

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н.,
проф., член-корр. РАМН

Заместители главного редактора

Коростовцев Д.С., д.м.н., проф.;

Чумакова О.В., д.м.н., проф.

Научные редакторы

Антонова Е.В., д.м.н.;

Буслаева Г.Н., д.м.н., проф.

Ответственный секретарь

Маргиева Т.В., к.м.н.

Секретариат редакции

Вишнева Е.А., к.м.н.,

Алексеева А.А., к.м.н.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@nczd.ru

Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru

Телефон (499) 132-30-43

Адрес редакции

119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (499) 132-72-04

Факс (499) 132-30-43

e-mail: pedpharm@nczd.ru

www.spr-journal.ru

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

Редакционный совет

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

Алиев М.Д. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН и РАМН

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

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

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

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

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

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

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Гедике Г. (Берлин, Германия), проф.

Гнусаев С.Ф. (Тверь), д.м.н., проф.

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

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

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

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

Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.

Ильин А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

Кокуграш Ф.Ч. (Стамбул, Турция), проф.

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

Конова С.Р. (Москва), д.м.н.

Константинополос А. (Афины, Греция), проф.

Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.

Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Ладодо К.С. (Москва), д.м.н., проф.

Лапшин В.Ф. (Киев, Украина), д.м.н., проф.

Латышева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Мазур Л.И. (Самара), д.м.н., проф.

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Мойя М. (Аликанте, Испания), проф.

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

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

Пикуза О.И. (Казань), д.м.н., проф.

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

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

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

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

Рубино А. (Неаполь, Италия), проф.

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

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

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

Симонова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

Смирнова Г.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Цыгин А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), д.м.н., проф.

Эрих Й. (Ганновер, Германия)

Янг Я. (Пекин, Китай), д.м.н., проф.

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

119991, г. Москва,

Ломоносовский проспект, 2/62

Тел./факс: (499) 132-72-04



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

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

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

Тираж 7000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»

Для физических лиц – 18100

Для юридических лиц – 18101

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 9/ № 6/ 2012

СОДЕРЖАНИЕ

	ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ
5	Л.С. Намазова-Баранова
	ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ
	Е. Дэвид Дж. Макинтош А.М., Л.С. Намазова-Баранова
6	ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА У ЛЮДЕЙ СЕМИ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП (АНГЛИЙСКИЙ ВАРИАНТ)
	Е. Дэвид Дж. Макинтош А.М., Л.С. Намазова-Баранова
9	ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА У ЛЮДЕЙ СЕМИ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП (РУССКИЙ ВАРИАНТ)
	АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ КОРИ И КРАСНУХИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ
	В.Н. Тимченко, Е.Б. Павлова, О.О. Федючек, Р.А. Иванова, Н.В. Павлова, С.И. Минченко
12	КОРЬ У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ
	НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ
	Р.Ф. Тепаев
16	КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ Ю.И. КУЧЕРОВА «ТАКТИКА НЕОНАТОЛОГА ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ У НОВОРОЖДЕННОГО»
	Ю.И. Кучеров
17	ТАКТИКА НЕОНАТОЛОГА ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ НОВОРОЖДЕННОГО
	ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ
	А.А. Баранов, О.А. Клочкова, А.Л. Куренков, Л.С. Намазова-Баранова, С.С. Никитин, А.Р. Артеменко, А.М. Мамедъяров
24	РОЛЬ ПЛАСТИЧНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ С ПОРАЖЕНИЕМ РУК
	В.Н. Панфилова, Т.Е. Таранушенко
34	ПРИМЕНЕНИЕ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ
	К.А. Луцевич, О.В. Решетько, И.И. Санина
40	БЕЗОПАСНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ФОКУСЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ПРАКТИКИ ОРГАНИЗАЦИИ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА И ТЕРАТОЛОГИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СЛУЖБЫ
	ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
	А.А. Баранов, И.В. Давыдова, Т.В. Турти, Л.С. Намазова-Баранова, В.В. Алтунин, Е.П. Зиминая, Е.В. Павлюкова
48	ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ЧЕТЫРЕХ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ СЕЗОНОВ
	Н.А. Суханова, Э.А. Цветков, Г.А. Новик
54	КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛАТЕНТНОЙ ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ
	РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ
	Л.М. Кузенкова, Л.С. Намазова-Баранова, А.К. Геворкян, Т.В. Подклетнова, А.М. Мамедъяров
61	РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ БОЛЕЗНИ НИМАННА-ПИКА ТИП С
	КОГНИТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЛИЧНОСТЬ РЕБЕНКА
	О.И. Маслова, А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Г.А. Каркашадзе, А.М. Мамедъяров, М.Л. Лазарев, О.И. Мурадова, Т.А. Константиныди, А.В. Аникин, Л.М. Кузенкова, С.Б. Лазуренко, С.А. Немкова, А.Г. Ильин
72	СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ КОГНИТИВНОЙ СФЕРЫ В РАЗВИТИИ РЕБЕНКА
	МЕДИКО-ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ДЕТАМ
	Е.А. Стребелева, С.Б. Лазуренко, Л.М. Кузенкова
80	ДЕТИ С НАРУШЕНИЕМ ИНТЕЛЛЕКТА: РЕАБИЛИТАЦИЯ СРЕДСТВАМИ ОБРАЗОВАНИЯ
	В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА
	О.И. Симонова, Ю.В. Соловьева, Е.М. Васильева
85	МУКОЛИТИК С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ ДЛЯ ДЕТЕЙ С МУКОВИЦИДОЗОМ: ДОРНАЗА АЛЬФА
	М.И. Ивардава
92	ОМЕГА-3 В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ
	О.М. Конова, Е.Г. Дмитриенко, И.В. Давыдова
95	ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ. ВЗГЛЯД ФИЗИОТЕРАПЕВТА
	Ф.Ч. Шахтактинская
100	ПРИМЕНЕНИЕ ТОПИЧЕСКИХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
	В.В. Черников
105	ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ У ДЕТЕЙ
	О.Б. Гордеева, В.В. Ботвиньева, Л.С. Намазова-Баранова
110	ЭРИТРОЦИТАРНЫЕ И РЕТИКУЛОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА
	ПО МАТЕРИАЛАМ ВОЗ
114	СОТИРОВАНИЕ И НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ
	СТРАНИЦА ДЕТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ
	М.Л. Лазарев
122	РОЛЬ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ В РЕАЛИЗАЦИИ СИСТЕМЫ МЕДИКО-ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА ДО И ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ ПО МЕТОДУ «СОНАТАЛ»
	ИНФОРМАЦИЯ ОТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ
127	ЗАЩИТА ОТ ШЕСТИ ИНФЕКЦИЙ ОДНОЙ ИНЪЕКЦИЕЙ
	КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ
131	НОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ДЕТСКОЙ НУТРИЦИОЛОГИИ (АНГЛИЙСКИЙ ВАРИАНТ)
135	НОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ДЕТСКОЙ НУТРИЦИОЛОГИИ (РУССКИЙ ВАРИАНТ)

Pediatric pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,
PhD, professor, RAMS cor. member

Deputy editors-in-chief

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

Research editors

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

Editorial secretary

Margieva T.V., MD

Secretaries-general

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

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

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

Correspondence address

2/62, Lomonosovsky pr.,
Moscow, 119991
Phone: (499) 132-72-04
Fax: (499) 132-30-43
e-mail: pedpharm@nczd.ru
www.spr-journal.ru

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

Editorial board

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

Aliyev M.D. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS and RAMS

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

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

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

Baranov A.A. (Moscow), MD, professor, academician of RAS and RAMS

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

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

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

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

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

Cokugras F.C. (Istanbul, Turkey), PhD, professor

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

Dulkin L.A. (Chelyabinsk), PhD, professor

Ehrich J. (Hannover, Germany), prof.

Eigennmann Ph. (Zurich, Switzerland), prof.

Gaedicke G. (Berlin, Germany), prof.

Gnusaev S.F. (Tver), PhD, professor

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

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

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

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

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

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

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

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

Konova S.R. (Moscow), PhD

Konstantopoulos A. (Athens, Greece), PhD, professor

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mazur L.I. (Samara), PhD, professor

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

Moya M. (Alicante, Spain), PhD, professor

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

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

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

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

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

Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), PhD, professor

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

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

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

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

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

Rubino A. (Naples, Italy), PhD, professor

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Timofeeva A.G. (Moscow), MD

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

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

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

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

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

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

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

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

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

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

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLG
2/62, Lomonosovsky pr.,
Moscow, 119991
tel./fax: (499) 132-72-04



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

Series ПИ № ФС77-22767 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

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

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

While reprinting publications one must make reference to the journal «Pediatric pharmacology»
Printed in the printing-office «Largo»,
56/40, Sevastopolsky prospect, Moscow, 117342

Circulation 7000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2012 volume 9 № 6

CONTENT

	EDITORIALS
5	L.S. Namazova-Baranova
	WORLD NEWS OF VACCINATION
6	E. David G. McIntosh AM, L.S. Namazova-Baranova
	INFECTIOUS DISEASES AND THEIR PREVENTION ACROSS THE SEVEN AGES OF MAN (ENGLISH)
9	E. David G. McIntosh AM, L.S. Namazova-Baranova
	INFECTIOUS DISEASES AND THEIR PREVENTION ACROSS THE SEVEN AGES OF MAN (RUSSIAN)
	ACTUAL ISSUES OF MEASLES AND RUBELLA PREVENTION AT PRESENT
12	V.N. Timchenko, E.B. Pavlova, O.O. Fedyuchek, R.A. Ivanova, N.V. Pavlova, S.I. Minchenko
	MEASLES IN CHILDREN IN MODERN CONDITIONS
	EMERGENCY CONDITIONS IN CHILDREN
16	R.F. Tepaev
	COMMENTARY ON THE ARTICLE BY Y.I. KUCHEROV «NEONATOLOGIST'S TACTICS IN CASES OF NEWBORN CONGENITAL MALFORMATION»
17	Y.I. Kuchеров
	NEONATOLOGIST'S TACTICS IN CASES OF NEWBORN CONGENITAL MALFORMATION
	REVIEWS
24	A.A. Baranov, O.A. Klochkova, A.L. Kurenkov, L.S. Namazova-Baranova, S.S. Nikitin, A.R. Artemenko, A.M. Mamedyarov
	THE ROLE OF BRAIN PLASTICITY IN THE FUNCTIONAL ADAPTATION OF BODY AT CEREBRAL INFANTILE PARALYSIS WITH THE AFFECTION OF HANDS
34	V.N. Panfilova, T.E. Taranushenko
	APPLICATION OF ENTEROSORBENTS IN CLINICAL PRACTICE
	MADICATIONS AND SIDE EFFECTS
40	K.A. Lutsevich, O.V. Reshetko, I.I. Sanina
	SAFE USE OF DRUGS DURING PREGNANCY IN FOCUS OF INTERNATIONAL PRACTICE OF PHARMACOVIGILANCE SYSTEM AND TERATOLOGICAL INFORMATION SERVICE ORGANIZATION
	ORIGINAL ARTICLES
48	A.A. Baranov, I.V. Davydova, T.V. Turti, L.S. Namazova-Baranova, V.V. Altunin, E.P. Zimina, E.V. Pavlyukova
	IMMUNOPROPHYLAXIS OF SEVERE RESPIRATORY-SYNCYTIAL VIRAL INFECTION IN CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA: RESULTS OF 4 EPIDEMIC SEASONS
54	N.A. Sukhanova, E.A. Tsvetkov, G.A. Novik
	CLINICAL SIGNIFICANCE OF UPPER AIRWAYS' LATENT INFECTION'S INFLUENCE FOR THE COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN
	RARE DISEASES
61	L.M. Kuzenkova, L.S. Namazova-Baranova, A.K. Gevorkyan, T.V. Podkletnova, A.M. Mamedyarov
	RECOMMENDATIONS ON DIAGNOSTICS AND TACTICS OF MANAGEMENT OF NIEMANN-PICK DISEASE, TYPE C
	COGNITIVE HEALTH AND IDENTITY OF THE CHILD
72	O.I. Maslova, A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, G.A. Karkashadze, A.M. Mamedyarov, M.L. Lazarev, O.I. Muradova, T.A. Konstantinidi, A.V. Anikin, L.M. Kuzenkova, S.B. Lazurenko, S.A. Nemkova, A.G. Ilyin
	MODERN ASPECTS OF STUDYING THE COGNITIVE SPHERE IN CHILD DEVELOPMENT
	MEDICAL AND PSYCHO-PEDAGOGICAL CARE TO CHILDREN
80	E.A. Strebeleva, S.B. Lazurenko, L.M. Kuzenkova
	CHILDREN WITH COGNITIVE DEVELOPMENT DISORDER: REHABILITATION BY MEANS OF EDUCATION
	FOR PEDIATRICIANS' PRACTICE
85	O.I. Simonova, Y.V. Solovyeva, E.M. Vasilyeva
	A MUCOLYTIC WITH ANTIINFLAMMATORY QUALITIES FOR CHILDREN SUFFERED FROM CYSTIC FIBROSIS: DORNASE ALFA
92	M.I. Ivardava
	OMEGA-3 IN PEDIATRIC PRACTICE
95	O.M. Konova, E.G. Dmitrienko, I.V. Davydova
	RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDHOOD. PHYSIOTHERAPIST'S VIEW
100	F.C. Shakhtatinskaya
	USE OF TOPICAL NON-STEROID ANTIINFLAMMATORY DRUGS IN PEDIATRIC PRACTICE
105	V.V. Chernikov
	APPLICATION OF VEGETABLE DRUGS FOR TREATING COUGH IN CHILDREN
110	O.B. Gordeeva, V.V. Botvinyeva, L.S. Namazova-Baranova
	ERYTHROCYTE AND RETICULOCYTE INDICES IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY DISEASES OF DIVERSE GENESIS
	MATERIALS OF WHO
114	
	TRIAGE AND EMERGENCY CONDITIONS
	PAGE FOR CHILD HEALTH NURSE
122	M.L. Lazarev
	THE NURSE'S ROLE IN THE REALIZATION OF THE «SONATAL» SYSTEM — MEDICAL PSYCHOLOGICAL PEDAGOGIC MANAGEMENT OF CHILD DEVELOPMENT BEFORE AND AFTER BIRTH
	INFORMATION FROM PHARMACEUTICAL COMPANY
127	
	PROTECTION AGAINST 6 INFECTIONS WITH 1 INJECTION
	SHORT REPORT
131	
	NEW RESEARCHS IN THE PEDIATRIC NUTRITION (ENGLISH)
135	
	NEW RESEARCHS IN THE PEDIATRIC NUTRITION (RUSSIAN)



Здравствуй, Зимushка-Зима! А мы тебе рады!

Как-то незаметно подошел к концу этот тяжелый високосный год. Впереди самый любимый праздник нашего народа, а за ним — длинные новогодние каникулы... Но для педиатров это время особенно тревожное, потому что нет каникул и праздников у детских докторов, ведь наши маленькие пациенты имеют особенность болеть не только в праздники... Это значит, что и в оставшиеся недели года мы с вами будем вновь лечить и спасать, утешать и защищать, а еще — учить и учиться!

И чтобы было, чем заняться нашим коллегам длинными зимними вечерами, мы подготовили новые интересные и полезные материалы по самым разным разделам педиатрии и детской хирургии. Статьи о том, какие новые возможности защиты от тяжелых инфекций есть в арсенале современной медицины (материал нашего постоянного автора Д. Макинтоша из Великобритании), об актуальности, несмотря на давно имеющуюся вакцину, коревой инфекции у детей (В. Н. Тимченко с соавторами), о новых подходах к ведению детей с тяжелыми врожденными пороками (Ю. И. Кучеров).

Как всегда необычайно полезные сведения вы можете почерпнуть из лекций и обзоров литературы: по пластичности головного мозга у детей с ДЦП (О. А. Клочкова с соавторами), применению энтеросорбентов в клинической практике (В. Н. Панфилова, Т. Е. Таранушенко), а главное — о безопасном использовании лекарственных средств у беременных (О. В. Решетко с соавто-

рами). Кстати, последний материал представляет для нас особый интерес, ведь на протяжении последних 3,5 лет в НЦЗД успешно функционирует тератологическая информационная служба «Эмбриотокс», сотрудники которой могут дать исчерпывающую информацию заинтересованным лицам по проблеме токсического влияния на ребенка различных медикаментов, алкоголя и других токсических веществ (www.embryotox.ru).

Иммунопрофилактика тяжелого течения РС-вирусной инфекции, клиническое значение латентной инфекции верхних дыхательных путей, рекомендации по ведению детей с болезнью Ниманна-Пика, применению у детей фитопрепаратов, муколитиков, ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, нестероидных противовоспалительных средств, физиотерапии, а также о ретикулоцитарных и эритроцитарных индексах у пациентов с хроническими болезнями — вот далеко неполный перечень тем, представленных в номере.

О современных аспектах изучения когнитивной сферы в развитии ребенка читайте в материалах, подготовленных группой докторов (Г. А. Каркашадзе, О. И. Масловой и др.), а также в статье М. Л. Лазарева. Не менее полезной для вас будет информация о реабилитации детей с нарушением интеллекта из рубрики «Медико-психолого-педагогическая помощь детям» (Е. А. Стребелева).

Не оставьте без внимания и новые главы из Справочника ВОЗ по интегрированному ведению болезней детского возраста. В общем, вам теперь есть с чем войти в Новый год, дорогие коллеги! С Праздником!

**С уважением,
главный редактор журнала, член-корреспондент РАМН, профессор,
заместитель директора по научной работе, директор НИИ
профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН,
заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии
педиатрического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова,
заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова,
советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**

Hello, Winter! We are happy to see you!

Somewhat unnoticeably has that difficult leap year come to an end. The most favorite holiday of our people — The New Year — is ahead, and then come the long New Year holidays... But for pediatricians this time is especially alarming, as children's doctors don't have any holidays, because our little patients tend to get ill not only during the holidays... This means that in the remaining weeks before the New Year we will keep on treating and saving, consoling and protecting, and, moreover — teaching and learning!

So that our colleagues have something to do during the long winter evenings, we have prepared some new interesting and useful materials on diverse spheres of pediatrics and pediatric surgery. The articles covering what new means of protection against severe infections we have in modern medicine (by our regular author D. Macintosh from Great Britain), about the relevance of measles infection in children, despite the long-existing vaccine (V. Timchenko et al.), about the new approaches to treating children with severe congenital malformations (Yu. Kucherov).

As always, you may pick up some immensely useful information from the lectures and literary reviews: on the brain plasticity in children with CP (O. Klochova et al.), on the application of enterosorbents in clinical practice (B. Panfilova, T. Taranushenko), and above all — on the safe use of drugs for pregnant women (O. Reshetko et al.). The latter material is especially interesting to us, as the SCCH Teratology Information Service, where all concerned can obtain exhaustive information on the problem of toxic effect of drugs, alcohol and other toxic substances on children (www.embryotox.ru) has been successfully functioning for the last 3,5 years.

Immunoprophylaxis of the severe RS-viral infection course, clinical relevance of the upper airways' latent infection, recommendations on managing children with Niemann-Pick disease, application of herbal medicinal products, mucolytics, ω -3 polyunsaturated fatty acids, non-steroid antiinflammatory drugs, physiotherapy in children, reticulocyte and erythrocyte indices in patients with chronic diseases — this is only an incomplete list of the topics represented in this issue.

Read about the modern aspects of studying the child development cognitive sphere in the materials prepared by a group of doctors (G. Karkashadze, O. Maslova et al.) and in the article by M. Lazarev. The information on rehabilitating children with intellectual disorders given in the column «Medical and psychological pedagogic help to children» (E. Strebeleva) will be just as useful.

Do not forget about the new chapters from the WHO reference book on the integrated management of childhood diseases.

Well, now you've got something to enter the New Year with, dear colleagues! Merry Christmas to you and a happy New Year!

**Yours faithfully,
Editor-in-Chief, Member of the RAMS, Professor,
Director of Institute of Preventive Pediatrics and Rehabilitation of Scientific Center of Children's Health, RAMS,
Head of the Department of Allergology and Clinical Immunology of Pediatric Faculty of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Head of the Pediatric Department of Pediatric Faculty of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Member of the International Pediatric Association (IPA) Standing Committee
Leyla Namazova-Baranova**

E. David G. McIntosh AM¹, L.S. Namazova-Baranova^{2, 3, 4}

¹ Imperial College, London

² Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Science, Moscow, Russian Federation

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

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Infectious diseases and their prevention across the Seven Ages of Man

Контактная информация:

E. David G. McIntosh, Honorary Clinical Senior Lecturer, Imperial College, London, Honorary Professor, Scientific Center for Children's Health, Russian Academy of Medical Science

Email: e.mcintosh@imperial.ac.uk

Статья поступила: 23.10.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

This paper will describe some important infectious diseases and their prevention, to illustrate the interconnectedness of people at different ages. The diseases of interest are congenital infections, bacterial meningitis, rotavirus and human papillomavirus, healthcare associated infections, and influenza. Vaccination of individuals in one age group, for example children, may confer benefits on adults and vice versa. Of particular interest is vaccination of the pregnant woman, especially with regards to pertussis and influenza.

Key words: infectious disease, prevention of bacterial meningitis, rotavirus, human papilloma virus, nosocomial infections, influenza, whooping cough, children.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 6–8)

INTRODUCTION

This could be described as a «circular» paper. It describes important infections and their prevention in seven ages of men (and women): fetus, infant, child, adolescent, young adult, older adult, elderly. By including pregnant women, the focus returns to the fetus. The inter-connections will be highlighted: infections can affect more than one age group. Prevention of infection in one age group has the potential to protect other age groups as well. This is known as herd protection and is an important added benefit from vaccination.

CONGENITAL INFECTIONS

The observation that women suffering from rubella during their pregnancy are at risk of having babies with congenital abnormalities such as eye and ear defects, was made by the Australian ophthalmologist Norman Gregg in 1941 [1] and published in the Transactions of the Ophthalmological Society of Australia [2]. Surprisingly, despite the availability of excellent vaccines against rubella [3], the disease is still prevalent and efforts at elimination are still ongoing [4].

Other congenital *viral* infections are also preventable with vaccination: herpes zoster and hepatitis B virus for example. Vaccination against these infections is offered ideally *before* pregnancy. The effects of influenza during pregnancy were described nearly 100 years ago [5] and this problem came to the fore recently during the influenza A (H1N1) pandemic of 2009 [6]. Now, in a number of countries, seasonal influenza vaccination is offered *during* pregnancy [7].

Regarding congenital *bacterial* infections, neonatal tetanus remains an important cause of neonatal death globally — maternal tetanus vaccination (with DTP, DT, TT or Td) prevents this [8]. Maternal infection with *Streptococcus agalactiae* (group B streptococcus) also has the potential to cause neonatal infection (both early-onset and late-onset) — currently, prevention is by means of intra-partum

antibiotics [9, 10]. However, in the future, it is expected that maternal vaccination with group B streptococcus vaccine will afford the protection currently granted by antibiotics [11, 12].

INFECTIONS OF THE INFANT AND CHILD

Of all the feared infections of infancy and childhood, bacterial meningitis counts as one of the most feared. Three organisms are responsible for the majority of these infections: *Haemophilus influenzae* type b (Hib), *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis*. The ability of a *plain* polysaccharide Hib vaccine to prevent Hib infection in older children was demonstrated in a large randomised study performed in Finland and reported in 1977 [13]. Unfortunately, this *plain* polysaccharide vaccine was poorly immunogenic and poorly protective in those under 18 months of age. It was not until the advent of Hib *conjugate* vaccines that the true potential of these vaccines was realised [14].

Invasive pneumococcal disease (IPD) has various clinical manifestations such as meningitis, septicaemia, pneumonia and otitis media. Again, it was not until the widespread deployment of pneumococcal *conjugate* vaccine (PCV) that the full benefits could be reported [15]. The original 7-valent PCV is being replaced by 10-valent 13-valent versions, and the further benefits of PCV are now starting to be enjoyed [16].

Invasive meningococcal disease (IMD) not only has two major acute clinical manifestations, meningitis and septicaemia, but also it has other acute manifestations which make it difficult to detect and diagnose [17]. Those who survive the initial infection also have a risk of suffering from longer-term poor physical and cognitive outcomes [18]. Pace and Pollard [19] conclude: «The only rational approach to the prevention of meningococcal disease and the associated suffering is through vaccination».

Indeed, vaccines against meningococcal serogroups A, B, C, W-135 and Y have been deployed in various parts of the World [20]. Nadel [21] concludes: «Everything that can be

done to reduce the consequences of meningococcal disease, including improvements in recognition and management, improvements in diagnostics, and most importantly, prevention of disease, is essential to improving the life chances of children and their families». Unfortunately, the serogroup B vaccines to date have only targeted specific (geographic) strains; serogroup B vaccines with broader coverage are expected to have broader geographic applicability [22].

The added benefit of herd protection has been observed with Hib vaccines [23, 24], with PCV vaccines against IPD [25] and with serogroup C meningococcal conjugate vaccines [26]. One author goes as far as to say that: «Herd immunity accounts for around 50% of the protection by serogroup C meningococcal conjugates, 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and *H. influenzae* type b conjugates» [27].

In Australia, there is a suggestion of herd protection arising from the national rotavirus immunisation programme [28]. By contrast, in Singapore, it has been shown that relying on herd protection is inadequate with regards to rubella vaccination — very high levels of vaccination are required, along with identification and vaccination of susceptible women, in order for individual members of the population at large to be protected against rubella [29].

ADOLESCENT AND YOUNG ADULT

Whilst adolescents and young adults are at extremely low risk for Hib disease and IPD, they are susceptible to invasive meningococcal disease through a number of social and behavioural risk factors [30]. These risk factors are different from those applying to infants and young children. But in a similar observation to that of Viner *et al.* [18] in which infant and young child survivors of IMD are at risk of poor long-term outcomes, Borg *et al.* [31] also conclude: «Survivors of invasive meningococcal disease in adolescence have a disturbing series of deficits, including poorer physical and mental health, quality of life, and educational achievement». Protection with meningococcal vaccines is as important to adolescents and young adults as it is to infants and young children.

An area where herd protection is being observed in the adolescent and young adult population is that of human papillomavirus (HPV) vaccination [32]. This study reported that: «The decrease in vaccine-type HPV not only occurred among vaccinated (31.8% vs 9.9%, $p < 0.001$) but also among unvaccinated (30.2% vs 15.4%, $p < 0.0001$) postsurveillance study participants». Moreover, this observation occurred within 4 years of the licensing of the quadrivalent HPV vaccine.

Herd protection can work in unusual ways — due to waning pertussis immunity, adults become at risk for pertussis and in fact contract the infection [33]. This is a particular problem in pregnant women and their newborn infants — but by vaccinating the pregnant woman, it appears that enough antibody can be transmitted to the newborn infant to protect it until the time he/she is due for vaccination [34].

OLDER ADULTS

This age group is likely to have members who require hospitalisation for surgery, transplantation, cancer treatment, intensive care and for conditions associated with chronic illness. They are therefore at risk of healthcare associated infections. *Acinetobacter baumannii* is an example of a healthcare associated infection, one that is particularly difficult to treat and one that is associated with a high degree of morbidity and mortality. Whilst antibiotics are the mainstay of the management of patients infected with this organism, there are *Acinetobacter baumannii* vaccines

under development which may provide an extra barrier of protection for those at risk [35].

An infection which is more prevalent and more ubiquitous is that due to *Staphylococcus aureus*. Whilst the infection can affect all age groups, those in hospital are at particular risk. But because of the wide variety of antigenic targets, the search for a suitable vaccine target or targets is elusive [36]. Vaccine development has been difficult, although some to hold promise, for example in preventing staphylococcal pneumonia in the animal model [37].

THE ELDERLY

Exposure to antibiotics and hospitalisation are the major risk factors for *Clostridium difficile* infection, and the elderly are particularly susceptible to this form of diarrhoea [38]. Whilst there are emerging new strains such as a fluoroquinolone-resistant, binary toxin-producing B1/NAP1/027, vaccines have been developed which are themselves toxin-based, for example enterotoxin TcdA and cytotoxin TcdB. DNA vaccines which target the receptor-binding domain of *Clostridium difficile* toxin A have also shown promise in animal models [39].

Influenza also becomes an increasing problem with increasing age. The pandemic influenza A (H1N1) was associated with high morbidity, hospitalization and mortality in Russia [40]. But the greatest burden was carried by those less than 15 years of age [41]. What does this mean for the elderly? We know that elderly person enjoyed protection from influenza in Japan in the 1970s and 1980s by virtue of the fact that schoolchildren were being vaccinated [42]. We also know the «excess» deaths in the elderly increased (presumably due to influenza) when this schoolchildren influenza vaccination programme was ceased in 1994 [43]. There is evidence that vaccinating children with influenza vaccine can also protect adults, including the elderly, by means of herd protection [44].

Finally, and to come full circle, influenza vaccination in pregnancy was established as early as the 1950s and 1960s [45]. There were no deleterious effects on infants over a 7-year follow-up. There is even a suggestion that maternal influenza immunization may reduce the risk of preterm and small-for-gestational-age babies [46].

CONCLUSIONS

There are connections between infectious diseases in the Seven Ages of Man. Vaccination of infants and children against pneumococcal infection and influenza may afford a degree of protection to unvaccinated adults and the elderly. Vaccination of adults, including pregnant women, against pertussis may prevent inadvertent pertussis infection in infants too young themselves to be vaccinated. Vaccination of pregnant women against influenza is now recognised as part of routine standard of care.

Vaccination against conditions such as rubella and meningococcal infection are of such absolute importance that it is just as important to maintain high levels of vaccination as it is to rely upon herd protection.

Vaccination against healthcare associated infections in the future may confer benefits on other patients in particular and on the healthcare system in general. In the future, vaccination of pregnant women against group B streptococcus has the potential not only to protect the newborn but also to reduce antibiotic consumption.

DECLARATION OF INTEREST

EDGM is the Global Scientific Affairs Senior Expert for Novartis Vaccines, manufacturer of Hib, meningococcal and influenza vaccines.

REFERENCES

1. Lancaster P.A. 1996. URL: <http://www.adb.anu.edu.au/biography/gregg-sir-norman-mcalister-10362>
2. Gregg N. M. Congenital cataract following German measles in the mother. *Transactions of the Ophthalmological Society of Australia*. 1941; 3: 35–46.
3. Lambert S.R. Congenital rubella: the end is in sight. *British Journal of Ophthalmology*. 2007; 91 (11): 1418–1419.
4. WHO 2012a: http://www.who.int/immunization/newsroom/Measles_Rubella_StrategicPlan_2012_2020.pdf
5. Harris J.W. Influenza occurring in pregnant women. *JAMA*. 1919; 72: 978.
6. Mosby L.G., Rasmussen S.A., Jamieson D.J. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205: 10.
7. JCVI 2010: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_121763.pdf
8. WHO 2012b: http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/neonatal_tetanus/en/index.html
9. RCOG 2010: [http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/Preventing%20Group%20B%20Streptococcus%20\(GBS\)%20Infection%20In%20Newborn%20Babies.pdf](http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/Preventing%20Group%20B%20Streptococcus%20(GBS)%20Infection%20In%20Newborn%20Babies.pdf)
10. CDC 2012. URL: <http://www.cdc.gov/groupbstrep/about/prevention.html>
11. Heath P.T., Feldman R.G. Vaccination against group B streptococcus. *Expert Review of Vaccines*. 2005; 4 (2): 207–218.
12. Heath P.T. An update on vaccination against group B streptococcus. *Expert Review of Vaccines*. 2011; 10 (5): 685–694.
13. Peltola H., Kayhty H., Sivonen A., Makela P.H. Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide vaccine in children: a double-blind field study of 100,000 vaccinees 3 months to 5 years of age in Finland. *Pediatrics*. 1977; 60: 730–737.
14. Ojo L.R., O'Loughlin R.E., Cohen A.L., Loo J.D., Edmond K.M., Shetty S.S., Bear A.P., Privor-Dumm L., Griffiths U.K., Hajjeh R. Global use of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *Vaccine*. 2010; 28: 7117–7122.
15. Pilishvili T., Lexau C., Farley M.M., Hadler J., Harrison L.H., Bennett N.K. et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *Journal of Infectious Diseases*. 2010; 201: 32–41.
16. Singleton R., Wenger J., Klejka J.A., Bulkow L.R., Thompson A., Sarkozy D. et al. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for invasive pneumococcal disease in Alaska native children: results of a clinical trial. *Pediatric Infectious Disease Journal*. September 2012 (published on-line ahead of print).
17. van den Bruel A., Thompson M., Buntinx F., Mant D. Clinicians' gut feeling about serious infections in children: observational study. *British Medical Journal*. 2012; 345: e6144.
18. Viner R.M., Booy R., Johnson H., Edmunds W.J., Hudson L., Bedford H., Kaczmarski E., Rajput K., Ramsay M., Christie D. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurology*. 2012; 11 (9): 774–783.
19. Pace D., Pollard A.J. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012; 30S: B3–B9.
20. Dull P.M., McIntosh E.D. Meningococcal vaccine development — from glycoconjugates against MenACWY to proteins against MenB — potential for broad protection against meningococcal disease. *Vaccine*. 2012; 30S: B18–B25.
21. Nadel S. Prospects for eradication of meningococcal disease. *Arch Dis Child*. September 2012 (published on-line ahead of print).
22. Panatto D., Amicizia D., Lai P.L., Gasparini R. Neisseria meningitidis B vaccines. *Expert Review of Vaccines*. 2011; 10 (9): 1337–1351.
23. Adam H.J., Richardson S.E., Jamieson F.B., Rawte P., Low D.E., Fisman D.N. Changing epidemiology of invasive Haemophilus influenzae in Ontario, Canada: evidence for herd effects and strain replacement due to Hib vaccination. *Vaccine*. 2010; 28 (24): 4073–4078.
24. Jackson M.L., Rose C.E., Cohn A., Coronado F., Clark T.A., Wenger J.D. et al. Modeling insights into Haemophilus influenzae type b disease, transmission, and vaccine programs. *Emerging Infectious Diseases*. 2012; 18 (1): 13–20.
25. Isaacman D.J., Strutton D.R., Kalpas E.A., Horowicz-Mehler N., Stern L.S., Casciano R., Ciuryla V. The impact of indirect (herd) protection on the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine. *Clinical Therapeutics*. 2008; 30 (2): 341–357.
26. Ramsay M.E., Andrews N.J., Trotter C.J., Kaczmarski E.B., Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England. *British Medical Journal*. 2003; 326: 365–366.
27. Stephens D.S. Protecting the herd: the remarkable effectiveness of the bacterial meningitis polysaccharide-protein conjugate vaccines in altering transmission dynamics. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2011; 122: 115–123.
28. Macartney K.K., Porwal M., Dalton D., Cripps T., Maldigri T., Isaacs D., Kesson A. Decline in rotavirus hospitalisations following introduction of Australia's national rotavirus immunization programme. *J Pediatr Child Health*. 2011; 47 (5): 266–270.
29. Ang L.W., Chua L.T., James L., Goh K.T. Epidemiological surveillance and control of rubella in Singapore, 1991–2007. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2012; 39 (2): 95–101.
30. Tully J., Viner R.M., Coen P.G., Stuart J.M., Zambon M., Peckham C., Booth C., Klein N., Kaczmarski E., Booy R. Risk and protective factors for meningococcal disease in adolescents: matched cohort study. *British Medical Journal*. 2006; 332: 445.
31. Borg J., Christie D., Coen P.G., Booy R., Viner R.M. Outcomes of meningococcal disease in adolescence: prospective, matched-cohort study. *Pediatrics*. 2009; 123: e502–e509.
32. Kahn J.A., Brown D.R., Ding L., Widdice L.E., Shew M.L., Glynn S., Bernstein D.I. Vaccine-type human papillomavirus and evidence of herd protection after vaccine introduction. *Pediatrics*. 2012; 130 (2): e249–e256.
33. Cherry J.D. Epidemic pertussis in 2012 — the resurgence of a vaccine-preventable disease. *New England Journal of Medicine*. August 2012 (published on-line ahead of print).
34. Department of Health. 2012. URL: <http://transparency.dh.gov.uk/2012/09/28/jcvi-pertussis/>
35. McConnell M.J., Dominguez-Herrera, Smani Y., Lopez-Rojas R., Docobo-Perez F., Pachon J. Vaccination with outer membrane complexes elicits rapid protective immunity to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Infection and Immunity*. 2011; 79 (1): 518–526.
36. Lindsay J.A., Holden M.T. Understanding the rise of the superbug: investigation of the evolution and genomic variation of *Staphylococcus aureus*. *Funct Integr Genomics*. 2006; 6: 186–201.
37. Ragle B.E., Karginov V.A., Wardenburg J.B. Prevention and treatment of *Staphylococcus aureus* pneumonia with a β -cyclodextrin derivative. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54 (1): 298–304.
38. Kaslow D.C., Shiver J.W. Clostridium difficile and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: emerging concepts in vaccine development. *Annual Review of Medicine*. 2011; 62: 201–215.
39. Gardiner D.F., Rosenberg T., Zaharatos J., Franco D., Ho D.D. A DNA vaccine targeting the receptor-binding domain of Clostridium difficile toxin A. *Vaccine*. 2009; 27 (27): 3598–3604.
40. Karpova L.S., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P., Stolyrov K.A., Mamadaliyev S.M., Khairullin B.M. et al. Comparison of influenza outbreaks in the Republic of Kazakhstan and Russia induced by 2009 yearly new variant A (H1N1) virus. *Virologica Sinica*. 2011a; 26 (5): 306–314.
41. Karpova L.S., Marinich I.G., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P. Epidemiology of influenza A (H1N1) in population of 49 cities in Russia in 2009–2010. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii Immunobiologii*. 2011; 3: 14–20.
42. Reichert T.A., Sugaya N., Fedson D.S., Glezen W.P., Simonsen L., Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med*. 2001; 344 (12): 889–896.
43. Sugaya N., Takeuchi Y. Mass vaccination of schoolchildren against influenza and its impact on the influenza-associated mortality rate among children in Japan. *Clin Infect Dis*. 2005; 41 (7): 939–947.
44. Piedra P.A., Gaglani M.J., Kozinetz C.A., Herschler G., Riggs M., Griffith M. et al. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine*. 2005; 23 (13): 1540–1548.
45. Healy C.M., Baker C.J. Maternal immunization. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2007; 26: 945–948.
46. Omer S.B., Goodman D., Steinhoff M.C., Rochat R., Klugman K.P., Stoll B.J., Ramakrishnan U. Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small for gestational age births: a retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2011; 8: e1000441.

Е. Дэвид Дж. Макинтош А.М.¹, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3, 4}

¹ Имперский колледж в Лондоне, Великобритания

² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Инфекционные болезни и их профилактика у людей семи разных возрастных групп

Контактная информация:

Е. Дэвид Дж. Макинтош А.М., почетный профессор Научного центра здоровья детей Российской академии медицинских наук, почетный старший преподаватель клинического Имперского колледжа Лондона

E-mail: e.mcintosh@imperial.ac.uk

Статья поступила: 23.10.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

В статье описаны некоторые важные инфекционные болезни и их профилактика с целью иллюстрации взаимосвязи между людьми разных возрастных групп. Интересующие нас болезни представляют собой врожденные инфекции, бактериальный менингит, ротавирус и вирус папилломы человека, госпитальные инфекции и грипп. Вакцинация индивидуумов одной возрастной группы, например детей, может дать благотворный эффект для взрослой популяции, и наоборот. Особый интерес представляет вакцинация беременных женщин, особенно против коклюша и гриппа.

Ключевые слова: инфекционные болезни, профилактика, бактериальный менингит, ротавирус, вирус папилломы человека, госпитальные инфекции, грипп, коклюш, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 9–11)

ВВЕДЕНИЕ

Проблему опасности инфекций в разные периоды жизни можно рассмотреть в виде круга с расположенными по окружности семью возрастными категориями человека: еще неродившиеся дети, младенцы, дети, подростки, молодые люди, взрослые, старики. Если мы возьмем беременных женщин, то фокус все равно будет направлен на плод, при этом определяется следующая взаимосвязь: инфекции могут поражать сразу несколько возрастных групп. Профилактика инфекции в одной возрастной группе может потенциально защитить другие возрастные группы. Этот феномен известен как коллективная защита и является важным дополнительным преимуществом вакцинации.

ВРОЖДЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ

В своем наблюдении в 1941 г. австралийский офтальмолог Норман Грегг (Norman Gregg) [1] заметил, что женщины, перенесшие краснуху во время беременности, рискуют родить детей с врожденными аномалиями, такими как дефекты глаз и ушей. Он опубликовал свое наблюдение в Трудах офтальмологического общества Австралии [2]. Удивительно, но, несмотря на наличие прекрасных вакцин против краснухи [3], болезнь все еще считается достаточно распространенной [4].

Другие врожденные вирусные инфекции также можно предотвратить с помощью вакцинации: например, опоясывающий герпес и вирусный гепатит В. В идеале вакцинация против этих инфекций предлагается до беременности. Последствия гриппа во время бере-

менности были описаны почти 100 лет назад [5], но эта проблема снова вышла на первый план во время пандемии гриппа А (H1N1) в 2009 г. [6]. В настоящее время в ряде стран беременным предлагается сезонная вакцинация против гриппа [7].

Врожденные бактериальные инфекции также остаются важной причиной неонатальной смертности в мире. Профилактика столбняка у новорожденных заключается в иммунизации матери вакцинами АКДС, АДС, АС или Тd [8]. Материнская инфекция *Streptococcus agalactiae* (стрептококк группы В) также является потенциально опасной для новорожденных (как с ранним, так и поздним началом): в настоящее время возможна профилактика с помощью интранатального использования антибиотиков [9, 10]. Однако, в будущем ожидается, что материнская вакцинация стрептококковой вакциной группы В обеспечит защиту, которую в настоящее время дают антибиотики [11, 12].

ИНФЕКЦИИ МЛАДЕНЧЕСКОГО И ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Одной из самых опасных инфекций младенческого и детского возраста считается бактериальный менингит. Три вида микроорганизмов ответственны за большинство этих инфекций: *Haemophilus influenzae* тип b (Hib), *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*. В Финляндии в 1977 г. [13] результаты широкого рандомизированного исследования продемонстрировали способность простой полисахаридной Hib-вакцины предотвращать инфекцию у детей старшего возраста.

та. К сожалению, эта простая полисахаридная вакцина является слабоиммуногенной и плохо защищает детей моложе 18 мес.

Так было до появления конъюгата Hib-вакцин, который поспособствовал реализации их истинного потенциала [14].

Инвазивные заболевания, вызываемые пневмококками (IPD), имеют различные клинические проявления, такие как менингит, сепсис, пневмония и отит. До появления конъюгированной пневмококковой вакцины (PCV) широкого спектра действия нельзя было говорить о достоинствах существовавших вакцин [15]. Оригинальная 7-валентная PCV в настоящее время заменяется 10- и 13-валентными аналогами, и теперь становятся доступными дополнительные преимущества PCV [16].

Инвазивная менингококковая инфекция (IMD) характеризуется не только серьезными осложнениями — менингитом и сепсисом, но также и другими острыми клиническими проявлениями, которые трудно диагностировать [17]. Пациенты, пережившие начальную стадию инфекции, также имеют риск получить тяжелые долгосрочные физические и когнитивные последствия [18]. Race и Pollard [19] делают вывод: «Единственный рациональный подход к профилактике менингококковой инфекции и связанных с ней заболеваний заключается в вакцинации».

Действительно, вакцины против менингококковых серогрупп A, B, C, W-135 и Y использовались по всему миру [20]. Nadel [21] пришел к выводу: «Все, что можно сделать для облегчения последствий менингококковой инфекции, включая ее распознавание и лечение, совершенствование диагностики и, самое главное, профилактику заболеваний, имеет важное значение для повышения шансов на жизнь у детей и их семей». К сожалению, вакцины серогруппы B на сегодняшний день нацелены только на конкретные (географические) штаммы; вакцины серогруппы B с более широким охватом, как ожидается, должны иметь достаточную географическую протяженность [22].

Дополнительное преимущество коллективного иммунитета отмечается при использовании Hib-вакцин [23, 24], вакцин PCV против инвазивных пневмококковых инфекций [25] и конъюгированных менингококковых вакцин серогруппы C [26]. Один из авторов высказал следующее предположение: «Коллективный иммунитет достигает 50% при защите менингококковыми конъюгатами серогруппы C, 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной и конъюгатами *H. influenzae* тип b» [27].

В Австралии предложена коллективная защита на основе программы национальной иммунизации против ротавируса [28]. В Сингапуре было показано, что коллективная защита является недостаточной при вакцинации от краснухи: требуется очень высокий уровень иммунизации наряду с идентификацией и вакцинацией женщин группы риска, восприимчивых к заболеванию, с тем, чтобы обеспечить защиту отдельных индивидов от краснухи в целом [29].

ПОДРОСТКИ И МОЛОДЫЕ ВЗРОСЛЫЕ

Подростки и молодые люди представляют группу крайне низкого риска заболевания Hib и IMD, но ряд социальных и поведенческих факторов приводит к раз-

витию у них инвазивной менингококковой инфекции [30]. Факторы риска для разных популяций — подростков и детей младшего возраста — отличаются, но в результате наблюдения (аналогичного Viner и соавт. [18]), в котором грудные и дети раннего возраста, перенесшие IMD, подвергаются риску неблагоприятных долгосрочных последствий, Borg и соавт. [31] также пришли к заключению: «Перенесшие инвазивную менингококковую инфекцию в подростковом возрасте имеют целый ряд серьезных последствий, включая слабое физическое и психическое здоровье, качество жизни и степень обучаемости. Защита с помощью менингококковой вакцины столь же важна для подростков и молодых взрослых, как для младенцев и маленьких детей».

Коллективная защита отмечается среди подростков и молодых взрослых при вакцинации против вируса папилломы человека (HPV) [32]. Это исследование показало, что «уменьшение заражения вакцинными типами HPV произошло не только среди вакцинированных (31,8 против 9,9%; $p < 0,001$), но и среди непривитых (30,2 против 15,4%; $p < 0,0001$) наблюдавшихся участников исследования». Кроме того, данное наблюдение имело место в течение 4-летнего периода лицензирования четырехвалентной вакцины против HPV.

Коллективная защита может проявляться необычным образом: в связи с ослаблением иммунитета к коклюшу взрослые образуют группу риска по заболеванию этой инфекцией [33]. Это является особой проблемой для беременных и их новорожденных младенцев. Однако, при вакцинации беременной женщины достаточное количество антител может передаваться новорожденному, что обеспечит его защиту до возраста, когда его можно будет вакцинировать [34].

ПОЖИЛЫЕ ЛЮДИ

Данная категория предполагает в своем составе людей, которые в силу возраста нуждаются в госпитализации для проведения операции, трансплантации, лечения рака, интенсивной терапии или страдают хроническими заболеваниями. Пожилые люди входят в группу риска, связанного с госпитальными инфекциями. *Acinetobacter baumannii* является примером инфекции, распространяющейся в условиях стационара, которая трудно поддается лечению, связана с высокой степенью смертности. Пока антибиотикотерапия является основным видом лечения пациентов, инфицированных этим микроорганизмом; вакцина против *A. baumannii*, которая могла бы обеспечить дополнительный барьер защиты для групп риска, находится в стадии разработки [35].

Инфекция, вызываемая золотистым стафилококком, является наиболее распространенной. Хотя эта инфекция может поражать все возрастные группы, в больничных условиях она считается самой опасной. Из-за существенного разнообразия антигенных мишеней поиск наиболее подходящей для вакцины является пока трудновыполнимой задачей [36], но некоторые результаты (например, профилактика стафилококковой пневмонии на модели животных) позволяют надеяться на успех [37].

