраски кожи в очагах на лбу и носу, еще через двое суток кожа на голове в участке алопеции стала насыщенного розового цвета, что расценено нами как усиление кровотока в очаге СкД. Лечение тоцилизумабом продолжали в прежних дозах в течение последующих 14 месяцев. Преднизолон отменен полностью через 3 месяца от начала терапии тоцилизумабом, метотрексат — через 4 месяца в связи с плохой переносимостью препарата. Таким образом, на протяжении последующих 10 месяцев ребенок получал монотерапию тоцилизумабом.

Препарат вводили 1 раз в 4 недели в дозе 10 мг/кг в/в капельно в условиях стационара. Дважды с трехмесячным интервалом были пропуски инфузии в связи с респираторной инфекцией у ребенка; всего за 14 месяцев лечения тоцилизумабом вводили 12 раз. Девочка получала противосудорожную терапию двумя препаратами, местно на очаги применяли мази с регенерирующим эффектом. Ежемесячно проводили лабораторное обследование пациентки. После трех введений тоцилизумаба исчез ревматоидный фактор, отмечена положительная динамика по данным ЭЭГ. Весь период наблюдения у ребенка не было приступов судорог, обострений увеита, нежелательных лекарственных реакций. В апреле 2014 г. после 5 введений препарата при МРТ головного мозга отмечено небольшое уменьшение размера гиперинтенсивного очага, по сравнению с результатами исследования, проведенного в сентябре 2013 г. (до 27 × 13 мм).

После 12 инфузий тоцилизумаба (14 месяцев лечения) девочке выполнены полные клинико-инструментальные и лабораторное обследование с целью оценки результатов терапии и определения дальнейшей лечебной тактики.

В статусе. Девочке 5 лет, вес — 32 кг, рост — 116 см. Состояние удовлетворительное, отмечали проявления медикаментозного синдрома Иценко — Кушинга. На коже лбно-теменной области справа был линейный участок алопеции с небольшим ростом волос в центре и по периферии очага, кожа очага местами имела поверхностный блеск, но собиралась в складку, участков уплотнения не было. Правая лобная область была несколько меньше левой по объему, отмечены гиперпигментация кожи с ее усилением к срединной линии, хорошая эластичность, индурации; фиброз не обнаружен. Имелись небольшое западение надбровной дуги справа, очаговое выпадение волос правой брови, уменьшение объема правой половины носа и мягких тканей в средней части носогубного треугольника и нижней губы справа, там же — вертикальный участок гиперпигментации кожи (рис. 4). Мимика сохранена, открывание рта — полное, асимметрии зубочелюстного аппарата и языка не было. Кожа и подлежащие ткани других участков тела не изменены. Лимфатический, опорно-двигательный аппараты в пределах возрастной нормы. Физикально со стороны внутренних органов патологии не выявлено.

При обследовании в общем и биохимическом анализе крови, общем анализе мочи патологических отклонений обнаружено не было. Иммунологической активности болезни не выявлено. При инструментальном обследовании внутренних органов отмечали прежние малые аномалии развития сердца, желчного пузыря. Эзофагогастродуоденоскопию не проводили в связи с отсутствием жалоб и риском провокации эпилептического припадка. При ЭЭГ типичной эпилептиформной активности не зарегистрировано. При МРТ головного мозга от 30.09.2014 на аксиллярной томограмме в T2-взвешенной последовательности отмечали положительную динамику в виде уменьшения размера

гиперинтенсивного очага в периваскулярном отделе белого вещества правой лобной области до 23 × 11 мм. Контуры очага приобрели большую четкость, отмечена его однородная структура, масс-эффект не выражен. По заключению окулиста (29.09.2014) установлен подострый иридоциклит правого глаза, ремиссия.

Эффект лечения тоцилизумабом в приведенном наблюдении мы расцениваем как хороший, поскольку удалось прекратить распространение очага с захватом новых участков кожи и развитием атрофии подлежащих тканей и костей, зубочелюстного аппарата; рецидивов увеита, эпилептических припадков не было, отмечена положительная динамика по данным ЭЭГ.

Особого внимания заслуживает уменьшение размеров очага в ткани головного мозга на фоне терапии тоцилизумабом, документированное МРТ (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Линейная СкД по типу «удар саблей» часто протекает с поражением нервной системы, глаз (увеит).

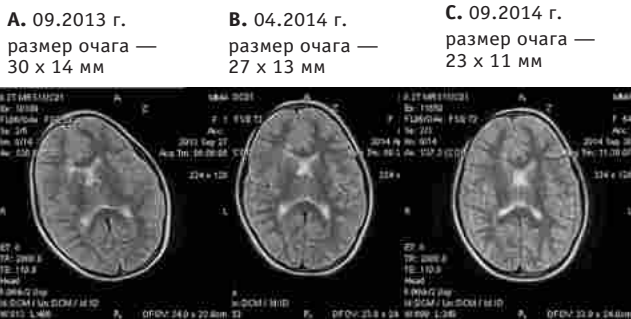
По данным международного многоцентрового исследования, из 750 детей с СкД поражение ЦНС выявлено у 4,4%, поражение глаз — у 3,2% пациентов; при этом в группе линейной СкД по типу «удар саблей» поражения ЦНС и глаз выявлены у 18 и 14,2% детей соответственно [35]. Среди поражений ЦНС и глаз эписиндром и передний увеит занимают второе место после головных болей и фиброзных изменений век. Патогенез поражения головного мозга при СкД складывается из воспалительных изменений в стенке сосудов головного мозга и нейроглии. В немногочисленных случаях

Рис. 4. А — внешний вид больной через 14 месяцев терапии тоцилизумабом; Б — очаг склеродермии в виде поверхностной атрофии, появление роста волос, атрофия лица справа. Фото авторов



Рис. 5. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга. Динамика уменьшения очага в белом веществе правой гемисферы в области переднего рога. Фото авторов

Гиперинтенсивный очаг в белом веществе правой гемисферы перивентрикулярно в области переднего бокового рога



численных работах по изучению биоптатов головного мозга указывают на присутствие периваскулярной лимфоцитарной инфильтрации с признаками васкулита, глиоза, склероза лептоменингеальных структур, формирования кальцинатов в паренхиме и сосудах мозга [29]. Описаны случаи одновременного развития у пациента одностороннего поражения глаз и очага в ткани головного мозга; согласно одной из гипотез, это может быть обусловлено тем, что у тканей лица и подлежащей паренхимы головного мозга имеется единый клеточный предшественник, раннее повреждение которого с одной стороны ростральной нервной трубки может вызвать впоследствии его одностороннее поражение [13]. Неврологические проявления СкД чаще развиваются после появления характерных изменений на коже. В работе F. Zulian представлено развитие эпилепсии у мальчика за 3 месяца до появления изменений на коже по типу «удар саблей» [23]. При МРТ головного мозга у пациента были выявлены участки гиперинтенсивного сигнала субкортикально в левой фронтальной доле во FLAIR- и T2-взвешенном режиме. Лечение преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут

в течение трех месяцев и метотрексатом в дозе 15 мг/м²/нед в течение 12 месяцев привело к ослаблению кожного синдрома, прекращению эпилептических припадков. При МРТ головного мозга отмечены уменьшение размеров очагов и образование в них кальцинатов. Автор рассматривает поражение кожи, головного мозга и эписиндром как проявления СкД, что подтверждается обратным развитием симптомов болезни на фоне иммунодепрессивной терапии.

В нашем наблюдении эписиндром и очаг в ткани головного мозга также развились до появления изменений на коже. Высокая степень активности СкД у нашей пациентки сопровождалась персистирующей иммунологической активностью, развитием увеита, отсутствием эффекта от базисной терапии. Применение тоцилизумаба позволило остановить прогрессирование болезни. Отмечены уменьшение размеров очага в головном мозге, прекращение судорожных приступов. По-видимому, в нашем наблюдении очаг в ткани головного мозга носил преимущественно воспалительный, а не фиброзный характер, что позволило уменьшить его размеры, воздействуя на активность иммунного воспаления. В доступной литературе нам не встретилось аналогичных наблюдений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в последние 10 лет применяют при склеродермии (СкД) в случае торпидности к традиционной терапии, эти препараты оказывают положительное влияние на течение кожного, суставного и легочного поражений.

В нашем наблюдении лечение тоцилизумабом у ребенка с СкД по типу «удар саблей», увеитом и вторичным эписиндромом было начато поздно — спустя 2 года от начала болезни и через 6 месяцев от ее рецидива. По-видимому, при прогностически неблагоприятных вариантах СкД следует раньше использовать ГИБП. Такого мнения придерживаются Л. П. Ананьева и соавт. [2].

Детальная оценка эффективности терапии ювенильной СкД иммунодепрессантами позволит выявить маркеры торпидности к лечению и определить показания к назначению ГИБП по мере накопления опыта их использования при СкД.

ЛИТЕРАТУРА¹

1. Алексеева Е. И., Валиева С. И., Бзарова Т. М., Исаева К. Б. и др. Опыт применения ритуксимаба у больного ювенильной склеродермией // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2012. Т. 11. № 3. С. 131–138.
2. Ананьева Л. П., Соловьев С. К., Бекетова Т. В., Васильев В. И. и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных // *Науч.-практ. ревматология*. 2014. Т. 52. № 5. С. 495–506.
3. Adams A. B. Cyclophosphamide and rituximab combination therapy for the treatment of Juvenile-onset scleroderma: 6 Patient Case Series. *Proceeding of ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, Washington, USA, 2006*.
4. Allanore Y., Devos-Francois G., Caramella C., Boumier P. et al. Fatal exacerbation of fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis in a patient treated with adalimumab // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. N 6. P. 834–835.
5. Bargagli E., Galeazzi M., Bellisai F., Volterrani L. et al. Infliximab treatment in a patient with systemic sclerosis associated with lung

6. fibrosis and pulmonary hypertension // *Respiration*. 2008. Vol. 75. N 3. P. 346–349.
7. Bosello S. et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open label trial // *Arthritis Res. Ther.* 2010. Vol. 12. N 2. P. 54–58.
8. Bosello S., De Santis M., Toluoso B., Zoli A. et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy in erosive polyarthritis secondary to systemic sclerosis // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 143. N 12. P. 918–920.
9. Daoussis D., Lioussis S.-N. C., Yiannopoulos G., Andonopoulos A. P. B-Cell Depletion Therapy in Systemic Sclerosis: Experimental Rationale and Update on Clinical Evidence // *Int. J. Rheumatol.* 2011. URL: <http://www.hindawi.com/journals/ijr/2011/214013/> (дата обращения — 19.11.2014).
10. Daoussis D., Lioussis S. N., Tsamandas A. C., Kalogeropoulou C. et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study // *Rheumatol. (Oxf.)* 2010. Vol. 49. N 2. P. 271–280.

Библиографическая ссылка:

Осминина М. К., Геппе Н. А., Афонина Е. Ю., Шпитонкова О. В. и др. Генно-инженерные биологические препараты в лечении склеродермии. Обзор литературы и собственный опыт // *Доктор.Ру. Педиатрия*. 2015. № 13 (114). С. 53–58.

¹ С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Примеч. ред.

Эффективность муколитической терапии при острых респираторных заболеваниях у детей

Н. А. Геппе, М. В. Глухова, А. Р. Денисова, Н. Г. Колосова, С. И. Шаталина, М. Д. Шахназарова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель исследования: оценка эффективности препарата Гербион сироп первоцвета при лечении острых респираторных заболеваний (ОРЗ) у детей.

Дизайн: открытое пострегистрационное исследование.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 80 детей от 5 до 17 лет с ОРЗ, сопровождавшимися кашлем. В основную группу вошли 50 детей, для лечения которых применялся Гербион сироп первоцвета; группу сравнения составили 30 детей, получавших амброксол.

Эффективность терапии оценивали на 5-й и 10-й день с помощью балльной шкалы клинических симптомов ОРЗ, в том числе кашля, и исследования функции внешнего дыхания методом компьютерной бронхофонографии (КБФГ).

Результаты. У 64,5% детей основной группы и 50,0% детей группы сравнения КБФГ исходно выявила повышение акустического компонента работы дыхания (АКРД) в высокочастотном диапазоне, что указывало на наличие умеренных нарушений бронхиальной проходимости.

К 5-му дню лечения у 74% детей основной группы уменьшилась частота кашля и улучшилось отхождение мокроты. Выраженность кашля к 5-му дню в основной группе и группе сравнения снизилась с $2,7 \pm 0,4$ до $1,6 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$) и с $2,8 \pm 0,4$ до $1,9 \pm 0,3$ балла, к 10-му дню — уменьшилась до $0,1 \pm 0,1$ ($p < 0,05$) и $0,3 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$) соответственно. У 93% детей с нарушениями бронхиальной проходимости, получавших Гербион сироп первоцвета, к 5-му дню лечения нормализовались показатели АКРД.

Заключение. Гербион сироп первоцвета — эффективное средство лечения ОРЗ, сопровождающихся кашлем, у детей, сопоставимое с муколитическими препаратами.

Ключевые слова: кашель, дети, Гербион, амброксол.

Acute Respiratory Disorders in Children: Efficacy of Mucolytic Agents

N. A. Geppe, M. V. Glukhova, A. R. Denisova, N. G. Kolosova, S. I. Shatalina, M. D. Shakhnazarova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Study Objective: To assess the efficacy of Herbion Cowslip Syrup in treating children with acute respiratory disorders (ARD).

Study Design: This was an open-label, post-marketing study.

Materials and Methods: We followed 80 children, ranging in age from 5 to 17, with ARD accompanied with cough. The main group included 50 children who received Herbion Cowslip Syrup. The control group included 30 children who were receiving ambroxol. The treatment efficacy was assessed on days 5 and 10, using a rating scale of ARD clinical symptoms, including coughing, and computer-digitized airway phonography as a tool to test pulmonary function.

Study Results: Baseline computer-digitized airway phonography showed that, in 64.5% of patients in the main group and 50.0% of patients in the control group, the high-frequency component of the work of breathing was enhanced. This signaled moderate airway obstruction.

By treatment day 5, in most patients (74%) in the main group, the frequency of cough had decreased, and sputum evacuation had become easier. In the main and control groups, the severity of cough had reduced from 2.7 ± 0.4 to 1.6 ± 0.2 ($p < 0.05$) and from 2.8 ± 0.4 to 1.9 ± 0.3 , respectively, by treatment day 5 and from 0.1 ± 0.1 ($p < 0.05$) and from 0.3 ± 0.2 ($p < 0.05$), respectively, by treatment day 10. In 95% of children with airway obstruction who received treatment with Herbion Cowslip Syrup, the parameters of computer-digitized airway phonography normalized by treatment day 5.

Conclusion: Herbion Cowslip Syrup is effective in treating children who have ARD accompanied by cough, and has similar effects to those of mucolytic agents.

Keywords: cough, children, Herbion, ambroxol.

В структуре инфекционной заболеваемости у детей более частыми являются ОРЗ. В эту группу объединены заболевания, вызванные разными возбудителями, для которых характерны общие особенности эпидемиологии, патогенеза и клинической картины. При большом количестве возбудителей, полиморфизме обуславливаемых ими

клинических признаков, разнообразии клинических форм даже при самом тщательном обследовании больного далеко не всегда удается установить микроорганизм, вызвавший респираторный синдром. Разные возбудители преимущественно поражают различные отделы дыхательных путей: риновирусы и коронавирусы — слизистую оболочку носа,

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: geppe@mail.ru

Глухова Мария Вячеславовна — аспирант кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: glukhova.88@gmail.com

Денисова Анита Робертовна — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: anita_d@mail.ru

Колосова Наталья Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: kolosovan@mail.ru

Шаталина Светлана Игоревна — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: svetlanashatalina@mail.ru

Шахназарова Марина Далгатовна — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: marinashakh@mail.ru

реовирусы — носа и глотки, парагриппозные вирусы — гортани, вирус гриппа — трахеи, респираторно-синцитиальный вирус — бронхов и бронхиол, а аденовирусы локализуются в основном в лимфоидной ткани глотки и конъюнктивы. В целом возбудители могут обуславливать воспаление всех отделов дыхательных путей, но в разной мере [5].

Кашель — самый частый симптом ОРЗ у детей. В начале заболевания он, как правило, сухой и непродуктивный, в дальнейшем приобретает влажный характер вследствие образования мокроты. Течение ОРЗ часто сопровождается нарушением физиологии образования и изменением физико-химических свойств бронхиального секрета: повышается его вязкость и увеличивается адгезивность. Гиперсекреция и ухудшение отделения слизи способствуют чрезмерному скоплению ее в дыхательных путях и нарушению мукоцилиарного клиренса, что также влияет на местные иммунологические процессы. Повышение вязкости бронхиального секрета сопровождается снижением содержания секреторного IgA, ИФН, лактоферрина и лизоцима — основных компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью. В этих условиях кашель остается единственным эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева. Мокрота представляет собой патологический секрет дыхательных путей, выделяемый при кашле или отхаркивании [3]. Одной из важных задач, стоящих перед врачом, является выбор препарата, который улучшает эвакуацию мокроты из дыхательных путей.

В арсенале педиатра имеется широкий выбор лекарственных средств, воздействующих на мокроту и успешно применяемых при различных респираторных заболеваниях. Выделяют препараты, действующие непосредственно на секрет или на процессы его образования, — муколитики прямого и непрямого действия. В то же время многие препараты обладают несколькими механизмами действия, проявляя сочетанные эффекты: муколитический, мукоурегирующий, секретомоторный, бронхолитический, отхаркивающий, противокашлевый.

Использование растительных лекарственных средств для лечения и профилактики различных заболеваний (фитотерапия) имеет давнюю традицию во всем мире и в настоящее время не утратило своей актуальности ни в экономически развитых, ни в развивающихся странах [1, 4, 5]. Однако, несмотря на широкое распространение растительных препаратов, эффективность и безопасность многих из них не исследованы [9, 11]. Лекарственные препараты, содержащие исключительно растительные активные вещества, отличаются от химически выделенных веществ по нескольким аспектам [6, 8]. Прежде всего, они представляют собой сложную многокомпонентную смесь, полученную из различных частей растений, например из корней и листьев. Поэтому для большинства фитопрепаратов терапевтическая активность не может быть связана с точно идентифицированным химическим составом ингредиентов, что осложняет проведение клинических испытаний [12, 16]. Хотя растительные препараты часто используются и рассматриваются как «натуральные» продукты, они могут вызывать побочные реакции, а также неблагоприятно взаимодействовать с другими лекарственными средствами [10, 13, 15]. Тем не менее высокий уровень безопасности, эффективность, возможность длительного применения без побочных эффектов делают фитотерапию незаменимой при лечении различных заболеваний, особенно бронхолегочной системы, в детской

практике. Лекарственные растения оказывают комплексное воздействие за счет разных терапевтических эффектов отдельных компонентов.

Среди препаратов от кашля растительного происхождения широко используется группа, оказывающая рефлекторное действие. Эти лекарственные средства, как правило, состоят из нескольких компонентов. Они оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы желудка и рефлекторно усиливают секрецию желез бронхов. К данной группе относятся препараты мать-и-мачехи, подорожника, аниса, солодки, алтея, тимьяна, термопсиса и другие. Алкалоиды, содержащиеся в этих растениях, усиливают моторную функцию бронхов, отхаркивание происходит за счет активации гастропульмонального рефлекса, усиления перистальтики бронхов и повышения активности мерцательного эпителия. Некоторые растительные препараты воздействуют на секреторные клетки, за счет чего увеличивается секреция слизи и происходит ее разжижение.

Одним из таких препаратов является Гербион® сироп первоцвета. Препарат содержит экстракт корня первоцвета весеннего, экстракт травы тимьяна обыкновенного и левоментол. *Корень первоцвета весеннего* усиливает секрецию бронхиальных желез, оказывает отхаркивающее, общеукрепляющее, мочегонное и потогонное действие, улучшает функцию надпочечников и выделение желудочного сока. *Экстракт травы тимьяна* содержит смесь эфирных масел, оказывающих отхаркивающее, противовоспалительное и бактерицидное действие за счет увеличения активности реснитчатого эпителия слизистых оболочек дыхательных путей, гиперсекреции, разжижения мокроты и ускорения ее эвакуации. Наряду с этим он проявляет слабый бронхолитический эффект. Кроме того, экстракт травы тимьяна содержит тимол, обладающий антибактериальным действием, к которому чувствительны некоторые возбудители респираторных инфекций, а также противогрибковым и потенциальным антиоксидантным действием. *Левоментол* проявляет противомикробное, местноанестезирующее, противовоспалительное, анальгезирующее и дезодорирующее свойства. Антимикробное действие осуществляется за счет коагуляции белков микробных клеток; левоментол активен в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов *in vitro*, обладает противогрибковым эффектом. Левоментол устраняет симптомы раздражения слизистых оболочек верхних дыхательных путей, оказывает деконгестивное действие на слизистую оболочку: уменьшает заложенность носа, смягчает раздражение и боль в горле. Таким образом, Гербион сироп первоцвета действует на все звенья патогенеза воспалительного процесса в респираторном тракте.

Цель исследования: оценка эффективности растительного препарата Гербион сироп первоцвета при лечении острых респираторных заболеваний у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое пострегистрационное исследование было проведено на базе Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова. Под наблюдением находились 80 детей в возрасте от 5 до 17 лет с ОРЗ, сопровождавшимися кашлем. Отягощенный аллергоанамнез (наличие пищевой и бытовой сенсибилизации) имели 14% пациентов. Все больные были разделены на две группы. В *первой, основной, группе* (n = 50, средний возраст —

10,1 ± 3,5 года) для лечения применяли Гербион сироп первоцвета в дозе, соответствовавшей возрасту (от 5 до 14 лет — по 5 мл 3 раза в день, старше 14 лет — по 10 мл 3 раза в день), в течение 7 дней в сочетании с симптоматической терапией. Дети второй группы (n = 30, средний возраст — 12,3 ± 1,8 года) получали другую муколитическую терапию (амброксол в возрастных дозировках). В исследование не включались пациенты, которым требовалось назначение антибактериальной и бронхолитической терапии.

Эффективность лечения оценивали в динамике на 5-й и 10-й день с помощью балльной шкалы клинических симптомов ОРЗ, в том числе кашля: 0 — отсутствует; 1 — слабо выражен, кратковременный, с эффективно откашливаемой мокротой, не нарушает самочувствие ребенка; 2 — умеренно выражен в течение дня, а также ночью, мокрота откашливается; 3 — выражен в течение дня и ночи, мало- или непродуктивный, существенно нарушает самочувствие ребенка. Учитывая, что нередко воспалительный процесс в дыхательных путях сопровождается бронхиальной обструкцией, всем детям проводили исследование бронхиальной проходимости с помощью компьютерной бронхофлюорографии (КБФГ).

КБФГ — метод оценки функции внешнего дыхания, основанный на регистрации специфических акустических феноменов, возникающих при дыхании. Паттерн дыхания записывается при обычном дыхании с помощью микрофона, обладающего высокой чувствительностью в широкой полосе частот (от 0,2 до 12,6 кГц), включая частоты, которые не выявляются при аускультации, но имеют важное диагностическое значение. В сканированной респираторной волне выделяются три зоны частотного спектра: 0,2–1,2 кГц (низкочастотный диапазон), 1,3–5,0 кГц (средние частоты), более 5,0 кГц (высокочастотный диапазон). С помощью КБФГ оценивается акустический компонент работы дыхания (АКРД) — интенсивность акустического феномена дыхания, связанного с усилением турбулентности воздушных потоков в респираторном тракте вследствие сужения просвета (бронхоспазм, гиперсекреция, отек слизистой оболочки). КБФГ проводится при спокойном дыхании пациента. Согласно полученным ранее данным, появление осцилляций в высокочастотной части спектра практически у 2/3 детей с ОРЗ и кашлем обусловлено как анатомическими особенностями, так и воспалительным процессом, который сопровождается отеком стенки бронхов, гиперсекрецией и в части случаев бронхоконстрикцией, особенно у детей раннего возраста. Наличие осцилляций в высокочастотном диапазоне отражает обструктивные изменения в дыхательных путях. Опорные показатели в данном диапазоне составляют до 0,2 мкДж [2, 14]. Повышение АКРД в среднечастотном диапазоне (опорные показатели составляют до 10 мкДж) может свидетельствовать об изменениях в бронхах среднего калибра.

Всем детям в начале лечения проводилось также определение содержания оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе с помощью аппарата NObreath (Bedfont Scientific Ltd, Великобритания). В последние годы наблюдается рост интереса к измерению уровня NO и других составляющих выдыхаемого воздуха. Понимание связи между NO и воспалением дыхательных путей остается неполным, хотя получены убедительные данные о повышении уровня выдыхаемого оксида азота (NOexh) при atopической бронхиальной астме. Определение содержания NO имеет ряд характеристик (одномоментность, неинвазивность, безопасность и воспроизводимость), которые делают этот метод обследо-

вания идеальным для детей. Некоторые авторы предлагают использовать измерение уровня NOexh в эпидемиологических исследованиях [7].

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакетов программ Statistica 6.0 и BioStat (Primer of Biostatistics version 4.03). Статистически значимыми считали различия при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно у всех детей ОРЗ на 1–3-й день болезни протекало с кашлем влажного или смешанного характера. У большинства (59%) детей выраженность кашля составляла 3 балла и более, у 41% детей — 2 балла. На фоне фебрильной и субфебрильной температуры в легких выслушивалось жесткое дыхание с небольшим количеством влажных разнокалиберных хрипов. Группы были сравнимы по клиническим характеристикам. В основной группе выраженность кашля составляла 2,7 ± 0,4 балла, в группе сравнения — 2,8 ± 0,4 балла (p > 0,05) (рис. 1).

Уже к 5-му дню лечения у большинства (74%) детей первой группы было отмечено изменение характера кашля: уменьшение его частоты и улучшение отхождения мокроты. Выявлено снижение выраженности кашля к этому дню составила 1,6 ± 0,2 балла (p < 0,05) в основной группе и 1,9 ± 0,3 балла в группе сравнения. К 10-му дню отмечено снижение выраженности кашля в первой группе с 2,7 ± 0,4 балла до 0,1 ± 0,1 балла (p < 0,05), а в группе сравнения с 2,8 ± 0,4 балла до 0,3 ± 0,2 балла (p < 0,05) (см. рис. 1). Уровень NO до и после лечения был в норме у всех детей — в среднем 7,8 ± 0,93 ppb.

Обращает на себя внимание не только уменьшение кашля, но и нормализация АКРД в высокочастотном спектре у детей с нарушениями бронхиальной проходимости, получавших Гербион сироп первоцвета. При проведении КБФГ исходно выявлено повышение АКРД в высокочастотном диапазоне более 0,2 мкДж у 64,5% детей основной группы, в среднем АКРД в высокочастотном спектре составил 0,22 ± 0,06 мкДж, что указывало на наличие умеренных нарушений бронхиальной проходимости. В группе сравнения нарушения бронхиальной проходимости выявлены у 50% пациентов, АКРД в высокочастотном диапазоне составил в среднем 0,20 ± 0,05 мкДж (рис. 2).

В основной группе к 5-му дню нормализация показателя отмечалась у 93% пациентов с бронхиальной обструкцией, тогда как у пациентов группы сравнения подобной поло-

Рис. 1. Динамика интенсивности кашля у детей с острыми респираторными заболеваниями на фоне лечения, баллы.

* P < 0,05 при сравнении с исходными показателями

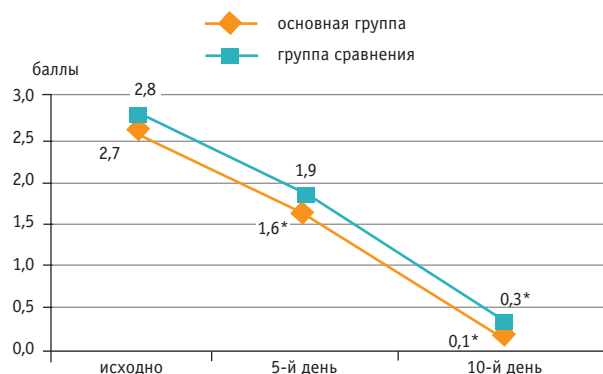
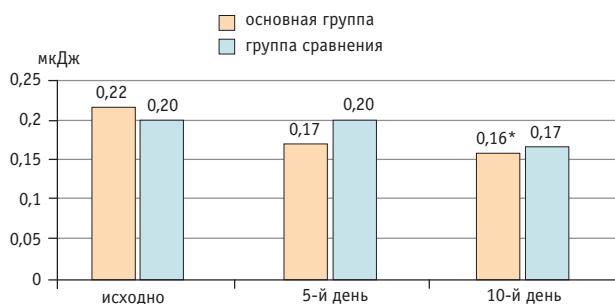


Рис. 2. Динамика акустического компонента работы дыхания в высокочастотном спектре у детей с острыми респираторными заболеваниями на фоне лечения, мкДж.

* $P < 0,05$ при сравнении с исходным показателем



жительной динамики в отношении бронхообструкции не отмечалось. На 5-й день терапии в основной группе АКРД в среднем составил $0,17 \pm 0,04$ мкДж, в группе сравнения — $0,20 \pm 0,02$ мкДж. К 10-му дню лечения АКРД в высокочастотном диапазоне нормализовался у всех пациентов обеих групп и составил $0,16 \pm 0,03$ мкДж ($p < 0,05$) у детей основной группы и $0,17 \pm 0,03$ мкДж в группе сравнения (см. рис. 2).

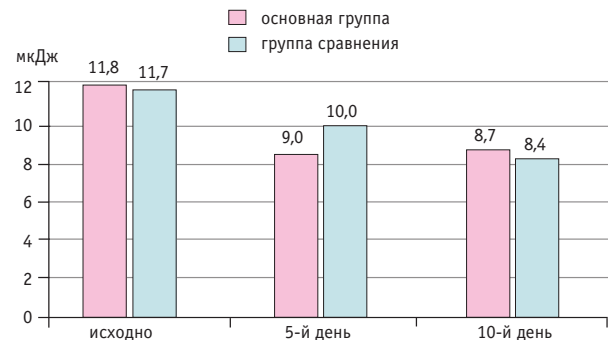
АКРД в среднечастотном диапазоне нормализовался к 5-му дню лечения в обеих группах. К 10-му дню у детей, получавших Гербион сироп первоцвета, АКРД снизился с $11,8 \pm 3,0$ мкДж до $8,7 \pm 1,6$ мкДж, у детей группы сравнения — с $11,7 \pm 4,2$ мкДж до $8,4 \pm 1,4$ мкДж (различия между группами не имеют статистической значимости: $p > 0,05$). Динамика АКРД в основной группе была сопоставима с результатами, полученными в группе сравнения (рис. 3).

При лечении ОРЗ у детей Гербион сироп первоцвета продемонстрировал эффективность, сравнимую с эффективностью амброксола. В ходе наблюдения в группе пациентов, получавших Гербион сироп первоцвета, отмечена хорошая

ЛИТЕРАТУРА

1. Геппе Н. А., Малахов А. Б. Муколитические и бронхолитические средства в терапии бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей // Эффектив. фармакотерапия. 2012. № 17. С. 38–45.
2. Геппе Н. А., Селиверстова Н. А., Малышев В. С., Утюшева М. Г. и др. Бронхофонографическое исследование легких у больных бронхиальной астмой раннего возраста // Пульмонология. 2008. № 3. С. 38–41.
3. Геппе Н. А., Снегоцкая М. Н. Кашель у детей. Вопросы и ответы. Пособие для врачей. М.: изд-во ММА им. И. М. Сеченова, 2006. 18 с.
4. Зайцева С. В., Локшина Э. Э., Зайцева О. В., Муратазаева О. А. и др. Рациональный выбор препаратов для лечения кашля у детей с острыми заболеваниями нижних дыхательных путей // Педиатрия. 2012. Т. 91. № 5. С. 79–85.
5. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: Практическое руководство для врачей / Под ред. Н. А. Геппе, А. Б. Малахова. М., 2012. 47 с.
6. Мизерницкий Ю. Л., Мельникова И. М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М.: Медпрактика-М, 2013. 120 с.
7. Alving K., Malinovsky A. Basic aspects of exhaled nitric oxide // European Respiratory Society Monograph. 2010. Vol. 49. P. 1–31.
8. Braga P. C., Dal Sasso M., Culici M., Galastri L. et al. Antioxidant potential of thymol determined by chemiluminescence inhibition in

Рис. 3. Динамика акустического компонента работы дыхания в среднечастотном спектре у детей с острыми респираторными заболеваниями на фоне лечения, мкДж



переносимость препарата. Аллергических реакций и нежелательных явлений при его применении не зарегистрировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что Гербион сироп первоцвета является эффективным средством для лечения острых респираторных заболеваний, сопровождающихся кашлем, у детей, сопоставимым с муколитическими препаратами. Он обладает мукоактивным действием и умеренным бронхолитическим эффектом вследствие комплексного воздействия на дыхательные пути. Гербион сироп первоцвета является хорошо стандартизированным фитопрепаратом, отвечающим требованиям GMP (англ. Good Manufacturing Practice) и GACP (англ. Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin) — нормативным документам и требованиям к производству и переработке лекарственного растительного сырья, применимым к лекарственным препаратам, и может быть использован в лечении кашля у детей с 2 лет.

- human neutrophils and cell-free systems // Pharmacology. 2006. Vol. 76. N 2. P. 61–68.
9. Fabio A., Cermelli C., Fabio G., Nicoletti P. et al. Screening of the antibacterial effects of a variety of essential oils on microorganism responsible for respiratory infections // Phytoter. Res. 2007. Vol. 21. N 4. P. 374–377.
10. Grunwald J., Graubaum H. J., Busch R., Bentley C. et al. Thyme and Primrose root: a powerful synergism for the therapy of acute bronchitis // Z. Phytother. 2006. N 27. P. 214–220.
11. Nadel J. A. Mucous hypersecretion and relationship to cough // Pulm. Pharmacol. Ther. 2013. Vol. 26. N 5. P. 510–513.
12. Nauert C., Bentley C., Fiebich B. L. In-vitro-Untersuchungen zur mukolytischen Wirkung einer fixen Kombination von Thymian und Primula // Z. Phytotherapie. 2005 (Kongressband.). S. 31.
13. Primula radix (Primrose root) // ESCOP Monograph. 2nd ed. Elburg: European Scientific Cooperative on Phytomedicine, 2003.
14. Shatalina S. I., Geppe N. A., Kolosova N. G., Malishev V. S. Computer bronchophonography (CBPG) — method of assessment of respiratory function in asthmatic children // Eur. Respir. J. 2013. Vol. 42. Suppl. 57. P. S922.
15. Thymi herba (Thyme) // ESCOP Monograph. 2nd ed. Elburg: European Scientific Cooperative on Phytomedicine, 2003.
16. Wienkotten N., Begrow F., Kinzinger U., Schierstedt D. et al. The effect of thyme extract on beta2-receptors and mucociliary clearance // Planta Med. 2007. Vol. 73. N 7. P. 629–635. ■

Библиографическая ссылка:

Геппе Н. А., Глухова М. В., Денисова А. Р., Колосова Н. Г. и др. Эффективность муколитической терапии при острых респираторных заболеваниях у детей // Доктор.Ру. Педиатрия. 2015. № 13 (114). С. 59–63.

Мукозиты слизистой оболочки рта у детей: этиология, патогенез, клинические проявления

О. А. Александрова, Ю. А. Винниченко

Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, г. Москва

Цель обзора: описать современные представления об этиологии и патогенезе мукозита слизистой рта у детей в период химиотерапевтического лечения и дать клиническую характеристику проявлений мукозита на слизистой оболочке рта у детей.

Основные положения. Оральный мукозит является одним из наиболее часто регистрируемых и потенциально опасных осложнений противоопухолевой терапии у детей. Тяжелые проявления орального мукозита характеризуются необходимостью парентерального питания и введения наркотических анальгетиков, что приводит к отсрочке следующего курса химиотерапии или снижению дозы цитостатика и негативно отражается на эффективности лечения, прогнозе онкологического заболевания и качестве жизни пациента.

Заключение. Мукозиты на фоне химиотерапии требуют пристального внимания врачей, так как значимо ухудшают переносимость лечения, могут приводить к изменению схемы терапии основного заболевания.

Ключевые слова: дети, онкология, химиотерапия, мукозит.

Oral Mucositis in Children: Etiology, Pathogenesis and Clinical Manifestations

O. A. Alexandrova, Yu. A. Vinnichenko

Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery, Moscow

Objective of the Review: To describe current insights into the etiology and pathogenesis of oral mucositis in children receiving chemotherapy and to take a look at the clinical manifestations of oral mucositis in children.

Key Points: Oral mucositis is one of the most commonly reported and potentially dangerous complications of anti-cancer treatment in children. Severe oral mucositis requires parenteral feeding and the use of narcotic analgesics. This delays the subsequent chemotherapy cycle or requires a reduced dose of a cytostatic agent. Overall, this affects the treatment effectiveness, the tumor prognosis, and the patient's quality of life.

Conclusion: Mucositis associated with chemotherapy significantly affects the tolerance of therapy and may lead to changes in the regimen used to treat the underlying disease. Therefore, this condition requires careful attention from physicians.

Keywords: children, oncology, chemotherapy, mucositis.

Распространенность злокачественных новообразований среди детей и подростков в России высока, при этом она нарастала на протяжении прошлых лет (увеличившись, в частности, с 10,3 на 100 000 детей в 2002 г. до 12,3 в 2012 г.) и имеет тенденцию к дальнейшему росту [8]. Первое место в структуре онкологической заболеваемости у детей в России занимают лейкозы (35,6%), далее следуют опухоли ЦНС (17,0%), лимфомы (11,0%), опухоли почек (7,1%), мягких тканей (5,5%), костей и суставных хрящей (4,6%) [8].

Большинство протоколов лечения злокачественных опухолей у детей наряду с хирургией и лучевым воздействием включают полихимиотерапию [5, 13]. Существенные успехи в лечении онкологических заболеваний у детей в последние десятилетия являются следствием оптимизации химиотерапевтических схем. Совершенствование методов химиотерапии идет по пути повышения эффективности воздействия на опухолевые клетки, однако пропорционально увеличивается повреждающее действие цитостатических препаратов на другие ткани организма. Чрезвычайно чувствительны к губительному воздействию химиопрепаратов быстро делящиеся клетки, к числу которых относится прежде всего эпителий слизистой оболочки ЖКТ и слизистой оболочки рта [2, 10, 31].

Использование умеренных и, в особенности, высоких доз цитостатических препаратов часто сопровождается разви-

тием мукозита [1, 33]. По данным разных авторов, наиболее часто мукозиты развиваются при лучевой терапии опухолей головы и шеи (80–100%), трансплантации гемопоэтических клеток (80–90%), высокодозной химиотерапии (85–100%), конкурентном химиолучевом лечении (80–90%), реже при стандартных режимах химиотерапии (40–50%) [6, 25, 26, 31, 42, 48].

Клинические проявления мукозита в разных отделах ЖКТ различны, что обусловлено специфической структурой и функцией слизистых оболочек [2, 29, 36, 40, 42]. Мукозит слизистой рта, оральный мукозит (ОМ), клинически проявляется эритемой, отеком, воспалением, атрофией и изъязвлением, что сочетается с выраженной болезненностью, кровоточивостью, дисгевзией и нарушением питания [2, 7, 10, 21, 23, 27]. Гиперемия и отек слизистой рта обычно появляются на 4–7-й день от начала химиотерапии. Далее возникают зоны некроза (эрозии и язвы) площадью от 0,5 до 4 см². Бессимптомный период совпадает с периодом нормализации показателей периферической крови и длится от нескольких дней до месяца [3, 10, 16, 49]. Боль, дисгевзия, дисфагия — причины, по которым пациенты с ОМ отказываются от приема пищи и питья, что при отсутствии адекватной помощи (зондового или парентерального питания) приводит к обезвоживанию и значительной потере массы тела [23, 30].