СТАРШАЯ ВОЗРАСТНАЯ ГРУППА

Воздействие антибиотиков и пребывание в стационаре являются основными факторами риска развития инфекции *Clostridium difficile*, а пожилые люди

Канефрон® Н



Рег.уд. ПН014244/01 от 29.12.2011, ПН014244/02 от 29.12.2011

Растительный лекарственный препарат для лечения и профилактики воспалительных заболеваний почек и мочевых путей

- Оказывает оптимальное комплексное действие:
 - **противовоспалительное**
 - **диуретическое**
 - **антимикробное**
 - **спазмолитическое**
 - **улучшает кровоснабжение почек**
 - **нефропротективное**
 - **антиоксидантное**
- Повышает эффективность антибактериальной терапии
- Уменьшает количество повторных обострений цистита и пиелонефрита при профилактическом приеме препарата
- Применяется в комплексной метафилактике МКБ, а также до и после ДУВЛ, способствует отхождению конкрементов
- Хорошо переносится

Для взрослых
и детей с 1 года



в новой упаковке с апреля 2012



Bionorica®

<http://www.bionorica.ru>

особенно уязвимы для этой формы диареи [38]. Для новых штаммов инфекции были разработаны вакцины, в основе которых находятся токсины, например энтеротоксин TcdA и цитотоксин TcdB. ДНК-вакцины, которые нацелены на рецептор-связывающий домен токсина A *C. difficile*, также показали себя перспективными в моделях на животных [39].

С возрастом грипп также становится все более серьезной проблемой. Пандемический грипп А (H1N1) в России был связан с высоким уровнем заболеваемости, госпитализации и смертности [40], при этом самое тяжелое испытание выпало на долю детей моложе 15 лет [41]. Но чем это грозит для престарелых людей? Известно, что в Японии пожилые люди получили защиту от гриппа в 1970-х и 1980-х годах благодаря тому, что в стране повсеместно были вакцинированы школьники [42]. Мы также знаем, что число «лишних» смертей среди пожилых людей увеличилось (предположительно из-за гриппа), когда программа вакцинации школьников против гриппа была прекращена в 1994 г. [43]. Очевидно, что вакцинация детей против гриппа также может защитить взрослых, включая пожилых людей, благодаря коллективной защите [44].

И, наконец, завершая полный круг, вакцинация против гриппа во время беременности была введена в начале 1950-х и 1960-х годов [45]. За 7-летний период наблюдения последствий иммунизации вредного воздействия на детей отмечено не было. Существует даже предположение, что материнская иммунизация против гриппа может снизить риск преждевременных родов и рождения недоношенных детей [46].

Выводы

Существует связь между инфекционными заболеваниями и семью периодами жизни человека. Вакцинация младенцев и детей против пневмококковой инфекции и гриппа может повысить степень защиты непривитых взрослых и пожилых людей. Вакцинация взрослых, включая беременных женщин, против коклюша может предотвратить случайное заражение коклюшем детей, слишком ранний возраст которых не допускает еще их самостоятельной иммунизации. Вакцинация беременных женщин от гриппа в настоящее время признается как часть повседневной стандартной медицинской помощи.

Вакцинация против заболеваний, таких как краснуха и менингококковая инфекция, имеет неоспоримое значение для обеспечения высокого уровня вакцинации, а также для коллективной защиты.

Вакцинация против госпитальных инфекций, связанных с пребыванием в учреждениях здравоохранения, в будущем может оказаться полезной для пациентов в частности и для системы здравоохранения в целом. В будущем вакцинация беременных женщин против стрептококков группы В будет иметь потенциал не только для защиты новорожденных, но и для снижения использования антибиотиков.

Декларация интересов

EDGM является всемирным старшим научным экспертом Novartis Vaccines — производителя вакцин Hib, менингококковой и вакцины против гриппа.

В.Н. Тимченко¹, Е.Б. Павлова¹, О.О. Федючек¹, Р.А. Иванова¹, Н.В. Павлова¹, С.И. Минченко²

¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Российская Федерация

² Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Корь у детей в современных условиях

Контактная информация:

Павлова Елена Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии СПбГПМА

Адрес: 197374, Санкт-Петербург, ул. Савушкина, д. 122, тел.: (812) 295-61-88, e-mail: infarm@bk.ru

Статья поступила: 17.06.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

Коревой инфекцией болеют дети и взрослые любого возраста, различных социальных и профессиональных групп. Корь опасна развитием тяжелых форм болезни, осложнений; она остается одной из основных причин смерти среди детей раннего возраста во всем мире, несмотря на наличие безопасной и эффективной вакцины. Проведено клиническое наблюдение за больными корью детьми в возрасте от 5 мес до 14 лет ($n = 44$), госпитализированными в специализированный стационар. Обследование всех детей включало сбор анамнеза, ежедневный врачебный осмотр на протяжении всего периода стационарного лечения с оценкой выраженности клинической симптоматики. Показано, что в современных условиях корь у детей регистрируется в основном в возрастной группе от 5 мес до 3 лет (81,8%), преимущественно у непривитых (95,5%), протекает типично, как правило, в среднетяжелой форме (95,4%). Среди специфических осложнений кори преобладали стенозирующий ларинготрахеит и обструктивный бронхит.

Ключевые слова: инфекция, дети, корь.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 12–15)

12

Корь — острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом кори; передается воздушно-капельным путем; характеризуется лихорадкой, нарастающим синдромом интоксикации, выраженным катаральным синдромом, поражением слизистых оболочек полости рта, наличием пятнисто-папулезной сыпи с переходом в пигментацию [1, 2].

Корь — детская «чума» — представляет серьезную угрозу здоровью и жизни детского и взрослого населения. Коревой инфекцией болеют дети с периода новорожденности (возможна даже врожденная корь), взрослые любого возраста и различных социальных и профессиональных групп. Капельный механизм передачи обуславливает развитие вспышек и эпидемий. Корь опасна развитием тяжелых форм болезни, осложнений со стороны бронхолегочной системы (пневмонии, обструктивные бронхиты, стенозирующие ларинготрахеобронхиты), центральной нервной системы (энцефалиты, менингоэнцефалиты), ЛОР-органов (синуситы, отиты), поражением других органов и систем. Корь остается одной из основных причин смерти среди детей раннего возраста во всем мире, несмотря на наличие безопасной и эффективной вакцины [3, 4].

По данным Всемирной организации здравоохранения, за период с 2000 по 2010 гг. противокоревая вакцинация привела к снижению глобальной смертности от кори на 74%. В то же время в 2010 г. в мире зарегистрировано 139 300 случаев смерти от кори — почти 380 случаев в день, или 15 случаев в час [5].

Заболеемость корью в Санкт-Петербурге в последние годы характеризовалась наличием единичных завозных случаев. В 2011 г. Национальная инфекционная комиссия определила Санкт-Петербург как территорию, готовую к международной сертификации в качестве свободной от местных случаев кори. Однако, в январе 2012 г. эпидемиологическая обстановка в отношении кори осложнилась. Первый случай заболевания зарегистрирован у юноши 16 лет, приехавшего из другого региона РФ после зимних каникул для продолжения учебы в нашем городе. В одном из соматических стационаров, куда юноша по приезду был госпитализирован, сформировался очаг коревой инфекции. В последующем случаи болезни регистрировались среди детского и взрослого населения: на 23 апреля 2012 г. в Санкт-Петербурге корью заболело всего 146 человек, в том числе 94 ребенка разного возраста [6].

V.N. Timchenko¹, E.B. Pavlova¹, O.O. Fedyuchek¹, R.A. Ivanova¹, N.V. Pavlova¹, S.I. Minchenko²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy, Russian Federation

² Filatov children's municipal clinical hospital № 5, Saint Petersburg, Russian Federation

Measles in children in modern conditions

Children and adults of any age and any social and professional groups are susceptible to the measles infection. Measles may lead to the development of severe disease forms and complications; it remains one of the main causes of death among infants around the world, despite a safe and effective vaccine. A clinical observation of children of 5 months to 14 years of age ($n = 44$) with measles hospitalized to a specialized in-patient department was conducted. Examination of all children included history taking and daily medical examination throughout the inpatient treatment with the evaluation of intensity of clinical symptoms. It is shown that in modern conditions measles in children is registered mainly in the age group of 5 months to 3 years (81.8%), mainly in unvaccinated children (95.5%), and typically takes a moderate-severe form (95.4%). Stenosing laryngotracheitis and obstructive bronchitis are among the specific measles complications.

Key words: infection, children, measles.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 12–15)

В данной ситуации большое значение приобретает анализ эпидемиологических данных и клинической симптоматики современной кори с целью ранней диагностики и своевременной эффективной терапии заболевания.

В январе-марте 2012 г. проведено клиническое наблюдение за больными корью детьми. Задачами исследования явилось: изучение клинической картины кори у детей на современном этапе; выявление особенностей течения, частоты и характера осложнений современной кори; определение возможностей использования современных лекарственных средств.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 44 больных корью в возрасте от 5 мес до 14 лет, госпитализированных в инфекционное отделение № 1 Клиники Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии ($n = 13$) и Детскую городскую клиническую больницу № 5 им. Н. Ф. Филатова ($n = 31$). Обследование всех детей включало сбор и анализ анамнеза болезни, эпидемиологического анамнеза, регистрацию всех клинических симптомов болезни при поступлении в стационар и ежедневный врачебный осмотр на протяжении всего периода стационарного лечения с оценкой выраженности клинической симптоматики (от 5 до 17 сут). Лабораторную диагностику кори проводили в соответствии с санитарными правилами (СПЗ.1.2952-11 «Профилактика кори, краснухи и эпидемического паротита» от 28 июля 2011 г. № 108) путем определения специфических антител (IgM). Лабораторное обследование детей включало клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, общий белок и фракции, креатинин, мочевины) назначали по показаниям.

Медикаментозное лечение больных корью проводили с использованием препаратов рекомбинантного интерферона, симптоматической терапии лихорадки, ринита, кашля.

При статистическом анализе данных для параметрических переменных определяли среднее значение показателя по группе пациентов, для непараметрических — доли пациентов, достигших определенного значения показателя.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ полученных данных показал, что среди 44 больных корью более половины составили пациенты в возрасте 1–3 лет (25 человек; 56,8%), 1/4 — дети первого года жизни (11; 25%), 15,9% — дети 3–7 лет и только один подросток в возрасте 16 лет (2,3%).

Прививочный анамнез свидетельствует о том, что 95,4% заболевших (42 из 44) не были привиты от кори. При этом 25 детей (59,5%) имели медотводы, 11 (26,2%) не были привиты по возрасту, в 6 случаях (14,3%) родители отказались от вакцинации.

Источник инфекции установлен у всех больных. В 93,1% случаев заражение произошло в результате контакта с больным корью в Детской городской больнице № 1, лишь у двух человек (4,6%) отмечен контакт в семье и у одного (2,3%) — с ребенком на лестничной площадке.

Особенностью большинства детей, находившихся под наблюдением, явилось наличие заболеваний, травм, которые послужили поводом для стационарного лечения в ДГБ № 1. На диспансерном учете у специалистов состоят 27 (61,4%) детей: 13 (29,5%) — у невролога по поводу гидроцефалии, судорожного синдрома, черепно-мозговой травмы и др.; 5 (11,4%) — у аллерголога и пульмонолога (бронхиальная астма, атопический дерматит); 3 (6,8%) — у нефролога (гидронефроз); 2 (4,6%) — у гематолога (тромбоцитопеническая пурпура, анемия); 4 (9,1%) —

у двух специалистов (невропатолога и нефролога, невропатолога и аллерголога).

Госпитализация больных в основном происходила на первой неделе болезни: 10 человек (22,7%) поступили в специализированный стационар в первые 3 сут кори, 28 (63,6%) — на 4–6-е сут, 6 (13,7%) — на второй неделе заболевания.

В большинстве случаев (42 человека; 95,4%) наблюдали типичную форму кори, характеризующуюся последовательной сменой четырех периодов (инкубационного, катарального, высыпания и пигментации). У двух детей (4,6%), получивших в инкубационном периоде иммуноглобулин, имела место атипичная (митигированная) корь, особенностью которой явилось удлинение инкубационного периода, сокращение продолжительности других периодов болезни, стертость симптоматики и гладкое течение. Атипичные формы кори (митигированная, abortивная, стертая) регистрировались и ранее и детально описаны [1, 7, 8].

Инкубационный период у больных корью длился от 9 до 19 сут, в среднем $13 \pm 0,3$ сут. У большинства детей (95,4%) длительность инкубационного периода (9–17 сут) соответствовала классическому описанию типичной кори [1, 2, 8, 9]. У двух больных митигированной корью срок инкубации составил 19 сут.

Катаральный период характеризовался нарастающими синдромами лихорадки, интоксикации, катарального воспаления слизистых оболочек верхних дыхательных путей и конъюнктив. Температура тела у 26 больных (59,1%) повышалась до $39,0^\circ\text{C}$ и выше, у 14 (31,8%) колебалась в пределах $38,0$ – $39,0^\circ\text{C}$, у 4 (9,1%) была субфебрильной. Основными проявлениями интоксикации являлись головная боль (72,7%), слабость (79,5%) и снижение аппетита (77,3%). Кашель имел место у всех больных: в 87,3% случаев он характеризовался как сухой, в 20,5% — грубый, лающий. Выделения из носа серозного характера отмечены у 34 детей (77,3%), серозно-слизистого — у 10 (22,7%). Как правило, на 2–3-и сут катарального периода состояние пациентов ухудшалось, кашель усиливался, у 37 больных (84,1%) появилась гиперемия конъюнктив, отечность век, светобоязнь. Слизистые оболочки щек у всех детей гиперемизированные, сочные, разрыхленные; у 25% больных на мягком небе обнаружена энантема в виде крупных пятен темно-красного цвета. Пятна Бельского–Филатова–Коплика (патогномоничный симптом, позволяющий диагностировать корь уже в ранние сроки) обнаружены у 23 больных (52,3%); у 3 — на 2-е сут болезни, у 9 — на 3-и, у 11 — на 4-е сут. Они представляют собой мелкие серовато-беловатые точки, окруженные венчиком гиперемии, локализируются у коренных зубов на слизистой оболочке щек, губ, десен, единичные (у 15; 34,1%) или множественные (у 8; 18,2%) (рис. 1). Длительность катарального периода варьировала от 1 до 6 сут, в 93,2% случаев составила 3–5 дней, в среднем $4 \pm 0,2$ сут.

Период высыпания характеризуется появлением синдрома экзантемы на фоне максимально выраженных симптомов лихорадки, интоксикации и катарального синдрома.

Синдром интоксикации максимально выражен в первые 2 сут периода высыпания, его длительность в среднем составила $6,9 \pm 0,4$ сут. Катаральный синдром проявлялся кашлем, в 50% случаев — влажным, в целом сохраняющимся $6,8 \pm 0,4$ сут, конъюнктивитом ($6,5 \pm 0,3$ сут), ринитом ($6,5 \pm 0,2$ сут). В первые 1–2 сут периода высыпания у больных сохранялись гиперемия, разрыхленность слизистых оболочек щек, пятнистая энантема и пятна Бельского–Филатова–Коплика.

Дисфункция кишечника в виде учащенного разжиженного стула отмечена у 7 больных (15,9%). Л. М. Маруева с соавт., описывая вспышку кори у детей в Иркутске в 2009 г., отмечают диарею у 67% больных [10].

Рис. 1. Пятна Бельского–Филатова–Коплика (3–4-е сут катарального периода кори)



Рис. 3. Пятнисто-папулезная сыпь (1-е сут периода высыпания)



Рис. 2. Сыпь на лице, конъюнктивит (1-е сут периода высыпания)



Рис. 4. Сыпь на туловище, руках (2-е сут периода высыпания)



Синдром экзантемы имел характерные особенности, наиболее важной из которых являлась этапность распространения сыпи (патогномоничный симптом). Первые элементы появились у 32 больных (72,7%) на лице (рис. 2), у 10 (22,7%) — за ушами (рис. 3), у 2 (4,6%) — на переносице. В 77,3% случаев высыпания появились на 3–5-е сут болезни, у 4 детей (9,1%) — в 1–2-е сут, у 5 (11,4%) — на 6-е сут и лишь у одного ребенка (2,3%) — на 7-е сут заболевания. В течение первых суток сыпь распространилась на лицо, шею, верхнюю часть груди и плеч. На 2–3-е сутки сыпь полностью покрывала туловище и распространялась на проксимальные отделы рук (рис. 4), на 3–4-е сут — на дистальные части рук и нижние конечности (рис. 5). По морфологии элементов сыпь у 97,7% больных пятнисто-папулезная, у 2,3% — пятнистая, крупная и средних размеров, локализовалась как на наружных, так и на внутренних поверхностях конечностей; у большинства больных (93,8%) — обильная. Фон кожи в основном (в 70,5%) неизменен, в 25,5% случаев — слегка гиперемирован.

Длительность высыпаний колебалась от 2 до 7 сут, в двух случаях митигированной кори (4,6%) сыпь держалась всего 2 сут, у большинства детей (36; 81,8%) — 3–5 сут, у 6 (13,6%) — 6–7 сут, в среднем $4,6 \pm 0,2$ сут.

Период пигментации (начинается с момента перехода элементов сыпи в пигментацию). Пигментация обнаружилась уже с 3 сут болезни (2-е сут сыпи) у 4,6% больных; с 6, 7, 8, 9 сут заболевания, соответственно, у 9,1; 36,5; 34; 11,4% больных и проходила этапно (патогномоничный симптом) в том же порядке, как появлялась. Пигментированная сыпь синюшного цвета, пятнистая не исчезала при надавливании и растягивании кожи (рис. 6). Этапность появления сыпи и ее перехода в пигментацию обуславливали характер экзантемы:

на 3–4-е сут периода высыпания на лице и верхней части туловища сыпь приобретала багрово-синюшный оттенок, с отдельными пигментированными элементами, а на верхних и особенно нижних конечностях сыпь оставалась яркой. Данная особенность динамики коревой сыпи оказывает существенную помощь при проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, сопровождающимися синдромом экзантемы.

В периоде пигментации при гладком течении заболевания состояние больных становилось удовлетворительным, нормализовывалась температура тела, восстанавливались аппетит и сон. Катаральные явления постепенно уменьшались и к 7–9-м сут от начала периода высыпания, как правило, исчезали. Средний койко-день составил $7,25 \pm 0,4$.

Оценка тяжести заболевания показала, что у 42 детей (95,4%) корь протекала в среднетяжелой форме, для которой характерен выраженный синдром интоксикации, повышение температуры тела до $38,6–39,5^\circ\text{C}$; наличие обильной яркой пятнисто-папулезной сыпи. Легкая (митигированная) корь диагностирована у 2 детей (4,6%).

Течение кори расценено как гладкое в 52,3% случаев, негладкое — в 21 (47,7%). Причиной негладкого течения заболевания у 12 детей (27,3%) явились осложнения, у 9 — сопутствующие заболевания. Среди осложнений с равной частотой (4; 33,4%) регистрировали обструктивный бронхит и отит (катаральный, tuboотит), у 1 (8,3%) — острый стенозирующий ларинготрахеит, у 1 (8,3%) — острую левостороннюю нижнедолевую пневмонию, у 2 (16,6%) — лакунарную ангину. Специфические осложнения кори возникали в начале периода высыпания.

Корь у детей в возрасте до 1 года в большинстве случаев (у 10 из 11; 90,9%) протекала типично в средне-

Рис. 5. Сыпь на всей поверхности туловища, конечностей (3-и сут периода высыпания)



тяжелой форме, у 1 ребенка имела место легкая (митигированная) корь. Специфические осложнения кори зарегистрированы у 4 человек (36,4%).

Лечение больных корью включало режим (постельный на весь период лихорадки и первые два дня после нормализации температуры тела), диету (с учетом возраста ребенка, сопутствующих заболеваний, периода и тяжести заболевания), уход за полостью рта (частое питье, полоскание настоями трав), носа (промывание физиологическим раствором, настоями трав), конъюнктивами (промывание глаз теплой кипяченой водой, слабым раствором калия перманганата или 2% раствором натрия гидрокарбоната).

Медикаментозная терапия в 20,4% случаев была начата на догоспитальном этапе: 3 (6,8%) получали препараты рекомбинантного интерферона, 9 (13,6%) — антибиотики (амоксиклав/клавуланат, кларитромицин, цефуроксим, цефиксим).

В стационаре в качестве средства этиотропной терапии у 37 больных (84,1%) использовали комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат, имеющий в составе рекомбинантный интерферон альфа-2b и мембраностабилизирующие компоненты — антиоксиданты (токоферола ацетат и аскорбиновую кислоту) в терапевтически эффективных дозах. Для смазывания слизистой оболочки полости носа и ротоглотки использовали Виферон мазь или гель. Пятеро больных (11,4%) получали другие препараты рекомбинантного интерферона, в 2 случаях легкого течения кори средства этиотропной терапии не использовали. Для лечения конъюнктивита применяли Офталмоферон (в острой стадии заболевания по 1–2 капли в конъюнктивальный мешок 4–6 раз в сут, по мере купирования воспалительного процесса — 2–3 раза в сут).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Быстрыкова Л.В. Инфекционные экзантемы у детей. Л.: Медицина. 1982. 216 с.
2. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов. Под ред. проф. В.Н. Тимченко. 4-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит. 2011. 607 с.
3. Тимченко В.Н. Воздушно-капельные инфекции в практике педиатра и семейного врача (руководство для врачей всех специальностей). СПб.: ЭЛБИ-СПб. 207. 644 с.
4. Корь. Под ред. В.Ф. Попова. Совместное издание СССР-ЧССР-ГДР-ВНР-ПНР. М.: Медицина. 1985. 264 с.
5. Информационный бюллетень ВОЗ № 286. Апрель 2012 г. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/ru/index.html>
6. Об эпидемиологической обстановке в Санкт-Петербурге на 23 апреля 2012 г. URL: <http://www.78.rospotrebnadzor.ru/sanepidobstan>

Рис. 6. Элементы пигментации



Симптоматическая терапия включала жаропонижающие, отхаркивающие и противокашлевые средства. Для снижения температуры тела в большинстве случаев (81,8%) назначали ибупрофен (Нурофен для детей в суппозиториях — детям от 3 мес до 2 лет, в суспензии — от 3 мес до 12 лет, в таблетках — от 6 лет и старше) в разовой дозе 5–10 мг/кг до 3–4 раз в сут. В остальных случаях при повышении температуры тела использовали препараты парацетамола.

При серозных или слизистых выделениях из носа использовали местные сосудосуживающие средства.

Необходимость в антибактериальной терапии возникла у 29 больных (65,9%). Чаще назначали цефотаксим (25%), цефазолин (9,1%), цефтриаксон (9,1%), реже цефуроксим (6,8%), кларитромицин (6,8%), азитромицин (6,8%) и линкомицин (2,3%).

Десенсибилизирующую терапию проводили по показаниям (лоратадин, Диазолин, Фенкарал).

ВЫВОДЫ

1. В современных условиях корь у детей регистрируется в основном в возрастной группе от 5 мес до 3 лет (81,8%), преимущественно у непривитых (95,5%); протекает типично, как правило, в среднетяжелой форме (95,4%).
2. Частота осложнений кори составила 27,3%. Среди специфических осложнений преобладали стенозирующий ларинготрахеит и обструктивный бронхит.
3. В комплексной терапии больных корью рекомендуется использование рекомбинантных интерферонов, жаропонижающих средств, отхаркивающих и муколитических препаратов.

7. Иванов А.И. Инфекционные болезни с экзантемами. Изд-во «Медицина». Ленинградское отделение. 1970. 189 с.
8. Тимченко В.Н., Леванович В.В., Михайлов И.Б. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций (справочник). Изд. 3-е доп. и переизд. СПб.: ЭЛБИ-СПб. 200. 432 с.
9. Москалева Т.Н., Тихонова Н.Т., Герасимова А.Г. Особенности современного течения кори у детей. Материалы VIII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей». Москва. 2009. С. 94.
10. Маруева Л.М., Семилетко Ю.С., Киклевич В.Т. Особенности вспышки кори у детей в г. Иркутске. Материалы VIII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей». Москва. 2009. С. 84.

Р.Ф. Тепаев^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

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

Комментарий к статье Ю.И. Кучерова «Тактика неонатолога при врожденных пороках развития у новорожденного»



Ведущий рубрики:

Тепаев Рустэм Фаридович,

доктор медицинских наук,
заведующий отделением
реанимации и интенсивной терапии
с группой реанимации
и интенсивной терапии
новорожденных и недоношенных
детей ФГБУ «Научный центр
здоровья детей» РАМН,
профессор кафедры педиатрии
и детской ревматологии Первого
Московского государственного
медицинского университета
имени И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел.: (499) 783-27-91,
e-mail: rtepaev@inbox.ru

Уважаемые коллеги! Вашему вниманию представлена статья, посвященная важной проблеме педиатрии — алгоритму ведения новорожденных с врожденными пороками развития на этапе родильного дома.

XX век во всем мире ознаменовался значительным снижением младенческой смертности, то есть смертности детей на первом году жизни. В начале века в Норвегии умирал, не дожив до 1 года, каждый 12–13-й новорожденный, во Франции — каждый 7-й, в Германии — каждый 5-й, а в России — каждый 4-й. Уже к середине века положение разительно изменилось, а вторая половина столетия принесла успехи в снижении младенческой смертности, которые еще недавно могли казаться невероятными. В настоящее время, по статистике, в развитых странах на первом году жизни умирает 3–5 человек на 1000 родившихся. Снижение детской смертности в России происходит в значительной степени за счет детей первого года жизни, составивших в 2005 г. 61,5% числа умерших от 0 до 14 лет. В свою очередь, из умерших младенцев 58,8% составили новорожденные, из них на первой неделе — 69,6%. Следовательно, уровень детской и младенческой смертности в значительной степени определяется летальностью в периоде новорожденности, и прежде всего на первой неделе жизни.

Наибольшие темпы снижения младенческой смертности в России произошли за счет перинатальных состояний (с 61,6 до 49,1, или на 20,3%), врожденных аномалий (с 31,3 до 27,0, или на 13,7%) и болезней органов дыхания (с 12,2 до 8,3, или на 32,0%). Это, безусловно, характеризует повышение качества как перинатальной, так и участковой педиатрической службы. Тенденция увеличения доли врожденных аномалий (до 24,0%) свидетельствует о необходимости более тщательного пренатального обследования беременных на предмет выявления пороков развития у плода.

В последние годы в нашей стране была отмечена самая низкая за всю историю младенческая смертность — 7,1:1000. Глава Минздрава РФ В.И. Скворцова сообщила, что по предварительным итогам 2012 года, в России выросла младенческая смертность до 18,3%, что обусловлено введением новых критериев регистрации новорожденных, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения.

В связи с вышеизложенным, ранняя диагностика, первая помощь и рациональная интенсивная терапия сразу после рождения ребенка во многом определяют благоприятный исход лечения у новорожденных с хирургическими заболеваниями и прогноз для жизни в целом.

Ю.И. Кучеров

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

Тактика неонатолога при врожденных пороках развития новорожденного

Контактная информация:

Кучеров Юрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник хирургического отделения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-02-10, e-mail: ykuchеров@mail.ru

Статья поступила: 03.08.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

Летальность от врожденных пороков развития занимает второе место среди причин смерти новорожденных. Снижение летальности является приоритетной задачей практического здравоохранения в нашей стране. Ранняя диагностика и рациональная терапия сразу после рождения ребенка во многом определяют благоприятный исход хирургического лечения и прогноз в целом. В статье представлена характеристика наиболее часто встречающихся врожденных пороков развития, а также алгоритм ведения новорожденного с данной патологией на этапе родильного дома.

Ключевые слова: новорожденные, врожденные пороки развития, диагностика, алгоритм ведения, родильный дом.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 17–22)

Еще десятилетие назад многие из пороков развития новорожденных были причиной неонатальной и младенческой смертности. В настоящее время благодаря достижениям детской хирургии, анестезиологии и интенсивной терапии, большинство этих пороков успешно корректируют в неонатальном периоде. Вместе с тем успех хирургического лечения во многом зависит от ранней постановки диагноза, адекватной предоперационной подготовки и своевременного перевода ребенка в хирургический стационар.

Как правило, в первые сутки после рождения в хирургический стационар переводят детей, диагноз которых не вызывает затруднений и очевиден сразу при первичном осмотре врачом-неонатологом. К таким порокам относятся пороки развития передней брюшной стенки (гастрошизис, эмбриональная грыжа), спинномозговые грыжи, атрезия ануса и т.д. [1, 2].

При пороках развития, у которых нет внешних дефектов (атрезия пищевода, врожденная кишечная непро-

ходимость, диафрагмальная грыжа и т.д.) часто допускаются диагностические и тактические ошибки. Только 58% новорожденных с этими аномалиями переводятся в хирургический стационар в возрасте первых 3 сут жизни, а 42% больных, которым была необходима экстренная хирургическая помощь, поступают в хирургическое отделение в возрасте 4–6 дней, что нередко приводит к неблагоприятным исходам.

Сложность диагностики врожденных пороков развития у детей первых дней жизни, не обнаруженных пренатально, связана с тем, что первоначальные симптомы заболевания в виде одышки, цианоза, срыгивания и нарушения отхождения стула могут быть приняты за проявления переходных состояний или синдрома дезадаптации ребенка [3]. Отсутствие хирургической настороженности или неправильная интерпретация клинической картины являются основным источником диагностических ошибок, отрицательно влияющих на прогноз жизни и здоровья ребенка. Именно поэтому у всех новорожденных с нару-

Y.I. Kuchеров

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

Neonatologist's tactics in cases of newborn congenital malformation

Mortality of congenital malformation is the 2nd most widespread cause of death among newborns. Mortality reduction is the priority aim of practical healthcare in our country. Early detection and rational therapy whereupon a child is born to a large extent determine a favorable outcome of surgical treatment and prognosis in whole. The article gives a description of the most frequent congenital malformations and an algorithm of managing newborns with this pathology on the maternity hospital stage.

Key words: newborns, congenital malformations, detection, algorithm of managing, maternity hospital.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 17–22)

шениями нормального течения периода ранней адаптации необходимо исключить врожденные пороки развития. В хирургическом лечении детей с врожденными пороками большую роль играет своевременная и правильно оказанная помощь, начиная с момента рождения [4–7].

В настоящее время в 60% случаев пороки развития нерожденного ребенка диагностируют антенатально, что позволяет построить адекватный алгоритм ведения беременности, родов и оказания последующей хирургической помощи. Знание того, с какой патологией должен родиться ребенок, значительно облегчает работу врачей родильного дома.

На основании результатов антенатального ультразвукового исследования нерожденного ребенка выделяют несколько групп больных. В основе разделения лежат: сложность порока, прогноз заболевания, быстрота развития патологического процесса, возможность хирургической коррекции и способы родоразрешения.

- **1-я группа.** Патология, требующая немедленного оперативного вмешательства сразу после рождения ребенка (гастрошизис, эмбриональные грыжи с узким основанием, атрезия пищевода, атрезия двенадцатиперстной кишки, атрезия тонкой и толстой кишки, диафрагмальные грыжи, аденоматоз легкого с явлениями дыхательной недостаточности, опухолевидные образования, приводящие к асфиксическому синдрому).
- **2-я группа.** Патология, требующая отсроченного оперативного вмешательства (объемные образования брюшной полости, мультикистоз, мегауретер, гидронефроз, атрезия желчевыводящих путей, тератомы, кисты яичников).
- **3-я группа.** Патология, дающая основание для обсуждения вопроса о прерывании беременности (поликистоз почек, агенезия почек, атрезия уретры, множественные пороки развития, злокачественные опухоли, хромосомные болезни почек). Вопрос о прерывании беременности решается в каждом конкретном случае индивидуально и определяется возрастом матери, ее соматическим и гинекологическим анамнезом.
- **4-я группа.** Патология, требующая прерывания беременности (анэнцефалия, гидроцефалия, гигантские менингоэнцефалоцеле и менингомиелоцеле, микроцефалия, пороки сердца, несовместимые с жизнью и др.).
- **5-я группа.** Патология, требующая активного диспансерного наблюдения хирургом (пиелозктазия, релаксация купола диафрагмы, дистопия почек, гипоплазия почки, аномалия числа органов, солитарные кисты легких без явлений дыхательной недостаточности, паховые грыжи, водянка оболочек яичка).
- Условно можно еще выделить **6-ю группу:** патология, требующая внутриутробной коррекции (диафрагмальные грыжи, гидроцефалия, гидронефроз, клапан задней уретры, аденоматоз легкого, крестцово-копчиковые тератомы). Необходимость в этом возникает в том случае, когда существует риск внутриутробной гибели органа или плода.

При некоторых заболеваниях необходимо дифференцированно подходить к методу родоразрешения. При

тератомах больших размеров (больше окружности головы ребенка), больших эмбриональных грыжах (более 5 см), лимфангиомах больших размеров, гастрошизисе, кистах яичника (более 10 см) требуется срочное родоразрешение путем кесарева сечения [8].

Таким образом, высокая информативность ультразвукового исследования в диагностике пороков развития у нерожденного ребенка позволяет обнаружить на ранних стадиях беременности имеющиеся отклонения в развитии органов. Однако, до настоящего времени нет четкой корреляции между деятельностью ультразвуковых диагностических подразделений, которые находятся в ведении акушеров, и детскими хирургическими стационарами. Это приводит к несвоевременной госпитализации детей с пороками развития в специализированный стационар, когда возникли тяжелые необратимые изменения в органах и тканях, что значительно ухудшает результаты лечения.

Атрезия пищевода — порок развития, характеризующийся слепо заканчивающимся оральным концом пищевода. Чаще пищевод заканчивается слепо на расстоянии 10–12 см от красной каймы губ. В 95% случаев дистальный отрезок пищевода сообщается с задней стенкой трахеи (дистальный трахеопищеводный свищ). Полная непроходимость пищевода приводит к неспособности ребенка проглатывать слюну, образующуюся в полости рта, следствием чего являются повышенное слюноотделение и аспирация содержимого. Наличие прямого сообщения между желудком и трахеобронхиальным деревом через дистальный трахеопищеводный свищ вызывает перерастяжение желудка воздухом во время крика ребенка. Ограничение подвижности диафрагмы, возникающее при этом, ведет к образованию ателектазов в базальных отделах легких и последующему развитию пневмонии. Кроме того, через дистальный трахеопищеводный свищ происходит заброс желудочного содержимого непосредственно в трахеобронхиальное дерево, что вызывает «химическую пневмонию», которая может осложниться бактериальной пневмонией.

Беременность при атрезии пищевода у нерожденного ребенка часто протекает с выраженным многоводием. После рождения типичной является неспособность ребенка проглатывать слюну, которая вытекает из углов рта, что требует частой ее аспирации. Попытка кормления приводит к регургитации, кашлю, приступу удушья и цианозу.

Диагноз устанавливают на основании безуспешной попытки провести зонд в желудок. На рентгенограмме органов грудной клетки конец зонда находится в слепом конце пищевода, располагается на уровне входа в грудную клетку. По рентгенологическому снимку необходимо также оценить размеры и форму тени сердца, газонаполнение кишечника, исключить аномалии развития скелета и наличие инфильтратов в легких. Отсутствие газа в желудочно-кишечном тракте говорит в пользу атрезии пищевода без трахеопищеводного свища, хирургическое лечение которой будет отличаться от более распространенной формы атрезии с трахеопищеводным свищем.

После рождения ребенка с атрезией пищевода лечение должно быть направлено на предотвращение аспира-

рации путем частого отсасывания слюны из полости рта и придания новорожденному положения с приподнятым головным концом кровати (45°) с целью уменьшения риска заброса желудочного содержимого через дистальный трахеопищеводный свищ в трахею. Некоторым пациентам требуется дотация дополнительного кислорода через маску. Использование вентиляции легких постоянным положительным давлением (Constant Positive Airway Pressure, CPAP) следует исключить ввиду риска разрыва желудка. При необходимости интубации и проведения искусственной вентиляции нужно следить за тем, чтобы воздух не забрасывался через свищ в желудок. Если это происходит, следует изменить положение интубационной трубки. Рекомендуется начать инфузионную и антибактериальную терапию. После стабилизации состояния дети нуждаются в экстренном переводе в хирургическое отделение.

Гастрошизис — внутриутробная эквентрация внутренних органов через дефект передней брюшной стенки. Дефект почти всегда локализуется справа от нормально сформированной пуповины, грыжевой мешок отсутствует. Эквентрируют петли тонкой и толстой кишки, желудок, иногда придатки у девочек и яички у мальчиков. Кишечные петли отечные, покрытые фибрином, не перистальтируют. Печень всегда находится в брюшной полости (рис. 1, А).

В связи с высоким риском повреждения и инфицирования эквентрированных органов при гастрошизисе показано оперативное родоразрешение в плановом порядке. Дети с гастрошизисом часто рождаются недоношенными, незрелыми, с признаками внутриутробной гипотрофии. Для детей с гастрошизисом характерны гипотермия, гиповолемия, гипопроteinемия, болевой синдром и инфицирование [5].

Наличие эквентрированных петель кишечника обуславливает быструю потерю жидкости и тепла, поэтому предотвращение охлаждения является основной задачей до проведения операции. Гипотермия новорожденных вызывает тяжелые нарушения обмена веществ, метаболизма клеток и тканей, прогрессирующий метаболический ацидоз, кровоизлияния в вещество и желудочки мозга. Эти осложнения порой сводят к минимуму все

усилия по лечению детей с гастрошизисом. Сразу после рождения эквентрированные органы погружают в стерильный полиэтиленовый пакет, поверх которого накладывают несколько слоев ваты и фиксируют к туловищу, для предотвращения перегиба и сдавления органов (рис. 1, Б). Не рекомендуется покрывать кишечник влажной марлей, т.к. это способствует увеличению потерь тепла. Ребенка помещают в кувез с температурой 37°C и влажностью, близкой к 100%. Обязательно выполняют декомпрессию желудка назогастральным зондом (диаметром не менее Ch 8).

Предоперационная подготовка начинается с первых минут жизни: инфузионная и антибактериальная терапия, обезболивание и гемостатическая терапия. В связи с необходимостью срочной коррекции порока перевод в специализированное отделение проводят в кратчайшие сроки (экстренно).

Омфалоцеле (грыжа пупочного канатика) — порок развития передней брюшной стенки, при котором формируется дефект пупочного кольца. Через этот дефект эквентрируют органы брюшной полости, покрытые брюшинной и пуповинными оболочками (рис. 2, А). Обычно при омфалоцеле малых и средних размеров родоразрешение осуществляется через естественные родовые пути, при омфалоцеле больших размеров (более 5 см) показано оперативное родоразрешение в целях предупреждения разрыва оболочек грыжи и инфицирования внутренних органов [5, 6].

После рождения поверхность грыжевого выпячивания необходимо закрыть стерильным полиэтиленовым пакетом и накрыть несколькими слоями ваты. Затем грыжевое содержимое фиксируют к туловищу ребенка стерильным бинтом для предотвращения перегиба кишечных петель и печени (рис. 2, Б). Необходим срочный перевод ребенка в хирургическое отделение.

Важно помнить, что омфалоцеле часто входит в качестве признака в состав генетических синдромов. Если в грыжевом содержимом находится печень, то, как правило, в 96% случаев имеет место врожденный порок сердца, что значительно ухудшает прогноз. Омфалоцеле может быть одним из симптомов синдрома Видемана–

Рис. 1. Гастрошизис. **А.** Эквентрированные петли кишечника на передней брюшной стенке. **Б.** Погружение петель кишечника в пластиковый пакет



Рис. 2. А. Омфалоцеле больших размеров, содержимое — печень и петли кишечника. **Б.** Фиксирующая повязка, наложенная на омфалоцеле



Беквита, для которого характерна комбинация грыжи пупочного канатика, макроглоссии, гигантизма внутренних органов, транзиторной гипогликемии.

Врожденная диафрагмальная грыжа — порок развития, при котором происходит перемещение органов брюшной полости в грудную через отверстие в диафрагме или путем выпячивания ее истонченного участка. Тяжесть состояния после рождения обусловлена в основном тремя причинами: гипоплазией легких, высокой легочной гипертензией и сердечно-сосудистой недостаточностью.

Дети с диафрагмальной грыжей в большинстве случаев рождаются с признаками выраженной дыхательной недостаточности. Дыхание на стороне поражения резко ослаблено или не выслушивается, отмечается смещение границ сердца в противоположную от поражения сторону. Живот запавший, грудная клетка на стороне поражения бочкообразно вздута. Диагноз уточняется на основании рентгенологического исследования органов грудной клетки и брюшной полости. В проекции левого (значительно реже — правого) легкого выявляют кольцевидные тени (петли кишечника), газовый пузырь желудка с уровнем жидкости и отсутствие купола диафрагмы, смещение средостения в противоположную от поражения сторону. В брюшной полости петли кишечника не прослеживаются.

При рождении ребенка с диафрагмальной грыжей или подозрением на этот диагноз показана интубация трахеи и перевод на искусственную вентиляцию легких. Любую вентиляцию легких под положительным давлением следует проводить только через эндотрахеальную трубку и никогда не использовать маску, поскольку это способствует повышению внутригрудного давления. Необходимо ввести назогастральный зонд для уменьшения растяжения газом желудка и кишечника, которые находятся в грудной полости.

Назначают инфузионную терапию, а при нестабильной гемодинамике показаны адреномиметики. Предписан строгий охранительный режим. Противопоказаны любые дополнительные манипуляции, в т.ч. очистительная клизма, в связи с риском нарастания внутригруд-

ного напряжения и легочной гипертензии. Прогноз для жизни ребенка во многом зависит от правильной подготовки к транспортировке.

Пороки развития легких могут сопровождаться выраженной дыхательной недостаточностью, что требует проведения интубации трахеи и респираторной поддержки с первых минут жизни. Необходим экстренный перевод в хирургическое отделение. Дети в стабильном состоянии нуждаются в наблюдении и могут быть переведены в плановом порядке.

Грыжа мозговых оболочек. Наиболее частая локализация грыжи — поясничный отдел позвоночника, реже — грудной и шейный отделы, голова. В связи с высоким риском интранатального разрыва оболочек грыжи рекомендуется оперативное родоразрешение.

В родильном зале необходимо тщательно осмотреть оболочки грыжи. Если грыжа целиком покрыта неизменной кожей, необходим бережный уход и плановый перевод в нейрохирургический стационар. При обнаружении резко истонченных оболочек или их разрыва с истечением ликвора кожу вокруг разрыва обрабатывают антисептическим раствором и накладывают гемостатическое средство (Тахокомб) на место дефекта оболочек. Сверху накладывают стерильные салфетки и фиксируют стерильным бинтом к туловищу. Перевод должен быть осуществлен в ближайшие часы после рождения во избежание инфицирования ликвора, которое грозит быстрым развитием восходящей инфекции мозговых оболочек.

Тератома крестцово-копчиковой области — эмбриональная опухоль из клеток зародышевых листков. При тератоме больших размеров высок риск преждевременных родов. Тератома может быть покрыта неизменной кожей, однако, нередко покровные ткани подвержены истончению, мацерации, изъязвлению (рис. 3). Если размеры тератомы превышают размеры головы ребенка, показано оперативное родоразрешение путем кесарева сечения в связи с высоким риском интранатального повреждения покрова опухоли и кровотечением из эрозированных сосудов. В случае разрыва оболочек с истечением жидкости из полостей тератомы необходимо

наложение сухой стерильной повязки. При кровотечении накладывается гемостатическая губка, используют тугое тампонирование и бинтование. Необходимо наладить инфузионную, гемостатическую терапию, а в тяжелых случаях проводят трансфузию компонентов крови (свежезамороженная плазма, эритроцитарная масса). Перевод в хирургический стационар осуществляется по экстренным показаниям.

Врожденная кишечная непроходимость наиболее часто требует неотложного оперативного лечения. Сроки и особенности клинических проявлений заболевания зависят от уровня непроходимости. Различают высокую (до начального отдела тощей кишки) и низкую кишечную непроходимость. Если при рождении из желудка новорожденного получено отделяемое в объеме более 20 мл с примесью желчи или без таковой, необходимо исключить врожденную кишечную непроходимость.

Высокая кишечная непроходимость. У ребенка с первых суток жизни отмечается упорная рвота с примесью зелени. Если атрезия располагается выше Фатерова соска, то примеси желчи в рвотных массах не будет. При кормлении ребенка обнаруживают вздутие в эпигастриальной области, исчезающее после рвоты. Живот запавший, мягкий, доступен пальпации во всех отделах. В течение первых суток может отходить меконий. Диагностика основана на зондировании желудка, при котором получают застойное содержимое. Для уточнения диагноза выполняют обзорную рентгенографию органов брюшной полости в вертикальном положении в 2 проекциях: прямой и боковой. При высокой кишечной непроходимости выявляют 2 газовых пузыря и уровня жидкости, которые соответствуют желудку и двенадцатиперстной кишке. Газонаполнение нижележащих отделов кишечника отсутствует или резко снижено.

С момента подозрения на кишечную непроходимость энтеральное кормление отменяют. Устанавливают постоянный назогастральный зонд для декомпрессии желудка, начинают инфузионную терапию. При подозрении на наличие кишечной непроходимости ребенку показан перевод в хирургическое отделение.

При низкой кишечной непроходимости у ребенка с первых часов жизни имеет место выраженное вздутие живота за счет перерастянутых кишечных петель. Меконий не отходит. К концу 1–2-х сут жизни начинается рвота застойным содержимым. Живот увеличен в размерах, через переднюю брюшную стенку контурируют петли кишечника (рис. 4). На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости определяются множественные уровни жидкости, отсутствие газонаполнения кишечных петель в нижних отделах живота.

У ребенка с низкой кишечной непроходимостью возникают болевой синдром (на фоне перерастянутых кишечных петель) и водно-электролитные нарушения. При выраженном вздутии живота могут отмечаться явления дыхательной недостаточности в результате ограничения экскурсии диафрагмы. Существует угроза перфорации стенки кишки.

Перевод в хирургическое отделение производят незамедлительно, как только установлен диагноз.

Рис. 3. Тератома крестцово-копчиковой области



Рис. 4. Внешний вид ребенка с низкой кишечной непроходимостью



Рис. 5. Атрезия ануса, высокая форма



Атрезия ануса и прямой кишки часто является «находкой» в родильном зале. Существует бессвищевая и свищевая форма порока. Диагностика основана на клиническом осмотре промежности: отсутствие ануса в типичном месте (рис. 5). Свищевые формы порока

с широким наружным свищом, которые встречаются у 95% девочек, не требуют экстренного перевода в хирургическое отделение. Чаще всего при этой форме порока имеет место атрезия ануса с ректовестибулярным свищом. Свищевое отверстие открывается в преддверии влагалища. Достаточно обнаружить свищевое отверстие и выполнить очистительную клизму для того, чтобы отошла мекониальная пробка. В дальнейшем пассаж кишечного содержимого не страдает до начала введения прикорма.

У мальчиков чаще всего имеет место высокая форма атрезии ануса с ректоуретральным свищом, поэтому они нуждаются в срочном переводе в хирургическое отделение. Подготовительный этап перед транспортировкой такой же, как и у больных с низкой кишечной непроходимостью.

Экстрофия мочевого пузыря, клоаки характеризуются отсутствием передней стенки мочевого пузыря и выбуханием слизистой оболочки мочевого пузыря наружу. Главная задача неонатолога — защита слизистой оболочки мочевого пузыря от внешних воздействий. На слизистую оболочку накладывают стерильный полиэтиленовый пакет и фиксируют его стерильным бинтом к туловищу. Перевод в хирургическое отделение осуществляется сразу по достижении стабилизации состояния ребенка.