Александрова Ольга Анатольевна — врач-стоматолог детский ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 16/1. E-mail: Olga.alexandrova@rambler.ru

Винниченко Юрий Алексеевич — д. м. н., профессор, заведующий отделением профилактики стоматологических заболеваний ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 16/1. E-mail: doctor.ru@mail.ru

Нарушение целостности слизистой оболочки рта в условиях тромбоцитопении может провоцировать кровотечения и обуславливает необходимость отсрочки следующих сеансов химиотерапии, снижения дозы цитостатика, что негативно отражается на эффективности лечения онкологического заболевания [42]. Отсутствие ухода за полостью рта, общая иммуносупрессия, инфицирование эрозий приводят к увеличению периода заживления слизистой рта [20, 34]. Цитостатики также нарушают дифференцировку эпителия слизистой оболочки, приводя к усиленной микробной колонизации ее изъязвлений грамположительными, грамотрицательными и анаэробными бактериями, грибами рода *Candida*. Эти процессы могут прогрессировать вплоть до развития бактериемии (фунгемии) и сепсиса у пациентов с миелосупрессией [15, 19, 20, 32, 47, 50]. Тяжесть состояния требует дополнительных затрат на продление госпитализации, парентеральное питание, аналгезию, противомикробную и противогрибковую терапию [4, 23, 25].

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА МУКОЗИТА

Изменения эпителия в тканях на пике тяжелого ОМ описывают как апоптоз, атрофию, дисплазию, паракератоз, гиперплазию [2, 14, 16, 34]. В подслизистом слое происходит усиление проницаемости мелких сосудов, развиваются отек соединительной ткани, деструкция эластических и мышечных волокон сосудистой стенки, апоптоз эндотелиоцитов [14, 28, 45].

Изначально мукозит рассматривался исключительно как местный процесс, результат прямой и непрямо токсичности химиопрепаратов. Считалось, что прямое токсическое воздействие цитостатика на слизистую оболочку вызывает повреждение эпителиоцитов и нарушает процесс непрерывного деления клеток, что приводит к атрофии слизистой с образованием эрозий и язв и делает ее открытой для инфицирования. Косвенная токсичность является результатом воздействия химиопрепаратов на клетки костного мозга с развитием гранулоцитопении [11, 19, 27].

За последнее время детально изучены молекулярные механизмы, лежащие в основе повреждения слизистой оболочки при мукозитах. Накопленные данные существенно расходятся с первоначальной точкой зрения.

S. T. Sonis в 2004 г. предложил схему патогенеза мукозита, состоящую из пяти последовательных фаз, которую сегодня принимают за основу большинство исследователей проблемы [46].

Фаза I. Инициация (1–2 дня). В результате прямого воздействия химиотерапии и лучевой терапии на эпителиоциты происходит высвобождение свободных кислородных радикалов и цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α), которые являются причинами местного повреждения клеток, тканей и кровеносных сосудов. Клиническое состояние слизистой оболочки рта не изменяется [43, 46].

Фаза II. Генерация сигналов (2–3 дня). Начинается на 4–5-й день. Происходит активация в эндотелиоцитах, эпителиоцитах, фибробластах и макрофагах ядерного фактора транскрипции NF- κ B. Этот фактор, по-видимому, является ключевой сигнальной молекулой («главной движущей силой») в развитии мукозита: его активация усиливает экспрессию генов, ответственных за апоптоз [46]. Активация NF- κ B вызывает усиление экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6), которые оказывают прямое токсическое действие, что ведет к атрофии слизистой оболочки и подслизистого слоя и к снижению скорости обнов-

ления эпителия. Клинические изменения в этой фазе отсутствуют [22, 43].

Фаза III. Передача сигналов. Повреждение межклеточного матрикса и клеток запускает следующий цикл реакций синтеза провоспалительных цитокинов и ферментов. Каскадное повреждение тканей не останавливается после прекращения введения цитостатиков. Фаза длится от 2 до 10 дней. Основное повреждение происходит в подслизистом слое и какое-то время остается клинически неясным, а к концу фазы проявляется эритемой и чувством жжения [11, 18, 43].

Фаза IV. Изъязвление. Гибель клеток и дефицит факторов роста приводят к истончению слизистой оболочки рта и разрушению связей между эпителием и подслизистым слоем. Целостность эпителия легко нарушается механической микротравмой, обусловленной речью, глотанием, жеванием, давлением дистопированных зубов. Фаза характеризуется выраженными клиническими проявлениями с образованием язв на слизистой оболочке. Происходит бактериальная колонизация язв, часто с участием грамотрицательных микроорганизмов. Синтезируемые микроорганизмами эндотоксины в еще большей степени стимулируют выделение цитокинов из окружающей соединительной ткани, что приводит к дальнейшему повреждению. Эта фаза совпадает с глубокой нейтропенией, при этом возможно развитие бактериемии и сепсиса [39, 41, 43, 46].

Фаза V. Заживление. Эта стадия ОМ остается наименее изученной. Считается, что снижение интенсивности повреждающих реакций и восстановление эпителия управляются регуляторными белками, вырабатываемыми клетками и внеклеточным матриксом. Угнетение пролиферативной активности, приводящее к резкой атрофии эпителия, быстро сменяется ее активацией [22, 44]. Вслед за отменой цитостатиков также возобновляются пролиферация и дифференцировка клеток, что проявляется быстрым нарастанием толщины эпителиального пласта. Происходит восстановление скорости обновления эпителия совместно с нормализацией показателей крови и состава микрофлоры окружающих тканей [10, 16, 21].

Риск возникновения ОМ обусловлен двумя группами факторов: связанными с лечением онкологического заболевания и ассоциированными с пациентом. К факторам, связанным с лечением, относят выраженное токсическое действие отдельных препаратов на слизистую рта, дозировку, режим введения, а также сочетания препаратов и методов лечения. Среди цитостатических препаратов, применяемых в детской онкологии, наиболее выраженное токсическое действие на слизистую рта оказывают: антиметаболиты (метотрексат, меркаптопурин, фторурацил), антрациклины (доксорубин, эритромицин), алкилирующие агенты (бусульфид, циклофосфамид, тиопета), винкаалкалоиды (винкристин), комплексные соединения платины (цисплатин, карбоплатин), противоопухолевые антибиотики (блеомицин), ингибиторы топоизомераз ДНК (этопозид, топотекан) [6, 9, 12, 24, 25]. Пациенты, у которых мукозит возник на фоне первого курса химиотерапии, имеют повышенный риск развития данного осложнения при последующих курсах, что объясняют эффектом кумуляции препаратов [15, 26, 38]. Риск возникновения мукозита возрастает также при комбинировании химиотерапии и лучевой терапии [25, 30, 34, 40].

Большое значение имеют факторы риска, ассоциированные с пациентом. К ним относят исходное состояние микрофлоры и уровень гигиены рта, наличие кариеса и его осложнений. Существенная роль в развитии муко-

зита отводится травмирующим факторам — разрушенным и дистопированным зубам, ортодонтическим конструкциям [14, 19, 26]. Чаще ОМ страдают дети, что связывают с высокими темпами метаболизма в тканях, высокой скоростью митозов клеток эпителия, особенностями онкологической патологии и схемами (протоколами) химиотерапии [3, 17]. Гендерных различий в связи с ОМ в детской практике не отмечают [5, 8, 37, 40].

Существует большое число критериев для оценки выраженности мукозита. ВОЗ выделяет четыре степени тяжести мукозита: I степень — болезненность слизистой оболочки и эритема; II степень — эритема, язвы, пациент может глотать твердую пищу; III степень — эритема и язвы, невозможность глотать твердую пищу; IV степень — язвы, прием любой пищи невозможен [35].

Самой последней и наиболее полной классификацией побочных эффектов лечения является шкала NCI-CTC (англ. National Cancer Institute — Common Toxicity Criteria — Общие критерии токсичности Национального института рака). Шкала разработана с учетом клинических и функциональных изменений в различных органах и тканях, в том числе в полости рта. Для оценки мукозита выделены четыре степени тяжести: I степень — эритема, минимальные симптомы, не влияющие на питание и дыхание; II сте-

пень — отдельные очаги изъязвления, возможны самостоятельное питание и проглатывание пищи, измененное, но самостоятельное дыхание; III степень — множественные очаги изъязвления, кровоточивость при минимальной травме, затрудненное глотание, требуется проведение внутривенной инфузионной терапии, значительные респираторные трудности; IV степень — некроз тканей, жизнеугрожающие спонтанные кровотечения, требуются питание через желудочный зонд и парентеральное введение питательных веществ, а также интубация для профилактики аспирации [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оральный мукозит является одним из наиболее часто регистрируемых осложнений противоопухолевой терапии у детей. Поражение слизистой оболочки рта приводит к нарушению функций жевания, глотания, речеобразования, дыхания. Усиление боли требует парентерального введения питательных веществ и наркотических анальгетиков, ведущих к отсрочке курса химиотерапии, уменьшению дозировок цитостатиков, что негативно сказывается на эффективности лечения и прогнозе онкологического заболевания. Кроме того, увеличение периода госпитализации влечет за собой повышение экономических затрат.

ЛИТЕРАТУРА

- Акопян О. Г. Влияние высокодозной химиотерапии на слизистую оболочку полости рта у больных гемобластомами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. 27 с.
- Бобров А. П., Ткаченко Т. Б. Изменения слизистой оболочки рта у онкологических больных на фоне проводимой химиотерапии // *Стоматология*. 2006. № 6. С. 10–11.
- Борис С. П., Попруженко Т. В., Марейко Ю. Е., Гущина Л. М. Оральный мукозит у детей при лечении острого лимфобластного лейкоза методом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Мед. журн.* 2013. № 3. С. 52–55.
- Гилева Н. А., Гвоздева Л. М. Методы лечения химиотерапевтических поражений слизистой оболочки полости рта у детей с острым лейкозом // *Рос. стоматол. журн.* 2003. № 1. С. 30–32.
- Дурнов Л. А., Голдобенко Г. В., Курмашов В. И. *Детская онкология*. М.: Литера, 1997. 382 с.
- Иванова О. В. Прогнозирование, профилактика и лечение осложнений в полости рта у больных, получающих цитостатики и лучевую терапию: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астрахань, 2001. 22 с.
- Канаев С. В., Гершанович М. Л. Роль препарата Тантум Верде в профилактике и лечении поражений слизистой оболочки полости рта при цитостатической терапии и облучении у онкологических больных // *Вопр. онкологии*. 2004. Т. 50. № 5. С. 618–622.
- Мень Т. Х., Валентей Л. В., Поляков В. Г. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей // *Детская онкология: Национальное руководство* / Под ред. М. Д. Алиева, В. Г. Полякова, Г. Л. Менткевича, С. А. Маяковой. М.: РОНЦ, 2012. С. 30–47.
- Попруженко Т. В., Углова Т. А., Борис С. П. Современное состояние химиотерапевтического орального мукозита // *Совр. стоматология*. 2011. № 2. С. 14–20.
- Телетаева Г. М. Профилактика и лечение желудочно-кишечных осложнений лекарственной терапии (тошнота и рвота, мукозиты, диарея) // *Практ. онкология*. 2009. Т. 10. № 3. С. 158–167.
- Anthony L., Bowen J., Garden A., Hewson I. et al. New thoughts on the pathobiology of regimen-related mucosal injury // *Support Care Cancer*. 2006. Vol. 14. N 6. P. 516–518.
- Antonadou D., Pepelassi M., Synodinou M., Puglisi M. et al. Prophylactic use of amifostine to prevent radiotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. Vol. 52. N 3. P. 739–747.
- Aquerreta I., Aldaz A., Giráldez J., Sierrasesúmaga L. Methotrexate pharmacokinetics and survival in osteosarcoma // *Pediatr. Blood Cancer*. 2004. Vol. 42. N 1. P. 52–58.
- Balsari A., Rumio C., Morelli D., Sfondrini L. et al. Topical administration of a doxorubicin-specific monoclonal antibody prevents drug-induced mouth apoptosis in mice // *Br. J. Cancer*. 2001. Vol. 85. N 12. P. 1964–1967.
- Barasch A., Peterson D. E. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions // *Oral Oncol.* 2003. Vol. 9. N 2. P. 91–100.
- Bowen J. M., Gibson R. J., Tsykin A., Stringer A. M. et al. Gene expression analysis of multiple gastrointestinal regions reveals activation of common cell regulatory pathways following cytotoxic chemotherapy // *Int. J. Cancer*. 2007. Vol. 121. N 8. P. 1847–1856.
- Broadfield L., Hamilton J. *Best Practice Guidelines for the Management of Oral Complications from Cancer Therapy*. Supportive Care Cancer Site Team, Cancer Care Nova Scotia. 2006. P. 4–5.
- Brown C. G., Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis // *Semin. Oncol. Nurs.* 2004. Vol. 20. N 1. P. 16–21.
- Chen C. F., Wang R. H., Cheng S. N., Chang Y. C. Assessment of chemotherapy-induced oral complications in children with cancer // *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* 2004. Vol. 21. N 1. P. 33–39.
- Crawford J., Dale D. C., Lyman G. H. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management // *Cancer*. 2004. Vol. 100. N 2. P. 228–237.
- Emidio T. C., Maeda Y. C., Caldo-Teixeira A. S., Puppim-Rontani R. M. Oral manifestations of leukemia and antineoplastic treatment — a literature review (part II) // *Braz. J. Health*. 2010. N 1. P. 136–149.
- Enoch S., Peake M. A., Wall I., Davies L. et al. 'Young' oral fibroblasts are geno/phenotypically distinct // *J. Dent. Res.* 2010. Vol. 89. N 12. P. 1407–1413.
- Epstein J. B., Thariat J., Bensadoun R. J., Barasch A. et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship // *CA Cancer J. Clin.* 2012. Vol. 62. N 6. P. 400–422.
- Fadda G., Campus G., Lugliè P. Risk factors for oral mucositis in paediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy // *BMC Oral Health*. 2006. 6: 13.
- Jansma J., Vissink A., Bouma J., Vermey A. et al. A survey of prevention and treatment regimens for oral sequelae resulting from head and neck radiotherapy used in Dutch radiotherapy institutes // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992. Vol. 24. N 2. P. 359–367.

26. Jemal A., Tiwari R. C., Murray T., Ghafoor A. et al. Cancer statistics, 2004 // *CA Cancer J. Clin.* 2004. Vol. 54. N 1. P. 8–29.
27. Karthaus M., Rosenthal C., Ganser A. Prophylaxis and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis — are there new strategies? // *Bone Marrow Transplant.* 1999. Vol. 24. N 10. P. 1095–1108.
28. Keefe D. M. Gastrointestinal mucositis: a new biological model // *Support Care Cancer.* 2004. Vol. 12. N 1. P. 6–9.
29. Keefe D. M. Intestinal mucositis: mechanisms and management // *Curr. Opin. Oncol.* 2007. Vol. 19. N 4. P. 323–327.
30. Lalla R. V., Brennan M. T., Shubert M. M. Oral complications of cancer therapy // In: J. A. Yagiela, F. J. Dowd, B. S. Johnson et al., eds. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*. 6th ed. St. Louis, Mo: Mosby Elsevier, 2011. P. 782–798.
31. Lalla R. V., Sonis S. T., Peterson D. E. Management of oral mucositis in patients who have cancer // *Dent. Clin. North Am.* 2008. Vol. 52. N 1. P. 61–77.
32. Lockhart P. B., Sonis S. T. Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet counts in patients receiving cancer chemotherapy // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1979. Vol. 48. N 1. P. 21–28.
33. Logan R. M., Stringer A. M., Bowen J. M., Gibson R. J. et al. Is the pathobiology of chemotherapy-induced alimentary tract mucositis influenced by the type of mucotoxic drug administered? // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009. Vol. 63. N 2. P. 239–251.
34. Mathur V. P., Dhillon J. K., Kalra G. Oral health in children with leukemia // *Indian J. Palliat. Care.* 2012. Vol. 18. N 1. P. 12–18.
35. National Institutes of Health National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03, 2010. U. S. Department of health and human services. June, 2010. 196 p.
36. Otmani N., Alami R., Hessissen L., Mokhtari A. et al. Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: a prospective study // *Int. J. Paediatr. Dent.* 2011. Vol. 21. N 3. P. 210–216.
37. Otmani N., Alami R., Soulaymani A., El Mokhtari A. et al. Sex, age and ABO blood groups in chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis // *Minerva Stomatol.* 2008. Vol. 57. N 10. P. 505–509.
38. Pilotte A. P., Hohos M. B., Polson K. M., Huftalen T. M. et al. Managing stomatitis in patients treated with Mammalian target of rapamycin inhibitors // *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2011. Vol. 15. N 5. P. E83–89.
39. Potten C. S. The cell kinetic mechanism for radiation-induced cellular depletion of epithelial tissue based on hierarchical differences in radiosensitivity // *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* 1981. Vol. 40. N 2. P. 217–225.
40. Ps S. K., Balan A., Sankar A., Bose T. Radiation induced oral mucositis // *Indian J. Palliat. Care.* 2009. Vol. 15. N 2. P. 95–102.
41. Rolston K. V., Bodey G. P. Infections in patients with cancer // In: W. K. Hong, R. C. Bast, W. N. Hait et al., eds.: *Holland-Frei Cancer Medicine*. 8th ed. Shelton, Conn: People's Medical Publishing House — USA, 2010. P. 1921–1940.
42. Shubert M. M., Peterson D. E. Oral complications of hematopoietic cell transplantation // In: F. R. Appelbaum, S. J. Forman, R. S. Negrin et al. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation*. 4th ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009. P. 1589–1607.
43. Sonis S. T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity // *Oral Oncol.* 1998. Vol. 34. N 1. P. 39–43.
44. Sonis S. T. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis // *Oral Oncol.* 2009. Vol. 45. N 12. P. 1015–1020.
45. Sonis S. T. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities // *J. Support. Oncol.* 2007. Vol. 5. N 9. Suppl. 4. P. S3–11.
46. Sonis S. T., Elting L. S., Keefe D., Peterson D. E. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients // *Cancer.* 2004. Vol. 100. Suppl. 9. P. S1995–2025.
47. Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management // *Bone Marrow Transplant.* 2001. Suppl. 27. S3–S11.
48. Trotti A., Garden A., Warde P., Symonds P. et al. A multinational, randomized phase III trial of isegagan HCl oral solution for reducing the severity of oral mucositis in patients receiving radiotherapy for head-and-neck malignancy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. Vol. 58. N 3. P. 674–681.
49. Vera-Llonch M., Oster G., Ford C. M., Lu J. et al. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies // *Support Care Cancer.* 2007. Vol. 15. N 5. P. 491–496.
50. Zalcberg J., Kerr D., Seymour L., Palmer M. Haematological and non-haematological toxicity after 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced colorectal cancer is significantly associated with gender, increasing age and cycle number. Tomudex International Study Group // *Eur. J. Cancer.* 1998. Vol. 34. N 12. P. 1871–1875. ■

Библиографическая ссылка:

Александрова О. А., Винниченко Ю. А. Мукозиты слизистой оболочки рта у детей: этиология, патогенез, клинические проявления // Доктор.Ру. Педиатрия. 2015. № 13 (114). С. 64–67.

Применение селективной хромотерапии в медицинской реабилитации часто болеющих детей

М. А. Хан, Е. Л. Вахова, Н. А. Лян, Н. А. Микитченко, Е. А. Рожкова

Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: научное обоснование применения селективной хромотерапии в медицинской реабилитации часто болеющих детей.

Дизайн: рандомизированное проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 60 детей в возрасте от 4 до 15 лет, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ): 30 из них составили основную группу, получившую курс селективной хромотерапии (монокроматический поляризованный свет от аппарата «Биоптрон»), 30 — контрольную группу без физиотерапии. Применяли ринофарингоскопию, кардиоинтервалографию, компьютерную пневмотахометрию, проводили психологическое тестирование и оценку заболеваемости.

Результаты. Выявлено благоприятное влияние селективной хромотерапии на клиническое течение заболевания, показатели бронхиальной проходимости. Получены данные, свидетельствующие об улучшении функционального состояния вегетативной нервной системы, психологических процессов. Установлено сокращение длительности заболевания, числа случаев повторных ОРЗ под влиянием курса селективной хромотерапии.

Заключение. Показана целесообразность применения селективной хромотерапии с помощью аппарата «Биоптрон» в комплексной реабилитации часто болеющих детей.

Ключевые слова: часто болеющие дети, реабилитация, физиотерапия, селективная хромотерапия.

Monochromatic Light Therapy in Medical Rehabilitation of Frequently Ill Children

M. A. Khan, E. L. Vakhova, N. A. Lyan, N. A. Mikitchenko, E. A. Rozhkova

Moscow Center for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow Department of Healthcare

Study Objective: To provide a scientific rationale for using monochromatic light therapy in the medical rehabilitation of frequently ill children.

Study Design: This was a randomized, prospective study.

Materials and Methods: The study included 60 pediatric patients, aged 4 to 15, who had frequent acute respiratory diseases (ARD). Of these, 30 children were included in the main group that received a course of monochromatic light therapy (monochromatic polarized light produced by a Bioptron device). Another 30 children were included in the control group, which did not receive physical therapy. The study methods included rhinoscopy, pharyngoscopy, cardiointervalography (an analysis of the heart rate variability), computer-based measurement of peak expiratory flow rate, psychological testing, and incidence assessment.

Study Results: This study showed that monochromatic light therapy improved the clinical course of the disease and bronchial-airflow parameters. Also, this treatment was shown to be beneficial for patients' psychological make-up and the functioning of the autonomic nervous system. With this course of monochromatic light therapy, the disease's duration shortened and the frequency of repeated ARD episodes was lessened.

Conclusion: This study showed that monochromatic light therapy, using the Bioptron device, should be included in a combination rehabilitation regimen for frequently ill children.

Keywords: frequently ill children, rehabilitation, physical therapy, monochromatic light therapy.

В последние годы наблюдаются негативные тенденции в состоянии здоровья детей, характеризующиеся прогрессирующим ростом хронических заболеваний, нервно-психических нарушений и экологически детерминированных состояний [6, 17]. ОРЗ по своей частоте и эпидемической распространенности занимают первое место во всех возрастных группах. Очевидна необходимость применения новых эффективных методов лечения ОРЗ, позволяющих снизить медикаментозную нагрузку у детей [10, 12]. Особого внимания требуют дети, подверженные частым и длительным ОРЗ, вследствие высокого риска развития хро-

нической патологии, различных форм аллергии и аутоиммунных процессов, значительных нарушений функционального состояния организма, а также неблагоприятного влияния на рост и развитие ребенка.

В зависимости от возраста и социальных условий часто болеющие дети составляют от 15% до 75% детской популяции [1, 12].

Отсутствие своевременных реабилитационных мероприятий у детей данной группы приводит к формированию уже в старшем дошкольном возрасте хронических заболеваний, ведущее место среди которых занимает патология лор-ор-

Вахова Екатерина Леонидовна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела медицинской реабилитации детей и подростков ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ. 105120, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Лян Наталья Анатольевна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела медицинской реабилитации детей и подростков ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ. 105120, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Микитченко Наталья Анатольевна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела медицинской реабилитации детей и подростков ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ. 105120, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53. E-mail: 6057016@mail.ru

Рожкова Елена Анатольевна — д. б. н., ученый секретарь ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ. 105120, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53. E-mail: 05.1@nprc-mrvsm.ru

Хан Майя Алексеевна — д. м. н., профессор, руководитель отдела медицинской реабилитации детей и подростков ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ. 105120, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

ганов. В раннем и дошкольном возрасте подверженность рецидивирующим респираторным инфекциям нередко сочетается с различными отклонениями в поведении, нервно-психическом развитии. В связи с этим реабилитация часто болеющих детей должна быть комплексной и патогенетически обоснованной [11, 23, 25]. Она включает в себя этапы санации очагов хронической инфекции, коррекции функциональных отклонений, закаливания организма при строгом соблюдении режимных мероприятий [13, 19].

В настоящее время в реабилитации часто болеющих детей используется широкий спектр фармакологических препаратов. Вместе с тем возможность возникновения побочных реакций на медикаментозные иммунокорректоры определяет приоритет немедикаментозных методов неспецифической профилактики и лечения ОРЗ.

Физические факторы как важный резерв повышения эффективности профилактики и лечения давно привлекают внимание врачебного сообщества. Это обширный арсенал современных технологий на основе природных и преформированных физических факторов, оказывающих благоприятное влияние на состояние иммунной, нервной и других систем организма, а также на уровень защитно-приспособительных реакций. Среди различных физиотерапевтических воздействий особое внимание в педиатрии уделяется фототерапии как наиболее физиологичному и щадящему методу, потенцирующему эффекты медикаментозной терапии и повышающему иммунологическую резистентность детского организма [18, 20, 24, 26].

Лечебные свойства света были известны давно. Установлено, что именно этот участок электромагнитного спектра в наибольшей степени обеспечивает информационные, биоэнергетические и биосинтетические процессы у всех представителей биосферы [9, 21]. Многие годы при лечении светом у детей преимущественно использовали ультрафиолетовое и инфракрасное излучение, вплоть до применения разработки лазеров. Вместе с тем ряд исследований свидетельствует о том, что биологическое действие лазерного излучения мало отличается от действия некогерентного излучения с одинаковой длиной волны и интенсивностью, что определяет увеличение интереса к лечебному использованию низкоинтенсивного видимого света различного спектрального состава [5, 16].

В спектре электромагнитных излучений видимый свет занимает диапазон длин волн от 400 до 760 нм. Избирательное поглощение квантов видимого света молекулами обусловлено совпадением длин волн излучения и спектра поглощения биомолекул. Активное участие в процессе фоторецепции принимают пигменты, характеризующиеся избирательным поглощением квантов в той или иной части видимого спектра излучения. Свойство поглощать свет определенной длины волны связано с особенностями строения входящих в состав сложных молекул хромоформных групп, которые способны изменять свою пространственную конфигурацию при поглощении кванта света [2, 4].

Существует также группа пигментов, которые не принимают непосредственного участия в фотобиологических процессах, но, являясь биологически значимыми, обеспечивают жизнедеятельность организма. К ним относятся окрашенные в красный цвет пигменты крови и мышц (гемоглобин и миоглобин), а также участвующие в окислительно-восстановительных процессах в клетке цитохромы и ферменты — каталаза и пероксидаза. Многочисленными акцепторами синего света в клетках животных и человека являются флавины,

цитохромы, содержащие железопорфириновые простетические группы (450 нм), билирубин (460 нм), гемоглобин (420 нм), протопорфирин и порфирин крови (440 нм), каротин (440 и 470 нм), нейроспорин (416, 440, 470 нм). Порфирины чрезвычайно чувствительны к свету и способны к фотоизомеризации, фотоокислению, фотовосстановлению и генерации активных форм кислорода. К акцепторам красного света можно отнести каталазу, молекулярный кислород (630 нм), цитохромоксидазу, супероксиддисмутазу. Зеленое излучение избирательно поглощается индоламинами и флавопротеидами. Указанные изменения активности молекул приводят к выработке цитокинов, влияющих на тонус сосудов, модулирующих каскад арахидоновой кислоты, перекисное окисление липидов, характер иммунных реакций и т. д. [2, 7, 22].

Изучены разнообразные аспекты воздействия как всего спектра видимого света, так и определенных частей его на органы зрения. Воздействие видимым светом различного спектрального состава может осуществляться на глаза, на области тела, биологически активные зоны и точки, а также непосредственно на раны, язвы, кровь [2, 3, 8, 9, 21].

В последние годы широко применяется новый, более щадящий, мягкий вид светотерапии — поляризованный свет, представляющий собой полихроматическое некогерентное излучение низкой интенсивности. На сегодняшний день разработано несколько вариантов фототерапевтических аппаратов, генерирующих полихроматический свет, однако первым, прошедшим 20-летнюю апробацию и принятым официальной медициной, является «Биоптрон» (Viortron AG, Швейцария). Излучение его, подобно лазерному свету, обладает высокой степенью поляризации (> 95%), что делает его более концентрированным и в биологическом отношении — более эффективным. Энергетическая нагрузка на кожу при лечении небольшая, отсутствие в спектре ультрафиолета обеспечивает безопасность для глаз и кожи пациента [14, 22].

С целью оптимизации лечебных воздействий аппараты серии «Биоптрон» в настоящее время выпускаются с набором светофильтров, выполненных ручным способом. Волны света распространяются в параллельных плоскостях, степень поляризации достигает примерно 95%. Генерируемый свет, являясь некогерентным, характеризуется низким уровнем энергии (плотность энергии излучения — 2,4 Дж/см²), что обуславливает его выраженное биостимулирующее действие, а также безопасность вследствие оптимального энергетического потока.

Первичный механизм действия монохроматического поляризованного света связывают с феноменами специфической фотоакцепции и переизлучения. Последний увеличивает глубину проникновения, а следовательно, биологическую эффективность воздействия. Местные и рефлекторно-сегментарные эффекты монохроматического поляризованного света акцентируются в стимуляции микроциркуляции, фагоцитоза, антилообразования, а также в снятии спазма гладких и поперечно-полосатых мышц, в блокировании воспалительных реакций и снижении интенсивности болевого синдрома [15, 22].

К настоящему времени основные механизмы формирования лечебного эффекта полихроматического поляризованного излучения исследованы на клеточном, тканевом уровнях, а также на уровне целостного организма. Вместе с тем недостаточно исследований о роли низкоинтенсивного монохроматического поляризованного света в педиатрии, имеются лишь единичные публикации по применению селективной хромотерапии зеленого и синего

цвета у детей [10, 22], что определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: научное обоснование применения селективной хромотерапии в медицинской реабилитации часто болеющих детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Московском научно-практическом центре медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины было проведено рандомизированное проспективное исследование на базе Центра медицинской реабилитации Детской городской клинической больницы № 13 им. Н. Ф. Филатова г. Москвы и Детского бронхолегочного санатория № 15 г. Москвы.

В исследование вошли 60 детей (26 мальчиков, 34 девочки) из различных организованных коллективов в возрасте от 4 до 15 лет, часто болеющих ОРЗ. Из них 30 детей составили основную группу, получившую курс селективной хромотерапии (монохроматический поляризованный свет от аппарата «Биоптрон»). Основная группа состояла из трех подгрупп: дети с начальными симптомами ОРЗ, дети с остаточными проявлениями ОРЗ и дети в состоянии клинического благополучия. Контрольную группу, в которой физиотерапия не применялась, составили 30 детей, сопоставимых по возрасту и представивших также три подгруппы: дети с начальными симптомами ОРЗ, дети с остаточными проявлениями ОРЗ и дети в состоянии клинического благополучия. Все участники исследования с симптомами ОРЗ получали стандартную медикаментозную терапию.

При начальных признаках ОРЗ проводилось воздействие селективной хромотерапией синего спектра на проекцию очагов воспаления и зеленого — на биологически активные зоны (паравerteбральные зоны, шейный отдел позвоночника и область грудины) 2 раза в день; при остаточных явлениях ОРЗ — воздействие селективной хромотерапией красного спектра на проекцию очагов воспаления и зеленого — на биологически активные зоны (паравerteбральные зоны, шейный отдел позвоночника и область грудины) 1 раз в день; в период клинического благополучия — воздействие селективной хромотерапией голубого спектра на проекцию очагов воспаления и зеленого — на биологически активные зоны (паравerteбральные зоны, шейный отдел позвоночника и область грудины) 1 раз в день. Длительность курса составляла 8–10 дней.

С целью изучения эффективности селективной хромотерапии у часто болеющих детей кроме общеклинического обследования до и после курса лечения применялись следующие методы исследования:

- субъективная оценка жалоб с помощью сенсорной аналоговой шкалы (САШ);
- ринофарингоскопия с оценкой ее результатов по ВАШ;
- определение исходного вегетативного тонуса и вегетативной регуляции методом кардиоинтервалографии;
- исследование функции внешнего дыхания методом компьютерной пневмотахометрии;
- психологическое исследование с определением уровня тревожности (методика R. Temml, M. Dorky, W. Amen, 1992 г.);
- оценка заболеваемости в случаях ОРЗ на одного ребенка за год и по числу дней отсутствия ребенка в детском учреждении.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием пакета программ SPSS 16.0. Соответствие статистического распределения эмпирических

показателей теоретическому нормальному распределению Гаусса оценивалось с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Оценка статистической значимости полученных результатов проводилась при помощи t-критерия Стьюдента. Статистический анализ качественных показателей был выполнен на основе данных, сгруппированных в аналитические таблицы сопряженности, с применением критерия χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного исследования выявлена отчетливая положительная динамика клинических симптомов ОРЗ под влиянием селективной хромотерапии. В подгруппе с начальными признаками ОРЗ уже во время 1-й процедуры селективной хромотерапии у 30% детей отмечалось уменьшение заложенности носа и боли в горле. К 7-й процедуре (4-й день лечения) положительная динамика регистрировалась у статистически значимо большего числа детей основной группы по сравнению с контрольной. Так, в группе селективной хромотерапии по данным риноскопии определялось уменьшение отека носовых раковин и объема отделяемого секрета у 80% детей. При фарингоскопии регистрировалось купирование воспаления, характеризовавшееся сокращением фолликулов миндалин в 30% случаев, отсутствием отделяемого на задней стенке глотки, исчезновением или значительным уменьшением казеозного налета на небных миндалинах у детей с сопутствующим тонзиллитом.

При оценке динамики интоксикационного синдрома учитывали наличие или отсутствие слабости, недомогания, снижения повседневной активности и аппетита ребенка. В основной группе на 3-й день лечения у большинства детей симптомы интоксикации были купированы, а у 10% отмечался значительный регресс, в отличие от контрольной группы (различия статистически значимы). Суммарная субъективная оценка клинических проявлений ОРЗ в эти сроки позволила выявить положительную динамику в основной группе больных с начальными признаками ОРЗ, получавших комплексную терапию с применением селективной хромотерапии.

В подгруппе детей с остаточными проявлениями ОРЗ наблюдалась более выраженная динамика клинических симптомов под воздействием селективной хромотерапии. Так, уже после 3-й процедуры отмечались значительное улучшение носового дыхания, исчезновение выделений слизистого характера из носа, что сопровождалось улучшением ринофарингоскопической картины у 60% детей. У детей со слизисто-гнойными выделениями из носа характер секрета изменился на слизистый. Отмечалось более быстрое купирование кашля у пациентов основной группы с появлением значимых отличий от контрольной группы на 3-и сутки терапии. Выявлены различия и в характере кашля: у каждого третьего ребенка, не получавшего фототерапию, кашель статистически значимо чаще ($p < 0,05$) сопровождался отделением слизистой мокроты.

Показатели балльной оценки симптомов ОРЗ по САШ и ВАШ в соответствующей контрольной группе с остаточными проявлениями в эти сроки оставались достаточно высокими (табл. 1). В группе контроля в 70% случаев сохранялись признаки воспаления в виде отека слизистой оболочки и гиперсекреции.

На 7-й день лечения клиническое выздоровление зарегистрировано у большинства пациентов основной группы, преимущественно (80%) за счет детей с остаточными при-

знаками ОРЗ. У 20% детей с рецидивирующим аденоидитом и явлениями бронхита сохранялись остаточные явления клинических симптомов. У детей с начальными признаками ОРЗ выздоровление регистрировалось в 50% случаев.

К концу курса лечения позитивные результаты становились более выраженными и устойчивыми. Восстановление риноскопической и фарингоскопической картины до нормы отмечалось у большинства пациентов обеих групп (80%). Однако более выраженный терапевтический эффект установлен в основной группе, где в комплексном лечении использовалась селективная хромотерапия. Так, санация носа и зева в основной группе наступила быстрее — через $7,8 \pm 2,9$ дня в первой и через $4,6 \pm 1,9$ дня во второй подгруппе против $10,4 \pm 1,4$ и $10,5 \pm 4,6$ дня в соответствующих контрольных подгруппах ($p > 0,05$).

В группе контроля среди детей с остаточными признаками ОРЗ и наличием аденоидита неустойчивая клиническая картина провоцировала затяжное течение воспалительного процесса с распространением на околоносовые пазухи, в 3 (30%) случаях выявлены осложнения в виде двустороннего тубоотита.

Результаты исследований среди детей без признаков ОРЗ свидетельствовали об устранении застойных явлений слизистой оболочки носа, зева, сокращении лакун миндалин и фолликулов на задней стенке глотки у большинства детей под воздействием селективной хромотерапии.

По данным компьютерной флоуметрии, у детей с рецидивирующими бронхитами в анамнезе под влиянием комплексного лечения отмечались благоприятные изменения функции внешнего дыхания в виде улучшения проходимости проксимальных бронхов, что характеризовалось увеличением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и пиковой объемной скорости.

Клиническое улучшение сопровождалось благоприятными сдвигами показателей гемограммы, характеризующих активность воспалительного процесса, у детей основной группы. Так, к концу курса наблюдалось статистически значимое уменьшение исходно повышенного содержания лейкоцитов с $10,13 \pm 1,17$ до $7,1 \pm 1,22 \times 10^9/л$ ($p < 0,05$), а сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов с $69,71 \pm 2,18\%$ до $49,32 \pm 2,65\%$ ($p < 0,05$).

Под влиянием курсового лечения у всех детей основной группы улучшилось самочувствие, уменьшилась раздражительность, у половины детей не отмечалось нарушений сна и повышенной утомляемости.

Анализ показателей кардиоинтервалографии в динамике свидетельствовал о перестройке взаимосвязей симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, преимущественно по пути уменьшения симпатических влияний и увеличения числа детей с эйтонией. При этом нормальная вегетативная реактивность регистрировалась у большинства (60%) детей. В группе контроля положительная динамика изучаемых параметров отмечалась у меньшего числа детей и характеризовалась увеличением числа детей с эйтонией на 10% (рис. 1).

Благоприятное влияние селективной хромотерапии на психоэмоциональную сферу отмечалось уже к 4-й процедуре. Результаты психологического тестирования, проведенного до и после лечения, свидетельствовали об уменьшении числа детей с высоким уровнем личностной

Рис. 1. Структура групп часто болеющих детей по вегетативному тону до и после лечения, %

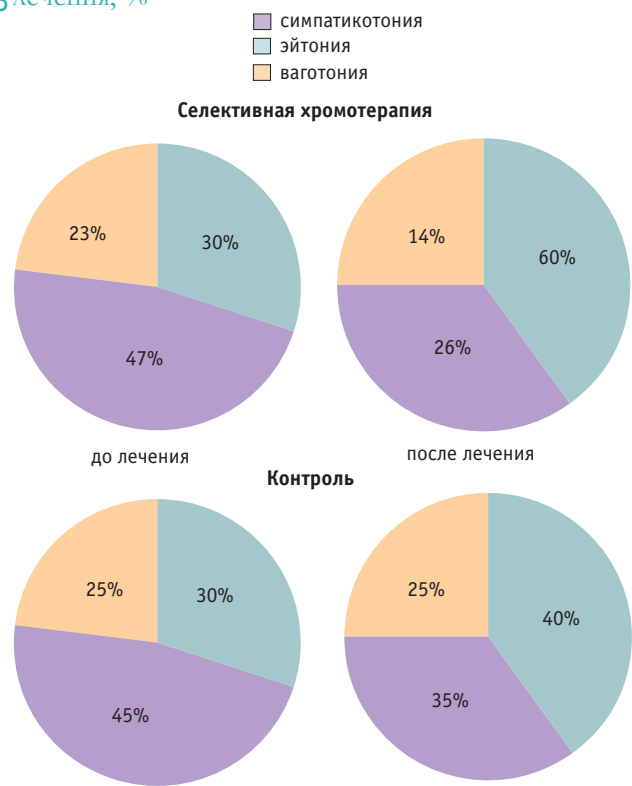


Таблица 1

Динамика клинических симптомов острых респираторных заболеваний (ОРЗ) у часто болеющих детей на фоне лечения, баллы

Признак	Процедуры	Группы			
		основная (начальные признаки ОРЗ)	контроль	основная (остаточные признаки ОРЗ)	контроль
Суммарная оценка жалоб (САШ)	№ 1	$9,9 \pm 2,53$	$9,7 \pm 2,45$	$7,8 \pm 2,61$	$7,2 \pm 2,31$
	№ 6	$2,9 \pm 1,22$	$7,3 \pm 1,90$	$1,4 \pm 1,15$	$4,8 \pm 1,90$
Риноскопическая картина (ВАШ)	№ 1	$4,5 \pm 2,18$	$4,9 \pm 1,90$	$1,6 \pm 1,80$	$2,4 \pm 1,16$
	№ 6	$2,0 \pm 1,19$	$3,8 \pm 1,72$	$0,6 \pm 0,20$	$2,0 \pm 1,25$
Фарингоскопическая картина (ВАШ)	№ 1	$3,7 \pm 1,39$	$4,0 \pm 2,26$	$1,9 \pm 1,31$	$2,0 \pm 1,12$
	№ 6	$1,9 \pm 1,27$	$3,2 \pm 1,21$	$1,2 \pm 0,91$	$1,4 \pm 0,96$

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала; САШ — сенсорная аналоговая шкала.