Пороки мочевыводящих путей. Наиболее часто встречаются изолированные пороки развития мочевыводящих путей. Состояние ребенка с пороками мочевыводящей системы при рождении обычно не страдает, за исключением аномалий, которые сопровождаются выраженным маловодием (атрезия уретры, поликистоз почек и т.д.). При отсутствии амниотических вод у нерожденного ребенка отмечается выраженная гипоплазия легких, что требует проведения искусственной вентиляции легких сразу после рождения. В остальных случаях клинических проявлений заболевания, как правило, нет; в редких случаях можно определить синдром пальпируемой опухоли при значительном рас-

ширении почечной лоханки или при большом размере мультикистозного комплекса. Объем диагностических процедур ограничивается общими клиническими анализами и ультразвуковым исследованием. Следует помнить о высоком риске присоединения вторичной или реализации внутриутробной инфекции у таких пациентов. При развитии пиелонефрита срочно осуществляется перевод в хирургическое отделение, в остальных случаях ребенка можно переводить в плановом порядке на 4–5-е сут жизни вместе с матерью при выписке из родильного дома.

Объемные образования брюшной полости и забрюшинного пространства. В брюшной полости чаще всего обнаруживают кисты различного происхождения, реже — опухоли (нейро-, нефробластомы, тератомы). Риск повреждения оболочек образования невелик. Родоразрешение обычно происходит через естественные родовые пути. Однако, если образования больших размеров (более 10 см), показано оперативное родоразрешение.

Клиническая картина зависит от величины образования, и в большинстве случаев представлена «синдромом пальпируемой опухоли». При наличии образований больших размеров могут возникнуть трудности с кормлением ребенка и опорожнением кишечника. Диагностика в родильном доме основана на осмотре, ультразвуковом исследовании и лабораторных тестах. Если опухолевидное образование не вызывает нарушения функции жизненно важных органов, то перевод в хирургическое отделение осуществляют в плановом порядке на 3–5-е сут жизни ребенка.

Таким образом, тактика врачебного персонала родильного дома при врожденных пороках развития зависит от вида и формы порока. Родоразрешение женщин с врожденными пороками развития у плода необходимо проводить в перинатальных центрах, где есть реанимационная служба и специалисты, которые могут оказать высококвалифицированную помощь сразу после рождения ребенка [9].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хирургические болезни у детей. Под ред. Ю. Ф. Исакова. М: Медицина. 2002.
2. Шабалов Н.П. Неонатология. Т. 1, 2. М: МЕДпресс-информ. 2004.
3. Профилактическая педиатрия: Руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова. М.: Союз педиатров России, 2012: 692.
4. Manual of neonatal care. 6th edn. J. P. Cloherty, E. C. Eichenwald (eds.). ARStark. 2008.
5. Handbook of neonatal intensive care. 6th edn. G. B. Merenstein, S. L. Gardner (eds.). 2006.
6. Pediatric Surgery. Diagnosis and management. P. Puri, M. E. Hollwarth (eds.). Berlin, Heidelberg: Springer. 2009.
7. Parikh D. H., Crabbe D. C. G., Auldist A. W., Rothenberg S. S. Pediatric thoracic surgery. Berlin, Heidelberg: Springer. 2009.
8. Zachariou Z. Pediatric surgery digest. Berlin, Heidelberg: Springer. 2009.
9. F. Macagno, A. Tenore G. Ch. Training of Doctors and Nurses in Perinatology. In: Neonatology. A practical approach to neonatal diseases. Ed. G. Buonocore, R. Bracci, M. Weindling. Springer-Verlag Italia 2012.

**ВАШИМ ПАЦИЕНТАМ С 4 ДО 17 ЛЕТ С ЮВЕНИЛЬНЫМ
ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ ДОСТИЧЬ ВЫРАЖЕННОГО
И ДЛИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ НАД ЗАБОЛЕВАНИЕМ**

Я буду кататься

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.
Регистрационный номер: ПС-010422
Международное непатентованное название: адальгумат
Лекарственная форма: раствор для подкожного введения
Состав: в 0,8 мл раствора содержится активное вещество: адальгумат

[illegible]

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Сердечный и легочный астматический респираторный артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или гидроксихлорохином (препараты));
- Астматический полиартрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными препаратами);
- Астматический анкилозирующий спондилит;
- Болезнь Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) при неадекватности ответа на традиционную терапию или при неэффективности инфlixимума;
- Хроническая болезнь почек (среднетяжелой и тяжелой степени), когда показана системная терапия или фототерапия;
- Любая другая терапия не является оптимальной;
- Ювенильный псориатический артрит у пациентов в возрасте от 10 до 17 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к какому-либо из компонентов, в том числе к йоду;
- беременность;
- период кормления грудью;
- детский возраст до 18 лет, кроме пациентов от 4 до 17 лет с кожным аллергическим артритом;
- инфекционные заболевания, в том числе туберкулез;
- совместный прием с препаратами анальгезии и аспирин.

- Репродуцирующие инфекции в анамнезе.
- Носительство вируса гепатита В.
- Злокачественные новообразования, в том числе в анамнезе.
- Сердечная недостаточность.
- Длительно текущие заболевания нервной системы, в том числе в анамнезе.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
 Поддержку. Рекомендуемая доза препарата Умимур® у взрослых с ревматоидным артритом (РА), псориазическим артритом (ПсА) и анкилозирующим спондилитом (АС) составляет 40 мг подкожно один раз в две недели. При назначении препарата Умимур® пациентам с гемофилией, гемофилией с тромбоцитопенией, нестероидными противовоспалительными препаратами (в т. ч. салицилатами), антиагрегантами (кардиальными и некардиальными), метотрексатом и другими биологическими противовоспалительными препаратами может быть продлено.
 У некоторых больных, не получающих интерферекс, может быть достигнут дополнительный эффект при увеличении частоты применения препарата Умимур® по 40 мг один раз в неделю.

[illegible]

Начальная доза для взрослых пациентов составляет 80 мг.

Идиопатический идиопатический артрит

Дозы препарата Хумигро® в мультитаблетках (мт) исходя из роста и веса пациента детского возраста, страдающего хроническими идиопатическими заболеваниями, классифицируемые по тяжести, зависят от массы тела пациента и возраста. Дозы препарата Хумигро® в мультитаблетках (мт) исходя из роста и веса пациента детского возраста, страдающего хроническими идиопатическими заболеваниями, классифицируемые по тяжести, зависят от массы тела пациента и возраста. Дозы препарата Хумигро® в мультитаблетках (мт) исходя из роста и веса пациента детского возраста, страдающего хроническими идиопатическими заболеваниями, классифицируемые по тяжести, зависят от массы тела пациента и возраста.

[illegible]

*Матрица была построена с использованием программы GSTAT 40 wt (v. 8 wt)

Клинический эффект обычно достигается в течение 12 недель лечения. Различия в приверженности терапии может быть принято в случае, если пациент не получает эффекта от лечения в течение этого периода.

Способ применения препарата Хумир®
Лечение препаратом Хумир® проводится под контролем врача. Если врач считает это возможным, то после соответствующего обучения техника подкожных инъекций должна научиться самостоятельно вводить себе препарат.
Препарат Хумир® следует подкожно вводить в область бедра или живота. Распор следует осмотреть перед введением на предмет наличия посторонних частей и изменения цвета. Адаптируем не следует смешивать в одной шприце или флаконе с любыми другими лекарственными препаратами. Остатки раствора и использованные материалы следует утилизировать.

[illegible]

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

У больных ревматоидным артритом, получающих метотрексат, нет необходимости в коррекции дозы аллуримеда или метотрексата. В клинических исследованиях не отмечено признаков взаимодействия аллуримеда с другими базисными средствами (сульфасалазином, гидроксихлорохином, пенициллином и пероральными контрацептивами), глюкокортикоидами, салicyлатами, нестероидными противовоспалительными препаратами и анальгетиками.

[illegible][illegible]

4. Одну инициальную кату с соединением Леора, с полипропиленовым защитным кожухом и полипропиленовым защитным чехлом в бигсторе
5. Две сапфиты, пропитанные 70% изопропиловым спиртом, в ламинированной полиэтиленовой бумажке.
Один набор вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.
При необходимости возможна замена сапфитов 1 набором для планового анализа и инструкцией по применению

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ
При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать.
Хранить в местах, недоступных для детей.

Более подробная информация приведена в инструкции по препарату.

Для получения полной информации о назначении, формах, показаниях, в Московское представительство Abbott Laboratories: 141-040, Московская область, г. Химки, ул. Ленинградская, владение 39, стр. 5. Контакт Бизнес-Центр, тел.: (495) 258 42 70, факс: (495) 258 42 71.

R-RU-ABB-HUM 87 (07/2012)

ХУМИРА®
адалимумаб



Abbott
A Promise for Life

А.А. Баранов^{1, 3}, О.А. Клочкова¹, А.Л. Куренков¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3, 4}, С.С. Никитин²,
А.Р. Артеменко³, А.М. Мамедъяров¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

⁴ Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Роль пластичности головного мозга в функциональной адаптации организма при детском церебральном параличе с поражением рук

Контактная информация:

Клочкова Ольга Андреевна, врач педиатр отделения восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-01-69

Статья поступила: 24.06.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

24

Детский церебральный паралич (ДЦП) является основной неврологической причиной детской инвалидности во всем мире. Грамотный выбор сроков и методов реабилитации позволяет социально адаптировать детей с данной патологией и улучшить прогноз их двигательного и психического развития. В статье представлены современные данные о нейрональной пластичности, резервных возможностях развивающегося головного мозга, патофизиологических аспектах восстановления и компенсации поврежденных структур центральной нервной системы. Акцент сделан на рассмотрении механизмов нейропластичности с точки зрения их клинического значения и роли в формировании патологических и компенсаторных паттернов движения и восприятия при ДЦП. Подробно разбираются варианты восстановления двигательных и чувствительных функций в верхних конечностях у детей с ДЦП в зависимости от сроков и топикки повреждения головного мозга. На основании представленных данных о резервных возможностях детской нервной системы обсуждаются подходы к патогенетически обоснованному выбору методов и сроков реабилитации с акцентом на восстановление функции верхних конечностей как одного из наиболее сложных, но перспективных аспектов в лечении ДЦП.

Ключевые слова: нейропластичность, детский церебральный паралич, спастический гемипарез, реабилитация, транскраниальная магнитная стимуляция, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 24–32)

A.A. Baranov^{1, 3}, O.A. Klochkova¹, A.L. Kurenkov¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 3, 4}, S.S. Nikitin², A.R. Artemenko³,
A.M. Mamedyarov¹

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

² RAMS research institute of general pathology and pathophysiology, Moscow, Russian Federation

³ The First Sechenov Moscow State Medical University, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The role of brain plasticity in the functional adaptation of body at cerebral infantile paralysis with the affection of hands

Cerebral infantile paralysis (CIP) is the main neurologic reason of children's disability all over the world. A competent choice of time and methods of rehabilitation allows social adaptation of children with this pathology and improves their motor and mental development prognosis. The article gives modern data on the neuronal plasticity, spare capacities of the developing brain, pathophysiological aspects of restoration and compensation of damaged structures of central nervous system. The emphasis is put on the consideration of neuroplasticity mechanisms from the point of view of their clinical relevance and role in the formation of pathological and compensatory patterns of movement and perception at CIP. Variants of restoration of motor and sensory functions in upper extremities of children with CIP based on the time and topics of brain damage are analyzed in detail. Approaches to pathogenetically grounded choice of methods and time of rehabilitation are discussed on the basis of the given data on spare capabilities of children's nervous system with the emphasis on restoration of upper extremities' function as one of the most complicated, although prospective, aspects of CIP treatment.

Key words: neuroplasticity, cerebral infantile paralysis, spastic hemiparesis, rehabilitation, transcranial magnetic stimulation, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 24–32)

Термин «пластичность головного мозга» был предложен около ста лет назад для описания структурных и функциональных изменений нейрональных сетей головного мозга в процессе физиологического развития, обучения и в ответ на повреждение. Donald Hebb в фундаментальной работе «The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory» («Организация поведения: нейрофизиологическая теория») доказал, что синапсы коры головного мозга перестраиваются в ответ на предъявление стимула. Так, крысы, обитавшие в доме ученого, по его собственным наблюдениям, были намного «опытнее и хитрее» своих лабораторных собратьев [1].

Выделяют два уровня пластичности: макро- и микроуровень. Макроуровень связан с изменением нейрональной структуры мозга, обеспечивающей внутри- и межполушарное сообщение. На микроуровне происходят молекулярные изменения в самих нейронах и синапсах. К базовым механизмам, определяющим пластичность мозга, относят нейрогенез, апоптоз и синаптическую пластичность, которая зависит от активности работы синапса. Повторная стимуляция синапса может привести к долговременной потенциации (от англ. long-term potentiation) — усилению синаптической передачи, сохраняющейся на протяжении длительного времени после воздействия, и долговременной депрессии (от англ. long-term depression) [2–6]. Эти изменения дополняются структурной реорганизацией дендритов. Механизмы синаптической пластичности тесно связаны с функционированием разных нейротрансмиттерных систем: глутаматергической передачи (NMDA, AMPA рецепторов), GABA-рецепторов, моноаминергических систем (допамин, норадреналин, серотонин) [7–9].

Первые работы по изучению пластичности головного мозга проводились на животных. По мере развития современных методов нейровизуализации — диффузно-взвешенной и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), воксельной МРТ-морфометрии, позитронно-эмиссионной томографии и функциональной диагностики (транскраниальной магнитной стимуляции (TMS), магнитной энцефалографии) — появились возможности наблюдения за структурными изменениями и функциональными процессами в головном мозге человека [10–12] (табл.).

Считается, что нейрональная пластичность лежит в основе клеточных механизмов памяти и обучения,

обеспечивающих живой организм возможностью адаптироваться к изменяющимся условиям внешней среды. Эти же механизмы пластичности помогают организму функционировать в условиях повреждения центральной нервной системы (ЦНС), позволяя оптимально использовать сохранившиеся возможности головного мозга [12, 13].

При детском церебральном параличе (ДЦП) с поражением верхних конечностей, особенно в ситуациях, когда затронута оказывается одна рука, и нарушения носят преимущественно моторный характер, а интеллект изменен минимально, встает вопрос об оптимальных сроках, тактике и характере реабилитационных мероприятий, позволяющих достичь максимальной и адекватной адаптации ребенка. При условии повреждения на фоне активно развивающегося головного мозга только изучение и понимание механизмов пластичности ЦНС является основой грамотного планирования лечебных и реабилитационных мероприятий, а также прогнозирования их эффективности.

ПЛАСТИЧНОСТЬ РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ МОЗГА

Одним из первых описаний пластичности развивающегося головного мозга были работы T.N. Wiesel и D.H. Hubel, удостоенные Нобелевской премии по нейрофизиологии зрения. Авторы заложили основы понимания организации и развития нейронных путей, ответственных за зрительное распознавание объектов [14]. В эксперименте на новорожденных котят было показано, что в норме в первичной зрительной коре равноценно представлены глазодоминантные колонки обоих глаз, но эта нейрональная организация формируется не к моменту рождения, а позже — в течение первых недель жизни. Если же новорожденному котенку зашивали веко, лишив один глаз зрительной стимуляции, корковое представительство функционирующего глаза через некоторое время расширялось, занимая области, в норме принадлежащие невидящему глазу. Эксперименты позволили выявить два основополагающих принципа, позже нашедших подтверждение и для других систем животных и человека:

- развитие ЦНС не предопределено полностью и зависит от воздействия внешних факторов;
- формирование и развитие нейрональных связей зависит от их функциональной активности.

Таблица. Методы нейровизуализации и функциональной диагностики, используемые для изучения структуры и функции головного мозга человека [11]

Метод	Уровень	Предмет визуализации
Магнитно-резонансная томография (МРТ)	Анатомические структуры головного мозга	Размеры определенных областей коры, подкорковых структур (воксельная МРТ-морфометрия)
Диффузно-взвешенная МРТ	Колебания молекул воды	Объем серого и белого вещества головного мозга (степень миелинизации, размеры нервных волокон)
Функциональная МРТ	Степень насыщения крови кислородом	Регионарные изменения насыщения крови кислородом вследствие колебания активности синапсов
Позитронно-эмиссионная томография	Молекулярный уровень, радиоактивные лиганды	Связывание лигандов с рецепторами, участвующими в нейротрансмиссии
Транскраниальная магнитная стимуляция	Проведение импульса по кортикоспинальным трактам	Области коры головного мозга, отвечающие за активацию определенных скелетных мышц (картирование коры)
Магнитная энцефалография	Магнитное поле, создаваемое активными нейронами коры головного мозга	Картирование активности корковых нейронов с высоким пространственным разрешением

Таким образом, чем чаще активируются нейроны и синапсы, тем сильнее их взаимодействие, и наоборот. Многочисленные нервные клетки и их связи, присутствующие на ранних этапах развития, в дальнейшем утрачиваются, оставшись «без работы». Однако, часть из этих «избыточных» нейронов и их проводящих путей может сохраниться при повреждении определенных участков головного мозга или периферическом нарушении проведения сенсорной информации. В отсутствие конкуренции от поврежденных нейронов в норме утрачиваемые структуры могут продолжить функционировать и таким образом поддерживать свое существование.

Примером перекрестной пластичности служит связь между корковыми представительствами зрительного и слухового анализаторов при их повреждении в раннем детском возрасте. Так, при врожденной слепоте в ответ на звуковое (и особенно речевое) воздействие активируются зоны зрительной коры головного мозга, и слепые люди лучше зрячих локализируют источник звука [15, 16]. Зрительное восприятие письменной речи активирует разные участки коры головного мозга у глухих и слышащих людей [17].

ПЛАСТИЧНОСТЬ СОМАТОСЕНСОРНОЙ СИСТЕМЫ

При изучении пластичности кортикальных синапсов широко используется картирование представительства разных сенсорных и моторных систем в первичной сенсорной и моторной коре [3]. В экспериментах на обезьянах было показано, что регулярная сенсорная стимуляция выбранных пальцев конечностей приводила к расширению их корковых представительства уже через 3 нед ежедневных 5–20-минутных занятий. При этом корковое представительство неиспользуемых пальцев уменьшалось [18]. Аналогичный феномен «рабочей пластичности» был описан у слепых, читающих по методу Брайля [19]. Показано, что регулярная двигательная активация соответствующих мышц кисти оказывает модулирующее воздействие на корковые двигательные центры. ТМС-картирование первой межкостной мышцы и мышцы, отводящей мизинец, проведенное у слепых — профессиональных чтецов и пользующихся системой Брайля эпизодически (группа контроля), выявило сходные пороговые значения регистрации вызванного моторного ответа (ВМО) для обоих полушарий. В контроле моторная проекционная область указанных мышц справа и слева достоверно не различались. Однако, при ежедневном профессиональном чтении по 5–10 ч площадь коркового представительства первой межкостной мышцы для «читающей» руки была значительно больше, чем для «нечитающей» в контроле. Соответственно, у профессиональных чтецов корковое представительство мышцы, отводящей мизинец «читающей» руки, было меньше по сравнению с «нечитающей» рукой и контролем. Эти данные подтверждают мнение об увеличении коркового представительства для «читающего» пальца у профессиональных чтецов, причем увеличение происходит за счет корковых проекционных зон других пальцев [19]. В это же время перерыв в чтении слепым методом всего на два дня приводит к тому, что корковое представительство первой межкостной мышцы у профессиональных чтецов начинает уменьшаться [20]. Динамичность корковой пластичности проявлялась также и тем, что «карты» первичной сенсорной коры у слепых людей менялись в зависимо-

сти от частоты использования пальца и продолжительности чтения [21]. Аналогичные результаты получены при оценке влияния наложения иммобилизирующих гипсовых повязок. Оказалось, что даже кратковременная иммобилизация отдельных мышц конечностей приводит к уменьшению области их коркового представительства [22]. В пятидневном эксперименте было показано, что интенсивная тренировка пальцев на пианино у здоровых обследуемых приводит к увеличению размера двигательного представительства мышц кисти [20]. Исследование кортикомоторных проекций мышц кисти у профессиональных бадминтонистов в сравнении с любителями выявило увеличение амплитуды ВМО и смещение двигательной проекционной области мышц кисти для «играющей» руки у всех профессионалов; у части бадминтонистов обнаружено также снижение порога появления ВМО. В группе любителей все исследованные параметры (пороги ВМО, амплитуда ВМО, площадь и локализация карты ВМО) находились в пределах средних нормативных значений [23]. Приведенные наблюдения лишней раз подчеркивают быстроту формирования и лабильность пластических изменений в коре головного мозга под влиянием внешних условий.

Изучение нейрофизиологических последствий ампутаций конечностей также показало, что отсутствие сенсорной афферентации ведет к изменениям кортикальных ТМС-карт [24]. Ампутация конечности вызывает выраженные изменения в корковой проекционной области как контралатерального, так и ипсилатерального полушария [25]. При обследовании пациентов, перенесших ампутацию руки ниже локтя, выявлено увеличение площади коркового представительства проксимальных мышц (дельтовидной и трехглавой мышцы плеча) по сравнению с симметричными мышцами интактной конечности [26]. У потерявших руку людей число точек на скальпе, с которых регистрируются ВМО с дельтовидной мышцы и трехглавой мышцы плеча, и соответствующая площадь соматотопической представленности достоверно увеличены по сравнению с нормой. Порог активации проксимальных мышц на стороне ампутации был ниже, а амплитуды ВМО — выше, чем на контралатеральной интактной стороне [27]. При высоких ампутациях эти области замещались корковым представительством лица. В ряде случаев неприятные ощущения в «фантомной» руке удавалось устранить прикосновением к верхней части ампутированной конечности или лицу, что говорило о частично сохранившейся схеме перцепции тела, получающей ошибочную афферентацию от других частей тела [28]. Полученные данные отражают процесс функциональной перестройки моторной коры с повышением возбудимости соответствующих двигательных зон проксимальных мышц и их распространение на корковую территорию мышц ампутированной части конечности [29].

При обсуждении перинатальных повреждений соматосенсорной системы следует отметить, что восходящие таламокортикальные пути к началу третьего триместра беременности еще не достигают коры головного мозга и, следовательно, могут реагировать на повреждения головного мозга плода, формируя «обходные» (вокруг областей повреждения перивентрикулярного белого вещества) пути к коре постцентральной извилины. Таким образом, соматосенсорная функция может сохраняться даже в условиях обширных перивентрикулярных повреж-

дений. Однако, при повреждении коры постцентральной извилины признаков реорганизации не наблюдается, что ведет к выраженным нарушениям соматосенсорной функции у данных пациентов [30].

ПЛАСТИЧНОСТЬ МОТОРНОЙ СИСТЕМЫ

Пластичность, обусловленная частотой и активностью тренировок навыка, описана и для моторной коры головного мозга. Демонстративны данные, полученные на профессиональных спортсменах, активнее использующих одну руку (теннисистах, бадминтонистах), у которых площадь моторного коркового представительства активной руки значимо превышает площадь области, отвечающей за вторую руку. Аналогичные данные были получены при обследовании профессиональных музыкантов-струнников. При этом была установлена зависимость между площадью коркового представительства и возрастом начала регулярных занятий [31].

Использование режима диффузно-взвешенных изображений при МРТ позволило выявить повышенную миелинизацию кортикоспинального тракта в области внутренней капсулы у профессиональных пианистов по сравнению с немусыкантами [32]. Среди пианистов степень миелинизации кортикоспинального тракта коррелировала с продолжительностью и интенсивностью тренировок, проведенных до 11-летнего возраста. Это предполагает, что интенсивность тренировок в детском возрасте (в период активной миелинизации кортикоспинального тракта) может влиять на организацию и функционирование проводящих путей. Однако, нельзя исключить и исходную генетическую предрасположенность (хорошая миелинизация быстропроводящих волокон), позволяющую обследуемым музыкантам добиться профессиональных успехов.

Кортикоспинальные тракты у нормально развивающегося нерожденного ребенка достигают спинного мозга уже в начале третьего триместра беременности, исходно включая в себя билатеральные проекционные пути от каждого полушария. В ходе дальнейшего развития ипсилатеральные пути постепенно утрачиваются; сохраняются лишь контралатеральные. При одностороннем повреждении кортикоспинального тракта у новорожденного с гемипаретической формой ДЦП дополнительные («избыточные» при рождении) ипсилатеральные проводящие пути сохраняются и служат для связи неповрежденной ипсилатеральной моторной коры с пострадавшей конечностью. Это позволяет здоровому полушарию взять на себя контроль за паретичной конечностью. Очевидно, что этот механизм реорганизации эффективнее работает в пре- и перинатальном периоде [30, 33–36].

Для понимания патофизиологических и компенсаторных моторных механизмов ДЦП был проведен анализ функционального состояния ипсилатерального кортикоспинального пути. Для большей наглядности из общей группы больных ДЦП были выбраны пациенты с гемипаретической формой [33, 37–39].

Ипси-ВМО у детей с гемипаретической формой ДЦП регистрировали с мышц паретичных верхних конечностей при ТМС непораженного полушария. Одновременно в непораженной руке регистрировали и контралатеральный ВМО. Следует обратить внимание на следующий факт: если регистрируется ипсилатеральный ответ в пораженной конечности, то в той же руке классический ВМО при

активации контралатерального пораженного полушария, как правило, зарегистрировать не удастся. И наоборот, если у пациента с гемипарезом не регистрируется ипсилатеральный ответ, то, как правило, при ТМС пораженного полушария можно получить контралатеральный ВМО в паретичной руке [37, 38].

Попытка разграничить пациентов с гемипаретической формой ДЦП по параметрам ипси-ВМО, регистрируемым с первой межкостной мышцы [38], позволила выделить следующие три группы:

- в первой группе при ТМС непораженного полушария регистрировались нормальный контралатеральный ВМО в здоровой руке и ипси-ВМО обычной конфигурации в паретичной конечности с одинаковой латентностью по сравнению с контралатеральным ВМО. При ТМС пораженного полушария ВМО зарегистрировать не удавалось. Клинически в этой группе выявлен тяжелый гемипарез, затруднение движений пальцами, снижение силы более чем на 70% по сравнению со здоровой стороной, а также выраженные зеркальные движения в интактных конечностях при попытке произвольных движений на паретичной стороне;
- вторая группа также характеризовалась наличием двусторонних ответов. Однако, латентность ипсилатерального ВМО в паретичной конечности была резко увеличена (до 57–67 мс), амплитуда снижена (до 200 мкВ), длительность самого ответа увеличена, а форма — изменена (полифазия). При ТМС пораженного полушария или регистрировались контралатеральные полифазные ВМО со значительно увеличенной латентностью (до 60 мс), или ответы не были получены. Характерно, что порог регистрации ВМО был повышен до 60% при ТМС как пораженного, так и непораженного полушария мозга. Клинически у этих больных также отмечались тяжелый гемипарез, нарушения мелкой моторики и снижение мышечной силы до 30% по сравнению со здоровой стороной. Зеркальные движения не выявлялись, но на стороне гемипареза отмечались выраженные синергические содружественные движения;
- в третьей группе больных с гемипаретической формой ДЦП ипсилатеральные ответы не регистрировались. При ТМС пораженного и непораженного полушария регистрировались только контралатеральные ответы с нормальной латентностью. Однако, при ТМС пораженного полушария ВМО с нормальной латентностью имели очень низкую амплитуду (< 200 мкВ) и увеличенную длительность, а также были полифазными. Порог регистрации ВМО при ТМС пораженной гемисферы был значительно выше. У этих пациентов отмечался легкий гемипарез с незначительным повышением мышечного тонуса, неловкостью при выполнении двигательных проб и снижением силы менее чем на 50% по сравнению со здоровой стороной. Ни зеркальных движений, ни синергической активности не выявлялось.

Столь подробные клинко-нейрофизиологические сопоставления с акцентом на анализ ипси-ВМО необходимы для понимания различий в патофизиологических механизмах формирования двигательного дефекта в каждом конкретном случае даже при одинаковых формах ДЦП [40].

При обследовании детей с гемипаретической формой ДЦП в другом исследовании показано, что пациентов с наличием ипси-ВМО при ТМС непораженного полушария отличал значительно более низкий уровень развития моторных функций по сравнению с больными, у которых ипсилатеральный ответ получить не удалось, причем для оценки функции дистальных и проксимальных отделов руки применяли раздельный анализ проб: ВМО регистрировали и с мышц кисти (с отводящей большой палец), и с мышц плеча (с двуглавой мышцы плеча) [37].

Возможность активации ипсилатеральных кортико-спинальных проекций при ТМС непораженного полушария мозга при отсутствии контралатерального ВМО с пораженной гемисферы может носить компенсаторный характер. Следует подчеркнуть, что способность компенсировать двигательный дефект, даже когда параметры ипси-ВМО — латентность, амплитуда, длительность и форма — аналогичны таковым контралатерального ВМО непораженного полушария, невелика, поскольку все пациенты с наличием ипсилатерального ВМО, как правило, имеют тяжелый гемипарез. Это может быть связано с тем, что анатомическая состоятельность проводящих путей, реализующих ипсилатеральный ответ, не соответствует физиологическим потребностям. Наличие четкого ипсилатерального ответа почти всегда сочетается с формированием неврологической плюс-симптоматики в виде зеркальных движений в непораженной конечности и/или синергических содружественных движений на стороне гемипареза [41].

Анализ параметров ипсилатерального ответа при рассматриваемой патологии позволяет не только под новым углом взглянуть на патофизиологию ДЦП, но также трактовать факт его регистрации в качестве критерия неблагоприятного прогноза компенсации двигательных нарушений.

ОБУЧЕНИЕ МОТОРНЫМ НАВЫКАМ

Вышеописанные пластические изменения нейрональных структур обусловлены воздействием сенсорных и моторных стимулов и направлены на оптимальное приспособление организма к изменяющимся условиям окружающей среды. Повторное предъявление сходных стимулов приводит к закреплению определенных синаптических путей, то есть к обучению. Процесс обучения моторному навыку можно подразделить на два этапа. На первом этапе происходит освоение и совершенствование нового действия; на втором — регулярное повторение действия ведет к улучшению и автоматизации его воспроизведения [42, 43].

Результаты исследований с применением фМРТ показали, что на обоих этапах обучения новому движению синаптическая активность наблюдается в одних и тех же областях головного мозга [44]. Это опровергло предшествующие теории о перемещении активности в другие отделы коры головного мозга по мере автоматизации нового движения. С другой стороны, автоматизация освоенного движения ведет к уменьшению числа активируемых нейронов.

Была предложена упрощенная нейрофизиологическая модель, согласно которой существуют две категории моторного обучения [43]. В первом случае речь идет об освоении новой двигательной программы, в которую вовлекаются обширные сети нейронов сенсорной

и моторной коры лобных и теменных отделов полушарий, а также базальные ганглии и мозжечок. Вначале обучения активно работают все задействованные структуры, в дальнейшем активность мозжечка несколько снижается, а у кортикобазальных структур сохраняется. Во втором случае речь идет об адаптации уже существующих моторных навыков к новым условиям окружающей среды или новым двигательным задачам. В этой ситуации длительная активация наблюдается на кортикоцереbellлярном уровне, тогда как активность базальных ганглиев угасает по мере обучения.

Помимо изменений синаптической активности при тренировке моторных навыков происходят и структурные изменения серого вещества головного мозга. При комплексной воксельной МРТ-морфометрии у здоровых взрослых добровольцев до и после регулярных трехмесячных тренировок с жонглированием тремя мячиками выявлено увеличение объемов серого вещества участков височной и теменной долей, коррелировавшее со степенью освоения нового навыка и отражавшее рост связей между задействованными нейронами [45]. Области серого вещества, претерпевшие изменения в ходе обучения, напрямую не участвовали в моторной координации и планировании, но играли важную роль в восприятии и интеграции зрительной и соматосенсорной информации, лежащей в основе последующего программирования действия.

ПЛАСТИЧНОСТЬ РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ МОЗГА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ

Пластичность, проявляющаяся в ходе развития и обучения, служит основным фактором, определяющим успешность реабилитации после повреждения мозга [46]. Более 10 лет назад в экспериментах на обезьянах было показано, что восстановление моторных функций после повреждения коры головного мозга зависит от степени восстановления и распространения уцелевших корковых представительств [47, 48]. В клинических исследованиях на взрослых пациентах, перенесших инсульт, также была выявлена существенная реорганизация нейрональных связей в коре головного мозга после повреждения [49]. Изменения в ближайшем периоде после инсульта могли иметь множество причин, помимо воздействия реабилитационных мероприятий. Однако, и в отдаленном периоде после инсульта на фоне физических методов реабилитации со стимуляцией пораженных конечностей были достигнуты функциональные улучшения, сопровождавшиеся изменениями активности головного мозга (по данным фМРТ) [50].

Повреждение сенсорных и двигательных систем головного мозга на этапе его развития часто приводит к различным двигательным нарушениям, сопоставимым по клиническим проявлениям с последствиями инсультов во взрослом возрасте. Когда при реабилитации удается достичь лучших результатов — при повреждениях развивающегося мозга или при сходных повреждениях уже сформировавшегося мозга? Этот вопрос не решен по сей день. Результаты имеющихся исследований противоречивы [51].

Во время развития головного мозга группы корковых нейронов «конкурируют» друг с другом за синаптическое пространство. В отсутствие клетки-конкурента (в результате повреждения или аномалии развития

мозга) сохраняются нейроны, в норме элиминирующиеся в ходе становления корковых функций. Именно эти нейроны и проводящие пути могут взять на себя часть функций поврежденных систем. Исследования с применением фМРТ и ТМС у детей с гемипаретической формой ДЦП показали, что связи корковых нейронов и кортикоспинальные тракты от моторной коры к мышцам рук формируются в этом случае иначе, чем у здоровых детей [30, 33–36, 52].

При небольших повреждениях первичной сенсомоторной коры при ДЦП вторичные моторные зоны, как правило, компенсируют нарушенную двигательную функцию. Эти зоны также включают в себя нейроны, передающие импульсы к спинному мозгу по кортикоспинальному тракту. При обширных повреждениях, затрагивающих и вторичную моторную кору, контроль за функцией руки переходит к неповрежденному полушарию — ипсилатеральному — паретичной конечности. В этом случае регуляция движений происходит за счет сохранения онтогенетически «резервных» ипсилатеральных путей от первичной коры к мышцам руки.

К сожалению, подобные механизмы пластичности имеют и недостатки, проявляющиеся, в первую очередь, при бимануальной деятельности. У детей с гемипаретической формой ДЦП отчетливо прослеживается связь между функциональной сохранностью ипсилатеральных кортикоспинальных трактов и наличием «зеркальных» движений рук (патологических синкинезий).

Попытка оценки механизмов нейропластичности была проведена у больных с ДЦП в форме спастической диплегии с помощью ТМС-картирования мышц верхних (двуглавая плеча и отводящая большой палец кисти) и нижних (передняя большеберцовая) конечностей [53]. У всех пациентов в исследовании Y. Maegaki и соавт. в анамнезе были недоношенность, классическая для болезни Литтла клиническая картина с преимущественным поражением ног и негрубым вовлечением рук; при нейровизуализационных исследованиях (КТ или МРТ) выявлялись признаки двусторонней перивентрикулярной лейкомаляции. Легче всего возбуждаемые моторные зоны коры при тестировании мышц верхних конечностей практически не отличались от нормы. В противоположность этому проекционная двигательная область передней большеберцовой мышцы была значительно более латерализована, и при ее стимуляции помимо контралатеральных часто регистрировались ипсилатеральные ответы. Реже ипсилатеральные ответы регистрировались в мышце, отводящей большой палец кисти. У больных с гиперкинетической формой заболевания не было смещения проекционной двигательной области ни для одной из исследованных мышц, в то время как ипсилатеральные ответы регистрировались достаточно часто [53]. Следовательно, недоношенность и, как ее следствие, возможность раннего поражения мозга являются одним из основополагающих факторов реорганизации корковой двигательной области у больных ДЦП, даже без признаков патологии собственно коры головного мозга по данным нейровизуализации.

У детей с врожденными гемипарезами пластические изменения выявляются не только в пораженном полушарии. При пренатальном поражении мозга в ответ на ТМС непораженного полушария регистрируются ВМО с одинаковой латентностью с ипсилатеральных и кон-

тралатеральных мышц рук (двуглавых мышца плеча). Двигательная проекционная зона для получения контралатеральных и ипсилатеральных ответов совпадает. У детей с гемипарезами вследствие поражения мозга после рождения двигательные корковые проекции для получения контралатерального и ипсилатерального ответов совпадают не полностью. Наличие ипсилатерального ВМО у детей с врожденными гемипарезами отмечено даже при поражениях мозга, классифицируемых как негрубые или средней тяжести, в то время как у детей с поздними (постнатальными) гемипарезами наличие ипсилатерального ВМО чаще сочетается с грубыми нарушениями моторики [37, 54]. Показано также отсутствие участия ипсилатеральных структур кортикоспинального тракта в реализации движений в случаях, когда поражение произошло уже после созревания мозга [55].

В исследовании на небольшом числе пациентов с гемипаретической формой ДЦП было показано, что применение инъекций ботулинического токсина типа А в лечении спастичности мышц верхней конечности приводит к пластической реорганизации в моторной коре как в пораженном, так и непораженном полушариях, что проявлялось в смещении зоны для получения оптимального ответа при ТМС [56].

Пластическая реорганизация мозга прослеживается и после гемисферэктомии: двигательные функции конечности, контралатеральной удаленному полушарию, постепенно улучшаются, особенно если хирургическое лечение проведено в раннем возрасте [26, 55]. При ТМС сохранного полушария вызываются билатеральные ВМО как с дельтовидной, так и с двуглавой мышцы плеча. Авторы обращают внимание на то, что при стимуляции интактного полушария ипсилатеральные ответы регистрируются при смещении стимулирующей катушки в переднем или латеральном направлении по отношению к точке активации контралатеральной — непораженной — стороны. В более поздних работах также указывается, что наличие ипсилатерального ответа является признаком реорганизации двигательной коры при повреждении мозга в раннем возрасте, но вместе с тем корреляция между выраженностью клинических симптомов и параметрами ипси-ВМО отсутствует [57]. При проведении гемисферэктомии в возрасте от 8 до 27 лет установлено достоверное повышение возбудимости двигательной коры непораженного полушария по параметрам как контралатерального, так и ипси-ВМО [58].

Сохранение резидуального моторного дефицита и малая эффективность реабилитационных мероприятий у больных ДЦП могут быть связаны не только с дефектом двигательной системы, но и с различиями в организации сенсорных и моторных зон коры головного мозга [59]. На примере гемипаретической формы ДЦП показано нарушение сенсомоторной интеграции на кортикальном уровне. Результаты ТМС указывают на то, что иннервация мышц пораженной конечности осуществляется или посредством ипсилатеральных кортикоспинальных проекций от непораженного полушария, или билатеральными проекциями от пораженного и непораженного полушарий. Однако, даже во втором случае порог регистрации ВМО при ТМС непораженного полушария значительно ниже (55 против 75–80% при ТМС пораженной гемисферы), а амплитуда ипсилатерального ВМО

почти вдвое выше (3,5–4,1 против 2,0–2,5 мВ контралатерального ВМО при ТМС пораженной гемисферы). У этих же больных, согласно данным функциональной МРТ, при пассивных движениях пораженной руки происходит активация контралатеральной гемисферы. Следовательно, у больных с гемипаретической формой ДЦП мышцы пораженной конечности имеют в значительной части быстропроводящие кортикоспинальные проекции от интактного ипсилатерального полушария мозга, а преобладающие афферентные проекции от пораженной руки направлены в контралатеральную пораженную гемисферу. В результате имеет место межполушарная диссоциация между афферентным кинестетическим входом и эфферентным кортикомоторным выходом [59]. Сходные результаты были получены и другими исследователями [60, 61].

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Понимание того, что пластичность нейрональных связей зависит в первую очередь от функциональной активности нейронов, оказало несомненное влияние на формирование подходов к реабилитации пациентов с повреждением нервной системы [46, 62]. С позиций теории нейропластичности, реабилитация представляет собой повторное выполнение определенных заданий, целью которых является закрепление стереотипа одного движения и ингибирование другого.

При гемипаретической форме ДЦП ребенок меньше использует паретичную руку, и, согласно законам нейропластичности, неиспользуемые нейронные взаимосвязи и проводящие пути постепенно утрачиваются. Следовательно, стимулируя ребенка к использованию паретичной руки, можно предотвратить угасание и замещение сохранившихся межнейронных связей.

Понимание описанных механизмов и стремление к поддержанию и усилению синаптических связей лежит в основе различных вариантов двигательной терапии с ограничением функции здоровой конечности (Constraint-induced movement therapy, CIMT) [63].

В отличие от взрослых пациентов, перенесших инсульт, но ранее владевших паретичной рукой, у детей с гемипарезом активность неповрежденных проводящих путей отсутствует или резко снижена вследствие ограниченного или нестандартного использования конечности. В некоторых случаях это ведет к «нестандартному» формированию нейрональных путей. Но даже в менее тяжелых случаях, когда корковое представительство паретичной руки сохраняется в пораженном полушарии, точно судить о степени сохранности неповрежденных зон коры крайне сложно. В исследованиях по реабилитации детей с гемипарезом было показано, что интенсивные тренировки и использование пораженной конечности ведут к улучшению ее функции [64–66]. Следовательно, основная структура корковых нейрональных сетей, отвечающих за сенсомоторный контроль пораженной руки, существовала, но не активировалась ранее при стандартной реабилитации.

Таким образом, наличие нейропластичности предполагает необходимость стимулировать ребенка с ДЦП к более активному использованию пострадавшей конечности. Однако, остается вопрос о сроках начала реабилитации. Исследования сенсорных и моторных карт коры головного мозга доказали, что механизмы пластичности

функционируют и у взрослых, следовательно, разновидности CIMT и других методов реабилитации эффективны в любом возрасте [67, 68]. Однако, ранняя активация пораженной конечности у ребенка с ДЦП увеличивает шансы правильного формирования «уцелевших» и сохранения «дополнительных» ипсилатеральных паретичной конечности кортикоспинальных проводящих путей, утрачиваемых в ходе развития [30].

Планируя реабилитационные мероприятия, следует помнить, что, как уже было сказано выше, активность головного мозга на разных стадиях обучения и тренировки изменяется, снижаясь по мере автоматизации нового действия. Таким образом, изучение нового действия должно чередоваться с изменением условий его приложения (решением новых задач с использованием уже сформированного двигательного навыка). С клинической точки зрения, это выражается в том, что все осваиваемые на занятиях движения должны быть не только закреплены, но и представлены ребенку с точки зрения их обязательного использования в повседневной деятельности. Пациента следует обучать отдельным моторным навыкам, а также тренировать тот двигательный стереотип поведения, к которому следует стремиться.

Понимание физиологических основ нейропластичности и функциональных резервов развивающегося детского мозга становится отправной точкой в планировании эффективных реабилитационных мероприятий у детей при ДЦП с поражением рук. Современные возможности диагностики не только топики повреждения ЦНС, но функционального резерва верхних конечностей позволяют наиболее эффективно подобрать реабилитационную методику для каждого этапа восстановительного лечения и возраста пациента. Задачей врача в этом случае становится помощь ребенку с ДЦП в оптимальном использовании существующих резервов ЦНС, сохранение, развитие и адаптация имеющихся функциональных возможностей посредством доступных на сегодняшний день технических и педагогических средств реабилитации. Осознание масштабов нейропластичности мозга, особенно в раннем детском возрасте, накладывает новую степень ответственности на участников реабилитационного процесса. Правильный выбор метода нейрореабилитации и его своевременное применение не уступают по своей значимости традиционному в медицине назначению медикаментозного или хирургического лечения. Многие методы реабилитации, традиционно и отчасти интуитивно используемые в восстановительном лечении детей с ДЦП, в наши дни получают научное обоснование с позиций нейрональной пластичности. Однако, научные знания о резервах и возможностях ЦНС дополняются с каждым днем, что требует постоянно пересмотра, переоценки и совершенствования существующих и вновь внедряемых методов реабилитации с учетом современных знаний в области нейрональной пластичности и требований доказательной медицины.

Для того чтобы в максимальном объеме реализовать современные методы нейрореабилитации, необходимо решать проблемы, которые мешают формированию нового, более функционально выгодного двигательного стереотипа. Одной из наиболее значимых проблем при ДЦП, мешающей развитию двигательных функций, является спастичность. Ее значение при двигательных расстройствах у детей с церебральным параличом крайне вели-

ко, поскольку имеющееся повышение мышечного тонуса постепенно приводит к ограничению функциональных возможностей, формированию двигательного дефицита, нарушению овладения навыками передвижения, затруднению самообслуживания, появлению патологических установок, формированию контрактур, подвывихов и вывихов суставов: то есть фактически спастичность при ДЦП может приводить к целому комплексу двигательных нарушений, а в ряде случаев и к обездвиженности пациента [69].

Своевременное снижение спастичности в мышцах верхних конечностей способствует не только профилактике ортопедических осложнений, но и расширению двигательной активности пациента с ДЦП, рациональному подбору последующих лечебных мероприятий, и, в итоге, оптимальному использованию резервов пластичности головного мозга. Достичь прицельного снижения спастичности в мышцах рук позволяет введение ботулинического токсина типа «А». В отличие от системных миорелаксантов, ботулинотерапия обладает избирательным антиспастическим действием и, дополненная традиционными методами реабилитации и ортезирования, позволяет прицельно снизить спастичность в мышцах рук и активно вовлечь паретичную конечность в реабилитационные мероприятия [70, 71].

Помимо спастичности, большое значение в формировании патологического двигательного стереотипа при ДЦП играют нарушения реципрокного торможения (так называемый феномен ко-контракции, когда происходит одновременная активация мышц сгибателей и разгибателей), появление патологических синкинезий (синергий), повышение рефлекторной возбудимости (усиление старт-рефлекса) и, конечно, наличие патологических тонических рефлексов (лабиринтно-тонического, симметричного шейного тонического, асимметричного шейного тонического и др.), действие которых особенно сильно проявляется при перемене положения тела.

Дополнительными препятствиями к освоению новых движений и формированию нормальной функциональной активности, помимо вышеописанных нарушений, могут быть и такие симптомы, как слабость мышц, нарушения координации и селективного моторного контроля, а также выраженный дефицит сенсорных систем (слуховой, зрительной, проприоцептивной и других).

Комплексный подход к ведению ребенка с ДЦП с учетом всех функциональных особенностей позволяет наиболее успешно реализовать самые современные методы нейрореабилитации с позиций нейрональной пластичности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hebb D.O., Martinez J.L., Glickman S.E. The organization of behaviour — a neuropsychological theory. *Contemp Psychol.* 1994; 39: 1018–1020.
2. Calverley R.K., Jones D.G. Contributions of dendritic spines and perforated synapses to synaptic plasticity. *Brain Res Brain Res Rev.* 1990; 15 (3): 215–49.
3. Buonomano D.V., Merzenich M.M. Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci.* 1998; 21: 149–86.
4. Feldman D.E., Nicoll R.A., Malenka R.C. Synaptic plasticity at thalamocortical synapses in developing rat somatosensory cortex: LTP, LTD, and silent synapses. *J Neurobiol.* 1999; 41 (1): 92–101.
5. Luscher C., Nicoll R.A., Malenka R.C. et al. Synaptic plasticity and dynamic modulation of the postsynaptic membrane. *Nat Neurosci.* 2000; 3 (6): 545–50.
6. Malenka R.C. The long-term potential of LTP. *Nat Rev Neurosci.* 2003; 4 (11): 923–6.
7. Myers W.A., Churchill J.D., Muja N., Garraghty P.E. Role of NMDA receptors in adult primate cortical somatosensory plasticity. *J Comp Neurol.* 2000; 418 (4): 373–82.
8. Bao S., Chan V.T., Merzenich M.M. Cortical remodelling induced by activity of ventral tegmental dopamine neurons. *Nature.* 2001; 412 (6842): 79–83.
9. Gu Q. Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity. *Neuroscience.* 2002; 111 (4): 815–35.
10. Kulak W., Sobaniec W., Kuzia J.S. et al. Neurophysiologic and neuroimaging studies of brain plasticity in children with spastic cerebral palsy. *Exp Neurol.* 2006; 198 (1): 4–11.
11. Eliasson A.C., Burtner P.A. Improving Hand Function in Children with Cerebral Palsy — Clinics in Developmental Medicine. *Mac Keith Press.* 2008.
12. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2004; 3: 73.
13. Johnston M.V. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev.* 2009; 15 (2): 94–101.
14. Hubel D.H., Wiesel T.N. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J Physiol.* 1970; 206 (2): 419–36.
15. Weeks R., Horwitz B., Aziz-Sultan A. et al. A positron emission tomographic study of auditory localization in the congenitally blind. *J Neurosci.* 2000; 20 (7): 2664–72.

16. Roder B., Stock O., Bien S. et al. Speech processing activates visual cortex in congenitally blind humans. *Eur J Neurosci.* 2002; 16 (5): 930–6.
17. Bavelier D., Brozinsky C., Tomann A. et al. Impact of early deafness and early exposure to sign language on the cerebral organization for motion processing. *J Neurosci.* 2001; 21 (22): 8931–42.
18. Jenkins W.M., Merzenich M.M., Ochs M.T. et al. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol.* 1990; 63 (1): 82–104.
19. Pascual-Leone A., Cammarota A., Wassermann E.M. et al. Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of Braille readers. *Ann. Neurol.* 1993; 34: 33–37.
20. Pascual-Leone A., Nguyet D., Cohen L.G. et al. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol.* 1995; 74: 1037–1045.
21. Sadato N., Pascual-Leone A., Grafman J., Deiber M.P., Ibanez V., Hallett M. Neural networks for Braille reading by the blind. *Brain.* 1998; 121 (Pt. 7): 1213–29.
22. Liepert J., Tegenthoff M., Malin J.P. Changes of cortical motor area size during immobilization. *EEG Clin Neurophysiol.* 1995; 97: 382–386.
23. Pearce A.J., Thickbroom G.W., Byrnes M.L. et al. Functional reorganization of the corticomotor projection to the hand in skilled racquet players. *Exp Brain Res.* 2000; 130 (2): 238–243.
24. Pascual-Leone A., Wassermann E.M., Sadato N. et al. The role of reading activity on the modulation of motor cortical outputs to the reading hand in Braille readers. *Ann Neurol.* 1995; 38: 910–915.
25. Hallett M., Cohen L.G., Pascual-Leone A. et al. Plasticity of the human motor cortex. In: Thilman A.F., Burke D.J., Rymer W.Z. (eds.). *Spasticity: Mechanisms and Management.* Berlin: Springer-Verlag. 1993. P. 67–81.
26. Cohen L.G., Bandinelli S., Findley T.W. et al. Motor reorganization after upper limb amputation in man. *Brain.* 1991; 114: 615–627.
27. Fuhr P., Cohen L.G., Dang N. et al. Physiological analysis of motor reorganization following lower limb amputation. *EEG Clin Neurophysiol.* 1992; 85: 53–60.
28. Flor H., Elbert T., Muhlneckel W. et al. Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res.* 1998; 119 (2): 205–12.

29. Hallett M. Brain topography and clinical applications. Advances in occupational medicine and rehabilitation. Pavia. 1996. P. 75–89.
30. Staudt M. Reorganization after pre- and perinatal brain lesions. *J Anat.* 2010; 217 (4): 469–74.
31. Pantev C., Engelien A., Candia V. et al. Representational cortex in musicians. Plastic alterations in response to musical practice. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 930: 300–14.
32. Bengtsson S.L., Nagy Z., Skare S. et al. Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat Neurosci.* 2005; 8 (9): 1148–50.
33. Carr L.J., Harrison L.M., Evans A.L. et al. Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain.* 1993; 116 (Pt. 5): 1223–47.
34. Vandermeeren Y., Sebire G., Grandin C.B. et al. Functional reorganization of brain in children affected with congenital hemiplegia: fMRI study. *Neuroimage.* 2003; 20 (1): 289–301.
35. Staudt M., Gerloff C., Grodd W. et al. Reorganization in congenital hemiparesis acquired at different gestational ages. *Ann Neurol.* 2004; 56 (6): 854–63.
36. Staudt M. (Re-)organization of the developing human brain following periventricular white matter lesions. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007; 31 (8): 1150–6.
37. Maegaki Y., Maeoka Y., Ishii S. et al. Mechanisms of central motor reorganization in pediatric hemiplegic patients. *Neuropediatrics.* 1997; 28: 168–174.
38. Nezu A., Kimura S., Takeshita S. et al. Functional recovery in hemiplegic cerebral palsy: ipsilateral electromyographic responses to focal transcranial magnetic stimulation. *Brain Dev.* 1999; 21 (3): 162–165.
39. Eyre J.A., Taylor J.P., Villagra F. et al. Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology.* 2001; 57 (9): 1543–1554.
40. Никитин С.С., Куренков А.Л. Использование ТМС в детской неврологии. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. Руководство для врачей. М.: САЗКО. 2003. С. 102–124.
41. Никитин С.С., Куренков А.Л. Детский церебральный паралич. Методические основы транскраниальной магнитной стимуляции в неврологии и психиатрии. Руководство для врачей. М.: ООО «ИПЦ МАСКА». 2006. С. 117–122.
42. Иоффе М.Е. Мозговые механизмы формирования новых движений при обучении: эволюция классических представлений. *Журнал высшей нервной деятельности.* 2003; 1: 5.
43. Ungerleider L.G., Doyon J., Karni A. Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiol Learn Mem.* 2002; 78 (3): 553–64.
44. Wu T., Kansaku K., Hallett M. How self-initiated memorized movements become automatic: a functional MRI study. *J Neurophysiol.* 2004; 91 (4): 1690–8.
45. Draganski B., Gaser C., Busch V., Schuierer G., Bogdahn U., May A. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature.* 2004; 427 (6972): 311–2.
46. Pascual-Leone A., Torres F. Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain.* 1993; 116 (Pt. 1): 39–52.
47. Nudo R.J. Recovery after damage to motor cortical areas. *Curr Opin Neurobiol.* 1999; 9 (6): 740–7.
48. Nudo R.J., Milliken G.W., Jenkins W.M. et al. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci.* 1996; 16 (2): 785–807.
49. Hallett M. Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke. *Brain Res Brain Res Rev.* 2001; 36 (2–3): 169–74.
50. Lindberg P.G., Schmitz C., Engardt M. et al. Use-dependent up- and down-regulation of sensorimotor brain circuits in stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair.* 2007; 21 (4): 315–26.
51. Kolb B., Cioe J., Whishaw I.Q. Is there an optimal age for recovery from motor cortex lesions? I. Behavioral and anatomical sequelae of bilateral motor cortex lesions in rats on postnatal days 1, 10, and in adulthood. *Brain Res.* 2000; 882 (1–2): 62–74.
52. Carr L.J. Development and reorganization of descending motor pathways in children with hemiplegic cerebral palsy. *Acta Paediatr Suppl.* 1996; 416: 53–7.
53. Maegaki Y., Maeoka Y., Ishii S., Eda I., Ohtagaki A., Kitahara T. et al. Central motor reorganization in cerebral palsy patients with bilateral cerebral lesions. *Pediatr. Res.* 1999; 45 (4 Pt. 1): 559–567.
54. Maegaki Y., Maeoka Y., Takeshita K. Plasticity of central motor pathways in hemiplegic children with large hemispheric lesions. *EEG Clin Neurophysiol.* 1995; 97: 192.
55. Benecke R., Meyer B.U., Freund H.-J. Reorganization of descending motor pathways in patients after hemispherectomy and severe hemispheric lesions demonstrated by magnetic brain stimulation. *Exp Brain Res.* 1991; 83: 419–426.
56. Redman T.A., Gibson N., Finn J.C. et al. Upper limb corticomotor projections and physiological changes that occur with botulinum toxin-A therapy in children with hemiplegic cerebral palsy. *Eur J Neurol.* 2008; 15 (8): 787–791.
57. Kastrup O., Leonhardt G., Kurthen M. et al. Cortical motor reorganization following early brain damage and hemispherectomy demonstrated by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2000; 111: 1346–1352.
58. Shimizu T., Nariai T., Maehara T. et al. Enhanced motor cortical excitability in the unaffected hemisphere after hemispherectomy. *NeuroReport.* 2000; 11: 3077–3084.
59. Thickbroom G.W., Byrnes M.L., Archer S.A. et al. Differences in sensory and motor cortical organization following brain injury early in life. *Ann Neurol.* 2001; 49 (3): 320–327.
60. Staudt M., Braun C., Gerloff C. et al. Developing somatosensory projections bypass periventricular brain lesions. *Neurology.* 2006; 67 (3): 522–525.
61. Staudt M., Grodd W., Gerloff C., Erb M., Stitz J., Krageloh-Mann I. Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis: a TMS and fMRI study. *Brain.* 2002; 125 (Pt. 10): 2222–2237.
62. Шавловская О.А. Пластичность корковых структур в условиях неврологического дефицита, сопровождающегося расстройством движения в руке. Современные подходы в реабилитологии. *Физиология человека.* 2006; 6: 119–125.
63. Taub E., Morris D.M. Constraint-induced movement therapy to enhance recovery after stroke. *Curr Atheroscler Rep.* 2001; 3 (4): 279–86.
64. Eliasson A.C., Krumlinde-sundholm L., Shaw K. et al. Effects of constraint-induced movement therapy in young children with hemiplegic cerebral palsy: an adapted model. *Dev Med Child Neurol.* 2005; 47 (4): 266–75.
65. Bonnier B., Eliasson A.C., Krumlinde-Sundholm L. Effects of constraint-induced movement therapy in adolescents with hemiplegic cerebral palsy: a day camp model. *Scand J Occup Ther.* 2006; 13 (1): 13–22.
66. Charles J.R., Wolf S.L., Schneider J.A. et al. Efficacy of a child-friendly form of constraint-induced movement therapy in hemiplegic cerebral palsy: a randomized control trial. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48 (8): 635–42.
67. Шавловская О.А. Восстановление моторной функции спастической кисти у больного после инсульта немедикаментозными методами. *Неврологический вестник (Журнал им. В.М. Бехтерева).* 2007; 4: 75–81.
68. Wittenberg G.F. Experience, cortical remapping, and recovery in brain disease. *Neurobiol Dis.* 2010; 37 (2): 252–8.
69. Куренков А.Л., Батышева Т.Т., Виноградов А.В., Зюзьева Е.К. Спастичность у детей с церебральным параличом: диагностические и лечебные стратегии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 112 (7): 24–28.
70. Ключкова О.А., Куренков А.Л., Намазова-Баранова Л.С., Мамедъяров А.М. Ближайшие результаты применения ботулинотерапии в комплексной реабилитации детей со спастическими формами детского церебрального паралича с поражением рук. «Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием: «Актуальные вопросы комплексного восстановительного лечения детей с церебральными параличами». Материалы конференции (4–5 октября 2012, Грозный): 131–135.
71. Ключкова О.А., Куренков А.Л., Намазова-Баранова Л.С., Мамедъяров А.М. Ранний опыт применения ботулинотерапии у детей со спастическими формами ДЦП с поражением верхних конечностей. II ежегодная междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» 15–16 ноября 2012 года. Материалы конференции: 83–84.

Единственный в России внутривенный
иммуноглобулин с содержанием IgG 100 мг/мл.¹

in the largest and longest clinical trial in CIDP
GAMUNEX significantly improved
CIDP patient outcomes



ГАМУНЕКС® - ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ТЕРАПИИ ВНУТРИВЕННЫМИ ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ



Высокая концентрация IgG в препарате Гамунекс® позволяет в 2 раза снизить нагрузку объемом при сохранении высокой скорости инфузии²



Применение препарата Гамунекс® приводит к значительному сокращению продолжительности инфузии и экономии времени медицинского персонала и пациента³



Гамунекс® обладает оптимальными свойствами, что позволяет проводить безопасную терапию даже у пациентов с сопутствующими заболеваниями^{2,4}



Гамунекс® значительно снижает частоту возникновения инфекций у пациентов с первичным иммунодефицитом, в том числе по сравнению с другими ВВИГ⁵



Гамунекс® обеспечивает быстрое повышение уровня тромбоцитов и его сохранение в пределах нормы у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой⁶

Литература: 1. Государственный реестр лекарственных средств 2010; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Гамунекс. ЛСР-002531/08 04.04.2008; 3. Gelfand EW, et al. Safety and Tolerability of Increased Rate of Infusion of Intravenous Immunoglobulin G, 10% in Antibody-Deficient Patients. Journal of Clinical Immunology. 2006; Volume 26, Number 3: 284-290; 4. Data on file. Tactris Biotherapeutics Inc. 5. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, et al, and the IGIV-C in PID Study Group. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency: a randomized double-blind trial. Int Immunopharmacol. 2003;3:1325-1333; 6. Busse J, Eldor A, Kelton JG, et al, and the IGIV-C in ITP Study Group. IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanisms of action, and impact on quality of life. Thromb Haemost. 2004;91:771-778;



Tactris
BIOTHERAPEUTICS

ЗАО «Р-Фарм», 123154, Москва,
ул. Берзарина, д.19, к.1
тел: +7-495-956-79-37
факс: +7-495-956-79-38

Доказано наукой. Подтверждено пациентами.



гамунекс®



иммуноглобулин человеческий
нормальный 100 мг / 1 мл

В.Н. Панфилова, Т.Е. Таранушенко

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава Российской Федерации

Применение энтеросорбентов в клинической практике

Контактная информация:

Панфилова Виктория Николаевна, доктор медицинских наук, сотрудник кафедры педиатрии института последипломного образования КрасГМУ

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: (391) 243-39-52, e-mail: vpanfiloff@mail.ru

Статья поступила: 12.06.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

Статья посвящена энтеросорбентам — одной из наиболее часто применяемых в педиатрической практике групп препаратов. Рассматриваются механизмы лечебного действия данных лекарственных средств, представлена их классификация. Показано, что основными характеристиками энтеросорбентов являются значения сорбционной емкости и их активной поверхности. Руководствуясь данными доказательной медицины, авторы акцентируют внимание на натуральном и безопасном составе препаратов, а также рекомендуют назначение этого вида терапии в целом и различных лекарственных средств данной группы в частности с целью профилактики заболеваний органов пищеварения и предотвращения метаболических расстройств.

Ключевые слова: энтеросорбенты, лекарственный препарат, биологически активная добавка, классификация, механизмы действия, сорбционная емкость, активная поверхность, показания к применению, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 34–39)

Энтеросорбенты — широко используемый в России класс препаратов с сорбционно-детоксикационными свойствами. Натуральный состав, широкий ассортимент наименований, представленных на фармацевтическом рынке страны, невысокие цены сделали их популярными как среди врачей разных специальностей, так и среди пациентов.

Цель настоящего литературного обзора — представить практикующим педиатрам современные научные данные об обоснованности терапии энтеросорбентами и помочь врачу разобраться в особенностях действия и эффективности различных препаратов этого класса.

Термин «энтеросорбент» произошел от слова «sorbens» (поглощающий). Энтеросорбенты способны связывать в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) экзогенные и эндогенные соединения, а также надмолекулярные структуры и клетки. История применения энтеросорбентов началась в глубокой древности: врачеватели Древнего

Египта, Индии, Греции использовали древесный уголь, глину для лечения отравлений, дизентерии, желтухи и других заболеваний. Целительные свойства энтеральных адсорбентов отмечали Гиппократ и Авиценна. В «Каноне врачебной науки», говоря об искусстве сохранения здоровья, Авиценна из семи постулатов врачевания на третье место ставил методы очистки организма от «излишков» [1]. На Руси энтеросорбция издревле относилась к народным средствам лечения: древесным углем присыпали раны, толченый уголь давали при поносах. В период Второй мировой войны адсорбенты на основе лигнина широко применяли для лечения диареи у германских военнослужащих. С открытием антибиотиков интерес к сорбентам существенно снизился. Однако, появление препаратов с высокой сорбционной емкостью, способствующих удалению из организма метаболитов и токсинов, а также успешный опыт использования подобных лекарственных средств для

V.N. Panfilova, T.E. Taranushenko

Prof. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

Application of enterosorbents in clinical practice

The article is devoted to enterosorbents — one of the most widely used groups of drugs in pediatric practice. Under consideration are the mechanisms of medical action of these drugs and their classification. The article shows that the principal characteristics of enterosorbents are the values of sorption capacity and their active surface. Following the evidence-based medicine data, the authors put emphasis on the natural and safe composition of drugs and also recommend the prescription of enterosorption therapy in whole and various drugs of the group in particular in order to prevent the digestive system diseases and metabolic disorders.

Key words: enterosorbents, drug, bioactive admixture, classification, action mechanisms, sorption capacity, active surface, indications to application, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 34–39)

выведения радионуклидов у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, стали причиной новой волны интереса к энтеросорбции.

Лечебное действие энтеросорбентов рассматривается с позиции прямого и опосредованного эффектов.

Прямое действие — способность связывать яды и ксенобиотики непосредственно из просвета органов пищеварения. Процесс начинается в желудке и продолжается в тонкой кишке, где сорбируются элементы пищи, компоненты секрета слизистой оболочки, пищеварительные ферменты, регуляторные пептиды, микробные клетки и токсины.

Опосредованное действие — подавление или ослабление токсико-аллергических реакций, воспалительных процессов, уменьшение нагрузки на органы детоксикации и экскреции, устранение метеоризма и улучшение трофики стенки кишечника.

Во многих литературных источниках сформулированы современные требования к энтеросорбентам, которые необходимо учитывать врачу при назначении препарата ребенку [2]:

- отсутствие токсических свойств;
- безопасность (нетравматичность) для слизистых оболочек;
- хорошая эвакуация из кишечника;
- хорошие функциональные (сорбционные) свойства;
- поддержание кишечной микрофлоры;
- удобная лекарственная форма.

Для врача не менее важно, чтобы энтеросорбентный препарат был зарегистрирован официально в качестве лекарственного средства, а не биологически активной добавки (БАД), что гарантирует не только его безопасность, но и доказанную клиническую эффективность и позволяет врачу рекомендовать препарат к применению по зарегистрированным показаниям.

Основными характеристиками энтеросорбентов являются:

- 1) **показатель сорбционной емкости** — количество вещества, которое может поглотить сорбент на единицу своей массы;
- 2) способность связывать молекулы разного размера и массы, а также бактериальные агенты;
- 3) **активная поверхность энтеросорбента** — общая площадь адсорбирующей поверхности на единицу массы препарата [3].

Показатель сорбционной емкости, указываемый в инструкции к препаратам, определяется «*in vitro*» и может отличаться от таковой в реальных условиях клинической практики. С этой точки зрения представляет интерес исследование, опубликованное в 2005 г., по изучению сравнительной сорбционной активности препаратов этого ряда в клинических условиях [4]. При сравнении активности препаратов смектит диоктаэдрический (Смекта), лигнин гидролизный (Фильтрум), лигнин гидролизный + лактулоза (Лактофильтрум), активированный уголь и ряда других энтеросорбентов по отношению к высокомолекулярному эндотоксину *Salmonella abortus* максимальная скорость поглощения возбудителя выявлена у смектита диоктаэдрического, имеющего официально заявленную меньшую сорбционную

емкость. В то же время декларируемый более активный метилкремниевой кислоты гидрогель (Энтеросгель) был лишь вторым. Это исследование предлагает задуматься о соответствии результатов технической оценки активности поглощения и клинической эффективности энтеросорбентов.

Механизмы действия энтеросорбентов делятся на 4 группы.

1. Поглощение в кишечнике экзотоксинов, ксенобиотиков, бактерий, бактериальных и эндогенных токсинов и аллергенов.
2. Контактное воздействие на структуры ЖКТ.
3. Выведение в полость кишечника эндотоксинов из внутренних сред организма.
4. Усиление метаболизма и выведения эндотоксинов естественными органами детоксикации.

Классификация и виды энтеросорбентов

По химической структуре энтеросорбенты можно разделить на несколько групп:

- углеродные;
- на основе природных и синтетических смол, синтетических полимеров и неперевариваемых липидов;
- кремний-содержащие;
- природные органические на основе пищевых волокон, гидролизного лигнина, хитина, пектинов и альгинатов;
- комбинированные препараты, имеющие в составе 2 и более типов вышеуказанных сорбентов (углерод-минеральный энтеросорбент СУМС-1, Ультрасорб и др.).

Углеродные сорбенты произведены на основе активированного угля (зарегистрированные лекарственные препараты: *Карболен, Карбактин, Карбопект, Карбосорб, Сорбекс, Ультра-адсорб* и др.), гранулированных углей (препарат *активированный уголь СКН*; БАДы *СКТ-6А, СУГС, СКАН* и др.) и углеволокнистых материалов (пищевые добавки *ваулен, актилен*).

Самым первым и до сих пор наиболее распространенным препаратом этой группы является *активированный уголь*, сорбционная емкость которого составляет 1,5–2 м²/г.

Углеродные сорбенты поглощают газы, токсины, соли металлов, продукты метаболизма лекарств. Гидрофобная поверхность активированного угля обладает малым сродством к молекулам воды, поэтому легче связывает менее гидратированные молекулы [5, 6]. Угольные сорбенты назначают при экзо- и эндогенных интоксикациях, подготовке к рентгенологическим и эндоскопическим исследованиям, аллергических болезнях. Дозы препаратов рассчитываются на массу больного: 1 таблетка на 10 кг массы на прием.

Препараты активированного угля могут быть травматичными для слизистой оболочки пищеварительного тракта, поэтому их применение не рекомендуется при эрозивных и язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта, кишечном кровотечении. При длительном применении возможны побочные эффекты — запоры, диарея,

гиповитаминоз, снижение всасывания из ЖКТ питательных веществ, гормонов [6].

Энтеросорбенты на основе смол, полимеров и неперевариваемых липидов — ионообменные смолы (лекарственные препараты *Холестирамин*, *Квестран*, *колестипол*, *колесевелам*). Используются для направленного действия и сорбции конкретных веществ — желчных кислот, соляной кислоты, пепсина, бактериальных токсинов, ионов натрия, калия, кальция.

Препараты *колестирамина*, связывающие желчные кислоты и удаляющие их из энтерогапатической циркуляции и плазмы крови, давно используются в клинической практике [7]. Более активный препарат (*колесевелам*) имеет в 4–6 раз более высокое сродство к желчным кислотам и не вызывает типичной для *Холестирамина* задержки стула.

Производное поливинилпирролидона — зарегистрированное лекарственное средство *Энтеродез*, имеющее невысокую сорбционную емкость [8], длительное время применяется в педиатрии (разрешен детям старше 1 года, расчет дозы — 0,3 г/кг).

Известен липидный энтеросорбент *Олестра* (БАД). Он разработан как неусваиваемый аналог пищевых жиров для получения ложного вкусового ощущения жирной пищи и, соответственно, снижения калорийности пищи [9]. *Олестра* первоначально использовалась у больных с ожирением и нарушениями жирового метаболизма, в дальнейшем стала применяться для элиминации из организма гидрофобных токсинов (например, диоксинов).

Кремний-содержащие энтеросорбенты (зарегистрированные лекарственные средства *Энтеросгель*, *Полисорб МП*, *Белая глина*, *Каопектат*, *Смекта*, *Неосмектин*, *Белый уголь* и др.) — широко используемая группа препаратов.

Энтеросгель — гель гидроокиси метилкремниевой кислоты. Имеет высокую сорбционную емкость (150 м²/г) и избирательное действие: связывает только среднемолекулярные токсические вещества. В показаниях к назначению указаны: интоксикации, почечная недостаточность, гнойно-септические состояния, аллергические заболевания, радиационные поражения, диарея, поражения печени. Не имеет ограничений по возрасту.

Глина и глиноземы — минеральные тонкодисперсные осадочные отложения. Глины хорошо сорбируют ротавирусы, коронавирусы, нейтрализуют бактериальные токсины, подавляют эпителиальный синтез интерлейкина (IL) 1, активность NO-синтазы и лейкотриена В₄ [10]. Традиционным препаратом является *Белая глина* (каолин) — порошок силиката алюминия с примесью силикатов магния и кальция, обладающий обволакивающими и адсорбирующими свойствами. *Аттапульгит* (*Каопектат*) — производное белой глины в коллоидной форме, более удобен для применения у детей, официально разрешен с 1 года жизни.

Диоктаэдрический смектит (*Смекта*) имеет сорбционную поверхность 100 м²/г. Наряду с сорбционным эффектом доказано антацидное и антипротеолитическое

действие препарата; стимулирует рост сахаролитической и подавляет патогенную протеолитическую флору кишечника. *Смекта* хорошо изучена, имеет большую доказательную базу [4, 11–13]. Способность *Смекты* к образованию защитной пленки на слизистой оболочке кишки позволяет применять ее при гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, колите и диарее любого генеза. Имеются данные об эффективности препарата в комплексном лечении аллергических болезней [14].

Другой препарат смектита диоктаэдрического, зарегистрированный в РФ, — *Неосмектин* — имеет несколько иной состав, отличается повышенным содержанием кремния, калия и оксида магния при сниженном количестве алюминия. Отмечается высокий сорбционный эффект препарата в отношении ионов водорода, пепсина, желчных кислот, кишечных газов, вирусов, бактерий и их токсинов [15].

Биологически активная добавка *Белый уголь* содержит диоксид кремния в комплексе с микрокристаллической целлюлозой. Указанная высокая сорбционная емкость (400 м²/г) достигается путем сгорания угля при температуре 1500°, благодаря чему отделяются более легкие фракции с большей сорбционной емкостью. Не разрешен к применению у детей до 14 лет.

Полисорб МП — сорбент на основе высокодисперсного кремнезема с размерами частиц 5–20 нм, активной поверхностью 300 м²/г. Препарат выводит из организма токсины различной природы, антигены, пищевые аллергены, лекарственные препараты и яды, соли тяжелых металлов [16–18]. Режим дозирования — 100–200 мг/кг в сут.

Природные пищевые волокна (отруби злаковых, микрокристаллическая целлюлоза, альгинаты, пектины, хитозан) не перевариваются пищеварительными ферментами, не усваиваются пищеварительной системой, ферментируются бактериями толстой кишки. Различают растворимую и нерастворимую клетчатку.

♦ **Растворимая клетчатка:** пектин, лигнин и слизистые вещества.

Пектин — комплекс коллоидных полисахаридов (галактуроновая кислота с боковыми цепями из рамнозы, арабинозы, ксилозы и фруктозы), желеобразующее вещество. Пектин подвергается бактериальному расщеплению и почти полностью гидролизует толстокишечной микрофлорой. Высокий интерес к пектину поддерживается его способностью выводить радионуклиды и соли тяжелых металлов из организма. Доказано, что яблочный пектин снижает нагрузку цезия 137 более чем на 62% в месяц. Свойства пектина исследованы во время ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС [19–24]. Препараты, содержащие пектин, эффективны в лечении кишечной недостаточности, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [25–27]. Определен дозозависимый иммуномодулирующий эффект пектина, который проявляется в угнетении выработки провоспалительных цитокинов [28].

Полисорбовит-50, *Полисорбовит-95* — биологически активные добавки, содержат пектины, имеют высокую сорбционную емкость; клинически подтверждена эффективность в выведении свинца. Не разрешены детям до 12 лет.

Лигнин (лекарственные препараты *Полифепан*, *Полифан*, *Фильтрум СТИ*) содержится почти во всех растениях, особенно в их оболочках и коре. Лечебный препарат на основе лигнина впервые был создан в 1943 г. в Германии Г. Шоллером и Л. Меслером. Лигнины обладают высокой сорбционной емкостью, обусловленной активной поверхностью частиц и развитой пористой системой. *Лигнин гидролизный медицинский* применяется для поглощения токсичных веществ и микроорганизмов, связывает до 800–900 млн клеток кишечной палочки. Важно, что лигнины не травмируют слизистую оболочку кишечника и обладают репаративными свойствами, что позволяет использовать их при диареях различной этиологии. Подтверждена эффективность лигнина при инфекционных заболеваниях, вызванных вирусами простого герпеса 1 и 2-го типов, цитомегаловируса, кори и гриппа. В эксперименте на мышах лигнины способствовали увеличению выработки оксида азота и блокировали синтез провоспалительных цитокинов (IL 1 β , IL 10, TNF α) [29, 30]. Японские и китайские исследователи сообщают о высокой анти-ВИЧ активности лигнин-углеводных комплексов, обусловленной подавлением клеточной адсорбции ВИЧ, ингибированием обратной транскриптазы и протеазы [31–33].

Полифепан, *Полифан* — препараты растительного происхождения (сибирского кедра), состоят на 80% из гидролизного лигнина и 20% целлюлозы. Активная поверхность — 16–20–40 м²/г. В показаниях указаны: интоксикация организма, заболевания ЖКТ инфекционной и неинфекционной природы с интоксикацией, печеночная недостаточность, ожирение, аллергические реакции, атопический дерматит, псориаз и др. Разрешены для применения с грудного возраста, доза зависит от тяжести заболевания и составляет 0,5–1,0 г/кг массы тела. Применение *Полифепана* противопоказано при индивидуальной непереносимости препарата, обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, атонии кишечника. К побочным явлениям относятся слабость, ощущение тяжести в эпигастральной области, задержка стула. *Энтегнин* — пищевая добавка, таблетированная форма *Полифепана*, более комфортная для применения.

Фильтрум СТИ — таблетированный препарат лигнина гидролизного, разрешен к применению детям любого возраста.

Растительные камеди и слизи содержатся в морских водорослях и семенах, являются полисахаридами растительной клетки. Слизистые вещества присутствуют в овсяной крупе, отрубях, льняном семени.

♦ **Нерастворимая клетчатка** — целлюлоза, альгинаты, хитин.

Целлюлоза входит в состав растительных клеточных оболочек. На фармацевтическом рынке представлена в виде *целлюлозы микрокристаллической*. Гемицеллюлоза, содержащаяся также в растительной пище, принимает участие в абсорбции воды. БАД *Рекицен-РД* состоит из пшеничных отрубей, ферментированных штаммом винных дрожжей. Заявлен производителем как энтеросорбент и иммуностимулятор с высокой сорбционной активностью: 1 г препарата связывает до 10 тыс. смертельных доз ботулинического токсина.

Альгинаты (лекарственный препарат *Альгисорб*) производят из бурых морских водорослей; обладают способностью связывать и выводить из организма радионуклиды и тяжелые металлы [34].

Хитин — главный компонент панцирей ракообразных и насекомых, по структуре идентичен целлюлозе. Производное хитина — *хитозан* — способствует заживлению ран, имеет антикоагулянтный, антитромбогенный, бактерицидный и противоопухолевый эффекты. Хитозан связывает токсины, соли тяжелых металлов, желчные кислоты, благоприятно влияет на липидный обмен [35–37].

Комбинированные энтеросорбенты в России представлены следующими лекарственными препаратами и БАДами.

Токсфайтер люкс — пищевая добавка на основе растительных компонентов, содержит пшеничные отруби, лист подорожника, сублимированную свеклу и яблочный пектин. В препарате, кроме того, содержатся ферменты папаин и бромелайн, а также лактобактерии. В инструкции к препарату есть лишь общие сведения о высокой сорбционной активности.

Ультрасорб (БАД) — смесь активированного угля и глинистого минерала палыгорскита, модифицированного ферроцианидом меди. В аннотации заявлено, что при незначительной сорбционной активности препарат имеет высокое сродство к свинцу и другим тяжелым металлам и радионуклидам, в том числе к радиоцезию [38].

Лактофильтрум — лекарственный комбинированный препарат, содержащий 355 мг гидролизного лигнина и 120 мг лактулозы в составе одной таблетки, что позволяет получить сочетанный эффект — нормализацию микробиотенноза толстого кишечника и адсорбцию экзо- и эндотоксинов. Производителем подчеркивается, что лактулоза не сорбируется на поверхности лигнина, так как ее молекула невелика по размерам и несет на своей поверхности отрицательный заряд, как и активные группы лигнина. Это позволяет применять препарат при различных ситуациях, сопровождающихся нарушениями количества и функции микрофлоры кишечника (в результате антибиотикотерапии, после перенесенных острых кишечных инфекций, в комплексной терапии синдрома раздраженного кишечника и др.) [39–41]. *Лактофильтрум* не используется при непроходимости и атонии кишечника, желудочно-кишечных кровотечениях, лактулоза не используется при галактоземии. Таблетированная форма препарата официально разрешена к применению у взрослых и детей с 1 года. Зарегистрированный в качестве пищевой добавки *Лактофильтрум Эко* содержит меньшие концентрации действующих веществ.

Анализируя приведенные данные о различных сорбционных препаратах, становится понятным, что они весьма широко рекомендуются к применению в России и странах СНГ:

- в онкологии: для связывания эндотоксинов;
- кардиологии: комплексная терапия ряда заболеваний с целью улучшения показателей липидного обмена;
- гепатологии: терапия инфекционных и неинфекционных болезней печени для снижения уровня били-

рубина, трансаминаз, желтухи, уменьшения кожного зуда;

- при инфекционных болезнях: энтеросорбция рассматривается как этиотропная и патогенетическая терапия при острых кишечных инфекциях, сепсисе;
- нефрологии: при хронической почечной недостаточности сорбенты рекомендуются для снижения уровня азотемии;
- аллергологии: лечение кожных и респираторных аллергических болезней;
- хирургии: подготовка больных к операции на толстой кишке, при остром панкреатите — для восстановления перистальтики кишечника, снижения интоксикации;
- при радиационной защите населения.

С учетом данных медицины, основанной на доказательствах, сорбционная терапия имеет более узкие показания к применению. Так, эффективность сорбентов доказана в следующих клинических ситуациях.

- Острая диарея. Сорбенты рекомендованы в лечении острой диареи у детей (препараты на основе каолина-пектина, активированного угля, аттапульгита, смектита диоктаэдрического) [42–45]. Имеются также доказательства эффективности энтеросорбции при острой диарее у взрослых [46, 47].
- Хроническая диарея различной этиологии [48].
- Профилактика колоректального рака [49, 50].
- Профилактика и лечение запоров, дивертикулита и фекального недержания [51, 52].
- Гиперхолестеринемия, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома [53–57].
- Синдром холестаза [58, 59].
- Синдром раздраженного кишечника [60].

Спектр препаратов, рекомендуемых зарубежными исследованиями и руководствами, значительно меньше. Наиболее широко используются препараты колестирамина не только по перечисленным выше показаниям, но и «off label» (при передозировке гликозидов и оксалурии) [61, 62].

Псиллиум, метилцеллюлоза включены в рекомендации по лечению запоров.

Каопектат применяют в лечении диареи, однако, есть указания, что эффективность препарата доказана недостаточно.

Диосмектит, хорошо изученный в Европе, применяется при диареях, его репаративный эффект используется при лечении гастрита.

Лигнины в экспериментальных исследованиях показали антиоксидантные и противовоспалительные свойства, что позволяет надеяться на эффективность этих препаратов в комплексной терапии онкологических больных [63, 64].

Таким образом, энтеросорбенты, несмотря на их весьма древнее применение в медицине, по-прежнему остаются актуальными препаратами. Использование этой группы препаратов шагнуло далеко за пределы гастроэнтерологии и позволяет эффективно оказывать помощь пациентам с различными заболеваниями, в том числе таких «болезней цивилизации», как сердечно-сосудистая патология, нарушения липидного и углеводного обменов. Очень ценно, что натуральный и безопасный состав препаратов полезен и здоровым людям с целью профилактики заболеваний органов пищеварения и предотвращения метаболических расстройств: позволяет достигать более высокого качества жизни — приоритетной задачи медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бондарев Е.В., Штрыголь С.Ю., Дырявый С.Б. Применение энтеросорбентов в медицинской практике. *Провизор*. Электрон. ресурс. 2008; 13. URL: <http://www.provisor.com.ua/archive/2008/N13>
2. Палий И.Г., Резниченко И.Г. Современный взгляд на проблему энтеросорбции: выбор оптимального препарата. *Новости медицины и фармации*. 2007; 11: 217.
3. Урсова Н.И., Горелов А.В. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата. *РМЖ*. 2006; 19: 1391–1396.
4. Щербakov П.Л., Петухов В.А. Сравнительная эффективность энтеросорбентов при диарее у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2005; 4 (4): 85–89.
5. Николаев В.Г., Гурина Н.М. Энтеросорбция сегодня: сорбционные материалы и механизм действия. Электрон. ресурс. URL: <http://kiulong.cjm.ua/content/view/66/58/>
6. Федорова О.В., Федулова Э.Н., Тутина О.А., Копейкин В.Н., Коркоташвили Л.В. Патогенетическая сорбционная терапия эндогенной интоксикации воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6 (5): 34–37.
7. Casdorph H.R. Hypercholesteremia. Treatment with cholestyramine, a bile acid sequestering resin. *Calif Med*. 1967; 106 (4): 293–295.
8. Новокшионов А.А., Соколова Н.В. Метод энтеросорбции и его клиническая эффективность в комплексной терапии ОКИ у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 1: 140–147.
9. Prince D.M., Welschenbach M.A. Olestra: a new food additive. *J Am Diet Assoc*. 1998; 98 (5): 565–569.
10. Gonzalez R., de Medina F.S., Martinez-Augustin O. et al. Anti-inflammatory effect of diosmectite in hapten-induced colitis in the rat. *Br J Pharmacol*. 2004; 141 (6): 951–960.
11. WHO diarrhoeal Disease Control Program. Drugs in the management of acute diarrhoea in infants and young children. *Report WHO/CDD/CMT/86.1*. 1986.
12. Wingate D., Phillips S.F., Lewis S.J. et al. Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhea. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2001; 15 (6): 773–782.
13. Szajewska H., Dziechciarz P., Mrukowicz J. Meta-analysis: smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. *Aliment Pharm Therap*. 2006; 23 (2): 217–227.
14. Боткина А.С. Применение диоктаэдрического смектита у детей с atopическим дерматитом. *Вопросы современной педиатрии*. 2008; 7 (2): 1–4.
15. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Аспекты клинического применения энтеросорбента Неосмектин. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*. 2008; 2: 62–64.
16. Липатникова И.А., Решетников В.И. Разработка состава геля Полисорба и его биофармацевтическая оценка. *Фармация*. 2004; 3: 34–35.
17. Химкина Л., Пантелеева Г., Копытова Т. Клиническая эффективность Полисорба МП в комплексной терапии хронических распространенных дерматозов. *Врач*. 2010; 1: 38–40.
18. Афонин А., Шокарев А., Левкович А. Комплексная терапия гипербилирубинемии у доношенных новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы. *Врач*. 2010; 8: 58–59.

19. Nesterenko V.B., Nesterenko A.V., Babenko V.I. Reducing the ¹³⁷Cs-load in the organism of «Chernobyl» children with apple-pectin. *Swiss Med Wkly*. 2004; 134 (1–2): 24–27.
20. Zhao Z.Y., Liang L., Fan X., Yu Z. et al. The role of modified citrus pectin as an effective chelator of lead in children hospitalized with toxic lead levels. *Altern Ther Health Med*. 2008; 14 (4): 34–38.
21. Eliaz I., Hotchkiss A.T., Fishman M.L., Rode D. The effect of modified citrus pectin on urinary excretion of toxic elements. *Phytother Res*. 2006; 20 (10): 859–864.
22. Eliaz I., Weil E., Wilk B. Integrative medicine and the role of modified citrus pectin/alginate in heavy metal chelation and detoxification-five case reports. *Forsch Komplementmed*. 2007; 14 (6): 358–364.
23. Hill P., Schlager M., Vogel V., Hille R. et al. Studies on the current ¹³⁷Cs body burden of children in Belarus-can the dose be further reduced? *Radiat Prot Dosimetry*. 2007; 125 (1–4): 523–526.
24. Bandazhevskaya G.S., Nesterenko V.B., Babenko V.I., Yerkovich T.V. et al. Relationship between caesium (¹³⁷Cs) load, cardiovascular symptoms, and source of food in «Chernobyl» children-preliminary observations after intake of oral apple pectin. *Swiss Med Wkly*. 2004; 134 (49–50): 725–729.
25. Емельянов С.И., Брискин Б.С., Демидов Д.А., Демидова Т.И. Влияние пектин-содержащего препарата на слизистую оболочку пищеварительного тракта при кишечной недостаточности. *Эксперимент Клин Гастроэнтерол*. 2012; 2: 67–72.
26. Adachi K., Furuta K., Aimi M., Fukazawa K. et al. Efficacy of pectin solution for preventing gastro-esophageal reflux events in patients with percutaneous endoscopic gastrostomy. *J Clin Biochem Nutr*. 2012; 50 (3): 190–194.
27. Miyazawa R., Tomomasa T., Kaneko H., Arakawa H. et al. Effects of pectin liquid on gastroesophageal reflux disease in children with cerebral palsy. *BMC Gastroenterol*. 2008; 16: 8–11.
28. Salman H., Bergman M., Djaldetti M., Orlin J. et al. Citrus pectin affects cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells. *Biomed Pharmacother*. 2008; 62 (9): 579–582.
29. Lee J.B., Yamagishi C., Hayashi K., Hayashi T. Antiviral and immunostimulating effects of lignin-carbohydrate-protein complexes from *Pimpinella anisum*. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2011; 75 (3): 459–465.
30. Cho J.Y., Kim A.R., Park M.H. Lignans from the rhizomes of *Coptis japonica* differentially act as anti-inflammatory principles. *Planta Med*. 2001; 67 (4): 312–316.
31. Sakagami H., Satoh K., Fukamachi H., Ikarashi T., Kobayashi M., Koga N., Takahashi H., Tachikawa R., Tashiro T., Hasegawa A., Kurihara K., Ikarashi T., Kanamoto T., Terakubo S., Nakashima H., Watanabe S., Nakamura W. Anti-HIV and vitamin C-synergized radical scavenging activity of cacao husk lignin fractions. *In Vivo*. 2008 May-Jun; 22 (3): 327–332.
32. Sakagami H., Kushida T., Oizumi T., Nakashima H. et al. Distribution of lignin-carbohydrate complex in plant kingdom and its functionality as alternative medicine. *Pharmacol Ther*. 2010; 128 (1): 91–105.
33. Zhang Y., But P.P., Ooi V.E., Xu H.X. et al. Chemical properties, mode of action, and in vivo anti-herpes activities of a lignin-carbohydrate complex from *Prunella vulgaris*. *Antiviral Res*. 2007; 75 (3): 242–249.
34. Ali F.M., Boviery M.A. Adsorption characteristics of wheat bran towards heavy metal cations. *Separ Purif Technol*. 2004; 38 (2): 197–207.
35. Shahidi F., Abuzaytoun R. Chitin, chitosan, and co-products: chemistry, production, applications, and health effects. *Adv Food Nutr Res*. 2005; 49: 93–135.
36. Murata Y., Kudo S., Kofuji K., Miyamoto E., Kawashima S. Adsorption of bile acid by chitosan-oric acid salt and its application as an oral preparation. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2004; 52 (10): 1183–1185.
37. Murata Y., Kodama Y., Hirai D., Kofuji K. et al. Properties of an oral preparation containing a chitosan salt. *Molecules*. 2009; 14 (2): 755–762.
38. Ставицкая С.С., Стелко В.В., Викарчук Б.М. и др. Оценка селективности сорбции ионов токсичных металлов композиционным сорбентом «Ультрасорб» и его компонентами. *Эфферентная терапия*. 2001; 7 (1): 60–63.
39. Алексеева А.А. Применение энтеросорбентов в комплексной терапии atopического дерматита. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (2): 151–154.
40. Харченко Н.В., Черненко В.В. Оценка эффективности и переносимости препарата Лактофилтрум в лечении гастроэнтерологических больных с синдромом дисбактериоза кишечника. *Мистецтво лікування*. 2006; 9: 14–15.
41. Ныркова О.И., Алексеева Л.А., Бехтерева М.К., Бессонова Т.В. Роль энтеросорбции в терапии бактериальных диарей у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (2): 96–101.
42. WGO practice guideline: acute diarrhea. World Gastroenterology Organisation (WGO). WGO practice guideline: acute diarrhea. *Munich, Germany: World Gastroenterology Organisation (WGO)*. 2008. 28 p.
43. Mujawar Q.M., Naganoor R., Ali M.D., Malagi N. et al. Efficacy of dioctahedral smectite in acute watery diarrhea in Indian children: a randomized clinical trial. *J Trop Pediatr*. 2012; 58 (1): 63–67.
44. Kudlova E. Home management of acute diarrhoea in Czech children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50 (5): 510–515.
45. Gutierrez Castrellon P., Polanco Allue I., Salazar Lindo E. An evidence based Iberic-Latin American guideline for acute gastroenteritis management in infants and preschoolers. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72 (3): 220.e1–220.e20.
46. Wingate D., Phillips S.F., Lewis S.J. et al. Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhea. *Aliment Pharm Therap*. 2001; 15 (6): 773–782.
47. Khediri F., Mrad A.I., Azzouz M., Doughi H. et al. Research Article Efficacy of Diosmectite (Smecta) in the Treatment of Acute Watery Diarrhoea in Adults: A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study. *Gastroenterology Research and Practice*. 2011. Article ID 783196. 8 p.
48. Borghede M.K., Schlutter J.M., Agnholt J.S., Christensen L.A. Bile acid malabsorption investigated by selenium-75-homocholeic acid taurine (75)SeHCAT scans: causes and treatment responses to cholestyramine in 298 patients with chronic watery diarrhea. *Eur J Intern Med*. 2011; 22 (6): 137–140.
49. Levi F., Pasche C., Lucchini F., La Vecchia C. Dietary fibre and the risk of colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2001; 37 (16): 2091–2096.
50. Bergman M., Djaldetti M., Salman H., Bessler H. Effect of citrus pectin on malignant cell proliferation. *Biomed Pharmacother*. 2010; 64 (1): 44–47.
51. Marlett J.A., McBurney M.I., Slavin J.L. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc*. 2002; 102 (7): 993–1000.
52. Van der Hagen S.J., Soeters P.B., Baeten C.G., van Gemert W.G. Conservative treatment of patients with faecal soiling. *Tech Coloproctol*. 2011; 15 (3): 291–295.
53. Brouns F., Theuvsen E., Adam A., Bell M. et al. Cholesterol-lowering properties of different pectin types in mildly hypercholesterolemic men and women. *Eur J Clin Nutr*. 2012; 66 (5): 591–599.
54. Bazzano L.A. Effects of soluble dietary fiber on low-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2008; 10 (6): 473–477.
55. Murata Y., Kudo S., Kofuji K., Miyamoto E., Kawashima S. Adsorption of bile acid by chitosan-oric acid salt and its application as an oral preparation. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2004; 52 (10): 1183–1185.
56. Out C., Groen A.K., Brufau G. Bile acid sequestrants: more than simple resins. *Curr Opin Lipidol*. 2012; 23 (1): 43–55.
57. Khediri F., Mrad A.I., Azzouz M., Doughi H. et al. Efficacy of diosmectite (smecta) in the treatment of acute watery diarrhoea in adults: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Gastroenterol Res Pract*. 2011; 783196.
58. Kremer A.E., Oude Elferink R.P., Beuers U. Cholestatic pruritus: New insights into pathophysiology and current treatment. *Hautarzt*. 2012; 63 (7): 532–538.
59. Kremer A.E., Maillette de Buy Wenniger L., Oude Elferink R.P., Beuers U. Pruritus in liver disease. Pathogenesis and treatment. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2011; 155 (52): 4045.
60. Hubner W.D., Moser E.H. Charcoal tablets in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Adv Ther*. 2002; 19 (5): 245–252.
61. Scaldaferri F., Pizzoferrato M., Ponziani F.R., Gasbarrini G. et al. Use and indications of cholestyramine and bile acid sequestrants. *Intern Emerg Med*. 2011; 8.
62. Liaset B., Hao Q., Jorgensen H., Hallenborg P. et al. Nutritional regulation of bile acid metabolism is associated with improved pathological characteristics of the metabolic syndrome. *J Biol Chem*. 2011; 286 (32): 28382–95.
63. Yagi K. Liver Protective Effect of *Lentinula Edodes Mycelia* (LEM). *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012; 39 (7): 1099–1102.
64. Itoh A., Isoda K., Kondoh M., Kawase M. et al. Hepatoprotective effect of syringic acid and vanillic acid on concanavalin A-induced liver injury. *Biol Pharm Bull*. 2009; 32 (7): 1215–1219.