Эффективность применения селективной хромотерапии у часто болеющих детей, %

Подгруппы		Значительное улучшение	Незначительное улучшение	Без перемен
Начальные признаки ОРЗ	основная	80	20	0
	контроль	70	30	0
Остаточные признаки ОРЗ	основная	90	10	0
	контроль	70	20	10
Без клинических проявлений ОРЗ	основная	80	10	10
	контроль	60	20	20

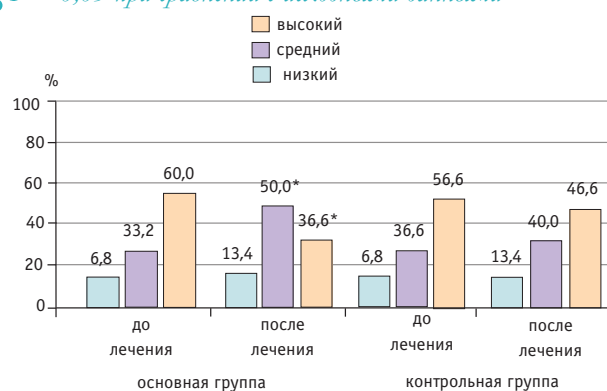
Примечание. ОРЗ — острое респираторное заболевание.

тревожности в 1,7 раза в основной группе и в 1,2 раза — в контрольной. Положительные сдвиги характеризовались не только уменьшением числа детей с высоким уровнем тревожности, но и снижением среднего значения уровня тревожности в целом по группе: с $58,1 \pm 2,01\%$ до $52,4 \pm 1,88\%$ ($p < 0,05$), что свидетельствовало о восстановлении адаптивных резервов организма. В группе контроля выраженных благоприятных изменений не отмечалось (рис. 2).

Индивидуальная оценка влияния селективной хромотерапии на состояние здоровья часто болеющих детей давалась на основании комплексного анализа всех изучавшихся показателей. При индивидуальном анализе учитывались результаты субъективной оценки жалоб с помощью САШ, оценки ринофарингоскопической картины по ВАШ, исследования вегетативной регуляции с помощью кардиоинтервалографии, исследования функции внешнего дыхания, психологического тестирования с определением уровня тревожности. Полноценная динамика («значительное улучшение») отмечалась в случаях положительных сдвигов по всем критериям, «незначительное улучшение» — в случаях, когда регистрировалось улучшение большинства параметров. В случаях, когда не наблюдалось существенных сдвигов показателей, давалась оценка «без перемен» (табл. 2).

Катамнестические наблюдения, проведенные через 3 и 6 месяцев, показали стойкость терапевтического эффекта. Через 3 месяца число ОРЗ и обострений хронических заболеваний лор-органов на одного ребенка уменьшилось под влиянием светотерапии в 1,7 раза, через 6 месяцев — в 1,3 раза. В контрольной группе, в которой физиотерапия не проводилась, снижения числа

Рис. 2. Структура групп часто болеющих детей по уровню тревожности до и после лечения, %. $P < 0,05$ при сравнении с исходными данными



ОРЗ и обострений хронических заболеваний лор-органов не регистрировалось.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного исследования показана целесообразность применения селективной хромотерапии с помощью аппарата «Биоптрон» в комплексной реабилитации часто болеющих детей. Применение селективной хромотерапии способствует раннему регрессу клинических симптомов острых респираторных заболеваний (ОРЗ), сокращает длительность их течения, снижает риск возникновения осложнений и уменьшает число повторных случаев ОРЗ.

ЛИТЕРАТУРА

- Альбицкий В. Ю., Баранов А. А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления. Саратов: изд-во Саратовского ун-та, 1986. 184 с.
- Андреева И. Н. Хромотерапия // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2007. № 4. С. 39–46.
- Батраков А. В., Кирьянова В. В., Васильев А. В., Шабашова Н. В. Влияние синего света (470 нм) на клетки врожденного (нейтрофилы) и адаптивного (Т- и В-лимфоциты) иммунитета больных фурункулами лица // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2011. № 3. С. 28–31.
- Буйлин В. А., Москвин С. В. Низкоинтенсивные лазеры в терапии различных заболеваний. М.: Техника, 2004. 176 с.
- Буйлин В. А., Наседкин А. Н. Низкоинтенсивная лазерная терапия в оториноларингологии. М.: Техника, 2003. 72 с.
- Быкова Н. И., Хан М. А., Рассулова М. А. К вопросу диагностических технологий восстановительной медицины в оценке состояния здоровья детей в учреждениях оздоровительного типа // Вестн. восстанов. медицины. 2009. № 5. С. 47–50.

- Василькин А. К., Жирнов В. А., Кирьянова В. В., Жулёв Н. М. и др. Селективная фотохромотерапия в комплексном лечении больных с рефлекторными синдромами остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника // Травматология и ортопедия России. 2009. Т. 53. № 3. С. 28–32.
- Готовский Ю. В., Вышеславцев А. П., Косарева Л. Б., Перов Ю. Ф. и др. Цветовая светотерапия. М.: Имедис, 2001. 432 с.
- Кирьянова В. В., Бабурин И. Н., Гончарова В. Г., Веселовский А. Б. Фототерапия и фотохромотерапия в комплексном лечении больных с астенодепрессивным синдромом при невротических расстройствах // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. 2012. Т. 89. № 1. С. 3–6.
- Кондюрина Е. Г., Зеленская В. В. Оптимизация терапии острых бронхитов у детей // Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского. 2012. Т. 91. № 5. 97–102.
- Коровина Н. А., Чебуркин А. В., Заплатников А. Л., Захарова И. Н. Иммунокорректирующая терапия часто и длительно болеющих детей. Руководство для врачей. М., 1998. 44 с.

12. Кучма В. Р., Рапопорт И. К. Научно-методические основы охраны и укрепления здоровья подростков России // Гигиена и санитария. 2011. № 4. С. 53–59.
13. Лешкевич И. М., Хан М. А., Вахова Е. Л. Санаторно-курортное лечение детей города Москвы // Курорт. ведомости. 2010. Т. 61. № 4. С. 39–40.
14. Медицинская реабилитация / Под ред. В. М. Боголюбова. Книга 1. М.: Бином, 2010. 416 с.
15. Медицинская реабилитация / Под ред. В. М. Боголюбова. Книга 3. М., Бином, 2010. 368 с.
16. Москвин С. В., Наседкин А. Н., Осин А. Я., Хан М. А. Лазерная терапия в педиатрии. М., Тверь: Триада, 2009. 480 с.
17. Разумов А. Н., Разинкин С. М., Хан М. А. Новейшие отечественные медицинские технологии детям и юношеству // Диагностические и оздоровительные технологии восстановительной медицины. М.: Медицина, 2005. 258 с.
18. Разумов А. Н., Хан М. А., Вахова Е. Л. Оздоровительные технологии в педиатрии. Учеб. пособие. СПб.: Экстрапринт, 2008. 120 с.
19. Разумов А. Н., Хан М. А., Вахова Е. Л. Роль санаторно-курортного лечения в педиатрии // Соврем. мед. технологии. 2009. № 2. С. 77–83.
20. Разумов А. Н., Хан М. А., Кривцова Л. А. Физиотерапия в педиатрии. Учеб. пособие. М., Омск: изд-во ОГМА, 2005. 132 с.
21. Физиотерапия и курортология / Под ред. В. М. Боголюбова. М.: Бином, 2008. 312 с.
22. Физическая и реабилитационная медицина. Национальное руководство / Под ред. Г. Н. Пономаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 685 с.
23. Хан М. А. Оздоровительные технологии в педиатрии // Здоровье здорового человека: научные основы восстановительной медицины. М.: Медицина, 2007. С. 453–473.
24. Хан М. А., Вахова Е. Л. Оздоровительные технологии в педиатрии // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. 2012. Т. 89. № 4. С. 53–56.
25. Хан М. А., Куянцева Л. В., Рассулова М. А., Быкова Н. И. Эффективность оздоровления часто болеющих детей в детском учреждении оздоровительного типа // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. 2011. Т. 88. № 5. С. 21–24.
26. Хан М. А., Червинская А. В., Микитченко Н. А., Вахова Е. Л. и др. Галотерапия: современные технологии медицинской реабилитации часто болеющих детей // Доктор.Ру. Педиатрия Гастроэнтерология. 2013. Т. 81. № 3. С. 34–37. 

Библиографическая ссылка:

Хан М. А., Вахова Е. Л., Лян Н. А., Микитченко Н. А. и др. Применение селективной хромотерапии в медицинской реабилитации часто болеющих детей // Доктор.Ру. Педиатрия. 2015. № 13 (114). С. 68–73.

Редкий случай грибовидного микоза у детей. Собственное наблюдение и обзор литературы

Н. В. Мякова, Д. С. Абрамов, А. В. Пшонкин, Д. М. Коновалов

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, г. Москва

Цель статьи: демонстрация случая редкой лимфомы кожи в детском возрасте, обсуждение современных подходов к ее диагностике и лечению.

Основные положения. Грибовидный микоз (ГМ) — форма злокачественной лимфомы кожи, крайне редко встречающаяся у детей. В статье описывается клинический случай ГМ у ребенка 14 лет, получавшего различные варианты лечебного воздействия, включая трансплантацию костного мозга, и обсуждаются современные подходы к диагностике и лечению этого заболевания.

Заключение. Лимфомы кожи встречаются в детском возрасте и требуют тщательной морфологической верификации. У детей бывает необходимо применение более интенсивных вариантов лечения, чем у взрослых пациентов.

Ключевые слова: дети, грибовидный микоз, диагностика, лечение.

Rare Case of Mycosis Fungoides in Children: Case Report and Review of Literature

N. V. Myakova, D. S. Abramov, A. V. Pshonkin, D. M. Kononov

Dmitry Rogachyov Federal Scientific and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

Purpose of the Paper: To describe a case of a rare cutaneous lymphoma in a pediatric patient and to discuss modern approaches to diagnosis and treatment.

Key Points: Mycosis fungoides (MF) is a type of malignant cutaneous lymphoma, which is very rare in children. This paper describes a clinical case of MF in a 14-year-old child, who had received various treatments for this condition, including a bone marrow transplant. In addition, the authors discuss modern approaches to diagnosing and treating this disorder.

Conclusion: Cutaneous lymphomas may occur in children and require verification through a thorough morphological investigation. Compared to adults, children may require more intensive treatment.

Keywords: children, mycosis fungoides, diagnosis, treatment.

Грибовидный микоз (ГМ) — это наиболее частая форма Т-клеточной лимфомы кожи, которая встречается в основном у взрослых пациентов. Возникновение

ГМ у детей, подростков и даже молодых взрослых является очень редкой ситуацией. Мы предлагаем описание истории болезни ребенка с ГМ и обзор

Абрамов Дмитрий Сергеевич — врач-патологоанатом отделения патологической анатомии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава России. 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: Dmitry.Abramov@fccho-moscow.ru (Окончание на с. 74.)

современных взглядов на диагностику и лечение этого заболевания.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Мальчик М., 14 лет, впервые обратился в Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва (ФНКЦ ДГОИ) в 2012 г. Из анамнеза известно, что начальные признаки болезни появились в 2006 г. в виде алопеции теменно-височной области, сыпи, расцененной как atopический дерматит, а также сухости кожи на бедрах, голених, спине и ягодицах. В течение длительного времени мальчик наблюдался дерматологом по месту жительства. В 2012 г. ребенок был направлен на консультацию иммунолога-аллерголога в ФНКЦ ДГОИ, и там, в связи с нетипичным для atopического дерматита поражением кожи, ему была проведена биопсия кожи нижней трети левого бедра и левой теменной области.

При гистологическом исследовании фрагмента кожи были обнаружены такие характерные признаки, как эпидермис с равномерно распределенным акантозом и признаками гиперкератоза; в шиповатом слое — скопления, формировавшие псевдоабсцесс Потрие (L. M. Pautrier), состоявшие из мелких клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и церебриформными ядрами. Такие же клетки располагались субэпидермально, периваскулярно, окружали протоки потовых желез и волосные фолликулы с выраженным эпителиотропизмом и разрушением последних. Данный инфильтрат проникал глубоко в дерму и местами затрагивал подкожно-жировую клетчатку (рис. 1). По результатам иммуногистохимического

исследования, клетки инфильтрата и псевдоабсцессов CD3/CD2/CD4/CD5 были позитивны, отсутствовала экспрессия CD7/CD8, не определялись CD30, Granzyme B, CD117, CD20 (рис. 2). Фенотипирование лимфоцитов периферической крови не выявило значимых изменений.

После гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата и проведения инструментальных и лабораторных исследований был установлен диагноз: грибвидный микоз, фолликулярный (пилотропический) вариант, стадия IB (поражение кожи черепа, ягодиц, поясничной области, отсутствие поражения лимфоузлов и крови) (рис. 3).

Мальчику была проведена фотохимиотерапия (PUVA-терапия), которая не оказала положительного действия. Затем в течение 3 месяцев он получал ИФН-α и метотрексат в дозе 10 мг/м², на фоне чего сначала отмечалось улучшение

Рис. 1. Гистологическая картина грибвидного микоза, окраска гематоксилин-эозином. Отмечаются характерный эпидермотропизм (А), наличие псевдоабсцессов (Б), складчатые ядра (В) и инвазия луковицы волосяного фолликула (Г).

Фото авторов

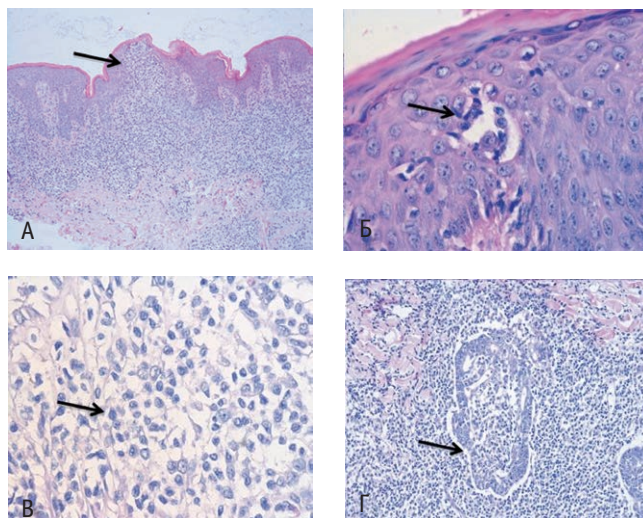


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование. Окраска гематоксилин-эозином. Клетки инфильтрата представлены CD3-позитивными Т-лимфоцитами (А), коэкспрессируют CD4 (Б), негативны по CD8 (В), отсутствуют CD20-позитивные В-лимфоциты (Г). Фото

авторов

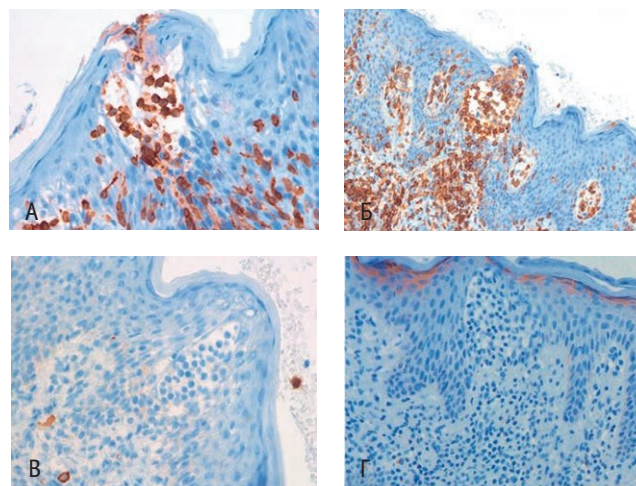
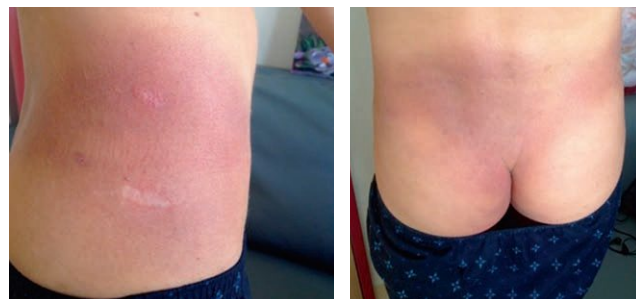


Рис. 3. Поражение кожи поясничной области пациента М., 14 лет. Фото авторов



Коновалов Дмитрий Михайлович — к. м. н., заведующий отделением патологической анатомии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава России. 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: dmitry.konovlov@fccho-moscow.ru
Мякова Наталья Валерьевна — д. м. н., заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава России. 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: Natalya.Myakova@fccho-moscow.ru
Пшонкин Алексей Вадимович — заведующий отделением дневного стационара ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава России. 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. E-mail: alexey.pshonkin@fccho-moscow.ru
 (Окончание. Начало см. на с. 73.)

состояния кожи (уменьшение количества папул), но затем вновь наступило обострение процесса.

В последующем ребенок получал метотрексат по 20 мг/м² 1 раз в неделю и липосомальный доксорубин по 20 мг/м² 1 раз в 2 недели в течение 2 месяцев, на фоне чего была достигнута некоторая стабилизация процесса, но без значимой положительной динамики. В дальнейшем пациент проходил монотерапию бексаротеном в дозе 150–450 мг/сут в течение 6 месяцев со значительным улучшением состояния кожи: уменьшились ее шелушение и уплотнение. Но гиперемия и алопеция оставались.

С учетом возраста ребенка и резистентного течения заболевания было решено, что единственным радикальным методом излечения станет аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В международном регистре пациенту был подобран неродственный 10/10 HLA-совместимый донор, и в марте 2014 г. была проведена аллогенная ТГСК с TCRa/b/CD19-деплецией с кондиционированием, включавшим: флударабин 150 мг/м² (с –6 по –2 день), треосульфан 42 г/м² (с –5 по –3 день), мелфалан 140 мг/м² (–2 день), антитимоцитарный глобулин 5 мг/кг (с –5 по –3 день), бортезомиб 1,3 мг/м² (–2 день), ритуксимаб 100 мг/м² (–1 день) на фоне сопроводительной терапии.

Приживление трансплантата было достигнуто на +14 день, профилактика реакции «трансплантат против хозяина» проводилась бортезомибом. В настоящее время (полтора года после ТГСК) ребенок находится в ремиссии, с хорошей функцией трансплантата, без признаков хронической реакции «трансплантат против хозяина». Сохраняется алопеция волосистой части головы.