От редакции

Уважаемые коллеги! Вашему вниманию представляется статья, посвященная безопасному использованию лекарственных средств во время беременности. Эта проблема уже поднималась на страницах нашего журнала, но она по-прежнему остается актуальной, поскольку и врачи разных специальностей, и фармацевты, и будущие матери нередко сталкиваются с отсутствием достоверной информации или противоречивыми данными о тератогенности, эмбрио- и фетотоксичности лекарственных веществ. Авторы статьи, используя опыт международной практики органов фармаконадзора и тератологической информационной службы, поднимают важные вопросы оценки пренатального риска и безопасности лекарственных препаратов, используемых женщинами репродуктивного возраста. Считаем целесообразным вновь сфокусировать внимание педиатров на проблемах лекарственной безопасности плода и оптимизации здоровья как матери, так и будущего ребенка на протяжении всего гестационного периода.

К.А. Луцевич, О.В. Решетько, И.И. Санина

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава Российской Федерации

Безопасное использование лекарственных средств во время беременности в фокусе международной практики организации системы фармаконадзора и тератологической информационной службы

40

Контактная информация:

Решетько Ольга Вилоровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития РФ

Адрес: 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112, **тел.:** (845) 266-98-40, **e-mail:** Reshetko@yandex.ru

Статья поступила: 07.06.2012 г., **принята к печати:** 02.11.2012 г.

Безопасное использование лекарственных средств (ЛС) во время беременности является существенным для оптимизации здоровья самой женщины и ее будущего ребенка. Акушеры-гинекологи при этом часто сталкиваются с отсутствием основанной на доказательствах информации об использовании ЛС, предлагая женщине самостоятельно решать вопрос — превышает ли польза лечения для матери риски для нерожденного ребенка, основываясь на ограниченном количестве научных данных. Преконцепционное обсуждение реальных рисков и безопасного лечения уменьшает страхи пациенток и максимизирует фокус на безопасность терапии. Вместе с тем отсутствие адекватной информации в отношении безопасности большинства ЛС, используемых беременными женщинами, в совокупности с необходимостью принятия решений о соответствующем лечении и передачи информации о риске ЛС потенциально уязвимой популяции является наиболее проблематичным и критическим вопросом женского здоровья во время беременности.

Ключевые слова: беременность, безопасность лекарственных средств, информация, прекоцепционная консультация.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 40–47)

K.A. Lutsevich, O.V. Reshetko, I.I. Sanina

Razumovskiy Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Safe use of drugs during pregnancy in focus of international practice of pharmacovigilance system and teratological information service organization

The safe use of drugs during pregnancy is essential to optimize the health of both pregnant woman and her future child. At the same time obstetrician-gynecologists often face the lack of evidence-based information on the use of drugs and leave the issue to the woman herself — whether the treatment benefit to the mother outweighs risks to the unborn child — relying on the limited amount of scientific data. Preconception discussion of actual risks and safe treatment reduces patient fears and maximizes the emphasis on the therapy safety. At the same time, the lack of adequate information on safety for the majority of drugs used by pregnant women combined with the need to make appropriate treatment decisions and communicate drug risk information to a potentially vulnerable population is the most challenging and critical issue of pregnant women's health.

Key words: pregnancy, drug safety, information, preconception counseling.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 40–47)

Безопасное использование лекарственных средств (ЛС) во время беременности существенно для оптимизации здоровья как матери, так и еще нерожденного или новорожденного ребенка. В связи с отсутствием основанных на доказательствах данных, акушерская практика представляется другим специалистам как деятельность с наиболее труднодоступной информацией об использовании ЛС [1]. Следовательно, женщины самостоятельно должны решать, насколько польза лечения для них превышает риски для нерожденного ребенка [2]. Исследование в Канаде показало, что хотя семейные врачи были уверены в отношении качественного консультирования ими беременных, тем не менее, большинство отметили противоречивость доступных источников информации об использовании ЛС во время беременности [3]. Следует также отметить проблему информированности пациента, что влияет на его взаимодействие с врачом при назначении ЛС. В настоящее время в большинстве случаев источниками информации для беременных о фетальном риске воздействия ЛС остаются врач, фармацевт, акушерка, друзья/семья, книги и журналы, Интернет [4, 5]. Вместе с тем для оценки перинатального риска и безопасности большинства ЛС, предлагаемых женщинам репродуктивного возраста, как правило, нет данных об использовании этих ЛС у человека. Наряду с проведением активного постмаркетингового надзора медикаментозной экспозиции и исхода беременности врачи различных специальностей, а также беременные женщины нуждаются в профессиональном совете, что диктует необходимость обращения в тератологические информационные службы (ТИС) [6–10].

ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ БЕЗОПАСНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛС ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Литературные источники о тератогенности ЛС состоят главным образом из сообщений случаев или серии случаев, исследований типа случай-контроль или когортных, которые ассоциированы с присущими им недостатками. Содержит информацию и критически оценивают имеющиеся публикации о воздействиях ЛС при беременности ряд электронных баз данных (или веб-сайтов). К ним относятся, например, Reprotox (www.reprotox.org), Каталог тератогенных веществ Шепарда и информационная система о тератогенных свойствах веществ (Shepard's Catalog of Teratogenic Agents, and Teratogen Information System, TERIS) (www.depts.washington.edu/~terisweb/teris). Кроме того, имеются доказательства, что отсутствие лечения ряда заболеваний матери во время беременности может привести к росту фетальных рисков, включая врожденные уродства, прекращение внутриутробного развития и мертворождаемость [11]. Оптимальная терапия включает оценку результатов непрерывного использования безопасных ЛС или прекращение использования либо небезопасных, либо несущественных медикаментов [8]. Наряду с этим следует отметить, что производители редко рекомендуют разработанное ими ЛС использовать во время беременности и лактации [12]. Следовательно, термин «Противопоказание» в инструкции о применении

ЛС не всегда отражает установленный для него тератогенный риск. Несмотря на это, инструкция представляет первичный источник для консультирования беременных женщин. С целью безопасного применения ЛС при беременности Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) США в 1979 г. было предложено руководствоваться их классификацией согласно степени потенциального риска на нерожденного ребенка в одну из пяти основных категорий A, B, C, D и X [13]. ЛС могут быть отнесены к «возможно безопасным» (категории A и B), «потенциально опасным» (категория C) и «явно опасным» (категории D и X). Из-за отсутствия данных большинство ЛС классифицированы в категорию C, которая включает утверждение, что данные ЛС должны быть назначены только, если польза превышает потенциальные риски для нерожденного ребенка. В то же время отношение к категориям D и X указывает на доказательство фетального риска. Вместе с тем эта система классификации была подвержена критике, и FDA в 2008 г. выступило с предложением изменить маркировку рецептурных ЛС и биологических продуктов в разделе «Использование в особых популяциях» [14, 15]. Предлагается предоставлять информацию более полезную для клиницистов, удалив существующую буквенную классификацию и заменив ее текстовым описанием релевантных данных, полученных у человека и в опытах на животных [16, 17]. Тем не менее, маркировка медикаментов часто является причиной противоречивых рекомендаций, внося путаницу в отношении использования ЛС во время беременности [18].

Отсутствие необходимой информации для оценки безопасности медикаментозного лечения во время беременности является серьезной проблемой общественного здравоохранения. Это требует более активного подхода к постмаркетинговому надзору тератогенных эффектов. Имеются свидетельства, подтверждающие необходимость длительного присутствия ЛС на рынке (в среднем 27 лет, 95% доверительный интервал [ДИ] 26–28 лет), чтобы адекватные данные его безопасности позволили определить категорию риска. При этом во время исследования в 2002 г. 91% из 468 ЛС, одобренных FDA с 1980 по 2000 гг., все еще рассматривались как ЛС с неопределенным риском для нерожденного ребенка, и к 2010 г. только 23 из них (5%) изменили свою категорию риска [19, 20]. Это означает использование ЛС вне инструкции (off label), когда 2/3 беременных женщин принимают, по крайней мере, один препарат без подтверждения его безопасности [21]. Ежегодно потенциально тератогенные ЛС назначаются миллионам женщин репродуктивного возраста [22]. Так, ретроспективное исследование на основе регистра беременности в Финляндии показало, что 3,4% когорты беременных женщин приобретало, по крайней мере, один препарат, маркированный как явно вредный для нерожденного ребенка [23]. С другой стороны, следует учитывать, что на протяжении последних десятилетий большое количество ЛС первоначально было отнесено к тератогенным: например, пароксетин, бензодиазепины, пероральные контрацептивы, ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента и статины. Позднее это

не получило подтверждения благодаря отрицательным результатам, полученным в многочисленных исследованиях с последующим метаанализом. К сожалению, применение явно безопасных ЛС, будучи маркированных как тератогенные, заставляло женщин прекращать беременность или отказываться от лечения серьезных заболеваний. В то же время исследования с полученными отрицательными результатами (не продемонстрировавшие нежелательные эффекты ЛС на нерожденного ребенка) также внушают серьезное беспокойство. Это является сдерживающим фактором для авторов в их журнальных публикациях или сообщении результатов на научных конференциях/в средствах массовой информации. В этой связи отмечается роль и влияние медицинских журналов, когда чаще (на 70%) наблюдается цитируемость статей с «позитивными», чем «негативными» результатами, что независимо от срока, прошедшего с момента публикации ($p = 0,01$), и импакт-фактором цитируемости журнала ($p < 0,001$) [24]. Кроме того, отмечается, что врачи продолжают верить в возрастающий фетальный риск ЛС даже после знакомства с научным текстом, опровергающим этот факт [25]. Вместе с тем противоречивость между источниками, снабжающими информацией о ЛС, также может вызывать затруднение с возможными терапевтическими последствиями, свидетельствуя о клинической важности данной проблемы [3, 18, 26]. В исследовании во Франции обнаружены противоречия при рассмотрении использования ЛС во время беременности как в пределах одной и той же инструкции, так и между инструкциями для генерических продуктов [27]. Другие исследователи также нашли противоречия между информацией для пациентов в инструкциях различных брендов генерически идентичных ЛС [26]. Норвежские авторы исследовали согласованность между некоторыми примерами генерических продуктов в каталоге «Norwegian Pharmaceutical Product Compendium» (в редакции 2007 г.) относительно рекомендации по использованию при беременности. Так, для мirtазапина три из четырех рекомендаций для генерических продуктов были отнесены к категории 2 (оценка польза/риск) и одна к категории 3 (не должен быть использован). Согласно рекомендациям для лоратадина, три продукта были отнесены к категории 2 и два к категории 3. Информация об одном из содержащих эритромицин генерических продуктов включала ссылку на последние данные возможного риска сердечно-сосудистых пороков развития, хотя для других дженериков такая информация отсутствовала [18].

Вышеприведенные результаты свидетельствуют о необходимости гармонизации информации, относящейся к использованию ЛС в акушерской практике. В США опрос по почте 770 акушеров-гинекологов (возврат ответов составил 58%, $n = 305$) показал, что наблюдается широкая вариация в оценке фетальной безопасности медикаментов, ранжирующих от аспирина до вальпроевой кислоты. При этом наиболее часто (75%) в качестве источника информации о медикаментозной безопасности при беременности назывался справочник «Physicians' Desk Reference». Если 42% респондентов выбрали отсутствие достаточного количества информации о ЛС как

основное препятствие для консультирования беременных женщин об их использовании, то только 4% в качестве такого препятствия посчитали доступность информации. Большинство (79%) акушеров-гинекологов указали на свое желание участвовать в ведении регистров беременности, гораздо меньше (24%) сообщили, что они это уже делают [28].

ПРЕКОНЦЕПЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА С ПОЗИЦИИ МИНИМИЗАЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ И ВОСПРИЯТИЯ РИСКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛС БЕРЕМЕННЫМИ ЖЕНЩИНАМИ

На безопасность применения ЛС с позиции минимизации риска неблагоприятного исхода беременности как для матери, так и для нерожденного ребенка особо должно обращать внимание при проведении прекоцепционной подготовки, то есть при консультировании и обследовании будущих родителей до зачатия [29]. Женщины с незапланированной и неожиданной беременностью с большей вероятностью могут быть подвергнуты воздействию многочисленных потенциальных тератогенов, о чем свидетельствуют опросы. Так, случайные беременности в отличие от запланированных были связаны с более высоким риском воздействия тератогенов во время гестации: алкоголя — отношение риска (ОР) 1,9; 95% ДИ 1,5–2,5; медикаментов — ОР = 3,0; 95% ДИ 2,0–4,5; курения — ОР = 1,5; 95% ДИ 1,0–2,3; рентгеновых лучей — ОР = 2,9; 95% ДИ 1,6–2,4 [30]. Однако, в ряде случаев для лечения женщин репродуктивного возраста необходимо использование ЛС с тератогенным потенциалом, и сопутствующее использование контрацепции может существенно уменьшить риск связанных с ними врожденных дефектов. Согласно эпидемиологическим исследованиям, около 6% американок во время беременности подвергаются внутриутробному воздействию ЛС FDA категорий D или X [31, 32]. При этом приблизительно 3% беременностей заканчиваются рождением детей с физическими и психическими пороками развития, и несмотря даже на низкий уровень абсолютного риска врожденного дефекта, женщины часто вынуждены прекращать беременность [33]. Получая ежегодно 11,7 миллионов назначений ЛС FDA категорий D или X, менее 20% женщин репродуктивного возраста в США, использующих эти ЛС, во время амбулаторных визитов получают своевременную консультативную помощь относительно применения контрацептивов [22]. В таких случаях требуется информировать женщин не только о частоте и тяжести тератогенных эффектов, но также об альтернативной терапии с менее выраженными фетальными эффектами. Продemonстрировано, что врачебная консультация по поводу применения контрацептивов может способствовать увеличению знаний женщин о связанных с беременностью рисках, изменяя их поведение и уменьшая экспозицию тератогенами во время беременности [34, 35]. Однако, в ряде работ это не нашло подтверждения для улучшения исходов беременности [36, 37]. Таким образом, первым шагом к предотвращению нежелательных исходов беременности должно стать установление контакта между пациентом и врачом в ходе беременности, а также знания о риске ЛС, индуцирующих врожденные дефекты. С дру-

гой стороны, малоизвестно, каким образом сами врачи получают информацию о тератогенных рисках и/или передают ее своим пациентам. Прояснить ситуацию в этом направлении позволили исследования в отобранных группах (фокус-группы) врачей и пациентов с последующим контент-анализом результатов [38, 39]. Так, врачи амбулаторного звена, понимая важность своей роли в информировании о риске назначаемых медикаментов, которые могут быть причиной врожденных дефектов, затрудняются в идентификации клинически релевантных источников информации о тератогенности ЛС. Другими препятствиями могут служить ограниченность времени визита и отсутствие компенсации за консультирование о прекоцепционном или тератогенном риске. В качестве основной проблемы была обозначена возможность идентифицировать женщин репродуктивного возраста, нуждающихся в консультировании по поводу использования контрацептивов и/или тератогенного риска принимаемых ЛС. Врачи также выразили желание о доступе online к источникам, которые могли бы быть использованы при объяснении пациентам медикаментозных рисков. Понимая важность своей роли в предоставлении пациентам информации о риске индуцированных медикаментами врожденных дефектов, врачи предлагают гарантировать безопасность назначения тератогенных медикаментов путем вмешательства как на уровне клиники, так и системы здравоохранения в целом [38]. Вместе с тем женщины сообщили о своей зависимости от врачебного персонала в получении информации о рисках тератогенных эффектов медикаментов при беременности, сожалея, что эти сведения не всегда полноценны.

Во время назначения ЛС специалисты должны инициировать дискуссию о потенциально тератогенных медикаментах, независимо от того, планирует женщина беременность или нет. При этом женщинам необходима ясная информация обо всех потенциальных исходах для нерожденного ребенка. В качестве критических факторов для эффективного консультирования о тератогенном риске женщины включили приватность беседы, достаточное время для обсуждения предмета и доверительные отношения со своим лечащим врачом или другим специалистом [39]. Особое значение имеет отношение женщин к медикаментозной терапии, когда опрос беременных ($n = 866$) показал общее позитивное отношение, хотя во время беременности использование ЛС ими ограничивалось. Наблюдалась значимая ассоциация между уровнем образования, профессией и отношением к лечению. При этом менее образованные женщины верили в большую безопасность растительных средств, хотя более образованные с неохотой использовали любое средство во время беременности. При этом женщины, занятые в сфере здравоохранения, были более информированы о возможных рисках отсутствия лечения болезни во время беременности. Подчеркивается важность этих фактов для медицинских работников, когда, советуя женщине принимать необходимое ЛС при беременности, они должны это учитывать [40].

Восприятие беременными и врачами риска использования ЛС, влияя на приверженность к лечению и оптимизацию фармакотерапии, занимает важное

место в акушерской практике. Ведь переоцененный риск может вести к аборту желаемых и здоровых детей [33, 41–43]. Возможными причинами этого могли стать не только информация о талидомидовой трагедии 1960-х гг. и, таким образом, знание о потенциальных тератогенных эффектах некоторых ЛС и других химических веществ во время беременности, но и полученная информация из средств массовой информации и Интернета [42]. Исследователи канадской программы Motherisk по мониторингу безопасности ЛС при беременности и лактации сообщили, что консультирование, основанное на доказательной медицине, может уменьшать страх женщин перед использованием назначенных врачом лекарств [8, 44]. В одном из исследований с участием 100 беременных, использующих антидепрессанты, 87% женщин считали, что их прием способствует росту риска врожденных уродств. Однако, после консультирования специалистами и получения успокаивающей информации таковых оставалось 12% [45].

Нежелание проходить диагностические процедуры также было следствием отсутствия знания о различных типах радиационной экспозиции, пороговых эффектах и интерпретации экспериментальных данных относительно их безопасности во время беременности [46]. Одним из возможных последствий переоценки риска использования ЛС во время беременности является отсутствие приверженности к лечению, когда почти семь из десяти женщин отказались от приема лекарств из-за боязни нежелательных эффектов на нерожденного ребенка. О необходимости информации об использовании ЛС во время беременности высказалось 76,6% респондентов ($n = 1793$), для которых источниками служили врач, информационный вкладыш в упаковке и фармацевт. При этом 2/3 респондентов были уверены, что полученная ими информация из различных источников была относительно одинаковой, 1/4 часть женщин получила противоречивую информацию [42].

Следует также отметить, что правильное восприятие риска позволяет профессионалам дать более адекватный совет беременной женщине, тем самым уменьшая восприятие самой женщиной тератогенного риска использования ЛС [41]. В этом случае на первый план выходит проблема коммуникабельности врача [25, 47]. Если, несмотря на доказательные факты, сразу не удается изменить мнение женщины, необходимо оценку тератогенного риска перенести на будущее, так как сомнение увеличивает восприятие риска [47]. С другой стороны, возможная недооценка фетальных рисков лекарственной терапии, особенно вначале гестации, является предметом беспокойства среди клиницистов. Однако, исключительное использование классификации FDA может приводить к переоценке риска ЛС, и в результате — к отмене благоприятной терапии или прекращению желаемой беременности. В исследовании хорватских авторов были подтверждены различия в оценке риска между классификацией FDA и практикующими клиническими фармакологами для ЛС, используемых во время беременности, когда общее согласие наблюдалось только в 28% случаев ($n = 1076$). Отмечается, что оценка риска клиническими фармакологами, подтверждающая экспозицию ЛС высокого риска, имела лучшее положительное

предсказывающее значение нежелательных исходов беременности, чем FDA категории D и X (25 и 14%, соответственно), хотя отрицательное прогностическое значение было сходным (92 и 94%, соответственно). Таким образом, оценка риска клиническими фармакологами лучше предсказывала нежелательные исходы беременности, чем классификация FDA (отношение шансов (ОШ) 2,11; 95% ДИ 1,5–3,1; $p < 0,001$ и ОШ = 1,52; 95% ДИ 1,1–2,1; $p = 0,014$, соответственно) [48].

В последние годы растет внимание к использованию ЛС отцами в период зачатия [49, 50]. Имеются свидетельства, полученные в немногочисленных фармакоэпидемиологических исследованиях, что примерно 1/3 отцов принимала за полгода до зачатия, по крайней мере, один рецептурный препарат. При этом в Дании ($n = 56735$) и Нидерландах ($n = 5859$) такими препаратами были, главным образом, антибиотики (14,3 и 6,3% всех отцов, соответственно), анальгетики (6,1 и 7,6%), противогистаминные средства (2,0 и 2,0%) и противоязвенные препараты (1,6 и 2,5%) [49]. Эксперименты на животных продемонстрировали, что медикаментозная экспозиция самцов может приводить к нежелательным репродуктивным исходам: возрастающей потере нерожденного ребенка и увеличению нарушений и задержки эмбрионального развития [51]. Существуют доказательства того, что некоторые ЛС оказывают количественное и качественное токсическое влияние на человеческую сперму. Эпидемиологические исследования профессионального облучения показали, что некоторые профессии отцов могут повлечь за собой нежелательный исход беременности у матерей. Продemonстрировано, что лечение определенными алкилирующими агентами может вызывать олигоспермию, отсутствие или нежизнеспособность сперматозоидов в семени, структурные aberrации, быть результатом бесплодия. В то же время исследования лиц, выживших после заболевания в детстве раком, показали отсутствие повышенного риска нежелательного репродуктивного исхода у потомства. С нежелательным репродуктивным исходом было ассоциировано использование отцами препаратов для лечения воспалительных заболеваний кишечника (6-меркаптопурин и сульфасалазин) [52]. Однако, ограничения в дизайне исследований не позволяют это убедительно утверждать, так как не исключается воздействие непосредственно самого заболевания [51].

Таким образом, из-за малочисленности эпидемиологических исследований до сих пор не существует достаточного свидетельства присутствия у человека отцовского пути тератогенности, обнаруженного у животных.

СОВРЕМЕННЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА РЕПРОДУКТИВНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ И РОЛЬ ТЕРАТОЛОГИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СЛУЖБЫ

Признание того, что пренатальное воздействие талидомида приводит к изменению эмбрионального развития (тератогенный эффект), инициировало по всему миру разработку программ и систем фармаконадзора репродуктивной безопасности, в основу которых заложили регистрацию новорожденных с врожденными аномалиями [53]. Вместе с тем отсутствуют единый дизайн и

методология исследований, дающих уверенность в своевременной идентификации новых тератогенов, хотя в постмаркетинговом надзоре для получения необходимой информации о тератогенности ЛС в клинической практике проводятся эпидемиологические исследования по двум дизайнам: когортные или типа случай-контроль. Кроме того, появление в последние годы международных информационных служб по тератологии позволяет проводить проспективные обсервационные исследования. Наибольшую ценность представляют постмаркетинговые когортные исследования с последующим проведением метаанализа для специфических ЛС или заболеваний. Вследствие того, что врожденные дефекты встречаются весьма редко, когортные исследования для наблюдения их распространения являются затратными по времени, деньгам и ресурсам, что ведет к широкому использованию исследований типа случай-контроль. Однако, последние, часто основанные на интервьюировании или анкетировании, чувствительны к отбору респондентов и влиянию воспоминания (selection and recall bias), что не позволяет оценить абсолютные риски (распространенность) врожденных аномалий [54].

В настоящее время наиболее распространенной формой постмаркетингового надзора за определением и управлением риском тератогенности ЛС являются регистры беременности и рождаемости, рассматриваемые как существенная часть действующей программы мониторинга репродуктивной безопасности [55]. В 2002 г. FDA выпустило руководство, озаглавленное «A Guidance for Industry: Establishing Pregnancy Exposure Registries» [56]. Отмечается, что включение в исследование женщин до известного исхода беременности является отличительной чертой регистров беременности в отличие от других методов постмаркетингового надзора, таких как регистры врожденных аномалий и системы спонтанных сообщений о нежелательных побочных реакциях ЛС. Регистры беременности являются добровольными, национальными или международными проспективными исследованиями, осуществляющими мониторинг одного ЛС или фармакологического класса. Они обычно сопровождаются фармацевтическими компаниями или академическими исследовательскими группами [57]. Дизайн таких регистров позволяет исследователям эффективно идентифицировать ЛС с высоким риском тератогенности (или другими видами побочного действия на нерожденного ребенка, например задержкой развития) на ограниченном числе беременных женщин. При этом в некоторых из них разработаны специфические подходы для генерирования и тестирования гипотез в отношении изучения тератогенов для человека, нацеленные на определение сигналов главных (major) типов тератогенности, как в случае талидомида, когда 25% подвергшихся внутриутробному воздействию детей родились с уродствами. Для того чтобы как можно раньше определить новые тератогены, регистры должны, с одной стороны, отслеживать тенденцию или кластеры частоты врожденных аномалий, а с другой — непосредственно наблюдать медикаментозную экспозицию зарегистрированных ЛС во время беременности [58]. В Европе одной из крупных программ по мониторингу тератогенных эффектов является Венгерская програм-

ма по контролю врожденных аномалий (Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities, HCCSCA). Она функционирует с 1980 г. и содержит информацию о назначении ЛС десяткам тысяч беременных, дети которых родились без или с врожденными аномалиями [59].

Сотрудничество индивидуальных популяционных регистров врожденных аномалий европейских стран наблюдается в сети EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies and Twins), когда ежегодно собираются сведения о более чем 1 миллионе новорожденных, что включает более 1/4 всех новорожденных в Европе [60]. В международном масштабе такой сетью является International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR) [61]. Наблюдаются расхождения между регистрами разных европейских стран в доле случаев экспозиции к различным группам ЛС. Это может быть следствием различий как в политике назначений ЛС, так и в выборе используемых источников данных, системы кодирования ЛС, а также следствием популяционных особенностей, уровня интереса фармаконадзора к регистру и его источникам информации [62].

Еще одним важным инструментом для исследования репродуктивной безопасности ЛС являются исследовательские медицинские базы данных (электронные медицинские карты, административные базы данных, регистры популяционного здоровья и ТИС) [50, 57]. Являясь потенциально ценными источниками для проведения фармакоэпидемиологических когортных исследований, касающихся тератогенности ЛС, они могут быть использованы с целью идентификации женщин, принимавших какой-либо препарат во время беременности, и исходов этих беременностей. Однако, их анализ имеет свои ограничения: ошибки в отборе когорты, информационные ошибки и влияние так называемых глубинных факторов (место проживания, возраст и социально-экономический статус матери, заболевание, при котором назначается ЛС [63].

Таким образом, электронные базы данных могут быть важным источником информации для надзора главных врожденных пороков развития, так как некоторые из них позволяют идентифицировать беременных, включая даты последнего менструального периода и родов, а также выявлять использование матерями назначаемых ЛС и исходы беременности.

Одной из крупнейших в мире и наиболее полных медицинских баз данных, которая ведется с 1987 г. и поддерживается регуляторным агентством Великобритании (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA), является General Practice Research Database (GPRD). Она связана с другими медицинскими базами данных и содержит медицинские карты более чем 4 миллионов пациентов. Сюда включены назначаемые медикаменты, проведенные во время госпитализации процедуры и поставленные диагнозы, а также визиты к врачам общей практики [57, 64].

Как известно, главной задачей клинической тератологии является предотвращение развития индуцированной экзогенными агентами перинатальной патологии, уменьшение беспокойства и плохой приверженности к лечению женщин. При этом необходимо исключить

возможность проведения второстепенных диагностических процедур и прекращения желаемых беременностей вследствие переоценки риска внутриутробного воздействия ЛС или других потенциальных тератогенов [8, 10]. С этой целью на протяжении последних 30 лет во многих странах получило поддержку создание ТИС, обычно предоставляющих индивидуальную консультацию по телефону, электронной почте или письменно.

С целью содействия регулярному и своевременно распространению информации о рисках применения ЛС при беременности и лактации, некоторыми ТИС запущены информационные веб-сайты: например, во Франции — www.lecrat.org, в Германии — www.embryotox.de. В последнем случае веб-сайт с открытым доступом к информационной базе данных охватывает большинство часто спрашиваемых ЛС (400), поддерживая с клиентами в режиме online контакт для индивидуальной оценки фетального риска.

Существуют образованные в 1990 г. две крупные сети ТИС: европейская (European Network of Teratology Information Services, ENTIS) и североамериканская (North American Organization of Teratogen Information Specialists, OTIS), включающая канадскую Motherisk Program (www.motherisk.org). В настоящее время в ENTIS (www.entis-org.com) сотрудничает более чем 30 ТИС, расположенных на базе университетских клиник или других учреждений здравоохранения стран Европы и дающих консультацию от нескольких сотен до 15 000 информационных запросов. Некоторые ТИС консультируют только специалистов здравоохранения, хотя другие консультируют также беременных женщин и членов их семей. И только немногие ТИС отвечают на запросы в письменной форме [65]. Что касается OTIS (www.otispregnancy.org), то целями организации стали возможность предоставления наиболее современной информации общественности и специалистам, а также создание и поддержка базы данных для улучшения знания о рисках экспозиции окружающими веществами, предотвращение врожденных дефектов, уверение относительно безопасного использования индивидуальных веществ.

ТИС, собирая поступающую к ним информацию и осуществляя надзор за безопасностью медикаментов, представляют собой исследовательские площадки, сообщая основанные на доказательствах результаты исследований клиницистам, которые те могут применять в своей практике [66, 67]. Как уже отмечалось, даже среди специалистов в отношении тератогенных рисков отсутствует общее понимание.

Выявлен ряд недостатков при медикаментозном лечении женщин во время беременности. Так, опрос 70 женщин с биполярным аффективным расстройством продемонстрировал, что во многих случаях у врачей отсутствовали необходимые знания для рекомендации ЛС во время беременности. При этом 45% женщин было рекомендовано избегать беременности. Тем не менее, после проведения соответствующей консультации женщин сотрудниками ТИС с оценкой соотношения риск/польза индивидуальных ЛС при беременности 63% респондентов не стали прерывать беременность [68]. Еще одним примером важной роли

ТИС в обнаружении недостатков в процессе оказания стандартной помощи служит опрос беременных женщин, использующих известный тератоген изотретиноин и обратившихся в ТИС. Почти 1/4 из них сообщили, что не получили консультацию лечащего врача о необходимости предупреждения беременности во время назначения препарата [69]. В другом исследовании только 41% женщин, подвергшихся воздействию изотретиноина, сообщили об использовании контрацепции [70]. Вместе с тем степень, с которой врачи полагаются на поддержку ТИС, была продемонстрирована в опросе врачей ($n = 200$), обратившихся в предшествующий опросу месяц в Motherisk Program. Обнаружено, что 91% врачей полученную информацию до своих пациентов донесли дословно, несмотря на то, что до обращения 48% из них уже пытались найти ответ на данный вопрос [6]. Опрос врачей общей практики в Норвегии также показал, что они давали высокую оценку качеству предоставляемой местным ТИС информации [18].

В заключение следует отметить, что чаще всего в качестве основного источника информации о тератогенных рисках ЛС беременные женщины рассматривают своего лечащего врача. При этом они хотели бы получить достоверную информацию о медикаментозном лечении и возможность обсудить связанные с исходными беременности вопросы. Таким образом, в качестве важного фактора необходимо идентифицировать взаимосвязь между пациентом и врачом. Однако, женщины также пытаются получить информацию о ЛС и контрацепции от своих друзей и родственников, которым они доверяют, часто рассматривая их как более важный источник информации в отличие от консультации ТИС [45]. Следовательно, специалисты должны играть активную роль в предоставлении консультации о тератогенном риске ЛС, зная о существовании других источников информации, будучи готовыми к интерпретации различий во мнении и обсуждению потенциальных рисков с целью гарантии, что пациенты получают адекватную информацию о тератогенных рисках.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Raal A., Fischer K., Irs A. Determination of drug information needs of health care professionals in Estonia. *Medicina (Kaunas)*. 2006; 42: 1030–1034.
2. Webster W.S., Freeman J.A. Prescription drugs and pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4: 949–961.
3. Goodwin J., Rieder S., Rieder M.J., Matsui D. Counseling regarding pregnancy: related drug exposures by family physicians in Ontario. *Can J Clin Pharmacol*. 2007; 14: e58–e69.
4. Bondarianzadeh D., Yeatman H., Condon-Paoloni D. Listeria education in pregnancy: lost opportunity for health professionals. *Aust N Z J Public Health*. 2007; 31: 468–474.
5. Sinikovic D.S., Yeatman H.R., Cameron D., Meyer B.J. Women's awareness of the importance of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid consumption during pregnancy: knowledge of risks, benefits and information accessibility. *Public Health Nutr*. 2009; 12: 562–569.
6. Einarson A., Park A., Koren G. How physicians perceive and utilize information from a teratogen information service: the Motherisk Program. *BMC Med Educ*. 2004; 4: 6.
7. Archer N.P., Langlois P.H., Case A.P., Wolfe L.J. Linking teratogen information service and birth defects registry databases to improve knowledge of birth defect status. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2006; 76: 126–128.
8. Hancock R.L., Koren G., Einarson A. et al. The effectiveness of Teratology Information Services (TIS). *Reprod Toxicol*. 2007; 23: 125–132.
9. Chambers C.D., Polifka J.E., Friedman J.M. Drug safety in pregnant women and their babies: ignorance is not bliss. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 83: 181–183.
10. Schaefer C. Drug safety in pregnancy: Utopia or achievable prospect? Risk information, risk research and advocacy in Teratology Information Services. *Congenital Anomalies*. 2011; 51: 6–11.
11. Lyerly A.D., Little M.O., Faden R. The second wave: Toward responsible inclusion of pregnant women in research. *Int J Fem Approaches Bioeth*. 2008; 1: 5–22.
12. Della-Giustina K., Chow G. Medications in pregnancy and lactation. *Emerg Med Clin North Am*. 2003; 21: 585–613.
13. US Food and Drug Administration. Requirements on content and format of labeling for human prescription drug and biological products. *Fed Regist*. 2006; 71: 3921–3997.
14. Fiebus K.B. FDA's proposed rule for pregnancy and lactation labelling: improving maternal child health through well-informed medicine use. *J Med Toxicol*. 2008; 4: 284–288.
15. Koren G., Sakaguchi S., Klieger C. et al. Toward improved pregnancy labeling. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2010; 17: e349–e357.
16. Scialli A.R., Buelke-Sam J.L., Chambers C.D. et al. Communicating risks during pregnancy: A workshop on the use of data from animal developmental toxicity studies in pregnancy labels for drugs. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004; 70: 7–12.
17. Kweder S.L. Drugs and biologics in pregnancy and breast-feeding: FDA in the 21 (st) century. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008; 82: 605–609.
18. Widnes S.K.F., Schjott J. Advice on drug safety in pregnancy: Are there differences between commonly used sources of information? *Drug Saf*. 2008; 31: 799–806.
19. Lo W.Y., Friedman J.M. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002; 100: 465–473.
20. Adam M.P., Polifka J.E., Friedman J.M. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011; 157: 175–182.
21. Herring C., McManus A., Weeks A. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18,000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital. *Int J Pharm Pract*. 2010; 18: 226–229.
22. Schwarz E.B., Maselli J., Norton M., Gonzales R. Prescription of teratogenic medications in United States ambulatory practices. *Am J Med*. 2005; 118: 1240–1249.
23. Malm H., Martikainen J., Klaukka T., Neuvonen P.J. Prescription of hazardous drugs during pregnancy. *Drug Saf*. 2004; 27: 899–908.
24. Koren G., Nickel C. Perpetuating fears: bias against the null hypothesis in fetal safety of drugs as expressed in scientific citations. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2011; 18: e28–e32.
25. Pole M., Einarson A., Paireau N. et al. Drug labeling and risk perceptions of teratogenicity: a survey of pregnant Canadian women and their health professionals. *J Clin Pharmacol*. 2000; 40: 573–577.
26. Bjerrum L., Foged A. Patient information leaflets: helpful guidance or a source of confusion? SPCs and product monographs for the same drug. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003; 12: 55–59.
27. Fusier I., Tollier C., Husson M.C. Infovigilance: reporting errors in official drug information sources. *Pharm World Sci*. 2005; 27: 166–169.
28. Morgan M.A., Cragan J.D., Goldenberg R.L. et al. Obstetrician-gynaecologist knowledge of and access to information about the risks of medication use during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010; 23: 1143–1150.

29. Van der Pal-de Bruin K.M., le Cessie S., Elsinga J. et al. Pre-conception counselling in primary care: prevalence of risk factors among couples contemplating pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008; 22: 280–287.
30. Han J.Y., Nava-Ocampo A.A., Koren G. Unintended pregnancies and exposure to potential human teratogens. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005; 73: 245–248.
31. Andrade S.E., Gurwitz J.H., Davis R.L. et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 398–407.
32. Lee E., Maneno M.K., Smith L. et al. National patterns of medication use during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006; 15: 537–545.
33. Sanz E., Gomez-Lopez T., Martinez-Quintas M.J. Perception of teratogenic risk of common medicines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 95: 127–131.
34. Schwarz E.B., Postlethwaite D.A., Hung Y.-Y., Armstrong M.A. Documentation of contraception and pregnancy when prescribing potentially teratogenic medications for reproductive-age women. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 370–376.
35. Elsinga J., de Jong-Potjer L.C., van der Pal-de Bruin K.M. et al. The effect of preconception counselling on lifestyle and other behaviour before and during pregnancy. *Womens Health Issues.* 2008; 18 (6 Suppl.): S117–125.
36. Winterbottom J.B., Smyth R.M., Jacoby A., Baker G.A. Preconception counselling for women with epilepsy to reduce adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 3: CD006645.
37. Griffiths F., Lowe P., Boardman F. et al. Becoming pregnant: exploring the perspectives of women living with diabetes. *Br J Gen Pract.* 2008; 58: 184–190.
38. Schwarz E.B., Santucci A., Borrero S. et al. Perspectives of primary care clinicians on teratogenic risk counseling. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009; 85: 858–863.
39. Santucci A.K., Gold M.A., Akers A.Y. et al. Women's perspectives on counseling about medication-induced birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010; 88: 64–69.
40. Nordeng H., Koren G., Einarson A. Pregnant women's beliefs about medications — A study among 866 Norwegian women. *Ann Pharmacother.* 2010; 44: 1478–1484.
41. Damase-Michel C., Pichereau J., Pathak A. et al. Perception of teratogenic and foetotoxic risk by health professionals: a survey in Midi-Pyrenees area. *Pharmacy Practice.* 2008; 6: 15–19.
42. Nordeng H., Ystrom E., Einarson A. Perception of risk regarding the use of medications and other exposures during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66: 207–214.
43. Gendron M.P., Martin B., Oraichi D., Berard A. Health care providers' requests to Teratogen Information Services on medication use during pregnancy and lactation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65: 523–531.
44. Koren G. The way women perceive teratogenic risk. *Can J Clin Pharmacol.* 2007; 14: e10–e16.
45. Bonari L., Koren G., Einarson T.R. et al. Use of antidepressants by pregnant women: evaluation of perception of risk, efficacy of evidence based counseling and determinants of decision making. *Arch Womens Ment Health.* 2005; 8: 214–220.
46. Cohen-Kerem R., Nulman I., Abramow-Newerly M. et al. Diagnostic radiation in pregnancy: perception versus true risks. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006; 28: 43–48.
47. Jasper J.D., Goel R., Einarson A. et al. Effects of framing on teratogenic risk perception in pregnant women. *Lancet.* 2001; 358: 1237–1238.
48. Erdeljic V., Francetic I., Makar-Ausperger K. et al. Clinical pharmacology consultation: a better answer to safety issues of drug therapy during pregnancy? *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66: 1037–1046.
49. Schirm E., Pedersen L., Tobi H. et al. Drug use among fathers around time of conception: two register based surveys from Denmark and The Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004; 13: 609–613.
50. Engeland A., Bramness J.G., Daltveit A.K. et al. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106,000 pregnancies in Norway 2004–2006. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65: 653–660.
51. Trasler J.M., Doerksen T. Teratogen update: paternal exposures-reproductive risks. *Teratology.* 1999; 60: 161–172.
52. Rajapakse R.O., Korelitz B.I., Zlatanic J. et al. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 684–688.
53. Martinez-Frias M.L. Postmarketing analysis of medicines. Methodology and value of the Spanish case-control study and surveillance system in preventing birth defects. *Drug Saf.* 2007; 30: 307–316.
54. Yoon P., Rasmussen S.A., Lynberg M. et al. The National Birth Defects Prevention Study. *Public Health Rep.* 2001; 116 (Suppl. 1): 32–40.
55. Chambers C.D., Braddock S.R., Briggs G.G. et al. Postmarketing surveillance for human teratogenicity: a model approach. *Teratology.* 2001; 64: 252–261.
56. US Food and Drug Administration. Guidance for industry establishing pregnancy exposure registries. *Rockville (MD): US Department of Health and Human Services.* 2002.
57. Charlton R.A., Cunnington M.C., de Vries C.S., Weil J.G. Data resources for investigating drug exposure during pregnancy and associated outcomes: the general practice research database (GPRD) as an alternative to pregnancy registries. *Drug Saf.* 2008; 31: 39–51.
58. Reefhuis J., Zandwijken G.R.J., deWalle H.E.K., Cornel M.C. Birth defect and risk factor surveillance in the Northern and Southwestern Netherlands. *Community Genet.* 1999; 2: 97–108.
59. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Siffel C., Varga E. Description and mission evaluation of the Hungarian case-control surveillance of congenital abnormalities, 1980–1996. *Teratology.* 2001; 63: 176–185.
60. Dolk H. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* Ed. 2005; 90: F355–F358.
61. Botto L.D., Robert-Gnansia E., Siffel C. et al. Fostering International Collaboration in Birth Defects Research and Prevention: A Perspective From the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Public Health.* 2006; 96: 774–780.
62. Meijer W.M., Cornel M.C., Dolk H. et al. The potential of the European network of congenital anomaly registers (EUROCAT) for drug safety surveillance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006; 15: 675–682.
63. Ehrenstein V., Sorensen H.T., Bakkeiteig L.S., Pedersen L. Medical databases in studies of drug teratogenicity: methodological issues. *Clin Epidemiol.* 2010; 2: 37–43.
64. Wurst K.E., Ephross S.A., Loehr J. et al. The utility of the general practice research database to examine selected congenital heart defects: a validation study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16: 867–877.
65. Островская А.В., Шефер К., Штакельберг Л. Европейская тератологическая информационная служба: опыт работы, проблемы и перспективы. *Педиатрическая фармакология.* 2007; 4 (5): 32–36.
66. Felix R.J., Jones K.L., Johnson K.A. et al. Postmarketing surveillance for drug safety in pregnancy: The Organization of Teratology Information Services Project. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004; 70: 944–947.
67. Einarson A., Lockett D. Do we have a knowledge transfer and translation plan at Teratogen Information Services? *Reprod Toxicol.* 2006; 22: 542–545.
68. Viguera A.C.C.L., Bouffard S., Whitfield T.H., Baldessarini R.J. Reproductive decisions by women with bipolar disorder after pre-pregnancy psychiatric consultation. *Am J Psych.* 2002; 159: 2102–2104.
69. Robertson J., Polifka J.E., Avner M. et al. A survey of pregnant women using isotretinoin. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005; 73: 881–887.
70. Garcia-Bournissen F., Tsur L., Goldstein L.H. et al. Fetal exposure to isotretinoin — an international problem. *Reprod Toxicol.* 2008; 25: 124–128.

А.А. Баранов^{1, 2}, И.В. Давыдова¹, Т.В. Турти¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, В.В. Алтунин¹,
Е.П. Зими́на¹, Е.В. Павлюкова¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

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

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

Иммунопрофилактика тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с бронхолегочной дисплазией: результаты четырех эпидемических сезонов

Контактная информация:

Давыдова Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделом новых технологий изучения особенностей развития ребенка и амбулаторного контроля за состоянием здоровья НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-01-67, e-mail: davydova@nczd.ru

Статья поступила: 17.08.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

Дети с бронхолегочной дисплазией относятся к группе риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции. Мировой опыт и собственные клинические данные показывают, что сезонная иммунопрофилактика тяжелого течения РСВ инфекции паливизумабом у этих больных позволяет уменьшить частоту госпитализаций, проведения реанимационных мероприятий и летальных исходов. В статье представлены данные клинико-инструментальной оценки эффективности и безопасности применения препарата паливизумаб в течение трех прошедших и четвертого текущего эпидемических сезонов.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальный вирус, бронхолегочная дисплазия, острая респираторная вирусная инфекция, функция внешнего дыхания, паливизумаб.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 48–53)

Высокая частота заболеваемости респираторными инфекциями в раннем детском возрасте до настоящего времени остается существенной педиатрической проблемой. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются главной причиной младенческой летальности в мире. Одно из ведущих мест в заболеваемости ОРВИ занимает открытый в 1956 г. респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) (рис. 1), относящийся к оболочечным вирусам семейства *Paramyxoviridae*, устойчивый в окружающей среде [1]. Основной путь передачи РСВ — контактный, возможен и воздушно-капельный.

Эпидемиологическое исследование, проведенное в Российской Федерации, подтвердило сезонный характер заболеваемости РСВ инфекцией, пик которой в нашей географической зоне приходится на осенне-зимний период (с ноября по март), когда у 38% детей, госпитализированных по поводу инфекции нижних дыхательных путей, обнаруживался данный вирус [2]. Полученные результаты согласуются с зарубежными, свидетельствующими о том, что в период сезонного подъема заболеваемости РСВ инфицируется до 30% населения, причем количество инфицированных детей первого года жизни превышает 60%, второго года

А.А. Baranov^{1, 2}, I.V. Davydova¹, T.V. Turti¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, V.V. Altunin¹, E.P. Zimina¹, E.V. Pavlyukova¹

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

² I.M. Sechenov First Sechenov Moscow State Medical University, Russian Federation

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

Immunoprophylaxis of severe respiratory-syncytial viral infection in children with bronchopulmonary dysplasia: results of 4 epidemic seasons

Children with bronchopulmonary dysplasia belong to the risk group of severe respiratory-syncytial viral infection (RSV). World experience and authors' own clinical data show that seasonal immunoprophylaxis of RSV infection's severe course by palivizumab in these patients allows reducing frequency of hospitalizations, CPR conduct and fatal outcomes. The article gives data of clinical instrumental evaluation of efficacy and safety of palivizumab use in the 3 past and the 4th (current) epidemic seasons.

Key words: respiratory-syncytial virus, bronchopulmonary dysplasia, acute respiratory viral infection, respiratory function, palivizumab.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 48–53)

жизни — достигает 80%. Ежегодно до 64 млн случаев РСВ инфекции регистрируется в мире, при этом летальность достигает 1 млн случаев в год [3]. Тяжелое течение данной инфекции характерно для раннего детского возраста. К двум годам жизни РСВ инфекцию хотя бы один раз переносят практически все дети. Пик госпитализаций в связи с данной инфекцией приходится на 2–5-месячный возраст [4, 5].

Жизнеугрожающее течение в виде обструктивных бронхитов, бронхиолитов, пневмоний РСВ инфекция может приобретать у детей раннего возраста из групп риска, к которым относятся:

- недоношенные дети, рожденные до 35-й нед гестации включительно;
- дети, не достигшие 3-месячного возраста и 5 кг веса к моменту инфицирования;
- дети с хроническими болезнями легких (бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз);
- дети с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца;
- дети с тяжелыми нейромышечными болезнями;
- дети с интоксикацией на момент инфицирования;
- дети с наследственной предрасположенностью к бронхиальной астме.

Дополнительными аспектами, усугубляющими тяжесть течения РСВ-инфекции у детей первых лет жизни, являются следующие социально-гендерные факторы [6, 7]:

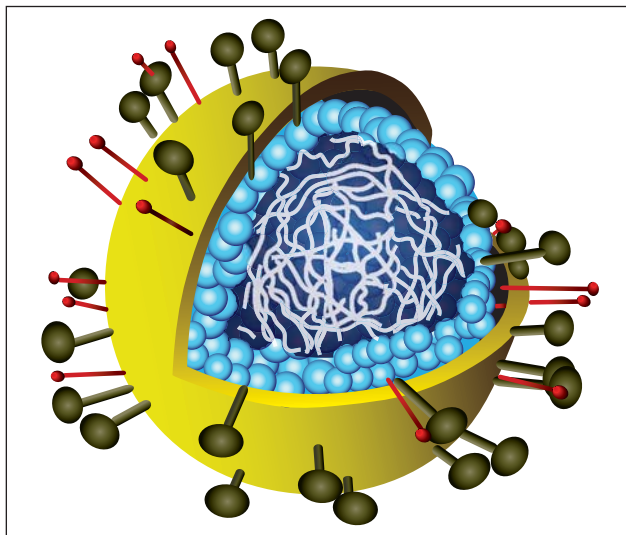
- посещение детского сада;
- наличие в семье других детей дошкольного и школьного возраста;
- более 4 человек в семье;
- рождение ребенка менее чем за 6 мес до начала эпидсезона РСВ;
- дети от многоплодной беременности;
- пассивное курение;
- мужской пол;
- низкий социально-экономический статус семьи.

Результаты проведенных исследований также свидетельствуют о том, что тяжелый РСВ бронхиолит, перенесенный на первом году жизни, значительно повышает риск развития бронхиальной астмы в более позднем детском возрасте [8].

Анализ современных научных исследований убедительно показывает высокую степень риска инфицирования РСВ для детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД). Известно, что это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко-кондоношенных детей, получающих кислородотерапию и искусственную вентиляцию легких по поводу респираторного дистресс-синдрома и/или пневмонии. БЛД протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол, проявляется кислородозависимостью в возрасте 28 сут жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и другими симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфическими рентгенографическими изменениями и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [9]. Контингент детей, сформировавших БЛД, может быть отнесен к группе высокого риска тяжелого, даже жизнеугрожающего течения РСВ инфекции сразу по нескольким факторам:

- повреждающему воздействию на незрелую бронхолегочную систему агрессивных факторов реанимации;

Рис. 1. Респираторно-синцитиальный вирус



- формированию хронического бронхолегочного процесса с поражением дистальных отделов респираторного тракта;
- глубокой недоношенности у большинства пациентов;
- незрелости иммунной системы ребенка, недостаточной защиты материнскими антителами в связи с преждевременным рождением.

Среди всех детей из группы высокого риска тяжелого течения инфекционного процесса эти пациенты находятся на первом месте по частоте госпитализаций в связи с обострениями БЛД, протекающими в виде РСВ-обусловленных бронхиолитов. Известно, что риск госпитализаций по поводу тяжелого течения РСВ инфекции в первые 6 мес жизни возрастает у детей с БЛД в 13 раз по сравнению с доношенными детьми, не имеющими кардиореспираторной патологии [10, 11]. Госпитализация у этих детей зачастую сочетается с необходимостью реанимационных мероприятий. По данным канадских авторов, наблюдавших 260 больных БЛД в 90-х гг. XX века, 80% детей нуждались в дополнительной оксигенации на фоне тяжелого течения РСВ инфекции; 32% требовались реанимационные мероприятия; 3,5% умирали [12]. В настоящее время отмечено, что около 27% детей с БЛД в случае присоединения РСВ инфекции на фоне тяжелой дыхательной недостаточности нуждаются в реанимационных мероприятиях и искусственной вентиляции легких [13].

За прошедшие несколько десятилетий в мире был накоплен опыт по разработке профилактических мер для предотвращения тяжелого течения РСВ инфекции у детей из групп риска, включая пациентов с бронхолегочной дисплазией. К наиболее простым и легко выполнимым мерам относятся такие, как соблюдение гигиенических правил в быту (мытьё рук, ограничение контактов во время эпидсезона и др.) и следование санитарно-эпидемическому режиму в стационарах. Попытки создания безопасной и эффективной вакцины против РСВ не увенчались успехом [14]. В настоящее время наиболее действенным методом профилактики в отношении РСВ признана пассивная иммунизация паливизумабом (гуманизированными моноклональными антителами класса G, специфичными к белку слияния РС вируса с выраженным нейтрализующим и ингибирующим действием на штаммы подтипов А и В). Молекула паливизумаба состоит из человеческих (95%) и мышиных (5%) последователь-

ностей. На сегодняшний день введение препарата признано единственным эффективным методом специфической иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей высокого риска заражения РСВ. В перечне показаний к применению препарата дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 мес, выделены в особую категорию.

Следует отметить, что пассивная иммунизация принципиально отличается от активной формы (вакцинации), которая представляет собой введение антигена для стимуляции выработки в организме собственных антител и приводит к формированию стойкого иммунитета. Пассивная иммунизация в отличие от активной осуществляется при помощи введения готовых антител и имеет целью быструю компенсацию иммунологической незащищенности организма посредством формирования временного иммунитета.

Мировой опыт применения паливизумаба для профилактики тяжелого течения РСВ инфекции у детей из групп риска насчитывает уже 14 лет. За это время профилактические инъекции получили более 400 000 детей в 50 странах мира. Препарат хорошо зарекомендовал себя в качестве эффективного профилактического средства у детей раннего возраста, подверженных тяжелому течению РСВ-обусловленных бронхолитов. В большинстве стран программы иммунопрофилактики паливизумабом у детей из групп риска финансируются государством.

Препарат, зарегистрированный в Российской Федерации (16.02.2010) под торговым названием Синагис, представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения во флаконах по 50 и 100 мг. Регистрационный номер ЛСР — 001053/10 [15]. Разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела ребенка; инъекции проводятся ежемесячно в течение всего эпидемического сезона; эффективность менее 3 и более 5 введений не доказана [15].

Эффективность и безопасность паливизумаба первоначально были доказаны в двух крупных международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях Impact-RSV ($n = 1502$) и CHD ($n = 1287$). Ежемесячные внутримышечные инъекции паливизумаба в дозе 15 мг/кг ассоциировались со снижением частоты госпитализации на 55% среди

недоношенных детей с/без БЛД (Impact-RSV) и на 45% среди детей с врожденными пороками сердца (ВПС) по сравнению с группой плацебо (CHD). В исследовании Impact-RSV значительное снижение числа госпитализаций с РСВ инфекцией при проведении иммунопрофилактики наблюдалось и у недоношенных новорожденных без БЛД (на 78%; $p < 0,001$), и у детей с БЛД (на 39%; $p = 0,038$). Кроме того, в обоих исследованиях у пациентов группы паливизумаба зарегистрировано достоверное уменьшение количества дней госпитализации с РСВ инфекцией, в том числе с необходимостью дополнительного кислорода; общего количества дней РСВ госпитализации и частоты поступления в отделения интенсивной терапии. Частота побочных эффектов в группе паливизумаба не отличалась от группы плацебо, что свидетельствует о безопасности и хорошей переносимости препарата у недоношенных детей, а также пациентов с ВПС и БЛД [16–19].

Метаанализ 10 клинических сравнительных исследований (как рандомизированных проспективных, так и наблюдательных), включавших в общей сложности более 15 000 пациентов, был проведен в 2011 г. [20]. Его результаты свидетельствуют о снижении показателей общей смертности и частоты госпитализации с РСВ у детей, которым проводилась пассивная иммунизация. Так, у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 32 нед отмечено снижение общей смертности в 4,3 раза. Частота госпитализации с РСВ инфекцией у иммунизированных недоношенных детей, рожденных до 32 нед гестации, была в 2,9 раз ниже, чем у детей из контрольной группы, которым иммунизация не проводилась. Также результаты метаанализа показывают, что в группе больных с БЛД, получавших пассивную иммунизацию паливизумабом, частота госпитализаций, обусловленных тяжелым течением РСВ инфекции, снизилась в 2 раза (рис. 2), значительно уменьшились и показатели смертности (рис. 3).

В Научном центре здоровья детей пассивная иммунизация против тяжелого течения РСВ инфекции проводится четвертый эпидсезон. За прошедшие три года отработан алгоритм проведения иммунизации, основанный на принципе преемственности и непрерывности процесса на всех этапах его проведения. С началом эпидсезона пациенты, относящиеся к группе риска тяжелого течения РСВ инфекции, получают первое введение паливизумаба в нескольких отделениях НЦЗД: отделении реанимации

Рис. 2. Снижение частоты госпитализации у детей группы риска тяжелого течения РСВ инфекции на фоне пассивной иммунизации паливизумабом

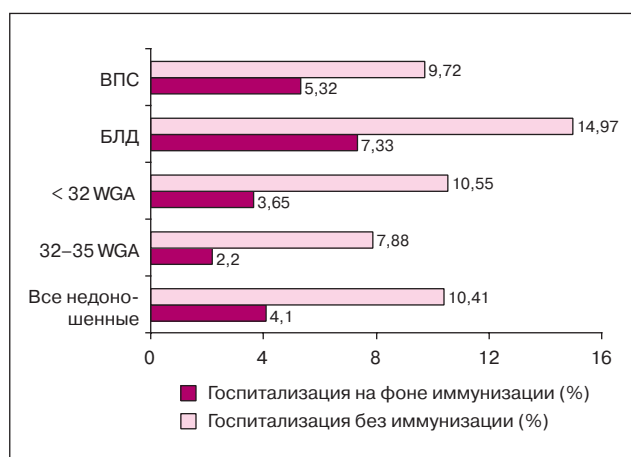
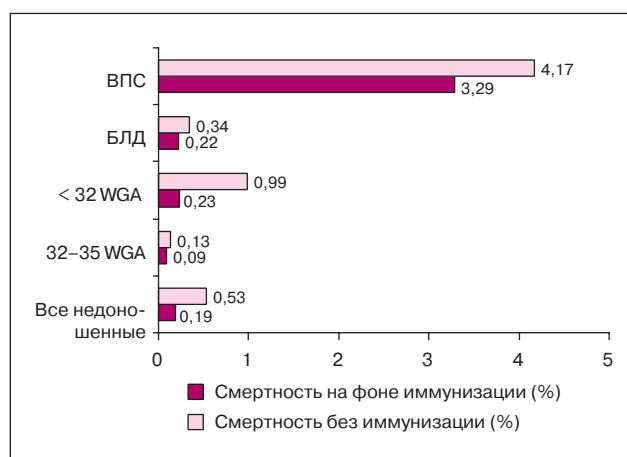


Рис. 3. Снижение уровня смертности у детей группы риска тяжелого течения РСВ инфекции на фоне пассивной иммунизации паливизумабом



Примечание. ВПС — врожденные пороки сердца; БЛД — бронхолегочная дисплазия; WGA — недели гестации.

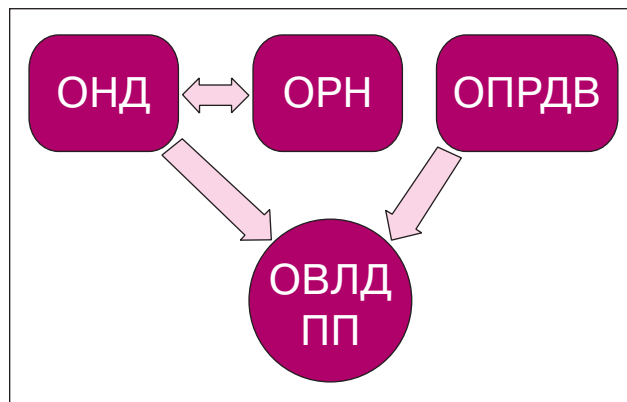
новорожденных, отделении для недоношенных детей, отделении патологии раннего детского возраста, отделении восстановительного лечения детей с последствиями перинатальной патологии (ОВЛД ПП). Повторные введения препарата осуществляются, как правило, в ОВЛД ПП, куда поступают дети, пролеченные в указанных выше отделениях, для проведения реабилитации и восстановительного лечения в режиме дневного пребывания. Там же проходят весь курс иммунопрофилактики тяжелого течения РСВ инфекции дети с бронхолегочной дисплазией легкого и среднетяжелого течения, направленные в дневной стационар, начиная с 2 мес жизни. Схема взаимодействия в проведении иммунизации против РСВ инфекции представлена на рис. 4. Проведение пассивной иммунизации паливизумабом детям, больным муковисцидозом, — первый подобный проект в нашей стране. В прошедшем эпидсезоне трехкратно (с января по март) было иммунизировано 2 ребенка со смешанной формой муковисцидоза и частыми обострениями бронхолегочного процесса в анамнезе. Введение паливизумаба позволило укрепить специфическую противовирусную защиту этих пациентов и избежать обострений заболевания в течение 3 мес проведения иммунизации. В текущем эпидсезоне еще 1 пациент с муковисцидозом начал получать пассивную иммунизацию паливизумабом.

Результаты собственных клинико-функциональных данных по трем предшествующим (2009–2012) и текущему эпидсезону (2012–2013) соответствуют мировому опыту применения паливизумаба и доказывают безопасность и эффективность его использования у детей из группы риска тяжелого течения РВС инфекции. В течение 4 сезонов в НЦЗД РАМН было иммунизировано и продолжают получать пассивную иммунизацию против РСВ инфекции 122 ребенка в возрасте от 22 дней до 2 лет жизни, среди которых преобладают дети с бронхолегочной дисплазией (92), большинство из них являются недоношенными детьми, четверо имеют гемодинамически значимый врожденный порок сердца. Таким образом, пассивная иммунизация у этих пациентов проводится сразу по нескольким показаниям. Вторую по численности группу составляют недоношенные дети, рожденные до 35-й нед гестации включительно и не сформировавшие БЛД (27). Впервые в Российской Федерации иммунизировано паливизумабом 3 ребенка с муковисцидозом.

С целью получения объективных данных о состоянии респираторной функции у детей с бронхолегочной дисплазией, получавших пассивную иммунизацию Синагисом с ноября 2011 по март 2012 г., проводилась оценка функциональных данных у 22 больных методом флоуметрии спокойного дыхания в состоянии естественного сна с использованием педиатрического модуля «BabyBodys» в составе программно-аппаратного комплекса «MasterScreen» (VIASYS Healthcare, США) и регистрацией параметров дыхательного паттерна. Ребенок в состоянии естественного сна дышал через респираторную маску, которая подключается к пневмотахографу. На экране монитора отображались величины потока и объема воздуха, а также кривые потока/объема. После каждого вдоха происходила автоматическая оценка флоуметрических параметров и их отображение на диаграмме. Количественные показатели этих параметров позволили нам объективно оценить проходимость воздухоносных путей.

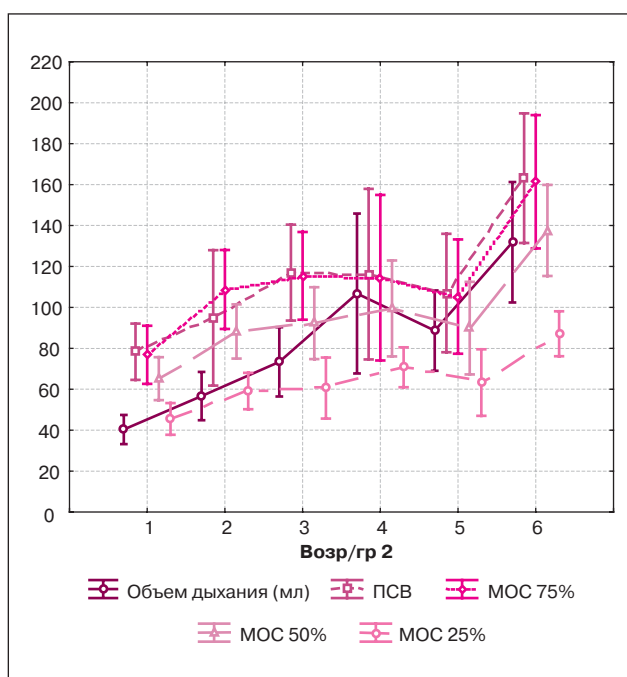
Использование такого высокотехнологичного метода исследования функции внешнего дыхания, как метод

Рис. 4. Схема взаимодействия отделений НЦЗД РАМН для соблюдения преемственности при проведении пассивной иммунизации пациентов



Примечание. ОНД — отделение для недоношенных детей; ОРН — отделение реанимации новорожденных; ОПРДВ — отделение патологии раннего детского возраста; ОВЛД ПП — отделение восстановительного лечения детей с перинатальной патологией.

Рис. 5. Динамика показателей флоуметрии у детей с бронхолегочной дисплазией при отсутствии обострений в течение эпидсезона 2011–2012 г.



Примечание. ПСВ — пиковая скорость выдоха (мл/с); МОС 25; 50; 75% — максимальная объемная скорость в момент выдоха 25; 50; 75% объема, соответственно.

спокойного дыхания, при динамическом наблюдении за пациентами в течение 5 мес позволило нам объективно оценить наличие и степень выраженности бронхообструктивного синдрома у детей с БЛД. Анализ показателей флоуметрии показал существенное улучшение бронхиальной проходимости на уровне периферических бронхов у этих пациентов, получивших иммунопрофилактику паливизумабом, что связано, на наш взгляд, с отсутствием обострений бронхолегочного процесса в течение эпидсезона. Динамика основных показателей представлена в графическом виде (рис. 5). При оценке

показателей следует принять во внимание, что нарастание основных показателей функции внешнего дыхания происходит не только в связи с улучшением проходимости периферических бронхов, но и по мере роста ребенка (физиологическое нарастание объемов). Окончательные выводы по клинко-функциональной динамике у больных с бронхолегочной дисплазией можно будет сделать в дальнейшем при накоплении большого числа исследований. Однако, уже сейчас с большой долей уверенности можно утверждать, что проведение пассивной иммунизации паливизумабом в течение эпидемиологического сезона РСВ инфекции достоверно снижает частоту госпитализаций, связанных с обострением БЛД у детей первых 2 лет жизни. Из 92 детей с бронхолегочной дисплазией, иммунизированных паливизумабом в НЦЗД РАМН, 8 были госпитализированы с обострением бронхолегочного процесса, причем ни в одном случае не было выявлено РСВ инфекции.

Анализ мирового опыта применения паливизумаба, результатов мультицентровых исследований, проведенных в Российской Федерации в 2008–2010 гг., и собственные клинические данные позволяют нам сделать вывод о необходимости применения препарата в группе пациентов высокого риска тяжелого течения РСВ инфекции. Дети с бронхолегочной дисплазией, гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, а также недоношенные дети, рожденные до 35-й нед гестации включительно, должны быть защищены от респираторно-синцитиальной инфекции

в возрастных периодах, наиболее опасных в плане возникновения тяжелого течения заболеваний нижних дыхательных путей, развития серьезных осложнений и риска летального исхода. Для недоношенных детей таким периодом является первое полугодие жизни, для детей с БЛД и ВПС — первые 2 года жизни. Особенно актуальна иммунопрофилактика РСВ инфекции у детей с БЛД, поскольку заболевание имеет регрессивное течение, и при отсутствии обострений бронхолегочного процесса повышается вероятность исхода в клиническое выздоровление.

Безопасность применения паливизумаба у детей из группы риска тяжелого течения РСВ инфекции была подтверждена результатами мультицентровых исследований за рубежом, включавших большое количество пациентов. Среди наших больных также не было отмечено побочных реакций, аллергических или других серьезных нежелательных явлений, связанных с введением препарата.

Таким образом, внедрение новых медицинских технологий в практическое здравоохранение, позволяющее провести иммунопрофилактику тяжелого течения РСВ инфекции паливизумабом у детей с бронхолегочной дисплазией, приводит к оптимизации качества жизни этих больных, профилактике хронизации бронхолегочного процесса и инвалидизации пациентов. Применение паливизумаба является необходимым для всех детей группы риска тяжелого течения РСВ инфекции и показано для каждого региона Российской Федерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Morris J.A.Jr., Blunt R.E., Savage R.E. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp. Biol Med.* 1956; 92: 544–50.
- Notario D., Tatochenko V., Uchaikin V. et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children $\leq$ 2 years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study. *Clinical Epidemiology.* 2010; 2: 221–27.
- Simoes E.A.F., Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 40–45.
- Law B.J., Langley J.M., Allen U. et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23 (9): 806–14.
- Hall C.B., Weinberg G.A., Iwane M.K., Blumkin A.K., Edwards K.M., Staat M.A., Auinger P., Griffin M.R., Poehling K.A., Erdman D., Grijalva C.G., Zhu Y., Szilagyi P. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009; 360 (6): 588–98.
- Figueras-Aloy J., Carbonell-Estrany X., Quero J. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33–35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23 (9): 815–20.
- Figueras-Aloy J., Carbonell-Estrany X., Quero J. Risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 788–93.
- Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Давыдова И.В. и др. Флоуметрия спокойного дыхания у детей первого года жизни (методические рекомендации). Москва. 2012. 32 с.
- Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Москва. 2009. С. 9–10.
- Boyce T.G., Mellen B.G., Mitchel E.F., Wright P.F., Griffin M.R. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus among children in Medicaid. *J Pediatr.* 2000; 137: 865–70.
- Horn S.D., Smout R.J. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr.* 2003; 43: 133–41.
- Navas L., Wang E., de Carvalho V., Robinson J. Improved outcome of RSV infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *J Pediatr.* 1992; 121: 348–54.
- Greenough A. Role of ventilation in RSV disease: CPAP, ventilation, HFO, ECMO. *Ped Resp Rev.* 2009; 1 (10): 26–28.
- Prince G.A., Jenson A.B., Hemming V.G. et al. Enhancement of respiratory syncytial virus pulmonary pathology in cotton rats by intramuscular inoculation of formalin-inactivated virus. *Journal of Virology.* 1986; 57: 721–28.
- Синагидзе (инструкция по применению). Эбботт Лэбораториз С.А.
- Давыдова И.В., Яцык Г.В., Тресорукова О.В. и др. Клинико-функциональные особенности течения бронхолегочной дисплазии в первом полугодии жизни. *Российский педиатрический журнал.* 2008; 6: 10–13.
- Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization from Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics.* 1998; 102: 531–37.
- Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., Куличенко Т.В., Томилова А.Ю., Алексеева А.А., Турти Т.В. Паливизумаб: новые возможности профилактики астмы? *Педиатрическая фармакология.* 2011; 8 (3): 24–30.
- Henderson J., Hilliard T.N., Sherriff A. et al. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: A longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005; 16: 386–92.
- Checchia P.A., Nalysnyk L., Fernandes A.W. et al. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med.* 2011; 12 (5): 580–89.

Позвольте ребенку расти здоровым, чтобы осуществить мечты

Синагис® – защита от РСВ-инфекции детей из групп высокого риска

Краткая инструкция по применению препарата Синагис®

Синагис® (паливизумаб). Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. В 1 флаконе содержится паливизумаб (активное вещество) 50 мг или 100 мг. **Регистрационный номер ЛСР-001053/10.** Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG_{1к}, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) респираторного синцитиального вируса (РСВ). **Показания к применению.** Профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной респираторным синцитиальным вирусом (РСВ), у детей с высоким риском заражения РСВ, к которым относятся: дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35 неделе беременности или ранее; дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 месяцев; дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к паливизумабу или к одному из вспомогательных веществ или к другим человеческим моноклональным антителам. **Способ применения и дозы.** Синагис® вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Разовая доза препарата

составляет 15 мг/кг массы тела. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых с интервалом 1 мес. в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой респираторным синцитиальным вирусом. Для разведения использовать только стерильную воду для инъекций. Раствор паливизумаба не содержит консервантов, поэтому он должен быть введен не позднее 3 ч после приготовления. Оставшийся во флаконе раствор уничтожается. **Побочное действие.** Часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$) отмечались: повышение температуры тела, реакции на месте введения, нервозность. Не часто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$) отмечались: со стороны дыхательной системы: инфекции верхних дыхательных путей, насморк, кашель, чихание; со стороны системы кроветворения: лейкопения; со стороны кожи: сыпь; со стороны органов пищеварения: диарея, рвота; другие: повышение сывороточной аспаратаминотрансферазы, повышение сывороточной аланинаминотрансферазы, отклонение от норм печеночных тестов, вирусная инфекция, боль. **Постмаркетинговые наблюдения.** Редко ($> 0,01\%$, $< 0,1\%$) отмечалось апноэ. Крайне редко ($< 0,01\%$) отмечались анафилаксия и крапивница. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Исследования по изуче-

нию взаимодействия паливизумаба с другими лекарственными средствами не проводились, в связи с чем до настоящего времени отсутствуют данные о подобном взаимодействии. Так как моноклональные антитела являются специфичными только в отношении РСВ, предполагается, что паливизумаб не должен препятствовать развитию иммунитета при вакцинации. **Особые указания.** Введение препарата Синагис® может сопровождаться аллергическими реакциями немедленного типа, включая анафилактические, в связи с этим пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин, а помещение, в котором осуществляется введение препарата должно быть обеспечено средствами протившоковой терапии. Как и в случае любой внутримышечной инъекции, Синагис® следует назначать с осторожностью пациентам с тромбоцитопенией или нарушениями системы свертывания крови. **Условия транспортирования и хранения.** При температуре от 2 ° до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для медицинских работников (не для пациентов).



СИНАГИС®
ПАЛИВИЗУМАБ



Abbott
A Promise for Life

ООО «ЭББОТТ ЛЕБОРАТОРИЗ»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1
Тел. 8 (495) 258-42-70 • Факс: 8 (495) 258-42-71

PR-RU-ABB-SYN-10 (02/12)

Н.А. Суханова, Э.А. Цветков, Г.А. Новик

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Российская Федерация

Клиническое значение влияния латентной инфекции верхних дыхательных путей на течение бронхиальной астмы у детей

Контактная информация:

Цветков Эдуард Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 542-96-46, e-mail: lor@gpma.ru

Статья поступила: 24.04.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

Обследовано 100 детей (71 мальчик и 29 девочек) в возрасте 3–18 лет с бронхиальной астмой (БА) в период ремиссии заболевания. Наряду со стандартным аллергологическим обследованием проведено иммуногистохимическое исследование глубокого соскоба слизистой оболочки глотки для верификации *Chlamydia pneumoniae*, цитомегаловируса, вирусов Эпштейна–Барр и простого герпеса 1 и 2-го типа, бактериоскопическое исследование патогенной и условно-патогенной флоры глотки. Иммунологическое исследование включало определение субпопуляционного состава лимфоцитов (CD3+, CD3+CD(16+56+)+TNK клеток, Т-хелперов (CD3+CD4+), дубль-позитивных клеток (CD4+CD8+), CD3-CD(16+56)+NK клеток с помощью метода проточной цитометрии. Было проведено измерение уровней спонтанной и индуцированной продукции цитокинов (IFN α, IFN γ, IL 4) методом иммуноферментного анализа и уровня специфических антител (IgM, IgG) в сыворотке крови к изучаемым инфекционным возбудителям. В результате проведенного обследования выявлено, что у детей с БА и латентной инфекцией верхних дыхательных путей обнаружена более высокая степень гиперреактивности бронхов (86%), чаще (74,7%) обнаруживается частично контролируемое и неконтролируемое течение БА. У детей с БА при наличии латентной инфекции верхних дыхательных путей выявлено подавление индукции α-интерферона (74,7%), повышение IL 4 в сыворотке крови со смещением иммунного ответа в сторону Th2-пути, определено усиление цитотоксического ответа, увеличение TNK клеток (75,5%) при одновременном уменьшении NK клеток.

Ключевые слова: бронхиальная астма, иммуногистохимия, латентная инфекция.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 54–60)

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых значимых и распространенных заболеваний, имеющих тенденцию к ежегодному увеличению больных как среди детского, так и взрослого населения [1–3]. На рубеже XX–XXI веков каждые 10 лет частота БА и аллергических заболеваний во всем мире увеличивается вдвое [4, 5].

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении БА, сохраняется большой процент детей, имеющих неконтролируемое течение болезни (Россия — 54%, США — 55%, Европа — 51%) [6, 7].

Многочисленные исследования подтверждают связь обострения БА с острыми респираторными вирусными

N.A. Sukhanova, E.A. Tsvetkov, G.A. Novik

Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy, Russian Federation

Clinical significance of upper airways' latent infection's influence for the course of bronchial asthma in children

The study was based on the examination of 100 children (71 boy and 29 girls) aged 3–18 years with bronchial asthma in remission. The routine allergological examination was followed up by the immunohistochemical test of deep pharyngeal mucosal cells samples scraped to verify the *Chlamydia pneumoniae*, Cytomegalovirus hominis, HSV-1, HSV-2, EBV as well as by the bacterioscopic examination of pharyngeal causative and opportunistic pathogens. The immunological examination included evaluation of lymphocyte subpopulation (CD 3+, CD3+CD(16+56+)+ TNK cells, T helpers (CD3+CD4+), double-positive cells (CD4+CD8+), CD3-CD(16+56)+NK cells by means of flow cytometry. Measurements of spontaneous and induced cytokine production (IFN α, IFN γ, IL 4) were taken using the immune assay. The level of specific antibodies (Ig M, Ig G) to the relevant infectious agents in the serum was measured as well. These examinations demonstrated that children with bronchial asthma and latent infection of the upper respiratory tract have higher rates of bronchial hyperreactivity (86%) as well as more frequent (74,7%) uncontrolled or partially controlled course of asthma. According to the examination results, in children with bronchial asthma and latent infection of the upper respiratory tract α-interferon induction is oppressed (74,7%), the IL4 in the serum is increased along with a shift of the immune response towards Th2, cytotoxic response is increased, TNK cells are increased (75,5%) with simultaneous decrease of NK cells.

Key words: bronchial asthma, immunohistochemistry, latent infection.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 54–60)

инфекциями и другими инфекционными факторами [8]. Доказано, что у 50% взрослых и 80% детей обострения бронхиальной астмы обусловлены вирусными инфекциями дыхательных путей [8–10].

Некоторые дети с БА (27–30%) являются носителями скрытой латентной инфекции (*Chlamydia pneumoniae*, микоплазма, вирусы герпеса, цитомегаловирус [ЦМВ], аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус), которая персистирует в лимфоидной ткани верхних дыхательных путей и, возможно, влияет на течение atopических заболеваний, в том числе и бронхиальной астмы [11–13]. Высказываются предположения, что одной из причин неконтролируемой астмы и неэффективности стандартной противоаллергической терапии является недооценка влияния инфекционного фактора на течение БА [5, 13, 14].

Цель исследования: установить особенности клеточного и гуморального иммунитета при латентной инфекции верхних дыхательных путей как одного из механизмов, определяющих контроль бронхиальной астмы у детей.

Настоящая работа основана на результатах обследования 71 мальчика и 29 девочек ($n = 100$) в возрасте 3–18 лет, находившихся на плановом обследовании и лечении с диагнозом «Бронхиальная астма» в период с 2008 по 2009 г. Работа выполнена на базе детского аллергологического отделения ДГБ № 2 св. Марии Магдалины (Санкт-Петербург).

Аллергологическое обследование включало следующие методы: сбор аллергологического анамнеза; постановку кожных аллергических проб скарификационным методом с использованием стандартных бытовых, эпидермальных, пыльцевых и пищевых аллергенов (производитель ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова, Россия); проведение ингаляционных провокационных проб с гистамином (по Т.М. Голиковой и соавт., 1980) и дистиллированной водой (по L. T. Rodwell, S. D. Anderson, 1992); пробу с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре от 0,5 Вт/кг до 2 Вт/кг массы тела на протяжении 6 мин (по P. J. Sterk с соавт., 1998), определение содержания в сыворотке крови общего иммуноглобулина (Ig) E и специфических IgE методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Функциональные методы обследования

1. Оценка функции внешнего дыхания на компьютерном спирографе («Fukuda Denshi Spirosift SP-5000», Япония) с анализом кривой «поток-объем».
2. Дыхательное мониторирование: исследование циркадианного ритма проходимости бронхов на основании определения пиковой скорости выдоха с помощью индивидуального пикфлоуметра и последующей математической обработки [5].

Иммунологическое исследование включало:

- определение субпопуляционного состава лимфоцитов (CD3+, CD3+CD(16+56+)+TNK клеток, Т-хелперов (CD3+CD4+), дубль-позитивных клеток (CD4+CD8+), соотношение CD4/CD8 и CD3-CD(16+56+)+NK клеток с помощью метода проточной цитометрии;
- определение продукции цитокинов методом ИФА (IFN α , IFN γ , IL 4);

- определение уровня специфических антител (IgM, IgG) в сыворотке крови к *S. pneumoniae*, вируса простого герпеса 1 и 2-го типа, ЦМВ, вируса Эпштейна–Барр [11, 15].

Иммуногистохимическое исследование глубокого соскоба со слизистой оболочки глотки [15].

Критериями оценки служили интенсивность окраски (светло-коричневые, темно-коричневые) и размеры гранул (крупные, мелкие), их локализация (на клеточной стенке, в цитоплазме, ядре), количество гранул в одной клетке, наличие перинуклеарной экспрессии. О наличии того или иного антигена свидетельствовала положительная иммуногистохимическая окраска, выявляемая в виде темно-коричневых гранул на поверхности и внутри клеток. При этом в мазке оценивали не менее 100 клеток в одном поле зрения. Оценка результатов производилась следующим образом: слабopоложительная реакция ($\pm$) — при наличии коричневых включений в цитоплазме или ядре клеток до 5–6 в поле зрения, резко положительный результат — 6–15 темно-коричневых гранул в поле зрения. Возбудитель определялся в зависимости от внесенных антител [15].

Полученные результаты обследования детей в виде качественных и количественных клинических и инструментальных признаков (220 показателей) составили компьютерную базу данных, созданную с использованием пакета Microsoft Access (MS Office XP). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета SPSS версия 13.0.

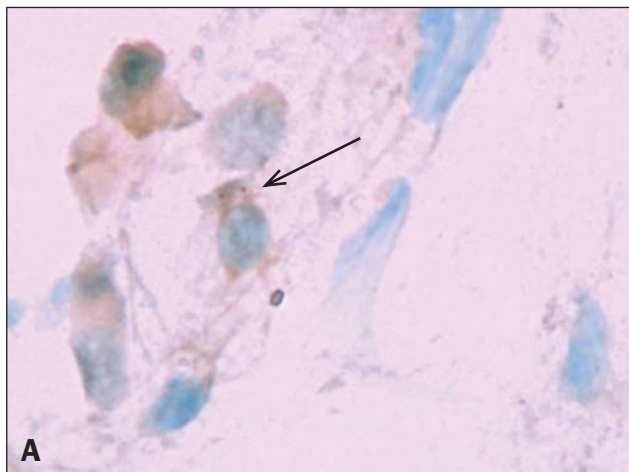
Понятие персистирующей инфекции включает в себя длительное пребывание инфекта в организме человека либо без клинических патологических проявлений, либо с активацией и исходом в заболевание при определенных условиях. Понятие латентной инфекции включает бессимптомное персистирование микроорганизма, не сопровождающееся его выделением в окружающую среду [16, 17]. У всех обследованных детей с БА латентную инфекцию в глотке определяли с помощью глубокого соскоба с миндалины путем иммуногистохимического исследования в сочетании с наличием специфических антител в сыворотке крови (рис. 1, а–г). Патогенная и условно-патогенная флора выявлялась бактериологическим методом.

Результаты анализа особенностей клинической картины заболевания, функциональных тестов и некоторых показателей иммунитета у детей с латентной инфекцией верхних дыхательных путей (ВДП) и БА представлены в табл. 1.

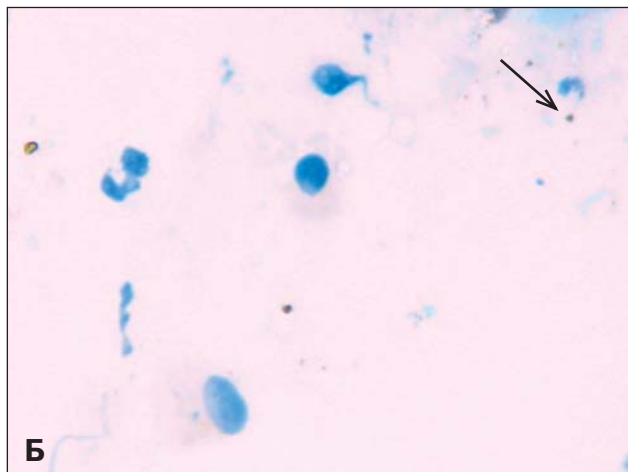
Уровень IgE был достоверно выше при наличии латентной инфекции ВДП, чем в группе детей с БА без латентной инфекции. В группе детей с ЦМВ инфекцией и персистированием вируса простого герпеса 1 и 2-го типа отмечался самый ранний дебют БА.

У детей с БА и наличием латентной инфекции ВДП выявлена более высокая степень гиперреактивности бронхов ($p < 0,05$). Пациенты с БА и латентной инфекцией ВДП (герпетическая инфекция) нуждались в достоверно более высоких дозах ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) для достижения контроля течения заболе-

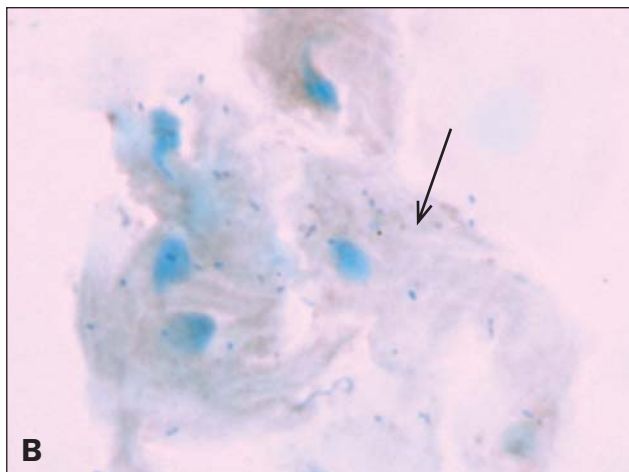
Рис. 1. Микроскопическая картина положительной хламидийной и Эпштейна–Барр инфекции верхних дыхательных путей при иммуногистохимическом исследовании



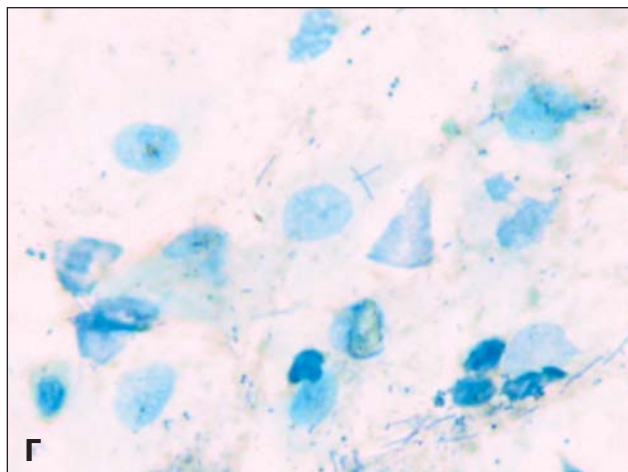
A
Chlamydia pneumoniae



Б
Вирус Эпштейна–Барр

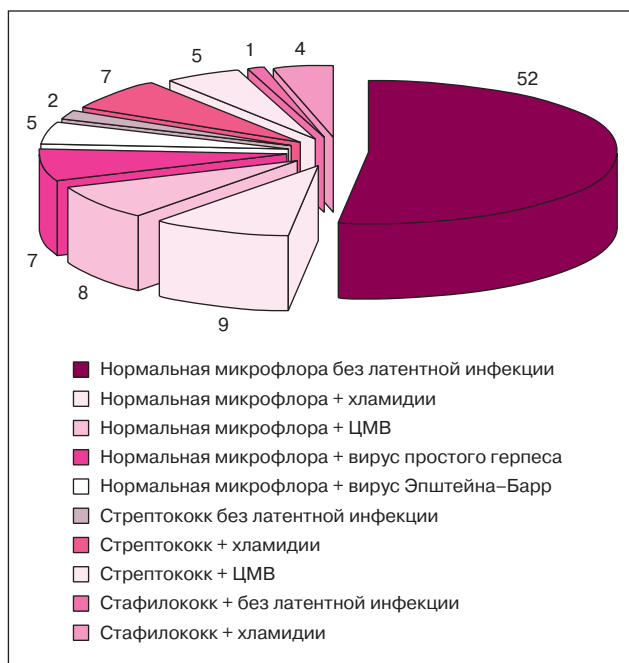


В
Вирус простого герпеса 1 и 2 типа



Г
Отсутствие латентной инфекции

Рис. 2. Спектр патогенной, условно-патогенной флоры и латентной инфекции в глотке у детей с бронхиальной астмой, %



вания ($p < 0,05$). Дети с БА и латентной инфекцией ВДП имели большую зону риска обострения заболевания, несмотря на то, что среднесуточные показатели проходимости бронхов оставались в пределах возрастной нормы. Количество больных с неконтролируемым течением БА было больше в группе с наличием латентной инфекции ВДП ($p < 0,05$).

У 52% обследованных больных с БА и нормальной микрофлорой в глотке латентная инфекция ВДП не выявлена. У 9% детей при нормальной микрофлоре в полости глотки определялось наличие *C. pneumoniae*, у 8% — ЦМВ, у 7% — вирус герпеса 1 и 2-го типов, у 5% — вирус Эпштейна–Барр. У 12% детей отмечено носительство *Streptococcus viridans* в глотке (рис. 2). У 7% детей с БА определялось сочетание *S. viridans* и *C. pneumoniae*. У 5% детей с БА определялось сочетание *S. viridans* и ЦМВ, у 7% — значительное количество золотистого стафилококка в глотке ($> 10^6$), и только у 4% в этой группе больных с помощью иммуногистохимического анализа была выявлена *C. pneumoniae*.

Если у больных с БА без латентной инфекции ВДП в подавляющем числе случаев отмечалась низкая неспе-

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика пациентов с бронхиальной астмой (БА) в зависимости от вида латентной инфекции верхних дыхательных путей

Признак	Бронхиальная астма		
	Латентная инфекция		
	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (n = 15)	Герпесвирусная инфекция (ЦМВ инфекция, герпес 1 и 2-го типа, вирус Эпштейна–Барр) (n = 30)	Отрицательная латентная инфекция (n = 55)
Возраст первого обструктивного бронхита (в годах)	4,8	3,9	3,6
Возраст постановки диагноза БА (в годах)	9,8	7,4	6,5
IgE в сыворотке МЕ/мл	301,09 ± 28*	350 ± 24*	221,17 ± 20
Гиперреактивность бронхов (%)			
Низкая	20,0*	37,6*	61,8
Средняя	60,0*	43,9	32,1
Высокая	20,0*	18,4*	5,1
Дозы ИГКС (%):			
Низкие	26,8	25,0	27,3
Средние	46,6	40,6	54,5
Высокие	26,6	34,4*	18,2
Уровень контроля:			
частично контролируемая, %	14,7	11,4	10,0
неконтролируемая, %	32,3*	36,6*	19,0
Спирометрия:			
FVCср., %	93,7	94,2	99,4
FEV1, %	104,7	87,8	97,9
Эозинофилия:			
Есть, %		20,3	11,5
Нет, %		79,7	88,5

Примечание. * — $p < 0,05$. ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

цифическая гиперреактивность бронхов (81%), то у пациентов с латентной инфекцией ВДП, наоборот, высокая — у 86%. Таким образом, наличие латентной инфекции ВДП у детей с БА закономерно сочетается с более высокой степенью неспецифической гиперреактивности бронхов (рис. 3).

Результаты иммунологического обследования детей с БА в сочетании с латентной инфекцией ВДП представлены в табл. 2.

При анализе иммунологических показателей у детей с БА при сочетании с латентной инфекцией ВДП отмечается повышение общего числа Т лимфоцитов у больных с латентной герпетической инфекцией ($p < 0,05$). Это соответствует некоторым ранее проведенным исследованиям [3, 18–20].

У больных с БА и латентной ЦМВ инфекцией ВДП отмечается достоверное повышение TNK клеток. Повышение TNK клеток наблюдается при недостаточном иммунном ответе со стороны NK клеток и цитотоксических (CD3-CD8+) лимфоцитов в случае невозможности элиминации вируса данными иммунокомпетентными клетками.