По нашему мнению, несмотря на интенсивность и разнообразие терапии, оптимальным методом излечения в данном случае являлась аллогенная ТГСК, так как вероятность прогрессирования заболевания была достаточно высока, а возраст пациента позволял использовать исключительно куративные терапевтические опции.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Грибовидный микоз (ГМ) — это Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание с характерным поражением кожи и потенциалом к диссеминации в лимфатические узлы, внутренние органы и костный мозг. Частота встречаемости ГМ составляет примерно 4 случая на 1 млн человек, чаще поражаются мужчины (соотношение мужчин и женщин — 2 : 1). Примерно 75% диагнозов ставится в возрасте старше 50 лет [5, 37]. Течение заболевания и исход варьируют от длительно существующей относительно благоприятной болезни до агрессивной опухоли с высокой смертностью [41]. В литературе имеются упоминания лишь нескольких серий более чем из пяти пациентов в возрасте до 20 лет (табл. 1).

Стадирование

В течении ГМ выделяют три фазы [13, 14]. Это деление носит несколько условный характер, так как у одного и того же пациента могут быть симптомы, характерные для разных фаз развития заболевания.

1. *Премикотическая, или пятнистая, фаза* характеризуется появлением на коже туловища, особенно в местах инсоляции, несимметричных, неправильной формы чешуйчатых эритематозных зудящих пятен с поверхностной атрофией, которые длительно (в течение месяцев и даже лет) суще-

ствуют без значимой динамики. В это время гистологическая картина биоптата кожи не совсем характерна для ГМ, поэтому диагноз можно только заподозрить.

2. *Бляшечная (инфильтративная) фаза* — появление плотных пальпируемых эритематозных зудящих бляшек, нередко кольцевидных, часто ассоциированных с алопецией и гиперкератозом.

3. *Опухолевая фаза* — появление больших (> 10 см) узлов, растущих из предшествующих пятен, бляшек или на неизменной коже, с системной инфильтрацией и распространением. Опухолевые узлы могут сопровождаться зудом и изъязвлением.

Клиническое стадирование проводится исходя из распространенности болезни и наличия опухолевых узлов. Международное общество лимфом кожи (англ. International Society for Cutaneous Lymphomas) и Европейская организация по изучению и лечению рака (англ. European Organisation for Research and Treatment of Cancer) предложили систему стадирования и классификации ГМ и синдрома Сезари [9, 26]. В ней оцениваются распространение и качество поражения кожи, вовлечение лимфоузлов и внутренних органов, что позволяет определить прогноз и необходимую терапию.

Стадия IA — пятна/бляшки занимают менее 10% всей поверхности кожи пациента, нет вовлечения крови, допустимо наличие менее 5% атипичных Т-клеток с церебриформными ядрами (клеток Сезари) в периферической крови (T₁, N₀, M₀, B₀₋₁).

Стадия IB — пятна/папулы/бляшки занимают 10% поверхности кожи и более, нет вовлечения крови, допустимо наличие менее 5% атипичных Т-клеток (клеток Сезари) в периферической крови (T₂, N₀, M₀, B₀₋₁).

Стадия IIA — любая площадь поражения (пятна/папулы/бляшки) и клинически измененные периферические лимфоузлы (N₁) или их поражение ГМ (N₂) без вовлечения крови (T₁₋₂, N₁₋₂, M₀, B₀₋₁). В 5% случаев отмечается диффузная болезненная зудящая эритродермия с клетками Сезари (опухолевые Т-лимфоциты) в количестве менее 5% в периферической крови (синдром Сезари, описан А. Sézary и J. Vouvaïn в 1938 г.).

Стадия IIB — одна опухоль или более диаметром 1,5 см и больше, отсутствие или наличие поражения лимфоузлов, отсутствие висцерального поражения или значимого поражения крови (T₃, N₀₋₂, M₀, B₀₋₁).

Стадия III — эритема с вовлечением более 80% поверхности кожи, отсутствие или наличие поражения лимфоузлов, отсутствие висцерального поражения или значимого поражения крови. *Стадия IIIA* — T₄, N₀₋₂, M₀, B₀. *Стадия IIIB* — T₄, N₀₋₂, M₀, B₁.

Стадия IVA1 — определяется при наличии более 1000 клеток Сезари в 1 мл крови при позитивной клональности (T₁₋₄, N₀₋₂, M₀, B₂).

Стадия IVA2 — вовлечение регионарных или диффузных лимфоузлов, наличие в них больших кластеров атипичных клеток (более 6 клеток) или тотального замещения лимфоузла опухолевыми клетками (T₁₋₄, N₃, M₀, B₀₋₂).

Стадия IVB устанавливается при висцеральном поражении: печень, селезенка, костный мозг, почки, желудок, головной мозг (T₁₋₄, N₀₋₃, M₁, B₀₋₂) [5, 26].

Кроме объема распространения (стадии), негативное прогностическое значение имеют повышение уровней лактатдегидрогеназы, растворимого рецептора IL-2, СОЭ, увеличение содержания эозинофилов в крови [2, 9, 12, 22, 35, 38]. Однако существуют и благоприятные прогно-

Лечение пациентов молодого возраста с грибвидным микозом по данным литературы [37]

Показатель	Zackheim и соавт., 1997	Peters и соавт., 1990	Burns и соавт., 1992	Hickham и соавт., 1997	Quaglino и соавт., 1999	Тап и соавт., 2000
Число пациентов, абс.	24	5	9	5	7	9
Возраст на момент постановки диагноза, лет	< 20	< 18	< 30	< 20	< 20	< 21
Число пациентов младше 16 лет при первых проявлениях заболевания, абс.	22	5	4	5	4	9
Медиана времени от первых симптомов до диагноза (диапазон), годы	8 (0–43)	4 (1–11)	5 (2–12)	2,5 (1,5–13)	2 (0–4)	5 (3 мес. — 10 лет)
Медиана наблюдения, годы	12,8 (2 мес. — 24,6 года)	не сообщается	11 (6–15)	6,5 (2–10)	7 (1–17)	3,2 (1–8)
Доля гипопигментированных случаев, %	20,8	0	0	0	14,3	88,9
Доля случаев с пойкилодермой, %	8,3	0	33,3	0	0	0
Число пациентов с проведенным иммуногистохимическим исследованием, абс.	не сообщается	2	8	1	7	не сообщается
Доля CD8 ⁺ -случаев, %	не сообщается	50	13	0	0	не сообщается
TCR-анализ, Southern Blot (SB), абс.	не сообщается	SB сделан у 2/5, у 1/2 позитивно в коже	SB сделан у 8/9, у 4/8 позитивно в коже, у 0/8 – в крови	SB сделан у 2/5, у 2/2 позитивно в коже	SB сделан у 3/7, у 3/3 позитивно в коже	не сообщается
Исход	24 — живы; 18 — живы с болезнью; 6 — полная ремиссия; нет системной прогрессии	4 — живы; 2 — живы с болезнью; 1 — системная прогрессия; у 2 развились вторые лимфомы (HD), 1 из них умер	9 — живы; 9 — живы с болезнью; нет системной прогрессии	3 — живы; 2 — живы с болезнью; 1 — полная ремиссия; 1 — системная прогрессия; 2 — умерли от болезни	6 — живы; 3 — живы с болезнью; 3 — полная ремиссия; 1 — системная прогрессия, умер от болезни	9 — живы; 8 — живы с болезнью; 1 — полная ремиссия; нет системной прогрессии

Примечание. HD — Ходжкина болезнь; TCR – Т-клеточный рецептор.

стические факторы: повышенное число CD8-позитивных реактивных Т-клеток, FoxP3-позитивных Т-регуляторных клеток, CD1a-позитивных дендритных клеток в биоптате [6, 8, 23, 36].

ГМ является злокачественным заболеванием. Моноклональные реаранжировки генов Т-клеточных рецепторов (TCR) определяются стандартными методами (Southern Blot для TCR-β и ПЦР для TCR-γ и TCR-β) у 90% пациентов с ГМ [7, 39, 40, 43, 44].

Этиология и патогенез этого процесса неизвестны. Существуют гипотезы о влиянии на развитие ГМ ретровирусов HTLV-1, HTLV-2, вируса Эпштейна — Барр, цитомегаловируса, токсических веществ, генетической предрасположенности, но эти гипотезы до настоящего времени не подтверждены [5, 10].

В последнее время все больше внимания уделяют возможной ассоциации ГМ и вируса герпеса 8-го типа (HHV-8). Исследования методом ПЦР в 70% случаев выявили в очагах поражения вирус-специфичную ДНК, но при этом иммуногистохимически латентный ядерный антиген не определялся, вероятно, в связи с низким содержанием вируса [18].

Клетки опухоли при ГМ экспрессируют цитокиновые рецепторы CCR4 и CCR10. CCL17 и CCL22 — это лиганды к CCR4, которые в высокой концентрации присутствуют в очагах поражения при ГМ и в сыворотке крови пациентов с синдромом Сезари, так же как и CCL27 — лиганд к CCR10 [10]. Взаимодействие рецепторов с лигандами не только влияет на процесс миграции Т-клеток, но и обеспечивает их выживание путем активации антиапоптотических путей [10].

Возможно, что такое взаимодействие хемокинов обеспечивает персистенцию очагов в эпидермисе.

Клетки ГМ все время находятся в состоянии активации — они экспрессируют такие молекулы активированных Т-клеток, как CD45Ro и IL-2R, что ведет к запуску внутриклеточных сигнальных белков, например семейства JAK-STAT [1, 3, 21, 25]. Вероятно, это влияет на регуляцию клеточной пролиферации и выживания. Кроме того, нарушению нормальных путей апоптоза в клетках ГМ могут способствовать мутации гена Fas, ингибиторы апоптоза, вовлеченные в сигнальный путь TNF, и активация сигнального пути NF-κB [11, 33].

Диагностика

Диагноз ГМ ставится на основании гистологического исследования биоптата кожи с последующим его иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим исследованием. Опухолевые клетки при ГМ — это зрелые Т-лимфоциты, которые прошли антигенную стимуляцию в лимфатическом узле. Они имеют тенденцию к колонизации эпидермиса (эпидермотропизм), лучше всего заметной в ранних фазах заболевания (пятно, бляшка) (см. рис. 1). Кожный инфильтрат содержит большие клетки неправильной формы с церебриформными или складчатыми ядрами, известные как клетки Сезари. Похожие клетки, но в меньшем количестве могут встречаться и при других дерматозах, поэтому необходимо принимать во внимание клинические данные и сопутствующие гистологические особенности.

Одну из главных черт представляет эпидермотропизм, он связан со стадией заболевания и степенью дифференцировки лимфоцитов — при развитии в опухолевую фазу ГМ клетки становятся большими, трансформированными и эпидермотропизм исчезает [4, 15, 24, 29, 31]. В то же время эпидермотропизм не является уникальным проявлением ГМ, так как он может встречаться при тяжелых формах поверхностного дерматита.

Типичным для ГМ является также наличие псевдоабсцессов Потрие — скоплений атипичных лимфоидных клеток в интрадермальных везикулах (см. рис. 1). Опухолевые клетки имеют иммунофенотип CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7– и CD8– (см. рис. 2). Редкими формами являются варианты с гипопигментацией, в таком случае клетки опухоли могут иметь фенотип цитотоксических лимфоцитов с экспрессией CD8.

Грибовидный микоз у детей и подростков

По данным литературы, частота ГМ у детей и подростков составляет всего 0,5–2,7% [16, 20, 32]. Однако возможно, что на самом деле он встречается чаще. Самый младший из пациентов был в возрасте 22 месяцев [19]. Мальчики болеют чаще девочек.

В детском возрасте заболевание обычно начинается с фазы пятна/бляшки или с гипопигментации, иногда отмечается поражение только одной области. Достаточно редко болезнь течет агрессивно, с быстрым развитием опухолевой прогрессии. В целом прогноз сопоставим с таковым у взрослых (10-летняя общая выживаемость — 74%) [28].

Имунофенотип клеток такой же, как у взрослых. Однако в 50% случаев встречаются варианты с гипопигментацией.

В одном из самых больших ретроспективных исследований по ГМ у детей в группе из 34 пациентов медиана возникновения симптомов составила 10 лет (от 6 до 16 лет), а точный диагноз ГМ был поставлен в среднем по истечении 4–5 лет после

появления первых симптомов. На ранних фазах чаще всего звучали диагнозы «экзема», «псориаз», «витилиго», при этом стадии заболевания не превышали I–IIA. После проведенной терапии у большинства пациентов отмечалась регрессия симптомов, частота случаев прогрессии за 10 лет составила 29%, а общая выживаемость — 93% [37].

Лечение

Терапию ГМ назначают прежде всего с учетом стадии заболевания. IA, IB, IIA относятся к ограниченным стадиям, а IIB, III, IV — к продвинутым. ГМ считается неизлечимым заболеванием, но при ограниченных стадиях средняя продолжительность жизни составляет 12 лет. С другой стороны, у пациентов с продвинутыми стадиями или прогрессией медиана выживаемости не превышает 2,5 года. Наиболее важными прогностическими факторами являются стадия болезни, опухолевая форма и ответ на терапию.

При IA–IIA стадиях пациентов (как правило, это люди пожилого возраста) сначала можно просто наблюдать, но обычно выбором являются топическая терапия (кортикостероиды наружно или в очаги), фототерапия — псорален с облучением ультрафиолетом класса А (PUVA), облучение ультрафиолетом класса В. Отвечают на это лечение 60% пациентов, среди которых частота полных ремиссий достигает 80%. Кроме того, используются комбинации PUVA с ИФН-α или ретиноидами, топическая цитостатическая терапия — мехлоретамин (Мустарген) или кармустин. Применение последнего препарата часто сопровождается реакциями гиперчувствительности, особенно при сочетании с другими мазями, а длительное его использование может привести к вторичным ракам кожи. Терапия второй линии при ранних стадиях болезни включает ретиноиды (бексаротен), ИФН-α, низкие дозы метотрексата (20–60 мг в неделю), ингибиторы гистондеацетилаз (одобрен только вориностат), денилейкин дифтитокс (опухоль должна экспрессировать CD25) и может быть достаточно эффективной, прежде чем придется назначать химиотерапию.

Кожные лимфомы обычно радиочувствительны, но ответ зависит от дозы и стадии болезни. Так, достижение ремиссии при стадии T1 (локальное облучение или электронное облучение всего тела) достигает 90%, а при T4 — всего 20–30%. При дозах 10–20 Гр ответ составляет 55%, а при 30 Гр — 94% [27].

Ретиноиды — группа структурных и функциональных деривативов витамина А (ретинола), которые связываются с ядерными рецепторами (рецептор ретиноевой кислоты — RAR, рецептор ретиноида X — RXR) и взаимодействуют через разные транскрипционные факторы. RAR и RXR имеют различные изоформы, по-разному представленные в тканях организма. Кожа содержит и RAR, и RXR. Бексаротен — новый синтетический ретиноид, селективно связывающийся с семейством RXR, который производится как в капсулах, так и в виде наружного геля. Даже в случаях рефрактерного процесса он эффективно редуцирует очаги в течение 2–4 месяцев.

ИФН-α модифицирует биологический ответ и используется во второй линии терапии для ранних стадий или в первой линии для продвинутых стадий ГМ. Ответ на него ожидается через несколько недель терапии, часто ИФН-α комбинируют с PUVA, химиотерапией и ретиноидами.

При продвинутых стадиях или рефрактерных начальных стадиях требуется мультидисциплинарный подход. Для IIB–III стадий лечение чаще начинают с локальной терапии, ИФН-α, бексаротена, вориностата и только при рефрак-

Эффективность системной химиотерапии при кожных Т-лимфомах по данным различных исследований [30, 34, 42, 45]

Пример терапии	Эффективность (общий уровень ответа) на разных стадиях	Комментарии
СНОР-like	IIВ — 66%	миелосупрессия, риск инфекции, короткая ремиссия
ЕРОСН	IIВ–IV — 80%	миелосупрессия, риск инфекции, короткая ремиссия
Пегилированный липосомальный доксорубин	IA–IV — 88%	хорошо переносится
Пентостатин	IIВ — 75%, III — 58%, IV — 50%	лимфопения, нужна длительная терапия, лучше работает при синдроме Сезари
Флударабин + интерферон альфа	IIA–IVA — 58%, IVB — 40%	нейтропения
Флударабин + циклофосфамид	IIВ–III — 55%	лимфопения, миелосупрессия
Гемцитабин	IIВ–IV — 70%	нейтропения, инфекции

Примечание. СНОР — циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; ЕРОСН — этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин.

терности переходят к системной полихимиотерапии. Для пациентов IV стадии агрессивная химиотерапия и трансплантация стволовых клеток должны рассматриваться как можно раньше.

Денилейкин дифтитокс — рекомбинантный химерный белок, состоящий из комбинации рецепторно-связываемой последовательности IL-2 с цитотоксическими А- и В-цепями дифтерийного токсина (DAB₃₈₉ IL-2). Он одобрен для лечения кожных лимфом, клетки которых экспрессируют CD25 (с рецепторами IL-2), и эффективно комбинируется с бексаротеном.

Ингибиторы гистондеацетилаз (HDACi) широко используются для лечения онкогематологических заболеваний. Вориностат ингибирует I и II классы гистондеацетилаз и используется для лечения лимфом кожи. Некоторые другие HDACi тоже оказались эффективны — ромидепсин, панобиностат, белинностат.

Еще один препарат, продемонстрировавший эффективность при ГМ, — моноклональное антитело к CD52 алемтузумаб, но он в настоящее время проходит стадию клинических исследований.

Важную роль в лечении ГМ играет системная химиотерапия — это и алкилирующие агенты, и антрациклины, и пуриновые аналоги, и этопозид. К сожалению, и при монотерапии, и при сочетании препаратов ответ бывает достаточно кратковременным. Оптимального режима с доказанной эффективностью не разработано, можно использовать разные схемы и сочетания (табл. 2).

Для лечения ГМ в фазе опухолевой трансформации обычно используют системную химиотерапию с рассмотрением

вопроса о ТГСК. При обнаружении на клетках опухоли антигена CD30 рассматривается вопрос о применении брентуксимаба ведотина — конъюгата антитела к CD30 с антитубулиновым агентом монометилауристатином, есть сообщения об эффективности такого подхода (общий уровень ответа — 68%) [17].

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Количество пациентов с ГМ, перенесших ТГСК, невелико, но уже известно, что аллогенная ТГСК со стандартной интенсивностью кондиционирования приводит к полным и длительным ремиссиям у пациентов с лимфомами кожи. Проблемой остаются инфекционные осложнения, поэтому последние исследования направлены на внедрение режимов редуцированной интенсивности кондиционирования и на оценку их эффекта. Общей рекомендацией является применение ТГСК у молодых пациентов и детей с продвинутыми стадиями болезни и без ответа на терапию второй линии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Первым шагом для успешного лечения грибовидного микоза является аккуратная и точная постановка диагноза с использованием всех современных методов гистологии, иммуногистохимии и молекулярной генетики. Кроме того, необходимы тщательное стадирование процесса и оценка темпов прогрессии. От стадии заболевания, возраста, клинического состояния зависит выбор лечения для каждого конкретного пациента. Появление новых таргетных препаратов, совершенствование технологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток дает надежду на новые горизонты в лечении данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Brender C., Nielsen M., Kaltoft K., Mikkelsen G. et al. STAT3-mediated constitutive expression of SOCS-3 in cutaneous T-cell lymphoma // *Blood*. 2001. Vol. 97. N 4. P. 1056–1062.
- Diamandidou E., Colome M., Fayad L., Duvic M. et al. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999. Vol. 40. N 6. P. 914–924.
- Eriksen K. W., Kaltoft K., Mikkelsen G., Nielsen M. et al. Constitutive STAT3-activation in Sezary syndrome: tyrphostin AG490 inhib-

its STAT3-activation, interleukin-2 receptor expression and growth of leukemic Sezary cells // *Leukemia*. 2001. Vol. 15. N 5. P. 787–793.