У больных с БА и латентной инфекцией ВДП отмечается повышение субпопуляции дубль-позитивных клеток (CD4+CD8+) вне зависимости от вида обнаруженной у них латентной инфекции, причем в группе больных с вирусом Эпштейна–Барр выявленные изменения отмечены у 50,1% обследованных ($p < 0,05$). В норме дубль-позитивные клетки (CD4+CD8+) не появляются в пери-

ферической крови в результате естественного процесса созревания данного клона лимфоцитов в лимфатических образованиях. Появление этой субпопуляции Т лимфоцитов можно объяснить наличием латентной инфекции и необходимостью усиления цитотоксического ответа. Инфицирование микроорганизмами провоцирует повы-

Рис. 3. Выраженность гиперреактивности бронхов у детей с бронхиальной астмой в сочетании с латентной инфекцией верхних дыхательных путей (%)

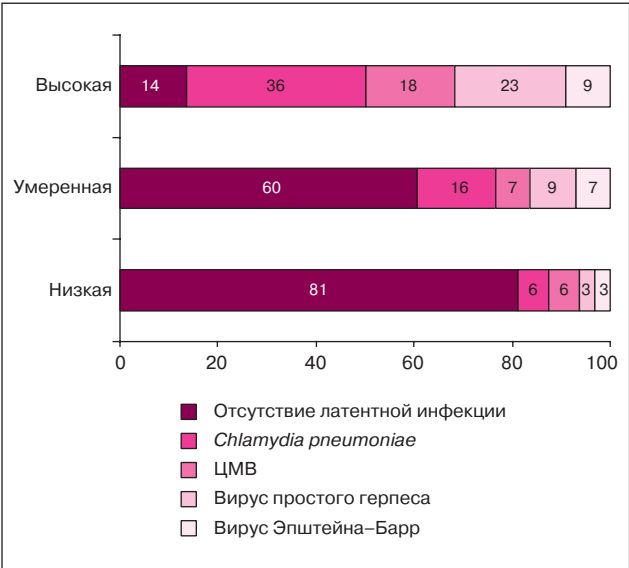
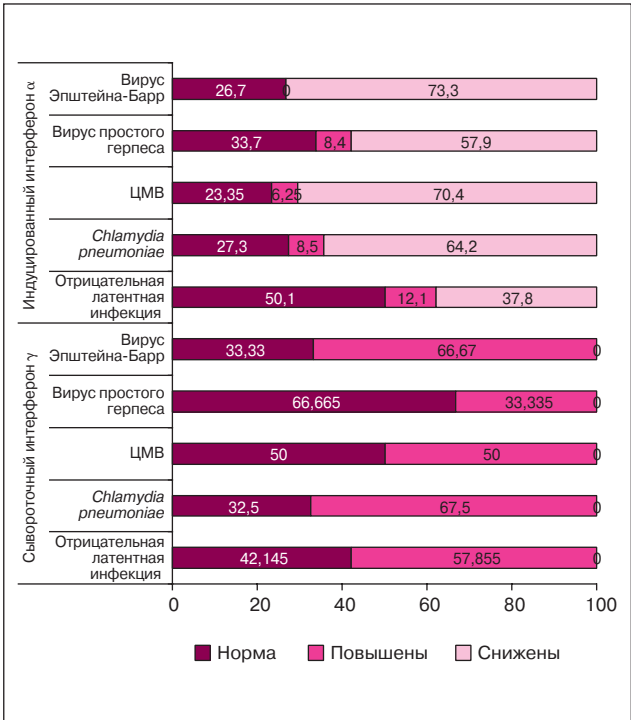


Таблица 2. Основные показатели субпопуляций лимфоцитов у детей с бронхиальной астмой в зависимости от вида латентной инфекции верхних дыхательных путей

Показатель субпопуляций лимфоцитов	Бронхиальная астма		
	Вид латентной инфекции		
	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (n = 15)	Герпесвирусная инфекция (ЦМВ-инфекция, герпес 1 и 2-го типа, вирус Эпштейна-Барр) (n = 30)	Отрицательная латентная инфекция (n = 55)
CD3+ (Т лимфоциты)			
Повышены, %	27,3*	19,4	17,1
Ниже нормы, %	9,1*	16,4	20,1
CD3+(16+56+)+ (ТНК клетки)			
Повышены, %	–	4,0*	–
CD3+CD4+ (Т хелперы)			
Повышены, %	63,2*	55,8*	28,6
Ниже нормы, %	9,1*	19,2	17,1
CD3+CD8+ (Т киллеры)			
Повышены, %	–	–	–
Ниже нормы, %	27,3	17,9*	31,4
CD4+CD8+ (дубль-позитивные клетки)			
Повышены, %	9,1*	22,2*	5,6
CD3-CD8+ (активированные NK клетки)			
Повышены, %	9,1*	5,5*	17,1
Ниже нормы, %	9,1	23,6*	8,5
соотн CD4/CD8			
Повышены, %	63,2	54,2	60,2
Ниже нормы, %	–	15,2	11,2
CD3-(16+56+) (NK клетки)			
Повышены, %	18,2	5,6*	22,7
Ниже нормы, %	36,4	33,4	31,1

Примечание. * — $p < 0,05$.

Рис. 4. Показатели цитокинового статуса у детей с бронхиальной астмой и персистирующей инфекцией верхних дыхательных путей



шенное образование этих клеток, которые не успевают созреть в лимфоидных органах и выходят в кровь незрелыми.

У всех обследованных детей с БА отмечалось подавление индукции α интерферона, причем в группе с латентной инфекцией ВДП наблюдалось более значимое изменение этого показателя ($p < 0,05$). Присоединение латентной инфекции у больных БА не сопровождалось достоверным изменением выработки γ интерферона (рис. 4).

При латентной инфекции ВДП у детей с БА выявлено повышение IL 4 в сыворотке крови по сравнению с детьми с БА без латентной инфекции ($p = 0,03$). Индекс IL 4/γ интерферон был достоверно смещен у пациентов с БА в группе с латентной инфекцией ВДП в сторону Th2 ответа.

Хорошо известно, что IL 4 является ключевым цитокином, определяющим формирование хронического аллергического воспаления у больных БА. Определение более высокого уровня IL 4 в сыворотке крови вне обострения у больных с БА и латентной инфекцией ВДП по сравнению с больными БА, не имеющими таковую, позволяет предположить дополнительную стимуляцию образования данного провоспалительного цитокина латентно протекающей инфекции ВДП. Усиление аллергического воспаления слизистой оболочки дыхательных путей приводит к формированию более высокой гиперреактивности

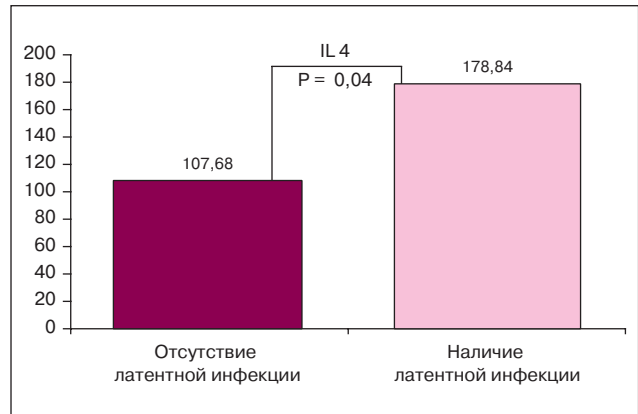
бронхов у детей с БА и латентной инфекцией ВДП и создает дополнительные трудности в достижении контроля течения заболевания у этих больных (рис. 5).

Использование многомерной статистической процедуры по сбору данных, содержащих информацию о выборе объектов, и упорядочиванию объектов в сравнительно однородные группы (кластеры) позволил выделить 3 кластера (табл. 3).

1 кластер включает в себя детей с БА, подавляющее большинство (75%) которых не имело латентной инфекции ВДП. У этих детей отмечалось более позднее формирование БА, более высокие «скоростные» показатели функции внешнего дыхания (ФВД), они получали преимущественно низкие и средние дозы ИГКС для контроля БА. У подавляющего большинства больных (75%) удалось достигнуть полного контроля течения заболевания. Пауцигранулоцитарный фенотип риноцитогаммы отмечался у большинства больных этой группы. Соотношение выработки интерферонов было смещено в сторону продукции интерферона γ (95%). Количество ТНК клеток было повышено у 30% детей в данном кластере.

2 кластер включает в себя детей с БА и наличием латентной инфекции ВДП (75%), со сниженными показателями ФВД (ОФВ₁) и более ранним дебютом заболевания. Для достижения контроля течения заболевания использовались (77%) высокие дозы ИГКС с невозможностью достижения полного контроля у подавляющего числа больных. Преимущественно отмечался нейтрофильный фенотип риноцитогаммы. Индукция интерферона α и уровень интерферона γ были не изменены. Количество ТНК клеток оставалось в пределах референтных значений у 98% детей.

Рис. 5. Показатели интерлейкина (IL) 4 у детей с бронхиальной астмой при наличии/отсутствии латентной инфекции верхних дыхательных путей



3 кластер включает в себя детей с наличием БА и латентной инфекции ВДП (60%), относительно более низкими показателями ФВД (ОФВ₁) в периоде ремиссии заболевания, недостаточным контролем течения заболевания (78%) и использованием средних и высоких доз ИГКС. В отличие от детей, вошедших во 2-й кластер, в субпопуляционном составе лимфоцитов выявлено увеличение ТНК клеток в сочетании с выраженным угнетением индукции α интерферона.

ВЫВОДЫ

1. При наличии латентной инфекции верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой достоверно чаще ($p < 0,03$) выявляется высокая степень гиперреактивности бронхов (86%) и неконтролиру-

Таблица 3. Основные фенотипические характеристики выделенных кластеров

Основные характеристики кластеров	1 кластер (n = 56)	2 кластер (n = 9)	3 кластер (n = 15)
Контроль над астмой (%):			
Контролируемая	75,0	22,3	26,7
Частично контролируемая	21,4	44,4	53,3
Неконтролируемая	3,6	33,3	20,0
Возраст постановки диагноза БА (в годах)	7,5	9	7,8
Возраст 1-го БОС (годы)	6,5	3,8	3,2
Дозы ИГКС (%):			
Низкие	29,6	22,3	38,4
Средние	47,5	55,4	38,4
Высокие	22,9	22,3	23,2
Эозинофилия (%)			
Есть	18	23	33
Нет	82	77	66
Вид риноцитогаммы (%):			
Нейтрофильный	19,0	22,3	26,0
Эозинофильный	21,0	11,3	—
Пауцигранулоцитарный	60,0	66,4	74,0
Иммуноглобулин Е (ср. знач.) мкЕд/л	353,3	465,5	343,2
Гиперреактивность (%):			
Низкая	35,7	22,2	26,6
Средняя	42,8	44,3	33,4
Высокая	21,5	33,5	40,0

Примечание. БОС — бронхообструктивный синдром, ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

емое течение заболевания (74,7%), потребовавшие использования более высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов ($675 \pm 3,2$ против $264 \pm 2,6$ мкг в эквивалентных дозах по бекламетазону дипропионату; $p < 0,05$).

2. У больных с бронхиальной астмой и ЦМВ инфекцией верхних дыхательных путей отмечается достоверное повышение TNK клеток (75,5%) в периферической крови при одновременно низком уровне NK клеток и цитотоксических (CD3-CD8+) клеток ($p = 0,04$). Повышение TNK клеток возникает при недостаточном иммунном ответе со стороны NK клеток и цитотоксических (CD3-CD8+) клеток, что объясняет невозможность полной элиминации изученной герпесвирусной

и хламидийной инфекции данными иммунокомпетентными клетками.

3. Усиление цитотоксического эффекта у детей с бронхиальной астмой и латентной инфекцией верхних дыхательных путей достигается за счет появления в периферической крови дубль-позитивных клеток CD4+CD8+ (18,9% больных).
4. Индукция α -интерферона была угнетена у пациентов с бронхиальной астмой при наличии латентной инфекции верхних дыхательных путей. Снижение стимулированной выработки иммунокомпетентными клетками α -интерферона у данной категории больных способствует латентному течению изученных герпесвирусной и хламидийной инфекций верхних дыхательных путей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rose M.A., Schubert R., Schmitt-Grohe S., Reichenbach J., Zielen S. Immunoglobulins and inflammatory cytokines in nasal secretions in humoral immunodeficiencies. *Laryngoscope*. 2006; 116 (2): 239–244.
2. Miller E.K., Griffin M.R., Edwards K.M., Weinberg G.A., Szilagyi P.G., Staat M.A., Zhu Y., Hall C.B., Fairbrother G., Seither R., Erdman D., Lu P., Poehling K.A. New Vaccine Surveillance Network. Influenza burden for children with asthma. *Pediatrics*. 2008; 121 (1): 1–8.
3. Steele C., Fidel P.L. Cytokine and chemokine production by human oral and vaginal epithelial cells in response to *Candida albicans*. *Infect Immun*. 2002; 70 (2): 577–583.
4. Аллергология и иммунология. Под ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. *Союз педиатров России*. 2011; 3: 24.
5. Новик Г.А. Бронхиальная астма у детей. Под ред. И.М. Воронцова. СПб.: Фолиант. 2009. 230 с.
6. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.-H., Eigenmann P.A., Frischer T., Gotz M., Helms P.J., Hunt J., Liu A., Papadopoulos N., Platts-Mills T., Pohunek P., Simons F.E., Valovirta E., Wahn U., Wildhaber J. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008; 63 (1): 5–34.
7. Gern J.E., Lemanske R.F. Infectious triggers of pediatric asthma. *Pediatr Clin North Am*. 2003; 50 (3): 555–575.
8. Огородова Л.М. Тяжелая БА у детей. *Consilium Medicum*. 2001; 3 (9): 9–25.
9. Зайцева О.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей. *Пульмонология*. 2007; 4: 106–111.
10. Харламова Ф.С. Вирусы семейства герпеса и иммунитет. Под ред. Ф.С. Харламова, Н.Ю. Егорова, Л.Н. Гусева и др. *Детские инфекции: Науч.-практ. журн. ассоц. педиатров-инфекционистов*. 2006; 5 (3): 3–10.
11. Романенко Э.Е. Сравнительная характеристика микрофлоры слизистых верхних дыхательных путей при бронхиальной астме и персистирующем аллергическом рините. Под ред. Э.Е. Романенко, А.П. Батуро, И.Н. Улиско. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2005; 2: 61–65.
12. Gern J.E. Mechanism of virus-induced asthma. *J Pediatr*. 2003; 142: 9–14.
13. Gern J.E. Viral respiratory infection and the link to asthma. *Pediatr Infect Dis*. 2008; 27: 97–103.
14. Учайкин В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей. *Педиатрия*. 2004; 4: 7–10.
15. Калинина Н.М., Давыдова Н.И. Роль иммуотропной терапии в повышении эффективности лечения герпес-вирусных инфекций. *Terra medica nova: Всероссийский журнал для врачей всех специальностей*. 2009; 1: 17–22.
16. Быков А.С., Воробьев А.А., Зверев В.В. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии. *Медицинское информационное агентство*. 2008. 272 с.
17. Рабсон А. Основы медицинской иммунологии: пер. с англ. под ред. А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. М.: Мир. 2006. 320 с.
18. Cohen J.I. EBV RARF-1 protein is dispensable for B cell transposition in inhibits LINF Secretion from mononuclear cells. *J Virol*. 1999; 73: 7623–7632.
19. Haas H., Falcone F.H., Holland M.J. et al. Early IL-4: its role in the switch towards a Th2 response and Ig E-mediated allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999; 119: 86–94.
20. Sears M.R. Epidemiology of asthma exacerbations. *Allergy Clin Immunol*. 2008; 122 (4): 662–670.

Л.М. Кузенкова^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.К. Геворкян^{1, 2}, Т.В. Подклетнова¹, А.М. Мамедъяров¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

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

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

Рекомендации по диагностике и тактике ведения болезни Ниманна–Пика тип С

Контактная информация:

Кузенкова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением психоневрологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-04-09

Статья поступила: 27.09.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

Болезнь Ниманна–Пика тип С (НП-С) является редким наследственным нейровисцеральным заболеванием, обусловленным мутациями в гене NPC1 (в 95% случаев) или в гене NPC2 (около 5% случаев), что ведет к нарушению внутриклеточного транспорта липидов, накоплению холестерина и гликофинголипидов в головном мозге и других тканях. Среди характерных неврологических проявлений болезни НП-С: нарушение саккадических движений глаз или вертикальный надъядерный паралич взора, мозжечковые проявления (атаксия, дистония/дисметрия, дизартрия и дисфагия) и геластическая катаплексия. У пациентов часто наблюдаются эпилептические приступы. Считается, что начало неврологических и психиатрических симптомов приходится на детский возраст, однако, в настоящее время все чаще диагностируют болезнь в зрелом возрасте в связи с поздним ее дебютом. Распределение пациентов по возрасту манифестации неврологических проявлений (начало заболевания в пре/перинатальном периоде, раннем детском, старшем детском, ювенильном и подростковом/взрослом возрасте) может быть полезным для оценки течения заболевания и ответа на лечение. Первое международное руководство по клиническому ведению болезни НП-С у детей и взрослых было опубликовано в 2009 г. С тех пор было получено значительное количество данных по эпидемиологии, определению/диагностике и лечению болезни НП-С. В данной публикации приведено единое мнение экспертов по диагностике и лечению болезни НП-С, выработанное в ходе очередного совещания в Париже (Франция) в сентябре 2011 г. В статье приведены обновления к оригинальным методическим рекомендациям, дополнения к определению, диагностике, потенциально новым методам мониторинга прогрессирования болезни, а также пересмотру целей лечения с применением специфической терапии препаратом миглустат.

Ключевые слова: болезнь Ниманна–Пика тип С, определение, диагностика, клинические формы, проявления, прогрессирование, лечение, прогноз, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 61–71)

61

L.M. Kuzenkova^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, A.K. Gevorkyan^{1, 2}, T.V. Podkletnova¹, A.M. Mamedyarov¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

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

Recommendations on diagnostics and tactics of management of Niemann-Pick disease, type C

Niemann–Pick disease, type C (NP-C), is a rare hereditary neurovisceral disease caused by mutations in either the NPC1 gene (in 95% of cases) or the NPC2 gene (ca. 5% of cases) which lead to the intracellular lipid transport malfunction and accumulation of cholesterol and glycosphingolipids in brain and other tissues. Characteristic neurological manifestations of NP-C include saccadic eye movement abnormalities or vertical supranuclear gaze palsy, cerebellar manifestations (ataxia, dystonia/dysmetria, dysarthria and dysphagia) and gelastic cataplexy. Epileptic seizures are common in affected patients. The onset of neurological and psychiatric symptoms is considered to occur in childhood, although at present the disease is diagnosed in adulthood in an increasing number of cases due to its late onset. Categorization of patients according to the age at onset of neurological manifestations (antenatal/perinatal, infantile, late infantile, juvenile and adolescent/adult onset) may be useful for the evaluation of disease course and treatment response. The first international guidelines for the clinical management of NP-C in children and adults were published in 2009. Since then a significant amount of data on epidemiology, detection/diagnosis, and treatment of NP-C has been acquired. This publication gives the shared vision of experts in diagnosis and treatment of NP-C elaborated in the course of the regular conference in Paris (France) in September 2011. This article gives updates to the original guidelines, supplements to detection, diagnostics, potentially new methods of the disease progression monitoring and also to the reevaluation of goals of the specific therapy using miglustat.

Key words: Niemann–Pick disease, type C, detection, diagnostics, clinical forms, manifestations, progression, treatment, prognosis, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 61–71)

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Ниманна–Пика тип С характеризуется прогрессирующими, инвалидизирующими неврологическими симптомами у большинства пациентов, а также преждевременной смертью. До последнего времени считалось, что частота возникновения заболевания составляет, по крайней мере, 1:150 000 живых новорожденных, хотя и признавалось, что фактическая заболеваемость может достигать 1:120 000 живых новорожденных [1]. В обновленных рекомендациях по диагностике и лечению болезни НП-С показатель частоты возникновения заболевания был повышен до 1 случая на 120 000 живых новорожденных, что обусловлено в первую очередь улучшением возможностей его диагностики [2–6]. Указывается также, что болезнь НП-С, как правило, возникает спорадически у представителей любой этнической группы, хотя имеют место и генетические изоляты, среди которых наблюдается заболеваемость выше средней [7, 8].

Болезнь НП-С вызывается мутациями, наследуемыми по аутосомно-рецессивному типу, в одном из двух генов — *NPC1* (в 95% случаев) или *NPC2* (приблизительно в 4% случаев) [6, 9–12]. Мутации в одном из генов, связанных с данным заболеванием, приводят к нарушению переработки и утилизации захваченного путем эндоцитоза холестерина с последующим внутриклеточным накоплением незэстерифицированного холестерина и нарушением обмена сфинголипидов [13–16].

Клинические проявления болезни НП-С чрезвычайно разнообразны, они характеризуются сочетанием системных и неврологических признаков, которые не являются специфичными для заболевания, возникают в различном возрасте и прогрессируют разными темпами [6, 17–19]. Именно этим объясняется длительность и сложность процесса диагностики болезни НП-С [20, 21]. Заболевание обычно манифестирует одним или несколькими неврологическими симптомами в детском возрасте [6, 18, 19], хотя у пациентов с очень ранним началом часто болезнь диагностируется на основании изолированных системных проявлений [22, 23]. Возрастающее количество случаев выявляется и во взрослом возрасте [6, 17, 24, 25]. Возраст начала неврологических проявлений оказывает существенное влияние на прогрессирование болезни и прогноз. Как правило, у пациентов с ранним началом неврологических проявлений, заболевание прогрессирует быстрее, и смерть наступает раньше [6, 17–19, 26]. Распределение пациентов по возрасту начала неврологических проявлений привело к определению следующих форм заболевания: пре/перинатальная, ранняя младенческая, поздняя младенческая, юношеская и подростковая/взрослая [6, 19, 27]. Разнообразное симптоматическое лечение может частично уменьшить неврологические проявления [28]. Расширяется клинический опыт применения миглустата (Завеска, Актелион Фармасьютикалс, Швейцария), который в настоящее время является единственным зарегистрированным специфическим препаратом для болезни НП-С для детей и взрослых.

Первые международные рекомендации по клиническому ведению болезни НП-С были разработаны на встрече экспертов в Париже в 2009 г. [27]. В сентябре 2011 г. подготовлены обновления оригинальных рекомендаций по диагностике и лечению болезни НП-С, в которых представлены новые данные по эпидемиологии, дифференциальной диагностике и выявлению/скринингу болезни НП-С, а также обновленные сведения по началу терапии. Кроме того, включена информация о новом клиническом опыте как относительно симптоматики заболевания

и тактики специфического лечения, так и новых методах мониторинга прогрессирования заболевания и ответа на лечение.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

Болезнь НП-С является нейровисцеральным заболеванием; клинические проявления которого включают системные, неврологические и психиатрические симптомы. Широко распространенными подгруппами по возрасту начала заболевания являются: пре/перинатальная (начало болезни в возрасте < 3 мес), ранняя детская (в возрасте от 3 мес до 2 лет), старшая детская (в возрасте от 2 до 6 лет), юношеская (в возрасте 6–15 лет) и подростковая/взрослая (в возрасте > 15 лет) [27]. Неврологические проявления болезни НП-С манифестируют на всем протяжении болезни, и существует значительное пересечение между формами по возрасту ее начала (рис. 1) [6, 29–31]. Имеет место различное клиническое течение болезни НП-С у сибсов, несмотря на сходные генотипы и биохимические фенотипы [29].

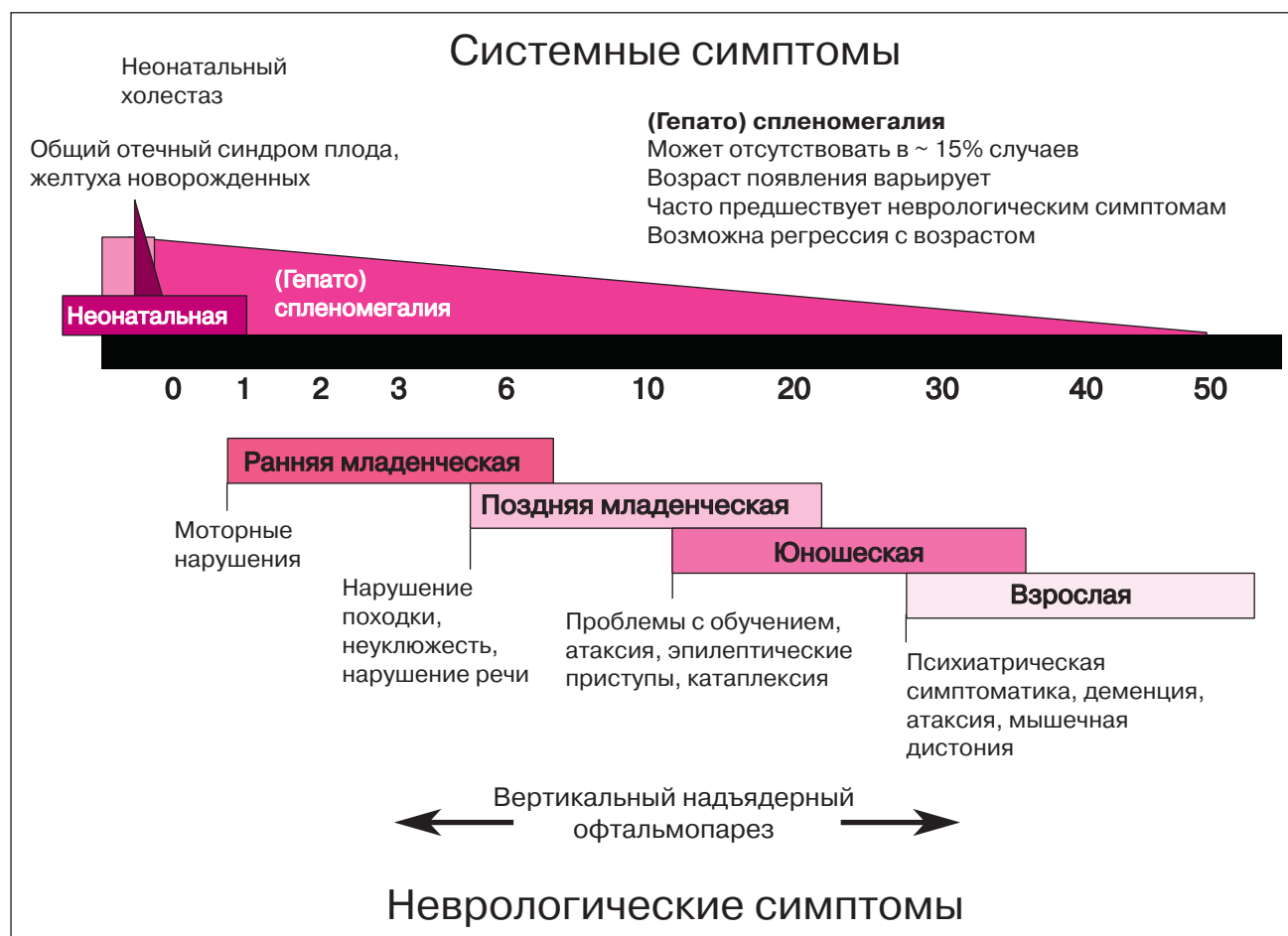
Неврологические проявления

Начало неврологических проявлений при болезни НП-С часто протекает с малозаметными признаками, такими как снижение мышечного тонуса (центральная гипотония) или частые падения и неуклюжесть, при начале заболевания в старшем детском возрасте. В случаях начала заболевания в раннем и старшем детском возрасте обычно возникает задержка или прекращение развития речи с задержкой общего когнитивного и/или моторного развития или без таковой. Начиная со старшего детского возраста и позднее, часто выявляются один или несколько мозжечковых симптомов: нарушение походки, мозжечковая атаксия [24], дисметрия, дисдиадохикинез, дизартрия и дисфагия. Эти симптомы вызваны значительной потерей клеток Пуркинье (Purkinje cells) [32, 33]. Дистония связана с патологией полосатого тела и часто манифестирует с локальных дистоний лица, рук. Также может изменяться походка больного [34]. Острый миоклонус или миоклонический тремор могут развиваться в процессе прогрессирования заболевания или иногда возникать на ранних этапах, возможно, происходя из коры [34, 35]; также возможен подкорковый генез миоклонуса. Дисфагия может манифестировать в раннем периоде развития заболевания или возникать позже, она представляет серьезную проблему для клинического ведения больного, повышая риск аспирации и вследствие этого серьезных легочных инфекций [36–38].

Окуломоторные нарушения являются отличительным признаком болезни НП-С и обычно начинаются в старшем детском возрасте с нарушения саккадических движений глаз (СДГ), которые могут быть пропущены, если не оцениваются самопроизвольные СДГ [17, 25]. Вертикальные СДГ поражаются первыми, затем следуют горизонтальные, отображая прогрессирующую нейродегенерацию ствола головного мозга [39, 40]. Изначально поражаются только самопроизвольные саккадические движения. Со временем эти нарушения прогрессируют до полного надъядерного паралича взора [40–43]. Вестибулоокулярный рефлекс часто сохраняется очень долго: это свидетельствует, что паралич взора является действительно надъядерным по своей природе.

Катаплексия — относительно специфичный признак болезни НП-С, наблюдаемый в целом более чем у половины пациентов [17]. Она не часто имеет место у пациентов раннего детского возраста, но чаще отмечается в случаях начала заболевания в старшем детском

Рис. 1. Висцеральные и неврологические проявления при болезни НП-С в зависимости от возраста начала неврологических проявлений (рисунок заимствован с разрешения из Vanier, *Orphanet J Rare Dis.* 2010 [6])



и юношеском возрасте [6, 8, 18, 44–47]. Катаплексия проявляется как внезапная потеря мышечного тонуса в ногах или, иногда, мышцах челюсти или шеи и провоцируется эмоциями, такими как смех (геластическая катаплексия). Данный признак легко пропускается и часто ошибочно интерпретируется как падение в результате атаксии или как атонические эпилептические приступы. Эпилептические (судорожные) пароксизмы реже наблюдаются у пациентов с началом заболевания в раннем детском или взрослом возрасте, чем в случаях с началом заболевания в старшем детском и юношеском возрасте. У пациентов с болезнью НП-С могут отмечаться любые типы эпилептических приступов (парциальные/фокальные, генерализованные, абсансы, миоклонические, тонико-клонические); которые значительно отличаются по интенсивности и частоте. Достаточно часто у этой категории больных имеет место нейросенсорная тугоухость [6, 48, 49]. Периферическая нейропатия является редким осложнением у пациентов с болезнью НП-С, которое может наблюдаться при младенческих формах [50]. Она никогда не наблюдается в случаях начала заболевания в юношеском или взрослом возрасте*.

Когнитивные нарушения

Нарушение когнитивных функций наблюдаются почти у всех пациентов с болезнью НП-С при дебюте в под-

ростковом/взрослом возрасте [24, 25, 51], но реже распознается в детстве. У пациентов с началом заболевания в старшем детском и юношеском возрасте отмечалась плохая успеваемость в школе и затруднения при обучении [6, 18, 19]. Когнитивные нарушения при болезни НП-С в основном начинаются с фронтально-подкорковых поражений и характеризуются нарушениями исполнительной функции, уменьшением скорости обработки информации и нарушениями словесной памяти [25, 52].

При прогрессировании болезни НП-С во многих случаях у больных развивается деменция [53].

Психические проявления

У пациентов, страдающих болезнью НП-С с началом заболевания в подростковом/взрослом возрасте, часто имеет место психиатрическая симптоматика [6, 24, 25, 54], которая, по данным ретроспективного анализа, дебютирует в юношеском возрасте и проявляется в виде нарушения поведения и обучения, расстройства экспрессивной речи, зачастую интерпретируясь как синдром дефицита внимания с гиперактивностью. Психоз по типу шизофрении также является частым проявлением заболевания у подростков и взрослых пациентов с болезнью НП-С, отмечаясь с частотой до 25% случаев [30, 35, 51, 54–59].

* Видео с примерами характерных неврологических проявлений болезни НП-С, а также обновленные Рекомендации по лечению НП-С (рабочая группа в составе Marc C. Patterson, Christian J. Hendriks, Mark Walterfang, Frederic Sedel, Marie T. Vanier, Frits Wijburg) можно найти на сайте: www.NPC-SI.RU

Кататония чаще всего наблюдается у пациентов с манифестацией заболевания в более раннем возрасте. Она часто не поддается лечению и расценивается как признак органического психического заболевания. Возможно также развитие депрессии, циклического психоза и обсессивно-компульсивного поведения [56, 60–62].

Системные симптомы

Системные симптомы болезни НП-С в основном включают гепатоспленомегалию и связанные с ней симптомы. Легочная инфильтрация с пенистыми клетками, как правило, наблюдается исключительно у пациентов с ранним началом заболевания или у пациентов с серьезными мутациями *NPC2* [63, 64].

У детей с пре/перинатальной формой болезни НП-С наблюдается один или несколько из следующих признаков: общий отечный синдром плода, асцит, неонатальный холестаз, гепатоспленомегалия и/или печеночная недостаточность [6, 17, 18, 65, 66]. Желтуха новорожденных в анамнезе, или персистирующая гепатоспленомегалия, или изолированная спленомегалия часто отмечаются у больных с началом заболевания в раннем и старшем детском возрасте [18, 19, 22, 23]. Гепатоспленомегалия у пациентов с началом заболевания в более старшем возрасте (в случае ее наличия) является обычно бессимптомной и часто клинически не распознается [25, 67]. Она предположительно отсутствует или минимально выражена приблизительно у 15% всех больных и почти у половины пациентов с началом заболевания в подростковом/взрослом возрасте [6].

Спленомегалия практически неизменно наблюдается при болезни НП-С [25]. У пациента с нейродегенеративными или психиатрическими нарушениями наличие изолированной спленомегалии при отсутствии заболевания печени с высокой вероятностью позволяет заподозрить наличие болезни НП-С.

Системные проявления (при их наличии) всегда предшествуют началу неврологических признаков [6]. Более того, возраст начала системных симптомов не связан с возрастом начала неврологических проявлений, которые могут манифестировать через много лет или даже десятилетий после появления системных симптомов [6, 68].

Пигментные нарушения сетчатки, которые могут наблюдаться при некоторых лизосомных заболеваниях накопления, не возникают при болезни НП-С. В частности, макулярный ореол или симптом «вишневой косточки» не ассоциируются с болезнью НП-С [69–71] (см. рис. 1).

ПРОГНОЗ

Все пациенты с болезнью НП-С умирают преждевременно, хотя степень прогрессирования заболевания и средняя продолжительность жизни сильно различаются. Большинство больных умирает в возрасте 10–25 лет [6]. Как правило, у пациентов с началом неврологических проявлений в раннем детстве заболевание прогрессирует быстрее, и они умирают раньше по сравнению с теми, у которых заболевание манифестирует в юношеском или подростковом/взрослом возрасте [6, 17–19, 26]. По данным катамнестических наблюдений, у большинства больных смерть часто связана с бронхопневмонией, вероятнее всего, в результате повторной аспирации вследствие прогрессирующей дисфагии [22, 72].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И МЕТОДЫ ПЕРВИЧНОГО ВЫЯВЛЕНИЯ

Важной особенностью обновленных рекомендаций по диагностике и тактике ведения больных с болезнью НП-С является «Индекс вероятности болезни НП-С».

Индекс вероятности болезни НП-С

Учитывая необходимость раннего выявления заболевания и своевременного начала терапии, группа международных экспертов по НП-С, включающая педиатров, неврологов, психиатров и специалистов по медицинской статистике, совместно разработала надежный метод, помогающий врачам различных специальностей выявлять пациентов с подозрением на НП-С, который получил название «Индекс вероятности болезни НП-С» (www.NPC-SI.com, www.NPC-SI.RU — в России) [73]. Индекс включает в себя балльную оценку висцеральных, неврологических и психиатрических признаков и симптомов, которые являются специфическими для болезни НП-С. Ряд специфических симптомов, например, вертикальный надъядерный паралич зрения, имеют больший вес, чем остальные, в соответствии с их прогностической значимостью при НП-С. Врач заполняет каждую категорию соответствующей таблицы, отмечая признаки и симптомы, которые его пациент испытывал или испытывает в настоящий момент. Для получения общего балла прогнозирования риска развития болезни НП-С результаты суммируются по каждой категории и добавляются дополнительные (в случае комбинации категорий и наличия семейного анамнеза; рис. 2).

Пациентам, набравшим ≥ 70 баллов, необходимо немедленное проведение анализов для исключения болезни НП-С; больным, набравшим от 40 до 69 баллов, требуется дальнейшее наблюдение (и контакт с центром болезни НП-С для обсуждения). Количество баллов < 40 указывает на низкую вероятность болезни НП-С. Чувствительность и специфичность метода для прогноза болезни НП-С оценивались в ретроспективном анализе, проведенном в Европе и Австралии: у группы больных с подозрением на болезнь НП-С с положительным филиппин-тестом ($n = 71$), у группы больных с подозрением на болезнь НП-С с отрицательным филиппин-тестом ($n = 65$) и группы контроля ($n = 80$) [73].

Индекс вероятности должен применяться для выявления возможной болезни НП-С в неспециализированных центрах с ограниченным опытом по данному заболеванию после того, как исключены обычные заболевания. У новорожденных и маленьких детей Индекс считается менее чувствительным. Баллы пациентов по Индексу вероятности НП-С могут считаться дополнительным обоснованием для запроса о проведении дальнейших анализов (например, в специализированных центрах) у пациентов с подозрением на болезнь НП-С.

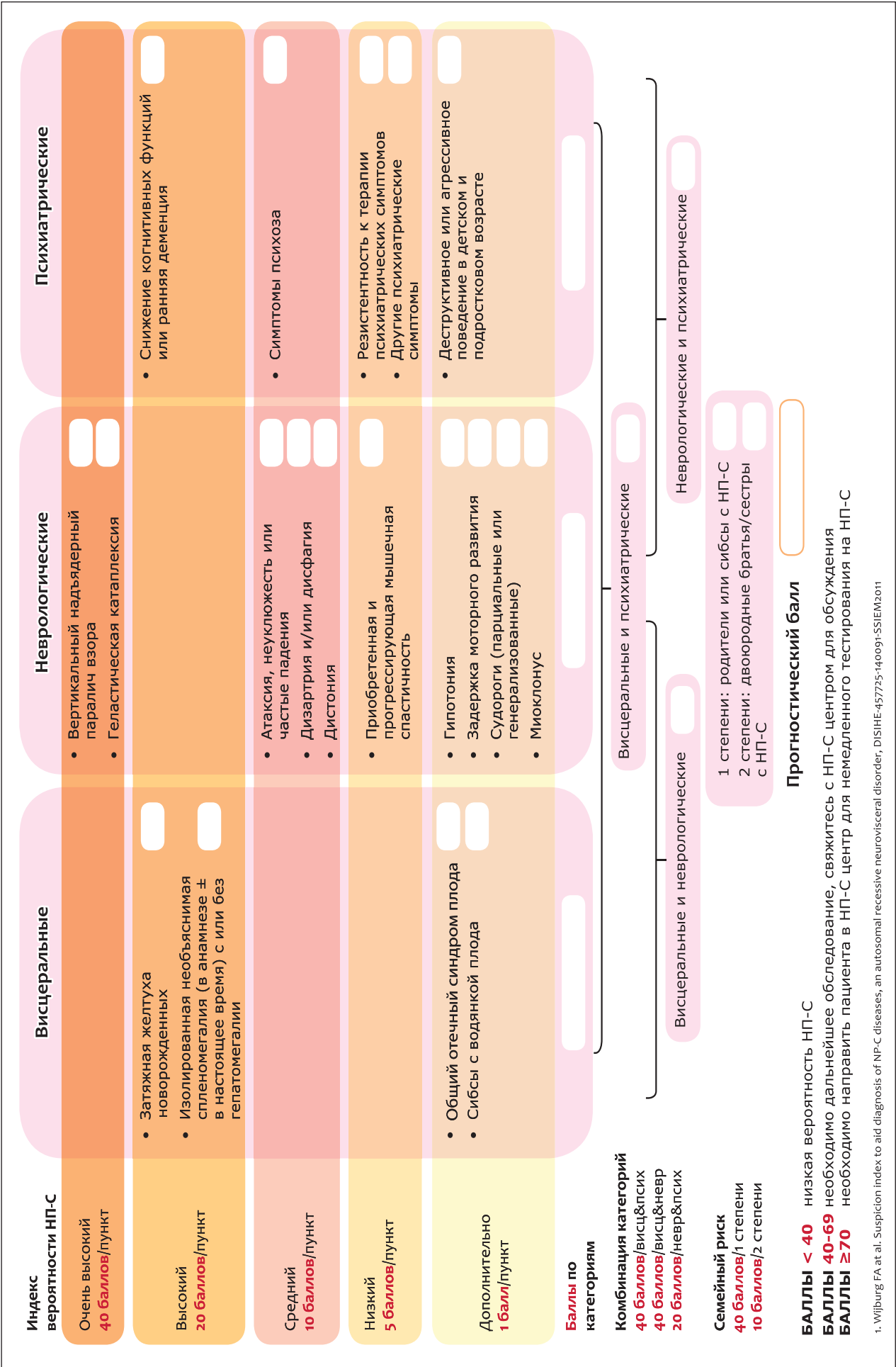
Дифференциальный диагноз

Обычные системные симптомы (желтуха новорожденных, изолированная спленомегалия или гепатомегалия) в сочетании с неврологическими признаками (потеря двигательных навыков или задержка в их приобретении, мозжечковые признаки), характерными для болезни НП-С, могут возникать также при некоторых других врожденных нарушениях обмена веществ, включая заболевание Сандхоффа (Sandhoff), болезнь Гоше (Gaucher) тип 3 (GD3) и сфингомиелин-дефицитную болезнь Ниманна–Пика.

При болезни Вильсона (Wilson) и некоторых других нарушениях накопления металлов цирроз печени может ассоциироваться с поздно возникающей нейродегенерацией, но такие пациенты не страдают спленомегалией, несмотря на наличие портальной гипертензии.

У новорожденных и детей грудного возраста при наличии системных симптомов болезни НП-С должен быть проведен дифференциальный диагноз с идиопатическим неонатальным гепатитом и другими холестатическими желтухами.

Рис. 2. Алгоритм диагностики болезни НП-С



1. Wijburg FA et al. Suspicion index to aid diagnosis of NP-C diseases, an autosomal recessive neurovisceral disorder, DISHE-457725-140091-SSIEM2011

Пациенты с болезнью НП-С часто наблюдаются в подростковом или юношеском возрасте с психозом, депрессией, атипическими шизофреноморфными психозами и/или другими психическими признаками, в том числе с синдромом дефицита внимания, проявлениями, похожими на синдром Аспергера (Asperger) [24, 25, 30, 54–59, 61].

МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Хитотриозидаза

Плазматическая хитотриозидаза удобна для применения в качестве скринингового маркера при болезни Гоше и может быть также полезной при болезни НП-С, но она имеет относительно низкую чувствительность и специфичность [74–79]. Активность хитотриозидазы, как правило, значительно повышена у очень маленьких пациентов по сравнению с пациентами юношеского возраста и подростками/взрослыми [80]. Повышенная активность хитотриозидазы у ребенка с изолированной гепатоспленомегалией и каким-либо неврологическим симптомом должна считаться индикатором повышенной вероятности болезни НП-С. Следует помнить что около 6% общей популяции являются хитотриозидазо-негативными [77].

Определение уровня CCL18/PARC

Лиганд хемокина (повторяющийся фрагмент C–C) 18 (CCL18), известный как легочный хемокин, регулируемый активацией (PARC), повышен у молодых пациентов с болезнью НП-С и может служить альтернативным маркером у пациентов, которые не экспрессируют хитотриозидазу [80]. Тем не менее, чувствительность и специфичность данного потенциального маркера при болезни НП-С еще подлежит полноценному определению.

Продукты окисления холестерина

Первоначальные данные, касающиеся разных групп, показывают, что концентрация определенных продуктов окисления холестерина коррелирует с серьезностью заболевания, как и с возрастом начала неврологического заболевания при болезни НП-С [78], но требуются дополнительные данные, полученные в результате длительного наблюдения для определения клинической пользы этих потенциальных новых маркеров.

Неспецифические лабораторные анализы

Результаты обычных лабораторных анализов, включая стандартный «метаболический скрининг», биохимическое исследование крови и анализ неконъюгированного билирубина являются, как правило, нормальными у пациентов с болезнью НП-С, но могут быть информативными для исключения других возможных диагнозов. Небольшая тромбоцитопения и повышение трансаминаз (АСТ и АЛТ) наблюдаются часто.

Следует отметить, что у пациентов с болезнью НП-С наблюдалось уменьшение холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови, а также повышение плазматических триглицеридов [79]. Предполагается, что уровень холестерина ЛПВП может быть обратно пропорционален тяжести биохимического фенотипа болезни НП-С.

Гистологические исследования

Окраска филипином мазков костного мозга может быть быстрым скрининговым тестом для выявления болезни НП-С, но не следует считать его окончательным анализом.

Световая микроскопия может определить характерные пенистые клетки в различных тканях, но данные не являются специфичными для болезни НП-С; ложнонегативные результаты могут возникать вследствие ошибочной выборки.

Электронная микроскопия кожи или биопсии печени может иметь диагностическую ценность для опытных neuropathologists, но является технически трудоемкой.

Биохимические анализы

Доказательство нарушения внутриклеточного транспорта холестерина путем окраски филипином в культуре фибробластов из биопсии кожи пациента остается ключевым диагностическим анализом болезни НП-С [81]. В 80–85% случаев при исследовании с помощью флуоресцентной микроскопии клеток, положительных на болезнь НП-С, как правило, выявляются сильно флуоресцирующие, наполненные холестерином околоядерные пузырьки — классический признак накопления холестерина [31]. В большинстве других случаев с «вариантным биохимическим фенотипом» наблюдается менее выраженное, более вариабельное накопление холестерина [31, 82, 83].

Генетический анализ

Болезнь НП-С вызывается аутосомно-рецессивными мутациями в одном из двух генов — *NPC1* (размещен в хромосоме 18, q11–q12) или *NPC2* (размещен в хромосоме 14; q24.3). Более чем у 95% пациентов с болезнью НП-С наблюдаются патологические мутации в гене *NPC1*, а около 4% пациентов экспрессируют вызывающие заболевание мутации в *NPC2*; у остальных пациентов, вероятно, наблюдаются пока неустановленные генные мутации [9, 11, 84, 85].

Определение последовательности ДНК должно в идеале проводиться параллельно с исследованиями с окраской филипином. Значительные успехи были сделаны в генетическом определении последовательности мутаций гена *NPC1* и/или *NPC2*, но пока не представляется возможным заменить окраску филипином определением последовательности ДНК как первичным диагностическим методом. Генетическое тестирование должно проводиться у всех пациентов с впервые установленным диагнозом: 1) для возможности безопасной пренатальной диагностики; 2) ускоренного определения возможных больных сибсов; 3) возможного определения носителей среди кровных родственников; 4) выявление пациентов с *NPC2*, которые могут быть кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Неубедительные результаты определения последовательности ДНК, а также окраски филипином, не исключают возможность диагноза «Болезнь НП-С» или другого органического заболевания, и пациенты с клиническими проявлениями, которые в значительной мере указывают на вероятность болезни НП-С, должны проходить дальнейшее обследование [12].

ДРУГИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОМОГАЮЩИЕ В ПОСТАНОВКЕ ДИАГНОЗА

Биопсия костного мозга

Исследование аспирата костного мозга может выявить пенистые клетки, дополнительно указывающие на диагноз «Болезнь НП-С», для дальнейшего подтверждения путем применения окраски филипином к культуре фибробластов кожи и (предпочтительно) с помощью молекулярно-генетического анализа [81, 86, 87]. Однако, следует помнить, что инфильтрация костного мозга пенистыми клетками зависит от тяжести заболевания и может быть минимальной у пациентов на ранних этапах заболевания.

Пренатальная диагностика и выявление носителей

Точное обнаружение гетерозиготных носителей среди кровных родственников пациента возможно с помощью молекулярно-генетического тестирования: 1) в случае если мутации были идентифицированы у пробанда; 2) были определены аллели родителей.

Пренатальная диагностика должна быть предложена парам с больным ребенком, и наилучшим способом является биопсия ворсин хориона на 10–12-й нед с последующим анализом мутаций [6, 88]. Для этого необходимо, чтобы обе мутантные аллели были идентифицированы в семье пробанда и подтверждены исследованием родителей.

ЛЕЧЕНИЕ

Правильная ранняя диагностика болезни НП-С и соответствующее применение симптоматических и специфических для заболевания методов лечения миглустатом может серьезно улучшить качество жизни всех, кого коснулась эта проблема [89]. Фармакотерапевтические средства в случае их применения должны использоваться в соответствии с зарегистрированными показаниями по применению каждого препарата.

Симптоматическое лечение осуществляется в соответствии с клиническими проявлениями заболевания на основе доказательной медицины.

- **Неврологические расстройства.** Трициклические антидепрессанты или средства, стимулирующие центральную нервную систему, позволяют контролировать катаплексию [45, 46]. Противозипелитические средства предупреждают или уменьшают проявления симптоматической эпилепсии. Дистония и тремор у некоторых пациентов хорошо отвечают на применение антихолинергических препаратов. В отдельных случаях может быть эффективным ботулинический токсин. При возникновении нарколепсии, инверсии сна и/или синдрома обструктивного апноэ во сне возможно использование мелатонина или положительного давления в дыхательных путях. К решению поведенческих проблем, таких как гиперактивность, галлюцинации и ажитация, необходимо привлекать группу поддержки пациента. Показана консультация психиатра.
- **Лечение системных проявлений.** При нарастании дисфагии у пациентов с болезнью НП-С нарушается питание. Необходимо контролировать способность больных глотать пищу, учитывая риск развития скрытой аспирации. Большинству пациентов в конечном итоге приходится накладывать гастростому, чтобы обеспечить адекватное потребление жидкости и калорий. С целью коррекции гиперсаливации применяется *атропин* внутрь в небольших дозах или субмандибулярные инъекции ботулинического токсина. При развитии аспирационной пневмонии показано применение антибиотиков. Первичное поражение легких, непосредственно связанное с болезнью НП-С, встречается редко. При его наличии показано лечение бронходилататорами, иногда физиотерапия. Эффективность этих методов в контролируемых клинических исследованиях не изучалась. У больных НП-С обычно развиваются желудочно-кишечные проявления, в частности диарея, которая встречается у пациентов, получающих и не получающих лечение. Таким пациентам назначают средства от диареи и специальную диету [90]. Целесообразно контролировать функцию кишечника, чтобы избежать запора. Всем пациентам и их семьям после постановки диагноза должна быть обеспечена поддержка и психологическая подготовка как для неизлечимо больного.