- Everett M. A. Early diagnosis of Mycosis fungoides: vacuolar interface dermatitis // *J. Cutan. Pathol.* 1985. Vol. 12. N 3–4. P. 271–278.
- Ferri F. *Ferri's Clinical Advisor*. Philadelphia: Elsevier, 2015. P. 794–795.e6.
- Gjerdrum L. M., Woetmann A., Odum N., Burton C. M. et al. FOXP3+ regulatory T cells in cutaneous T-cell lymphomas: association with

- disease stage and survival // *Leukemia*. 2007. Vol. 21. N 12. P. 2512–2518.
7. Goudie R. B., Karim S., AlBadri A. T., Gudgeon J. et al. Widespread neoplastic involvement of skin in the plaque stage of mycosis fungoides // *J. Pathol.* 1992. Vol. 167. Suppl. P. A125.
 8. Hoppe R. T., Medeiros L. J., Warnke R. A., Wood G. S. CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes influence the survival of patients with mycosis fungoides // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995. Vol. 32. N 3. P. 448–453.
 9. Horwitz S. M., Olsen E. A., Duvic M., Porcu P. et al. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a stage-based approach // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2008. Vol. 6. N 4. P. 436–442.
 10. Hwang S. T., Janik J. E., Jaffe E. S., Wilson W. H. Mycosis fungoides and Sézary syndrome // *Lancet*. 2008. Vol. 371. N 9616. P. 945–957.
 11. Izbán K. F., Ergin M., Qin J.-Z., Martínez R. L. et al. Constitutive expression of NF-kappa B is a characteristic feature of mycosis fungoides: implications for apoptosis resistance and pathogenesis // *Hum. Pathol.* 2000. Vol. 31. N 12. P. 1482–1490.
 12. Kim Y. H., Bishop K., Varghese A., Hoppe R. T. et al. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sézary syndrome // *Arch. Dermatol.* 1995. Vol. 131. N 9. P. 1003–1008.
 13. Kim Y., Chow S., Varghese A., Hoppe R. T. Clinical characterization and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides // *Arch. Dermatol.* 1999. Vol. 135. N 1. P. 26–32.
 14. Kim Y., Jensen R., Watanabe G., Varghese A. et al. Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. A long-term outcome analysis // *Arch. Dermatol.* 1996. Vol. 132. N 11. P. 1309–1313.
 15. King-Ismael D., Ackerman A. B. Guttate parapsoriasis/digitate dermatosis (small plaque parapsoriasis) is mycosis fungoides // *Am. J. Dermatopathol.* 1992. Vol. 14. N 6. P. 518–535.
 16. Koh H. K., Charif M., Weinstock M. A. Epidemiology and clinical manifestations of cutaneous T-cell lymphoma // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 1995. Vol. 9. N 5. P. 943–960.
 17. Krathen M., Sundram U., Bashey S. Brentuximab vedotin demonstrates significant clinical activity in relapsed or refractory mycosis fungoides with variable CD30 expression // *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2012. Vol. 120. N 21. P. 797.
 18. Kreuter A., Bischoff S., Skrygan M., Wieland U. et al. High association of human herpesvirus 8 in large-plaque parapsoriasis and mycosis fungoides // *Arch. Dermatol.* 2008. Vol. 144. N 8. P. 1011–1016.
 19. Liu V., McKee P. H. Cutaneous T-cell lymphoproliferative disorders: approach for the surgical pathologist: recent advances and clarification of confused issues // *Adv. Anat. Pathol.* 2002. Vol. 9. N 2. P. 79–100.
 20. Lorincz A. L. Cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides) // *Lancet*. 1996. Vol. 347. N 9005. P. 871–876.
 21. Mao X., Lillington D., Scarisbrick J. J., Mitchell T. et al. Molecular cytogenetic analysis of cutaneous T-cell lymphomas: identification of common genetic alterations in Sézary syndrome and mycosis fungoides // *Br. J. Dermatol.* 2002. Vol. 147. N 3. P. 464–475.
 22. Marti R. M., Estrach T., Reverter J. C., Mascaró J. M. et al. Prognostic clinicopathologic factors in cutaneous T-cell lymphoma // *Arch. Dermatol.* 1991. Vol. 127. N 10. P. 1511–1516.
 23. Meissner K., Michaelis K., Rehpenning W., Löning T. Epidermal Langerhan's cell densities influence survival in mycosis fungoides and Sézary syndrome // *Cancer*. 1990. Vol. 65. N 9. P. 2069–2073.
 24. Nickoloff B. J. Light-microscopic assessment of 100 patients with patch/plaque-stage mycosis fungoides // *Am. J. Dermatopathol.* 1988. Vol. 10. N 6. P. 469–477.
 25. Nielsen M., Nissen M. H., Gerwein J., Zocca M. B. et al. Spontaneous interleukin-5 production in cutaneous T-cell lymphoma lines is mediated by constitutively activated Stat3 // *Blood*. 2002. Vol. 99. N 3. P. 973–977.
 26. Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N., Willemze R. et al.; ISCL/EORTC. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) // *Blood*. 2007. Vol. 110. N 6. P. 1713–1722.
 27. Prince Y. M., Whittaker S., Hoppe R. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome // *Blood*. 2009. Vol. 114. N 20. P. 4337–4353.
 28. Ralfkiaer E., Cerroni L., Sander C. A. et al. Mycosis fungoides // *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues* / S. H. Swerdlow, E. Campo, N. L. Harris, eds. Lyons: IARC Press, 2008. P. 296–298.
 29. Sanchez J. L., Ackerman A. B. The patch stage of mycosis fungoides. Criteria for histologic diagnosis // *Am. J. Dermatopathol.* 1979. Vol. 1. N 1. P. 5–26.
 30. Scarisbrick J., Child F., Clift A., Sabroe R. et al. A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma // *Br. J. Dermatol.* 2001. Vol. 144. N 5. P. 1010–1015.
 31. Smith N. P. Histologic criteria for early diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma // *Dermatol. Clin.* 1994. Vol. 12. N 2. P. 315–322.
 32. Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L., Jaffe E. S. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyons: IARC Press, 2008. 439 p.
 33. Tracey L., Villuendas R., Dotor A. M., Spiteri I. et al. Mycosis fungoides shows concurrent deregulation of multiple genes involved in the TNF signaling pathway: an expression profile study // *Blood*. 2003. Vol. 102. N 3. P. 1042–1050.
 34. Tsimberidou A., Giles F., Duvic M., Fayad L. et al. Phase II study of pentostatin in advanced T-cell lymphoid malignancies, update of an M. D. Anderson Cancer center series // *Cancer*. 2004. Vol. 100. N 2. P. 342–349.
 35. Van Doorn R., Van Haselen C. W., van Voorst Vader P. C., Geerts M. L. et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients // *Arch. Dermatol.* 2000. Vol. 136. N 4. P. 504–510.
 36. Vega F., Luthra R., Medeiros J., Dunmire V. et al. Clonal heterogeneity in mycosis fungoides and its relationship to clinical course // *Blood*. 2002. Vol. 100. N 9. P. 3369–3373.
 37. Wain E. M., Orchard G., Whittaker S., Spittle M. F. et al. Outcome in 34 patients with juvenile-onset mycosis fungoides // *Cancer*. 2003. Vol. 98. N 10. P. 2282–2289.
 38. Wasik M. A., Vonderheid E. C., Bigler R. D., Marti R. et al. Increased serum concentration of the soluble interleukin-2 receptor in cutaneous T-cell lymphoma // *Arch. Dermatol.* 1996. Vol. 132. N 1. P. 42–47.
 39. Weiss L. M., Hu E., Wood G. S., Moulds C. et al. Clonal rearrangements of T-cell receptor genes in mycosis fungoides and dermatopathic lymphadenopathy // *N. Engl. J. Med.* 1985. Vol. 313. N 9. P. 539–544.
 40. Whittaker S. J., Smith N. P., Jones R. R., Luzzatto L. Analysis of beta, gamma and delta T-cell receptor genes in mycosis fungoides and Sézary syndrome // *Cancer*. 1991. Vol. 68. N 7. P. 1572–1582.
 41. Willemze R., Kerl H., Sterry W., Berti E. et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer // *Blood*. 1997. Vol. 90. N 1. P. 354–371.
 42. Wollina U., Dummer R., Brockmeyer N., Konrad H. et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma // *Cancer*. 2003. Vol. 98. N 5. P. 993–1001.
 43. Wood G. S., Tung R. M., Haeflner A. C., Crooks C. F. et al. Detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements in early mycosis fungoides/Sézary syndrome by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis (PCR/DGGE) // *J. Invest. Dermatol.* 1994. Vol. 103. N 1. P. 34–41.
 44. Zelickson B. D., Peters M. S., Muller S. A., Thibodeau S. N. et al. T-cell receptor gene rearrangement analysis: cutaneous T-cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma, and premalignant and benign cutaneous lymphoproliferative disorders // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991. Vol. 25. N 5. P. 787–796.
 45. Zinzani P. L., Baliva G., Magagnoli M., Bendandi M. et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. N 13. P. 2603–2606. 

Библиографическая ссылка:

Мякова Н. В., Абрамов Д. С., Пшонкин А. В., Коновалов Д. М. Редкий случай грибовидного микоза у детей. Собственное наблюдение и обзор литературы // *Доктор.Ру. Педиатрия*. 2015. № 13 (114). С. 73–79.

Стандарты роста и развития детей от 0 до 5 лет. История создания и особенности применения

А. В. Витебская

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель обзора: описать предпосылки и историю создания стандартов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по росту и развитию детей до 5 лет, продемонстрировать их преимущества и ограничения применения в педиатрической практике.

Основные положения. В 90-е годы XX века было показано, что применявшиеся с 1977 г. нормативы не отражают физиологический рост детей. В 1997–2003 гг. ВОЗ провела международное многоцентровое исследование для разработки единых стандартов роста и развития детей до 5 лет. Включение в исследование детей из шести географически и этнически различающихся регионов позволяет использовать стандарты для оценки развития детей в различных странах.

Заключение. Единые нормативы роста и развития детей должны помочь оценивать и контролировать физическое развитие детей до 5 лет во всем мире.

Ключевые слова: нормативы Всемирной организации здравоохранения, график роста, центильная таблица.

Growth Standards for Children under Five: History of Development and Specific Approaches to Their Use

A. V. Vitebskaya

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Objective of the Review: To describe the background and history of the development of World Health Organization (WHO) Child Growth Standards for children aged 0–59 months and their advantages and limitations in pediatric practice.

Key Points: In the 1990s, standards that had been used since 1977 were shown to improperly reflect the physiological growth of children. From 1997 to 2003, WHO conducted an international multicenter study to develop unified growth standards for children under five. This study included children from six geographically and ethnically different regions, which makes it possible to use the new standards to assess children's condition in different countries.

Conclusion: Unified growth standards should help assess and control the physical development of children under five all over the world.

Keywords: World Health Organization norms, growth chart, percentile tables.

Графики роста являются важным инструментом в работе педиатра. Они помогают определить соответствие результата измерения нормативу для каждого возраста. Однако оценка антропометрических измерений значительно зависит от используемых нормативов, выводы могут быть искажены, если применяемый эталон неадекватно отражает процесс физиологического роста.

Цель обзора: описать предпосылки и историю создания стандартов ВОЗ по росту и развитию детей до 5 лет, а также продемонстрировать их преимущества и ограничения применения в педиатрической практике.

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ СТАНДАРТОВ РОСТА И РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ОТ 0 ДО 5 ЛЕТ

В 1977 г. группа экспертов ВОЗ рекомендовала использовать нормативы Национального центра статистики здравоохранения США по росту и весу для оценки статуса питания детей в мире [13]. Однако в 90-е годы все чаще стали обсуждаться недостатки и ограничения этих нормативов, что поставило под сомнение возможность их применения для оценки роста детей раннего возраста. Во-первых, эти нормативы были основаны на выборке детей, получавших преимущественно искусственное вскармливание, а модель роста детей, выросших на молочных смесях, существенно отличается от таковой здоровых детей на естественном вскармливании. Во-вторых, антропометрические данные были получены в результате

исследования детей только европейского происхождения, проживавших в одном регионе США. В-третьих, детей измеряли каждые 3 месяца, что считается недостаточным для оценки быстро меняющейся в раннем возрасте скорости роста. И, в-четвертых, по мнению ряда экспертов, использованные в исследовании статистические методы способствовали неправильному определению вариабельности роста, особенно в раннем возрасте [3, 7, 10, 12].

При проведении углубленного анализа оказалось, что рост детей первого года жизни, получавших естественное вскармливание, из семей с хорошим уровнем дохода в Европе и Северной Америке существенно ниже эталона. Аналогичное отставание было получено при изучении антропометрических данных детей, находившихся на естественном вскармливании, в Чили, Египте, Венгрии, Кении и Таиланде. Кроме этого, вариабельность роста детей на естественном вскармливании была значительно ниже, чем в существовавшем на тот момент нормативе. Данные о младенцах, использованные в стандарте 1977 г., собирались в 1929–1975 гг. Большинство из них находилось на искусственном вскармливании, состав которого менялся по мере накопления знаний о потребностях детей на первом году жизни. Предполагается, что именно изменение состава смесей было причиной выраженной вариабельности антропометрических показателей в течение этих десятилетий [3, 4, 8].

Витебская Алиса Витальевна — к. м. н., заведующая детским эндокринологическим отделением Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119881, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

На основании изложенного выше группа экспертов ВОЗ пришла к выводу, что нормативы, принятые в 1977 г., не отражают физиологический рост детей и что их применение для мониторинга здоровья и питания ребенка неправомерно. Более того, было рекомендовано создать новый стандарт, который бы описывал, как должны расти здоровые дети в здоровой среде, т. е. если у них нет болезней и уход за ними соответствует правилам охраны здоровья, таким как грудное вскармливание и отказ от курения [10].

Для разработки нового стандарта для детей до 5 лет под эгидой ВОЗ в 1997–2003 гг. было проведено многоцентровое исследование. В нем приняли участие 8440 детей различной этнической и культурной принадлежности, которые проживали в шести странах разных регионов мира: в Бразилии (Южная Америка), Гане (Африка), Индии (Азия), Норвегии (Европа), Омане (Ближний Восток) и США (Северная Америка). При поиске места проведения исследования были отобраны популяции, в которых распространено грудное вскармливание. Кроме того, проводилась работа, направленная на поддержание лактации у матерей, вовлеченных в исследование. Для этого с матерями работали консультанты по грудному вскармливанию [6].

Способы прикорма относились к вторичным критериям, применявшимся при поиске мест проведения исследования. Было необходимо, чтобы в выбранной популяции вероятность отрицательного влияния прикорма на рост была минимальна. В период введения прикорма риск неполноценного питания особенно велик, так как дети быстро растут и развиваются, но еще не употребляют пищу в больших количествах. Наряду с естественным вскармливанием в последние десятилетия ВОЗ стала больше внимания уделять роли прикорма. В частности, в 2003 г. были приняты Основные принципы прикорма для детей на естественном вскармливании. Они включают рекомендации по введению прикорма в возрасте 6 месяцев; продолжению грудного вскармливания до 2 лет и старше; кормлению с учетом реакции ребенка; гигиенически безопасному приготовлению прикорма и кормлению; количеству прикорма в каждом возрастном периоде; последовательности введения продуктов; частоте кормлений и энергетической ценности продуктов; адекватному составу питательных веществ; использованию обогащенных продуктов и пищевых добавок; кормлению ребенка во время и после болезни. В документе подчеркивается необходимость частого употребления продуктов животного происхождения, а также фруктов и овощей [5, 6, 9, 11].

Эксперты ВОЗ постарались учесть все эти факторы при разработке новых стандартов роста. Для этого в рамках исследования проводился ежедневный учет питания участников. Согласно результатам, типы прикорма, который получали дети, включенные в исследование, адекватно поддерживали их физиологический рост [17].

В дальнейшем из статистических расчетов были исключены дети, подверженные воздействию факторов, которые могли оказывать отрицательное влияние на рост. Например, дети курящих матерей или больные хроническими заболеваниями ЖКТ, кроветворной системы и т. п. [6].

В рамках работы в отчетные периоды проводилось измерение антропометрических показателей: длины тела/роста, массы тела, окружности головы, окружности плеча, толщины кожной складки под углом лопатки и над трицепсом. По результатам проведенного исследования оказалось, что значения линейных измерений детей удивительно похожи во всех шести местах проведения исследования.

Вариабельность между детьми разных стран составила всего около 3%, тогда как вариабельность между детьми внутри одной страны достигала 70%. При статистическом анализе исключение любой одной страны-участницы мало влияло на величину 3%-го, 50%-го и 97%-го центилей [15].

Полученные данные были использованы для создания новых единых стандартов антропометрических данных детей до 5 лет. Они сформированы отдельно для мальчиков и девочек, потому что модели роста существенно зависят от пола. Схожесть линейного роста детей в шести местах проведения исследования оправдывает объединение данных и создание единого международного стандарта роста с рождения ребенка и до возраста 5 лет [19].

Наряду с изучением антропометрических данных для создания стандартов в ходе исследования, организованного ВОЗ, изучались сроки появления у детей основных моторных навыков — умения самостоятельно садиться, ползать, стоять и ходить с поддержкой и без. Согласно результатам данного исследования, рост и развитие моторики в здоровой популяции не зависят друг от друга. Проведенный анализ выявил статистически значимые различия в возрасте появления отдельных моторных навыков между местами проведения исследования. Поскольку дети были здоровы и обладали схожими антропометрическими данными, эти различия были расценены как нормальные вариации. Предполагается, что они отражают культурологические особенности воспитания детей, но проследить их этнические и генетические причины не представляется возможным. По результатам исследования были разработаны стандарты моторного развития, объединившие информацию, полученную в разных регионах. В отличие от физического роста, разница между полами в моторном развитии незначительна, что позволило создать единый стандарт для мальчиков и девочек [16, 18].

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ НА ПРАКТИКЕ

Стандарты роста и развития детей до 5 лет представлены на сайте ВОЗ (<http://www.who.int/childgrowth/standards/ru>) для свободного использования врачами разных стран. Для удобства их можно скачать в виде центильных таблиц либо графиков: «длина тела/рост — возраст», «масса тела — возраст», «масса тела — длина тела/рост», «ИМТ — возраст», «окружность головы — возраст», «окружность плеча — возраст», «толщина кожной складки под лопаткой — возраст», «толщина кожной складки над трицепсом — возраст», «скорость роста длины тела», «скорость роста веса», «скорость роста окружности головы». Причем как таблицы, так и графики можно выбрать с указанием центильных коридоров либо стандартных отклонений. Кроме этого, можно выбрать график с наиболее удобным возрастным интервалом: 0–6 месяцев, 6 месяцев — 2 года, 0–2 года, 2 года — 5 лет, 0–5 лет. На той же странице сайта ВОЗ представлен график, демонстрирующий периоды появления основных моторных навыков.

В данной статье приведены графики «длина тела/рост — возраст» (рис. 1), «масса тела — возраст» (рис. 2) и «ИМТ — возраст» (рис. 3) от 0 до 5 лет с использованием стандартных отклонений. Традиционно для длины тела/роста и других линейных измерений в качестве нижней границы нормы принят 3%-й центиль (т. е. 3% детей данного возраста и пола имеют рост ниже этого значения),

что примерно соответствует -2 стандартным отклонениям (т. е. на 2 стандартных отклонения ниже среднего роста для данного возраста и пола). Соответственно верхняя граница нормы — 97%-й центиль (т. е. 97% детей данного возраста и пола имеют рост ниже этого значения), что примерно соответствует $+2$ стандартным отклонениям. Необходимо еще обратить внимание, что до 2 лет проводится измерение длины тела в положении лежа, а после 2 лет — измерение роста в положении стоя. Разница между значением длины тела лежа и ростом стоя составляет примерно 1 см, что отражается на графике в виде «обрыва» в 2 года.

Несколько сложнее оценить массу тела ребенка. На сайте ВОЗ существуют различные графики и таблицы для оценки массы тела: «масса тела — возраст», «масса тела — длина тела/рост», «ИМТ — возраст». Наиболее привычными для педиатров являются, безусловно, графики «масса тела — возраст» (см. рис. 2). Они удобны и просты в использовании, если антропометрические данные ребенка соответствуют норме.

Однако применение графиков «масса тела — возраст» допустимо лишь при невозможности измерения роста. Согласно критериям ВОЗ, для оценки дефицита, избытка массы тела и ожирения необходимо использовать ИМТ,

который рассчитывается как масса тела (кг), деленная на квадрат роста (м). Полученный результат оценивают по нормативу (см. рис. 3). Ожирение диагностируют при ИМТ более $+2$ стандартных отклонений (эквивалент 30 кг/м^2 в 19 лет); избыток массы тела — при ИМТ более $+1$ стандартного отклонения (эквивалент 25 кг/м^2 в 19 лет); дефицит массы тела и тяжелый дефицит массы тела — при ИМТ менее -2 и -3 стандартных отклонений соответственно [14, 19].

Рекомендации по применению ИМТ как основного критерия оценки веса часто вызывают неприятие у педиатров. Этот критерий требует дополнительных, не всегда понятных расчетов. Графики ИМТ не так легко воспринимаются, как графики длины тела/роста или массы тела. Сложные многоступенчатые критерии нормы, избытка массы тела и ожирения также осложняют работу. Результатом этого явилось вот уже много лет буксующее внедрение данных стандартов в нашей стране. Хотелось бы подчеркнуть важность такой оценки массы тела. Основным преимуществом разработанных ВОЗ стандартов является их универсальность для детей 0–5 лет во всем мире. Более того, при необходимости они могут быть дополнены соответствующими графиками и таблицами для детей и подростков 5–19 лет (<http://>

Рис. 1. Нормативы длины тела/роста для мальчиков (А) и девочек (Б) до 5 лет в зависимости от возраста. *Примечание.* $+2$ (верхняя красная линия) — верхняя граница нормы; 0 (зеленая линия) — среднее значение длины/роста; -2 (нижняя красная линия) — нижняя граница нормы

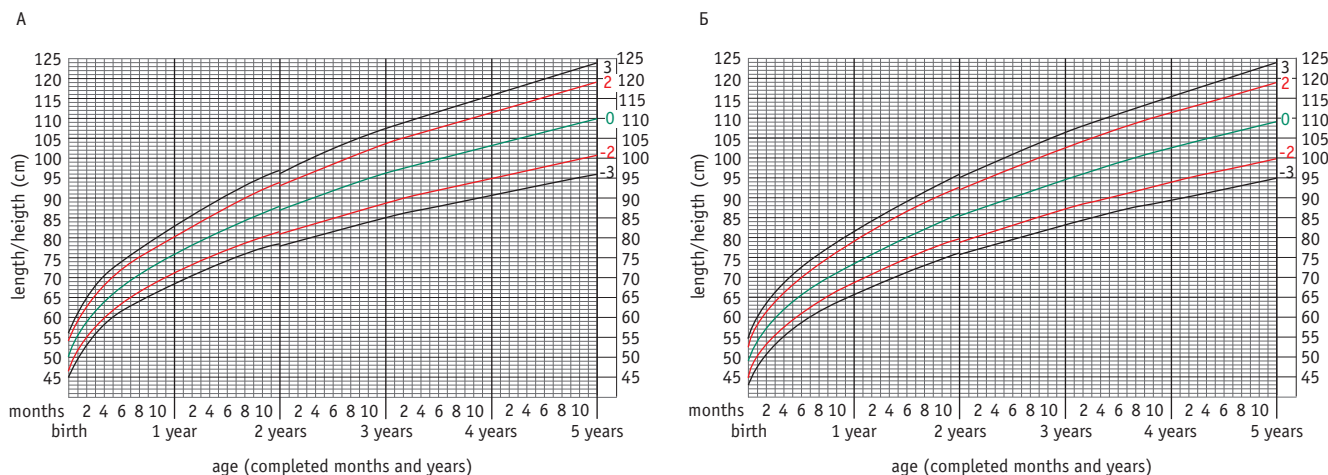


Рис. 2. Нормативы массы тела мальчиков (А) и девочек (Б) до 5 лет в зависимости от возраста. *Примечание.* Применение нормативов «масса тела — возраст» допустимо лишь при невозможности измерения роста. $+2$ (верхняя красная линия) — верхняя граница нормы; 0 (зеленая линия) — среднее значение массы тела; -2 (нижняя красная линия) — нижняя граница нормы

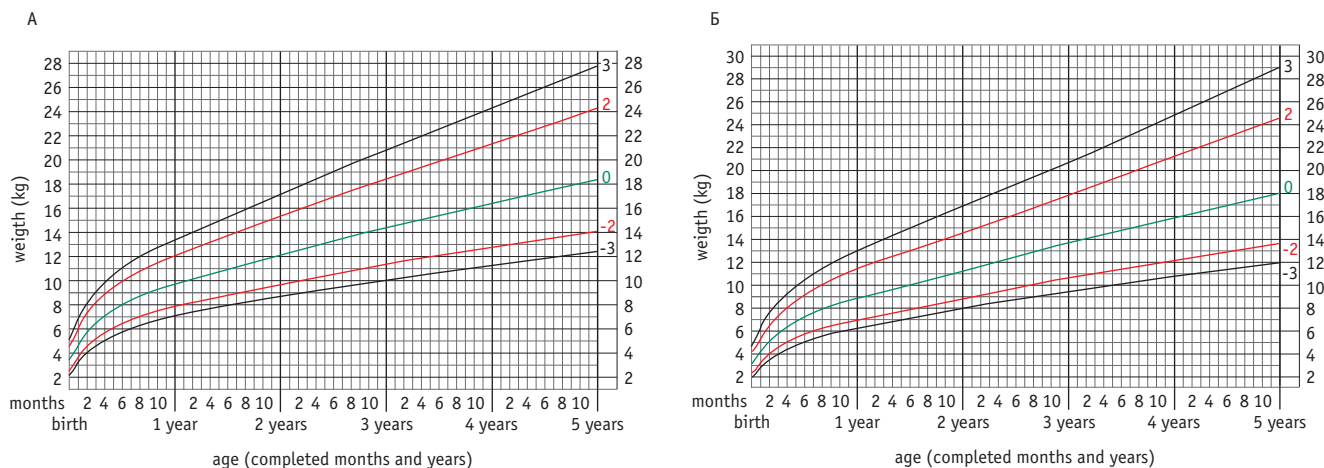
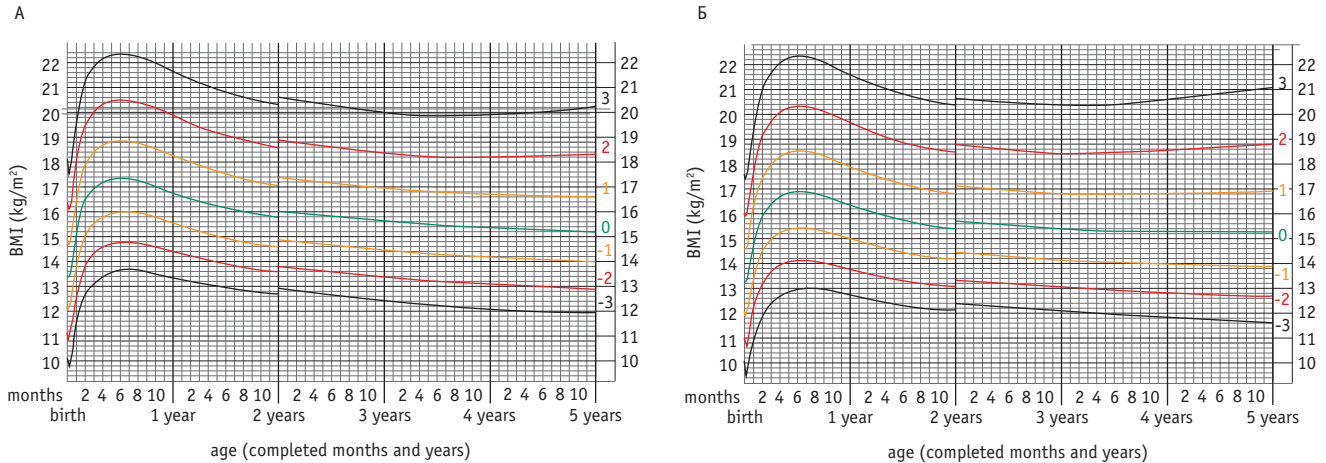


Рис. 3. Нормативы индекса массы тела (ИМТ) мальчиков (А) и девочек (Б) до 5 лет в зависимости от возраста.

Примечание. +2 (верхняя красная линия) — граница между избытком массы тела и ожирением; +1 (верхняя оранжевая линия) — граница между нормой и избытком массы тела; 0 (зеленая линия) — среднее значение ИМТ; -2 (нижняя красная линия) — нижняя граница нормы, граница между нормой и дефицитом массы тела; -3 (нижняя черная линия) — граница между дефицитом массы тела и тяжелым дефицитом массы тела



www.who.int/growthref/ru). Это означает, что в любой стране рост и вес любого ребенка могут и должны быть оценены по единому критерию. Оценка по нормативам особенно важна во время роста, когда наблюдаются периоды «округления» и «вытяжения». Отказ от применения нормативов, часто вследствие нехватки времени, оценка педиатром «на глазок» нередко приводят к позднему выявлению детей с патологией роста и веса. Своевременная диагностика нарушений роста и питания очень важна, так как эти изменения могут быть косвенными индикаторами других, более серьезных, соматических и психологических проблем.

Общеизвестно, что в большинстве случаев проблема ожирения у взрослого человека имеет корни в детстве. Согласно данным ВОЗ, в мире насчитывается 170 млн детей с недостаточной массой тела. Кроме этого, не менее 20 млн детей в возрасте до 5 лет, а также более миллиарда взрослых во всем мире имеют избыточную массу тела. Часто эти проблемы рассматриваются отдельно, как проблемы бедных и богатых, однако в действительности ситуация несколько сложнее. Недостаточное физическое развитие грудных детей (вследствие недостаточного питания, нездоровых условий окружающей среды или болезни) приводит к дефициту веса у детей более старшего возраста. И если в дальнейшем человек начинает потреблять повышенное количество калорий, например за счет углеводов и жиров, это может привести к избыточной массе тела или ожирению. Нередко можно наблюдать, как ребен-

ок, не получавший достаточного питания, вырастает и превращается во взрослого с избыточной массой тела. Для характеристики такой ситуации в документах ВОЗ все чаще употребляется термин «двойное бремя нарушения питания». Это еще раз подчеркивает необходимость повсеместного внедрения единых стандартов для оценки роста и развития ребенка [1, 2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Проведенное по инициативе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) исследование позволило разработать стандарты, описывающие, как должны расти здоровые дети, которые живут в условиях, не оказывающих отрицательного влияния на рост. Включение в исследование детей из шести географически существенно отличающихся друг от друга стран позволяет продемонстрировать значительную этническую, генетическую и культурологическую вариабельность. Эти особенности исследования делают возможным использование стандартов для оценки детей в различных странах.

По мнению экспертов ВОЗ, единые нормативы роста детей должны помочь оценивать и контролировать пищевой статус детей грудного и раннего возраста во всем мире. Выявление большого числа детей с недостаточной или избыточной массой тела в какой-либо популяции будет свидетельствовать о наличии риска для здоровья и проблем питания всего сообщества, что послужит диагностическим инструментом для оценки нездоровых тенденций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальные факторы риска для здоровья. Смертность и бремя болезней, обусловленные некоторыми основными факторами риска. Всемирная организация здравоохранения, 2015. 70 с.
2. Нормы роста детей. Всемирная организация здравоохранения. Справочно-информационная записка 4. 27.04.2006. URL: http://www.who.int/nutrition/media_page/backgrounders_4_rus.pdf (дата обращения — 01.09.2015).
3. An evaluation of infant growth: the use and interpretation of anthropometry in infants. WHO Working Group on Infant Growth // Bull. World Health Organ. 1995. Vol. 73. N 2. P. 165–174.

4. Cole T. J., Paul A. A., Whitehead R. G. Weight reference charts for British long-term breastfed infants // Acta Paediatr. 2002. Vol. 91. N 12. P. 1296–1300.
5. Complementary feeding of young children in developing countries: a review of current scientific knowledge. Geneva: World Health Organization, 1998. 228 p.
6. de Onis M., Garza C., Victora C. G., Onyango A. W. et al. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design and methodology // Food Nutr. Bull. 2004. Vol. 25. Suppl. 1. P. S15–26.
7. de Onis M., Habicht J. P. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization

- Expert Committee // *Am. J. Clin. Nutr.* 1996. Vol. 64. N 4. P. 650–658.
8. de Onis M., Onyango A. W. The Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts and the growth of breastfed infants // *Acta Paediatr.* 2003. Vol. 92. N 4. P. 413–419.
 9. Dewey K. G., Brown K. H. Update on technical issues concerning complementary feeding of young children in developing countries and implications for intervention programs // *Food Nutr. Bull.* 2003. Vol. 24. N 1. P. 5–28.
 10. Garza C., de Onis M. Rationale for developing a new international growth reference // *Food Nutr. Bull.* 2004. Vol. 25. Suppl. 1. P. S5–14.
 11. Guiding principles for complementary feeding of the breastfed child. Washington, DC: Pan American Health Organization, 2003. 37 p.
 12. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee // *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 1995. N 854. P. 1–452.
 13. Waterlow J. C., Buzina R., Keller W., Lane J. M. et al. The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under the age of 10 years // *Bull. World Health Organ.* 1977. Vol. 55. N 4. P. 4891–4898.
 14. WHO child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children. A Joint Statement. World Health Organization, United Nations Children's Fund. 2009, 11 p. URL: <http://www.who.int/nutrition/publications/severemalnutrition/9789241598163/en/> (дата обращения — 01.09.2015).
 15. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Assessment of differences in linear growth among populations in the WHO Multicentre Growth Reference Study // *Acta Paediatr. Suppl.* 2006. N 450. P. 56–65.
 16. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Assessment of sex differences and heterogeneity in motor milestone attainment among populations in the WHO Multicentre Growth Reference Study // *Acta Paediatr. Suppl.* 2006. N 450. P. 66–75.
 17. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Complementary feeding in the WHO Multicentre Growth Reference Study // *Acta Paediatr. Suppl.* 2006. N 450. P. 27–37.
 18. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Relationship between physical growth and motor development in the WHO Child Growth Standards // *Acta Paediatr. Suppl.* 2006. N 450. P. 96–101.
 19. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age // *Acta Paediatr. Suppl.* 2006. N 450. P. 76–85. 

Библиографическая ссылка:

Витебская А. В. Стандарты роста и развития детей от 0 до 5 лет. История создания и особенности применения // Доктор.Ру. Педиатрия. 2015. № 13 (114). С. 80–84.

LIST OF ABBREVIATIONS

АД	— артериальное давление	ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
АНФ	— антинуклеарный фактор	ОРЗ	— острое респираторное заболевание
АР	— аллергический ринит	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
АСИТ	— аллергенспецифическая иммунотерапия	РНК	— рибонуклеиновая кислота
БА	— бронхиальная астма	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	ФНО	— фактор некроза опухоли
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ФР	— фактор риска
ГКС	— глюкокортикостероиды	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ЦНС	— центральная нервная система
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ЭГДС	— эзофагогастродуоденоскопия
ИЛ, IL	— интерлейкин	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ИМТ	— индекс массы тела	Эхо-КГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
ИФН	— интерферон	СРБ	— С-реактивный белок
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	HLA	— Human Leucocyte Antigens (человеческий лейкоцитарный антиген)
ЛЖ	— левый желудочек	Ig	— иммуноглобулин
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра	NK	— натуральные киллеры
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	TGF	— Transforming Growth Factor (трансформирующий фактор роста)
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты	Th	— Т-хелперы
		TNF	— Tumor Necrosis Factor (фактор некроза опухоли)

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ, при подготовке рукописей к публикации в научно-практическом медицинском рецензируемом журнале «Доктор.Ру» просим вас соблюдать следующие требования

1. К публикации могут быть представлены только оригинальные, ранее не печатавшиеся работы — направление в редакцию статей, опубликованных в других (в том числе электронных) изданиях, либо материалов, посланных для размещения в них, не допускается.

2. Материалы следует направлять по электронной почте на адрес redaktor@rusmg.ru или doctor.ru@rusmg.ru (межстрочный интервал полуторный, поля не менее 2 см, шрифт Times New Roman — 14).

Адрес редакции и другие контакты можно уточнить по тел. (495) 580-09-96.

3. Максимальный объем статей: для исследований — 25 000 знаков с пробелами, для обзорных работ — 35 000 знаков.

4. Сопроводительное письмо должно содержать название статьи (прописными буквами, не более 100 знаков с пробелами) и сведения об авторе*:

- фамилия, имя, отчество (полностью);
- ученая степень (кандидат наук, доктор наук), научное звание (доцент, профессор), должность (заведующий, директор и т. д.);
- место работы: указание организационно-правовой формы учреждения или организации (ГУ, ФГБУ, ГБОУ ВПО и т. д.) и полное название;
- индекс, адрес места работы (полностью);
- контактные данные: номер телефона для решения рабочих вопросов и корректный адрес электронной почты для опубликования в «Доктор.Ру».

5. Согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России (ВАК) к статье должны быть написаны резюме и ключевые слова.

Структура резюме:

а) в резюме к исследовательским статьям кратко представляются цели, дизайн исследования (например, рандомизированное, сравнительное и т. д.), материал и методы, результаты работы, заключение;

б) в резюме к обзорным статьям указываются цели, кратко излагаются основные положения и выводы работы.

В ключевых словах, помещаемых ниже под одноименным подзаголовком, приводятся от трех до пяти слов или словосочетаний, которые могут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи. Общий объем резюме и ключевых слов не должен превышать 1000 знаков с пробелами для обзорных статей и 1500 — для исследовательских статей.

6. Название статьи, ФИО авторов, резюме и ключевые слова публикуются на русском и английском языках. Переводы выполняются авторами, при отсутствии такой возможности — переводчиком «Доктор.Ру».

7. Исследовательские работы должны включать следующие разделы:

- введение с кратким описанием проблемы, обоснованием ее актуальности, указанием целей, задач, дизайна исследования;
- материалы и методы исследования с приведением сведений о способе отбора участников, методике проведения измерений, способах представления и обработки данных;
- результаты работы;
- обсуждение и выводы;
- заключение (только по собственному материалу).

Научные обзоры пишутся по работам последних пяти лет. Обзоры, основанные на работах большей давности, к публикации не принимаются, так как теряют свою актуальность. Обзорные статьи также рекомендуется структурировать, подзаголовки одного уровня должны иметь одинаковое оформление.

8. Текст статьи следует адаптировать к правилам журнала:

- лекарственные средства должны иметь международные непатентованные наименования, которые пишутся со строчной буквы; торговые названия допускаются только в исключительных случаях и обязательно пишутся с прописной буквы;
- названия генов, в отличие от белков, пишутся курсивом;
- сокращения не должны затруднять восприятие статьи, их употребление должно быть оправданным;
- если вводятся сокращения, то при первом написании они подлежат обязательной расшифровке и в дальнейшем применяются только сокращенные написания;
- в подзаголовках статьи, в названиях рисунков и таблиц допустимы только общеупотребительные сокращения.

9. Требования к рисункам и таблицам:

- в тексте статьи должны присутствовать ссылки на рисунки, фото и таблицы;
- все рисунки, фото и таблицы должны быть пронумерованы и иметь названия;
- рисунки, фото и таблицы, не являющиеся авторскими, должны иметь ссылки на источники (источники приводятся в списке литературы, а после названий рисунков и таблиц указываются номера источников в квадратных скобках);
- авторские фото должны содержать информацию об авторе (ФИО, год);
- рисунки и таблицы не должны дублировать информацию, приведенную в тексте статьи, и наоборот;
- рисунки не должны повторять материалов таблиц, и наоборот;
- отсканированные или представляемые в цифровом варианте рисунки, фотографии должны быть хорошего качества и иметь следующие параметры: формат — jpeg или tiff; разрешение — 300 dpi; размер не менее 3 × 4 см (фото автора) и не менее 8 × 8 см (фото в тексте).

* В случае если над материалом работал авторский коллектив, должны приводиться сведения о каждом авторе. Количество авторов — не более шести.

Примечание. Полную версию «Требований к авторам» читайте на официальном сайте «Доктор.Ру» (<http://medicina-journal.ru>).