Специфическая терапия

Миглустат (N-бутил-деоксиимидин; NB-DNJ) является небольшой молекулой иминосахара, которая действует как конкурентный ингибитор фермента глюкозилцерамидсинтазы и катализирует первый фиксированный этап синтеза гликозилфинголипидов (ГСЛ) [91, 92]. Миглустат может проходить через гематоэнцефалический барьер [93]. Было показано, что он уменьшает накопление ГСЛ в головном мозге, замедляет развитие неврологической симптоматики, способствует увеличению продолжительности жизни больных при доклинических исследованиях [94]. Он может также непрямым образом регулировать внутриклеточный гомеостаз кальция, связанный с накоплением сфингозина — предполагаемым пусковым фактором в патогенезе НП-С — путем влияния на концентрацию глюкозилцерамида [93, 95–97]. Миглустат был зарегистрирован для лечения прогрессирующих неврологических проявлений у детей и взрослых с НП-С в Европе в 2009 г. [98], и с того времени получил регистрацию по этому показанию в ряде других стран и в Российской Федерации.

Рекомендованная доза миглуста для взрослых пациентов и подростков с болезнью НП-С составляет 200 мг × 3 раза в день. Доза у пациентов в возрасте 4–12 лет корректируется в зависимости от площади поверхности тела (табл.) [98].

Цели лечения в период лечения миглустатом при болезни НП-С

В связи с нейродегенеративной природой болезни НП-С стабилизация заболевания или уменьшение степени прогрессирования являются наилучшими результатами, которых можно достигнуть при длительной специфической терапии [27]. Видимый положительный клинический результат у пациентов с болезнью НП-С может наблюдаться через 6 мес — 1 год. В случаях медленно прогрессирующих форм заболевания (например, у пациентов с началом заболевания во взрослом возрасте) эффекты от лечения могут наблюдаться через более длительный промежуток времени.

Кого и когда лечить

Решение врача, принятое совместно с полностью информированными родителями и лицами, осуществляющими уход за больными, должно играть первостепенную роль в определении того, кто из пациентов с установленным диагнозом будет получать лечение миглустатом. Всем пациентам с неврологическими, психиатрическими или когнитивными нарушениями на момент постановки диагноза должна быть предложена терапия миглустатом, исходя из возможного улучшения или сохранения на постоянном уровне качества жизни. До начала лечения миглустатом дети и молодые пациенты, страдающие холестатическим заболеванием на момент обращения, должны сначала получить лечение для коррекции систем-

Таблица. Рекомендованное изменение дозы миглуста в зависимости от площади поверхности тела

Площадь поверхности тела (м ²)	Рекомендованная доза
> 1,25	200 мг × 3 раза в день
> 0,88–1,25	200 мг × 2 раза в день
> 0,73–0,88	100 мг × 3 раза в день
> 0,47–0,73	100 мг × 2 раза в день
≤ 0,47	100 мг × 1 раз в день

ных проявлений (миглустат не оказывает лечебного воздействия на симптомы холестаза). Наличие подтвержденного диагноза «Болезнь НП-С» не следует считать обязательной причиной для немедленного начала лечения миглустатом (см. табл.), поскольку неврологические, психиатрические или когнитивные нарушения могут возникнуть долгое время спустя (или, в редких случаях, вообще не возникают).

Пациенты без неврологических проявлений не должны получать терапию миглустатом, поскольку симптомы у некоторых из них могут отсутствовать в течение значительного времени [25, 99, 100]. Следует помнить, что в случаях наличия тяжелых неврологических нарушений уже на момент постановки диагноза, в особенности у очень маленьких пациентов, существует меньшая вероятность того, что миглустат принесет существенную терапевтическую пользу [80].

Прекращение лечения

Лечение следует прекратить в том случае, если, несмотря на уменьшение дозы, изменение диеты или симптоматическое лечение, развиваются серьезные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. У пациентов, в клинической картине заболевания которых имеет место прогрессирование неврологической симптоматики, снижающей качество жизни, следует решить вопрос

о прекращении лечения. Решения о внесении изменений или прекращении терапии миглустатом должны основываться на индивидуальных характеристиках пациента и совместно с ним и членами его семьи.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Возможное лечение в будущем

- Был исследован и до сих пор изучается ряд экспериментальных стратегий для их потенциального применения при лечении болезни НП-С.

Стратегии, подтвержденные клиническими данными

- Комбинации гипохолестеринемических препаратов снижают уровень холестерина в печени и плазме, но не сообщалось данных, свидетельствующих о том, что эта тактика лечения сможет улучшить неврологические проявления при ее клиническом применении [101, 102].
- В отличие от белка NPC1, для белка NPC2 наблюдается способность к секреции и повторному захвату. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может в связи с этим иметь клиническую пользу для пациентов с мутациями NPC2, но клинический опыт очень ограничен [103]. Гемопоэтические стволовые клетки или трансплантация печени не были настолько эффективными при лечении пациентов с мутациями NPC1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wraith J.E., Baumgartner M.R., Bembi B., Covanis A., Levade T., Mengel E., Pineda M., Sedel F., Topcu M., Vanier M.T., Widner H., Wijburg F.A., Patterson M.C. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009; 98: 152–165.
2. Poorthuis B.J., Wevers R.A., Kleijer W.J., Groener J.E., de Jong J.G., van Weely S., Niezen-Koning K.E., van Diggelen O.P. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999; 105: 151–156.
3. Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999; 281: 249–254.
4. Pinto R., Caseiro C., Lemos M., Lopes L., Fontes A., Ribeiro H., Pinto E., Silva E., Rocha S., Marcao A., Ribeiro I., Lacerda L., Ribeiro G., Amaral O., Sa Miranda M.C. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet*. 2004; 12: 87–92.
5. Л.С. Намазова-Баранова, Л.С. Высоцкая, А.М. Мамедъяров, Т.В. Маргиева, Н.Д. Вашакмадзе, А.К. Геворкян. Болезнь Ниманна-Пика тип C — путь к эффективной терапии через своевременную диагностику. *Pediatric pharmacology*. 2011; 8 (6): 114–118.
6. Vanier M.T. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 16.
7. Winsor E.J., Welch J.P. Genetic and demographic aspects of Nova Scotia Niemann-Pick disease (type D). *Am J Hum Genet*. 1978; 30: 530–538.
8. Patterson M.C., Vanier M.T., Suzuki K., Morris J.A., Carstea E., Neufeld E.B., Blanchette-Mackie J.E., Pentchev P.G. Niemann-Pick disease type C: a lipid trafficking disorder, in: A. Scriver, W.S. Sly, D. Valle, B. Childs, B. Vogelstein (Eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, McGraw-Hill, New York. 2001. P. 3611–3633.
9. Wraith J.E., Baumgartner M.R., Bembi B., Covanis A., Levade T., Mengel E., Pineda M., Sedel F., Topcu M., Vanier M., Widner H., Wijburg F., Patterson M. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна-Пика тип C. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7 (1): 16–24.
10. Steinberg S.J., Ward C.P., Fensom A.H. Complementation studies in Niemann-Pick disease type C indicate the existence of a second group. *J Med Genet*. 1994; 31: 317–320.
11. Carstea E.D., Morris J.A., Coleman K.G., Loftus S.K., Zhang D., Cummings C., Gu J., Rosenfeld M.A., Pavan W.J., Krizman D.B., Nagle J., Polymeropoulos M.H., Sturley S.L., Ioannou Y.A., Higgins M.E., Comly M., Cooney A., Brown A., Kaneski C.R., Blanchette-Mackie E.J., Dwyer N.K., Neufeld E.B., Chang T.Y., Liscum L., Strauss J.F., Ohno K., Zeigler M., Carmi R., Sokol J., Markie D., O'Neill R.R., van Diggelen O.P., Elleder M., Patterson M.C., Brady R.O., Vanier M.T., Pentchev P.G., Tagle D.A. Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science*. 1997; 277: 228–231.
12. Tangemo C., Weber D., Theiss S., Mengel E., Runz H. Niemann-Pick Type C disease: characterizing lipid levels in patients with variant lysosomal cholesterol storage. *J Lipid Res*. 2011; 52: 813–825.
13. Vanier M.T. Lipid changes in Niemann-Pick disease type C brain: personal experience and review of the literature. *Neurochem Res*. 1999; 24: 481–489.
14. Davidson C.D., Ali N.F., Micsenyi M.C., Stephney G., Renault S., Dobrenis K., Ory D.S., Vanier M.T., Walkley S.U. Chronic cyclodextrin treatment of murine Niemann-Pick C disease ameliorates neuronal cholesterol and glycosphingolipid storage and disease progression. *PLoS One*. 2009; 4: e6951.
15. Rodriguez-Lafrasse C., Rousson R., Pentchev P.G., Louisot P., Vanier M.T. Free sphingoid bases in tissues from patients with type C Niemann-Pick disease and other lysosomal storage disorders. *Biochim Biophys Acta*. 1994; 1226: 138–144.
16. Vanier M.T. Biochemical studies in Niemann-Pick disease. I. Major sphingolipids of liver and spleen. *Biochim Biophys Acta*. 1983; 750: 178–184.
17. Garver W.S., Francis G.A., Jelinek D., Shepherd G., Flynn J., Castro G., Vockley C., Coppock D.L., Pettit K.M., Heidenreich R.A., Meaney F.J. The National Niemann-Pick C1 disease database: report of clinical features and health problems. *Am J Med Genet*. 2007; 143: 1204–1211.
18. Imrie J., Dasgupta S., Besley G.T., Harris C., Heptinstall L., Knight S., Vanier M.T., Fensom A.H., Ward C., Jacklin E., Whitehouse C., Wraith J.E. The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK. *J Inher Metab Dis*. 2007; 30: 51–59.
19. Iturriaga C., Pineda M., Fernandez-Valero E.M., Vanier M.T., Coll M.J. Niemann-Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale. *J Neurol Sci*. 2006; 249: 1–6.
20. Vanier M.T. Phenotypic and genetic heterogeneity in Niemann-Pick disease type C: current knowledge and practical implications. *Wien Klin Wochenschr*. 1997; 109: 68–73.
21. Patterson M.C. A riddle wrapped in a mystery: understanding Niemann-Pick disease, type C. *Neurologist*. 2003; 9: 301–310.
22. Kelly D.A., Portmann B., Mowat A.P., Sherlock S., Lake B.D. Niemann-Pick disease type C: diagnosis and outcome in children, with particular reference to liver disease. *J Pediatr*. 1993; 123: 242–247.

23. Imrie J., Wraith J.E. Isolated splenomegaly as the presenting feature of Niemann–Pick disease type C. *Arch Dis Child*. 2001; 84: 427–429.
24. Imrie J., Vijayaraghaven S., Whitehouse C., Harris S., Heptinstall L., Church H., Cooper A., Besley G.T., Wraith J.E. Niemann–Pick disease type C in adults. *J Inherit Metab. Dis*. 2002; 25: 491–500.
25. Sevin M., Lesca G., Baumann N., Millat G., Lyon-Caen O., Vanier M.T., Sedel F. The adult form of Niemann–Pick disease type C. *Brain*. 2007; 130: 120–133.
26. Wraith J.E., Guffon N., Rohrbach M., Hwu W.L., Korenke G.C., Bembi B., Luzy C., Giorgino R., Sedel F. Natural history of Niemann–Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab*. 2009; 98: 250–254.
27. Wraith J.E., Baumgartner M.R., Bembi B., Covanis A., Levade T., Mengel E., Pineda M., Sedel F., Topcu M., Vanier M.T., Widner H., Wijburg F.A., Patterson M.C. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C. *Mol Genet Metab*. 2009; 98: 152–165.
28. Patterson M.C., Platt F. Therapy of Niemann–Pick disease, type C. *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1685: 77–82.
29. Vanier M.T., Wenger D.A., Comly M.E., Rousson R., Brady R.O., Pentchev P.G. Niemann–Pick disease group C: clinical variability and diagnosis based on defective cholesterol esterification. A collaborative study on 70 patients. *Clin Genet*. 1988; 33: 331–348.
30. Walterfang M., Fietz M., Abel L., Bowman E., Mocellin R., Velakoulis D. Gender dimorphism in siblings with schizophrenia-like psychosis due to Niemann–Pick disease type C. *J Inherit Metab Dis*. 2009. Doi:10.1007/s10545-009-1173-1. [Epub ahead of print].
31. Vanier M.T., Rodriguez-Lafrasse C., Rousson R., Gazzah N., Juge M.C., Pentchev P.G., Revol A., Louisot P. Type C Niemann–Pick disease: spectrum of phenotypic variation in disruption of intracellular LDL-derived cholesterol processing. *Biochim Biophys Acta*. 1991; 1096: 328–337.
32. Sarna J.R., Larouche M., Marzban H., Sillitoe R.V., Rancourt D.E., Hawkes R. Patterned Purkinje cell degeneration in mouse models of Niemann–Pick type C disease. *J Comp Neurol*. 2003; 456: 279–291.
33. Walkley S.U., Suzuki K. Consequences of NPC1 and NPC2 loss of function in mammalian neurons. *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1685: 48–62.
34. Sedel F., Saudubray J.M., Roze E., Agid Y., Vidailhet M. Movement disorders and inborn errors of metabolism in adults: a diagnostic approach. *J Inherit Metab Dis*. 2008; 31: 308–318.
35. Josephs K.A., Van Gerpen M.W., Van Gerpen J.A. Adult onset Niemann–Pick disease type C presenting with psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74: 528–529.
36. Chien Y.H., Lee N.C., Tsai L.K., Huang A.C., Peng S.F., Chen S.J., Hwu W.L. Treatment of Niemann–Pick disease type C in two children with miglustat: initial responses and maintenance of effects over 1 year. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30: 826.
37. Fecarotta S., Amitrano M., Romano A., R. Della Casa, D. Bruschini, L. Astarita, G. Parenti, G. Andria. The videofluoroscopic swallowing study shows a sustained improvement of dysphagia in children with Niemann–Pick disease type C after therapy with miglustat. *Am J Med Genet A*. 2011; 155A: 540–547.
38. Altman K.W., Yu G.P., Schaefer S.D. Consequence of dysphagia in the hospitalized patient: impact on prognosis and hospital resources. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 136: 784–789.
39. Abel L.A., Walterfang M., Fietz M., Bowman E.A., Velakoulis D. Saccades in adult Niemann–Pick disease type C reflect frontal, brainstem, and biochemical deficits. *Neurology*. 2009; 72: 1083–1086.
40. Solomon D., Winkelman A.C., Zee D.S., Gray L., Buttner-Ennever J. Niemann–Pick type C disease in two affected sisters: ocular motor recordings and brain-stem neuropathology. *Ann N.-Y Acad Sci*. 2005; 1039: 436–445.
41. Walterfang M., Evans A.H., Fietz M., Velakoulis D. Images in neuroscience: psychosis and vertical supranuclear ophthalmoplegia. *J Clin Neurosci*. 2008; 291: 370–371.
42. Walterfang M., Macfarlane M.D., Looi J.C., Abel L., Bowman E., Fahey M.C., Desmond P., Velakoulis D. Pontine-to-midbrain ratio indexes ocular-motor function and illness stage in adult Niemann–Pick disease type C. *Eur J Neurol*. 2011. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.3545.x. [Epub ahead of print].
43. Lengyel D., Weissert M., Schmid L., Gottlob I. Eye movement abnormalities as a sign for the diagnosis in Niemann–Pick disease type C. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1999; 214: 50–52.
44. Smit L.S., Lammers G.J., Catsman-Berrevvoets C.E. Cataplexy leading to the diagnosis of Niemann–Pick disease type C. *Pediatr Neurol*. 2006; 35: 82–84.
45. Philippart M., Engel Jr., Zimmerman E.G. Gelastic cataplexy in Niemann–Pick disease group C and related variants without generalized sphingomyelinase deficiency. *Ann Neurol*. 1983; 14: 492–493.
46. Kandt R.S., Emerson R.G., Singer H.S., Valle D.L., Moser H.W. Cataplexy in variant forms of Niemann–Pick disease. *Ann Neurol*. 1982; 12: 284–288.
47. Oyama K., Takahashi T., Shoji Y., M. Oyamada, A. Noguchi, H. Tamura, G. Takada, T. Kanbayashi. Niemann–Pick disease type C: cataplexy and hypocretin in cerebrospinal fluid. *Tohoku J Exp Med*. 2006; 209: 263–267.
48. Yanjanin N.M., Velez J.I., Gropman A., K. King, S.E. Bianconi, S.K. Conley, C.C. Brewer, B. Solomon, W.J. Pavan, M. Arcos-Burgos, M.C. Patterson, F.D. Porter. Linear clinical progression, independent of age of onset, in Niemann–Pick disease, type C. *Am J Med Genet B. Neuropsychiatr Genet*. 2010; 153B: 132–140.
49. Pikus A. Audiologic profile in Niemann–Pick C. *Ann N.-Y Acad Sci*. 1991; 630: 313–314.
50. Zafeiriou D.I., Triantafyllou P., Gombakis N.P., Vargiami E., Tsantali C., Michelakaki E. Niemann–Pick type C disease associated with peripheral neuropathy. *Pediatr Neurol*. 2003; 29: 242–244.
51. Walterfang M., Kornberg A., Adams S., Fietz M., Velakoulis D. Post-ictal psychosis in adolescent Niemann–Pick disease type C. *J Inherit Metab Dis*. 2010. doi:10.1007/s10545-009-9021-x. [Epub ahead of print].
52. Klarner B., Klunemann H.H., Lurding R., Aslanidis C., Rupprecht R. Neuropsychological profile of adult patients with Niemann–Pick C1 (NPC1) mutations. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30: 60–67.
53. Hulette C.M., Earl N.L., Anthony D.C., Crain B.J. Adult onset Niemann–Pick disease type C presenting with dementia and absent organomegaly. *Clin Neuropathol*. 1992; 11: 293–297.
54. Walterfang M., Fietz M., Fahey M., Sullivan D., Leane P., Lubman D.I., Velakoulis D. The neuropsychiatry of Niemann–Pick type C disease in adulthood. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006; 18: 158–170.
55. Sandu S., Jackowski-Dohrmann S., Ladner A., Haberhausen M., Bachmann C. Niemann–Pick disease type C1 presenting with psychosis in an adolescent male. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009; 18: 583–585.
56. Turpin J.C., Baumann N. Presenting psychiatric and cognitive disorders in adult neurolipidoses. *Rev Neurol (Paris)*. 2003; 159: 637–647.
57. Campo J.V., Stowe R., Slomka G., Byler D., Gracious B. Psychosis as a presentation of physical disease in adolescence: a case of Niemann–Pick disease, type C. *Dev Med Child Neurol*. 1998; 40: 126–129.
58. Tyvaert L., Stojkovic T., Cuisset J.M., M.T. Vanier, J.C. Turpin, J. De Seze, P. Vermersch. Presentation of Niemann–Pick type C disease with psychiatric disturbance in an adult. *Rev Neurol (Paris)*. 2005; 161: 318–322.
59. Shulman L.M., David N.J., Weiner W.J. Psychosis as the initial manifestation of adult-onset Niemann–Pick disease type C. *Neurology*. 1995; 45: 1739–1743.
60. Trendelenburg G., Vanier M.T., Maza S., G. Millat, G. Bohner, D.L. Munz, R. Zschenderlein. Niemann–Pick type C disease in a 68-year-old patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 997–998.
61. Battisti C., Tarugi P., Dotti M.T., De Stefano N., Vattimo A., Chierichetti F., Calandra S., Federico A. Adult onset Niemann–Pick type C disease: A clinical, neuroimaging and molecular genetic study. *Mov Disord*. 2003; 18: 1405–1409.
62. Sullivan D., Walterfang M., Velakoulis D. Bipolar disorder and Niemann–Pick disease type C. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 1021–1022.
63. Griesse M., Brasch F., Aldana V.R., Cabrera M.M., Goelnitz U., E. Ikonen, B.J. Karam, G. Liebisch, M.D. Linder, P. Lohse, W. Meyer, G. Schmitz, A. Pamir, J. Ripper, A. Rolfs, A. Schams, F.J. Lezana. Respiratory disease in Niemann–Pick type C2 is caused by pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Genet*. 2010; 77: 119–130.
64. Bjurulf B., Spetalen S., Erichsen A., Vanier M.T., Strom E.H., Stromme P. Niemann–Pick disease type C2 presenting as fatal pulmonary alveolar lipoproteinosis: morphological findings in lung and nervous tissue. *Med Sci Monit*. 2008; 14: CS71–CS75.

65. Spiegel R., Raas-Rothschild A., Reish O., Regev M., Meiner V., Bargal R., Sury V., Meir K., Nadjari M., Hermann G., Iancu T.C., Shalev S., Zeigler M. The clinical spectrum of fetal Niemann–Pick type C. *Am J Med Genet A*. 2009; 149A: 446–450.
66. Yerushalmi B., Sokol R., Narkewicz M., Smith D., Ashmead J.W., Wenger D. Niemann–Pick disease type C in neonatal cholestasis at a North American Center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35: 44–50.
67. Sedel F. Clinical diagnosis of the adult form of Niemann–Pick type C disease. *Arch Pediatr*. 2010; 17 (Suppl. 2): S50–S53.
68. Uc E.Y., Wenger D.A., Jankovic J. Niemann–Pick disease type C: two cases and an update. *Mov Disord*. 15 (2000); 15: 1199–1203.
69. McGovern M.M., Wasserstein M.P., Aron A., Desnick R.J., Schuchman E.H., Brodie S.E. Ocular manifestations of Niemann–Pick disease type B. *Ophthalmology*. 2004; 111: 1424–1427.
70. McGovern M.M., Wasserstein M.P., Giugliani R., B. Bembi, M.T. Vanier, E. Mengel, S.E. Brodie, D. Mendelson, G. Skloot, R.J. Desnick, N. Kuriyama, G.F. Cox. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann–Pick disease type B. *Pediatrics*. 2008; 122: e341–e349.
71. Harzer K., Ruprecht K., Seuffer-Schulze D., Jans U. Niemann–Pick disease type B: An enzymatically confirmed case with unexpected retinal involvement (author's transl). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (Albrecht von Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology)*. 1978; 206: 79–88.
72. Jan M.M., Camfield P.R. Nova Scotia Niemann–Pick disease (type D): clinical study of 20 cases. *J Child Neurol*. 1998; 13: 75–78.
73. Wijburg F.A., Sedel F., Pineda M., Hendriksz C., Fahey M., Watlerfang M., Patterson M., Wraith J.E., Kolb M. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann–Pick disease type C. *Neurology Published online before print*. April 18. 2012. doi:10.1212/WNL.0b013e3182563b82.
74. Guo Y., He W., Boer A.M., R.A. Wevers, A.M. de Bruijn, J.E. Groener, C.E. Hollak, J.M. Aerts, H. Galjaard, O.P. van Diggelen. Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis*. 1995; 18: 717–722.
75. Wajner A., Michelin K., Burin M.G., Pires R.F., Pereira M.L., Giugliani R., Coelho J.C. Biochemical characterization of chitotriosidase enzyme: comparison between normal individuals and patients with Gaucher and with Niemann–Pick diseases. *Clin Biochem*. 2004; 37: 893–897.
76. Ries M., Schaefer E., Luhrs T., Mani L., Kuhn J., Vanier M., Krummenauer F., Gal A., Beck M., Mengel E. Critical assessment of chitotriosidase analysis in the rational laboratory diagnosis of children with Gaucher disease and Niemann–Pick disease type A/B and C. *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29: 647–652.
77. Boot R.G., Renkema G.H., Verhoek M., Strijland A., Blik J., de Meulemeester T.M., Mannens M.M., Aerts J.M. The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *J Biol Chem*. 1998; 273: 25680–25685.
78. Porter F.D., Scherrer D.E., Lanier M.H., Langmade S.J., Molugu V., Gale S.E., D. Olzeski, R. Sidhu, D.J. Dietzen, R. Fu, C.A. Wassif, N.M. Yanjanin, S.P. Marso, J. House, C. Vite, J.E. Schaffer, D.S. Ory. Cholesterol oxidation products are sensitive and specific blood-based biomarkers for Niemann–Pick C1 disease. *Sci Transl Med*. 2010; 2: 56ra81.
79. Garver W.S., Jelinek D., Meaney F.J., Flynn J., K.M. Pettit, G. Shepherd, R.A. Heidenreich, C.M. Vockley, G. Castro, G.A. Francis. The National Niemann–Pick Type C1 Disease Database: correlation of lipid profiles, mutations, and biochemical phenotypes. *J Lipid Res*. 2010; 51: 406–415.
80. Pineda M., Perez-Poyato M., O'Callaghan M., Vilaseca M., Pocovi M., R. Domingo, L.R. Portal, A.V. Perez, T. Temudo, A. Gaspar, J.J. Penas, S. Roldan, L.M. Fumero, O.B. de la Barca, M.T. Silva, J. Macias-Vidal, M.J. Coll. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann–Pick disease type C: a case series. *Mol Genet Metab*. 2010; 99: 358–366.
81. Wakida K., Matsuyama Z., Suzuki Y., Sawada M., H. Tsurumi, A. Kimura, Y. Hayashi, T. Hashizume, I. Hozumi, T. Inuzuka. Diagnosis of adult type of Niemann–Pick disease (type C) in two brothers by filipin staining of bone marrow smears. *No To Shinkei*. 2004; 56: 1047–1053.
82. Vanier M.T., Suzuki K. Recent advances in elucidating Niemann–Pick C disease. *Brain Pathol*. 1998; 8: 163–174.
83. Argoff C.E., Comly M.E., Blanchette-Mackie J., Kruth H.S., H.T. Pye, E. Goldin, C. Kaneski, M.T. Vanier, R.O. Brady, P.G. Pentchev. Type C Niemann–Pick disease: cellular uncoupling of cholesterol homeostasis is linked to the severity of disruption in the intracellular transport of exogenously derived cholesterol. *Biochim Biophys Acta*. 1991; 1096: 319–327.
84. Millat G., Chikh K., Naureckiene S., D.E. Sleat, A.H. Fensom, K. Higaki, M. Elleder, P. Lobel, M.T. Vanier. Niemann–Pick disease type C: spectrum of HE1 mutations and genotype/phenotype correlations in the NPC2 group. *Am J Hum Genet*. 2001; 69: 1013–1021.
85. Millat G., Bailo N., Molinero S., Rodriguez C., Chikh K., Vanier M.T. Niemann–Pick C disease: use of denaturing high performance liquid chromatography for the detection of NPC1 and NPC2 genetic variations and impact on management of patients and families. *Mol Genet Metab*. 2005; 86: 220–232.
86. Lyu R.K., Ko Y.M., Hung I.J., Lu C.S. Type C Niemann–Pick disease: report of a Chinese case. *J Formos Med Assoc*. 1993; 92: 829–831.
87. Suzuki O., Abe M. Secondary sea-blue histiocytosis derived from Niemann–Pick disease. *J Clin Exp Hematop*. 2007; 47: 19–21.
88. Vanier M.T. Prenatal diagnosis of Niemann–Pick diseases types A, B and C. *Prenat Diagn*. 2002; 22: 630–632.
89. Wraith J.E., Imrie J. Understanding Niemann–Pick disease type C and its potential treatment. *Blackwell Publishing, Oxford, UK*. 2007.
90. Belmatoug N., Burlina A., Giraldo P., Hendriksz C.J., Kuter D.J., Mengel E., Pastores G.M. Gastrointestinal disturbances and their management in miglustat-treated patients. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34: 991–1001.
91. Platt F.M., Neises G.R., Dwek R.A., Butters T.D. N-butyldeoxynojirimycin is a novel inhibitor of glycolipid biosynthesis. *J Biol Chem*. 1994; 269: 8362–8365.
92. Butters T.D., Dwek R.A., Platt F.M. Inhibition of glycosphingolipid biosynthesis: application to lysosomal storage disorders. *Chem Rev*. 2000; 100: 4683–4696.
93. Treiber A., Morand O., Clozel M. The pharmacokinetics and tissue distribution of the glucosylceramide synthase inhibitor miglustat in the rat. *Xenobiotica*. 2007; 37: 298–314.
94. Zervas M., Somers K.L., Thrall M., Walkley S.U. Critical role for glycosphingolipids in Niemann–Pick disease type C. *Curr Biol*. 2001; 11: 1283–1287.
95. Liscum L., Sturley S.L. Intracellular trafficking of Niemann–Pick C proteins 1 and 2: obligate components of subcellular lipid transport. *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1685: 22–27.
96. Lloyd-Evans E., Platt F.M. Lipids on trial: the search for the offending metabolite in Niemann–Pick type C disease. *Traffic*. 2010; 11: 419–428.
97. Lloyd-Evans E., Morgan A., He X., Smith D.A., Elliot-Smith E., Sillence D.J., G.C. Churchill, E.H. Schuchman, A. Galione, F.M. Platt. Niemann–Pick disease type C1 is a sphingosine storage disease that causes deregulation of lysosomal calcium. *Nat Med*. 2008; 14: 1247–1255.
98. Actelion, Miglustat (Zavesca) Summary of Product Characteristics. *EMA (EudraPharm)*. 2010.
99. Dvorakova L., Sikora J., Hrebicek M., Hulkova H., Bouckova M., Stolnaja L., Elleder M. Subclinical course of adult visceral Niemann–Pick type C1 disease. A rare or underdiagnosed disorder? *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29: 591.
100. Fensom A., Grant A., Steinberg S.J., Ward C.P., Lake B.D., Logan E.C., Hulman G. An adult with a non-neuronopathic form of Niemann–Pick C disease. *J Inherit Metab Dis*. 1999; 22: 84–86.
101. Patterson M.C., Di Bisceglie A., Higgins J.J., Abel R.B., Schiffmann R., Parker C.C., Argoff C.E., Grewal R.P., Yu K., Pentchev P.G. et al. The effect of cholesterol-lowering agents on hepatic and plasma cholesterol in Niemann–Pick disease type C. *Neurology*. 1993; 43: 61–64.
102. Sylvain M., Arnold D.L., Scriver C.R., Schreiber R., Shevell M.I. Magnetic resonance spectroscopy in Niemann–Pick disease type C: correlation with diagnosis and clinical response to cholestyramine and lovastatin. *Pediatr Neurol*. 1994; 10: 228–232.
103. Bonney D.K., O'Meara A., Shabani A., Imrie J., Bigger B.W., Jones S., Wraith J.E., Wynn R.F. Successful allogeneic bone marrow transplant for Niemann–Pick disease type C2 is likely to be associated with a severe 'graft versus substrate' effect. *J Inherit Metab Dis*. 2010. doi:10.1007/s10545-010-9060-3. [Epub ahead of print].

Новый веб сайт «Индекс вероятности НП-С» для улучшения диагностики болезни Ниманна-Пика тип С **WWW.NPC-SI.RU**



Индекс вероятности Ниманна-Пика тип С

Болезнь Ниманна-Пика тип С (НП-С) – наследственная болезнь накопления липидов. Заболевание характеризуется различным возрастом манифестации и широким спектром клинических проявлений, включая вертикальный паралич зрения, атаксию, гепатоспленомегалию, психиатрические проявления.

Новый инструмент «Индекс вероятности НП-С» разработан с целью помочь врачам, мало знакомым с проблемой НП-С, выявлять пациентов, нуждающихся в диагностике данного заболевания.

При поддержке компании Актелион

Адрес представительства компании
Актелион Фармасьютикалз Лтд. (Швейцария) в России:
ООО Актелион Фармасьютикалз РУС
127055, Москва, ул. Новослободская, 23, офис 750
Тел: +7 495 258 35 94, факс +7 495 258 35 95

О.И. Маслова¹, А.А. Баранов^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Г.А. Каркашадзе¹, А.М. Мамедьяров¹, М.Л. Лазарев¹, О.И. Мурадова¹, Т.А. Константиныди¹, А.В. Аникин¹, Л.М. Кузенкова^{1, 2}, С.Б. Лазуренко¹, С.А. Немкова^{1, 3}, А.Г. Ильин¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

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

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

Современные аспекты изучения когнитивной сферы в развитии ребенка

Контактная информация:

Каркашадзе Георгий Арчилович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением когнитивной педиатрии НИИ ПП и ВЛ НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 3, тел.: (499) 134-02-57, e-mail: karkashadze@nczd.ru

Статья поступила: 11.08.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

В статье приводятся научные данные о развитии когнитивных функций мозга у детей сквозь призму их клинической значимости и применения: варианты и закономерности развития в норме, патологии и на их границе; патологическое развитие когнитивной деятельности; зарождение и трансформация основных симптомов и синдромов когнитивных нарушений. Подробно приводятся перспективные и применяемые в Центре научные подходы к диагностике и лечению когнитивных нарушений с учетом их развития в возрастной динамике. По результатам анализа предлагается комплекс мероприятий по улучшению когнитивного здоровья детей и подростков в Российской Федерации.

Ключевые слова: когнитивные функции, закономерности развития, когнитивные нарушения, диагностика, лечение, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 72–78)

Когнитивные функции — это высшие психические функции мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального (осознанного) познания мира: восприятие, внимание, память, мышление, праксис и речь.

Когнитивное развитие представляет собой мультидисциплинарную проблему, входящую в сферу интересов педиатрии, неврологии, психологии, педагогики, нейрофизиологии, нейрофармакологии и других направлений науки. В настоящее время акцент исхода многих заболеваний состоит в оценке сохранности и дальнейшем развитии познавательных функций в процессе взросления ребенка.

Говоря о развитии какого-либо органа или функции, следует отталкиваться от двух базовых понятий: филогенеза и онтогенеза. Филогенез — это процесс исто-

рического развития мира живых организмов в целом и отдельных групп в частности в процессе длительной эволюции. Филогенез изучается в единстве и взаимообусловленности с индивидуальным развитием организмов — онтогенезом. Онтогенез — развитие индивида на протяжении всей жизни (от момента оплодотворения); это процесс появления и развития организма (термин ввел Э. Геккель в 1866 г. при формулировании биогенетического закона). Онтогенез имеет свои закономерности: процессы роста и развития интенсивнее происходят в младенческом организме. Нервная система начинает формироваться уже на ранних этапах эмбрионального развития (I фаза), в период постэмбрионального развития (II фаза) ее развитие активно продолжается. Онтогенез можно оценивать как совокупность после-

O.I. Maslova¹, A.A. Baranov^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, G.A. Karkashadze¹, A.M. Mamedyarov¹, M.L. Lazarev¹, O.I. Muradova¹, T.A. Konstantinidi¹, A.V. Anikin¹, L.M. Kuzenkova^{1, 2}, S.B. Lazurenko¹, S.A. Nemkova^{1, 3}, A.G. Ilyin¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

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

Modern aspects of studying the cognitive sphere in child development

The article gives scientific data on the development of cognitive brain functions in children in relation to their clinical significance and application: variants and regularities of development in normal state, pathology and at their boundary; pathological development of cognitive performance; origination and transformation of main symptoms and syndromes of cognitive disorders. Prospective and applied in the Center scientific approaches to diagnostics and treatment of cognitive disorders taking into consideration their development in age dynamics are given in detail. A complex of measures on the improvement of cognitive health in children and adolescents in the Russian Federation is suggested on the analysis results.

Key words: cognitive functions, development regularities, cognitive disorders, diagnostics, treatment, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 72–78)

довательных морфологических, физиологических, биохимических преобразований, происходящих в организме от момента его зарождения. Формирование и развитие когнитивных функций происходит на основе взаимодействия генетических, биологических и социальных факторов на протяжении всего пренатального и постнатального периода развития человека.

Процесс развития характеризует необратимое, направленное, закономерное изменение структур жизнеобеспечения, в результате чего возникает новое качественное состояние (состава или структуры): форма развития может быть эволюционной, связанной с постепенными количественными и качественными изменениями организма [1].

Для неонатолога, педиатра, детского невролога в настоящее время чрезвычайно актуально когнитивное развитие ребенка, которое определяется многими позициями: генетическими факторами, течением беременности у матери, факторами окружающей среды, здоровьем и социальным положением семьи, личностными особенностями родителей, соматическим и психоневрологическим состоянием здоровья ребенка вплоть до подросткового возраста [2].

Неврологи к понятию нейрокогнитивного развития относят основные виды мыслительных процессов — внимание, восприятие, память (усвоение, сохранение, использование информации), зрительно-моторную координацию (праксис, двигательный консенсус), аналитико-синтетическую деятельность (гнозис).

Существующие программы развития плода, а в последующем и новорожденного ребенка характеризуются определенными возрастными паттернами моторного и психоречевого развития. В диагностике определения динамики развития ребенка необходимо пользоваться физиологическими возрастными критериями созревания психоневрологических функций: крупной и мелкой моторики, зрительного и слухового восприятия, импрес-

сивной и экспрессивной речи, интеллекта, конструирования, эмоций, коммуникации, самообслуживания, игровых навыков [3, 4].

Ведущими синдромами поражения нервной системы у ребенка являются нарушения тонуса и моторики, особенности ликвородинамики, расстройства психики, дефекты эмоций и поведения, патология речи, судороги, снижение познавательных процессов. Важным является возраст диагностики вышеуказанной патологии, ее генез, динамика, сочетанность, коморбидность.

Синдромная реализация повреждающего дефекта в зависимости от периода нейроонтогенеза более выражена в зоне перивентрикулярной области, особенно во внутриутробный период, характеризуясь нарушением развития психоневрологических функций (двигательных, перцептивных, речевых, ментальных, коммуникативных), и в раннем детском возрасте. С возрастом симптоматика повреждения нервной системы носит скорее топическое выражение, так как в отделах мозга, завершивших структурное и функциональное созревание, выявляются очаговые неврологические симптомы (корковые, мозжечковые, спинальные и др.; рис. 1).

Когнитивная сфера генетически детерминирована, присуща каждому ребенку, существует как бы вне соматики, но четко реагирует на состояние внутренних органов и систем и взаимодействует с организмом ребенка и подростка. Познавательные процессы имеют восходящее динамическое возрастное развитие в благоприятных условиях и различную степень их дефицита при повреждающих ситуациях, причем социум обладает двояким действием: он может как повысить когнитивные функции, так и депривировать их [5].

Современная тактика осмотра детского невролога является комплексной: соматической, неврологической, психологической, психиатрической, когнитивной. При осмотре необходимо учитывать состояние речи, зрения, слуха, а также характер, эмоции и поведение ребенка.

Рис. 1. Клиническая реализация нарушения в зависимости от периода нейроонтогенеза [3]

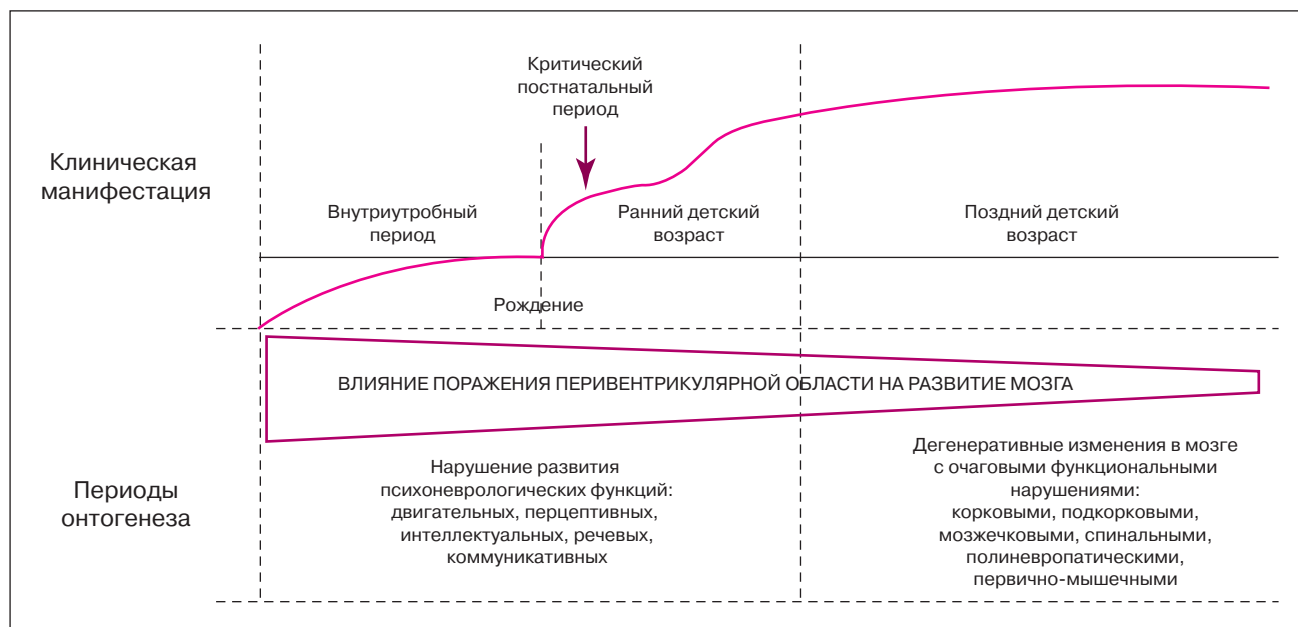


Таблица 1. Повозрастное распределение поведенческих и когнитивных расстройств у детей

Возраст	
Дошкольный	Школьный
Расстройства коммуникации и развития школьных навыков	
Задержка речевого развития	Расстройства навыков чтения, письма
Наличие или отсутствие проблемы поведения	
Гиперактивность, гипермоторность	
Расстройства памяти, агрессия, асоциальное поведение	

Зачастую детский невролог, в отличие от других узких специалистов, во время осмотра полностью раздает ребенка для оценки кожных вегетативных проб, брюшных и пирамидных рефлексов, получая данные о наличии заболеваний (нейрокожных, расстройств контакта и поведения при общении — аутизм, псевдоаутизм, физического и соматического статуса, малых аномалий развития — стигм дизэмбриогенеза).

На ранних этапах развития ребенка когнитивные нарушения нередко маскируются под патологию моторного развития, и для определения диагноза в этом возрасте мы часто не имеем возможности нозологической верификации состояния. Именно поэтому используются такие определения, как задержка темпов развития; задержка развития (в разных сочетаниях — моторного, речевого, психического), специфического или неспецифического генеза; дизонтогенетическое развитие; дисгармоничное развитие, отставание развития (парциальное, тотальное); транзиторная когнитивная энцефалопатия, дементирующие расстройства. Все вышеперечисленные состояния требуют:

- 1) динамического наблюдения;
- 2) комплексного осмотра различными специалистами (генетиком, психологом, логопедом, дефектологом, психиатром, сурдологом, окулистом и др.);
- 3) динамического параклинического обследования с широким спектром анализа (от методов нейровизуализации до генотипирования) [6].

Важным для диагностики является возраст и структура жалоб при первичном осмотре ребенка. К факторам риска и повреждения центральной нервной системы

плода и ребенка относятся нарушения раннего развития, органические повреждения, генетические/конституциональные факторы, незрелость или замедленность развития нервной системы; хронические соматические заболевания, острые травмы, инфекции, аутоиммунные нарушения [7]. Необходимо отметить, что тяжесть повреждения далеко не всегда коррелирует с тяжестью когнитивного дефицита. При анализе расстройств коммуникации и овладения навыками в дошкольном возрасте доминируют задержки речевого развития, а в школьном — расстройства навыков чтения, письма, которые могут сочетаться с проблемами поведения: гиперактивностью (в дошкольном возрасте) и расстройствами памяти, агрессией, асоциальным поведением (в школьном; табл. 1).

Четкие границы имеет возрастное расширение объема когнитивных функций и повышение роли темперамента и характера в социально-когнитивной жизни к подростковому периоду. И в детской неврологии, и в педиатрии когнитивный статус (когнитивный интеллект) определяет качество жизни самого пациента и его семьи, отношение к болезни, отношения в семье, обществе в школе, прием лекарств, возможность обучения и многое другое.

В докладе Всемирной организации здравоохранения говорится, что справляться с проблемами здоровья гораздо труднее, чем осуществлять технические назначения по лечению заболевания, так как «пациента следует понимать целостно, учитывая его физическое, эмоциональное и социальное состояние, прошлое и будущее, а также реалии мира, в которых он живет». Поэтому столь значима патология когнитивной сферы, так как она является причиной социальной дезадаптации детей при соматических, психоневрологических заболеваниях, дефиците познавательных функций (рис. 2).

Создание «когнитивного фенотипа» как у здоровых детей и подростков, так и у детей с соматической и психоневрологической патологией необходимо для формирования адекватных мер помощи. Его построение идет по определению параметров когнитивных функций (вербальными и/или компьютерными тестами), оценке речи, эмоционального статуса, поведения (анализ психологического статуса, структуры и качества сна, еды, физиологической эвакуации); наличию психиатрических расстройств; уровню социализации; состоянию моторики; школьной успеваемости. С учетом психоневрологической патологии и состояния всех вышеуказанных параметров можно диагностировать отсутствие или наличие моно-

Рис. 2. Снижение качества жизни в популяции

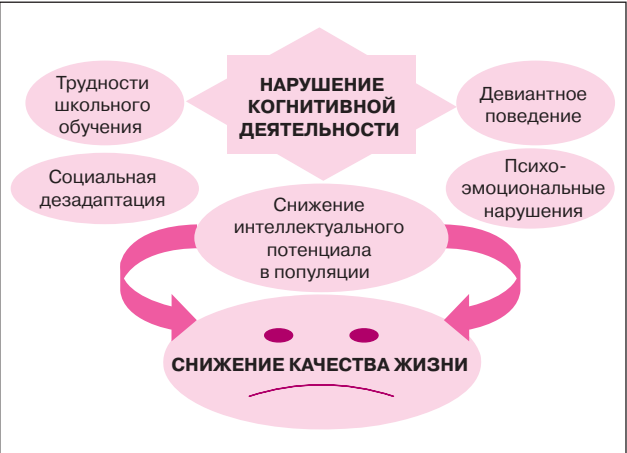


Таблица 2. Патокинез повреждения нервной системы у детей

Уровень	Патокинез	Проявления
1	Клетка нервной системы	Дегенеративные изменения, гибель нейронов (некроз, апоптоз)
2	Ткань нервной системы	Нарушения цитоархитектоники (порэнцефалия, рубец, киста, дизонтогенез, дизморфия), во взаимодействии с кровью, ликвором, гематоэнцефалический барьер
3	Орган	Нарушения функций головного и спинного мозга
4	Система	Нервная — двигательная, речевая, когнитивная, психическая, сенсорная и др. сферы
5	Личность	Нарушения (парциальное или тотальное) независимости жизни, наличие сопутствующей патологии, интеллектуальная недостаточность, слепота, глухота, когнитивный дефицит
6	Семья	Изменение планов жизни, работы, создания семьи, деторождения
7	Общество	Десоциализация жизни (учебы, работы, передвижения, общения и др.)

или поликогнитивного дефицита первичного, вторичного или коморбидного генеза с анализом топик нарушения. Патокинез повреждения нервной системы у детей можно оценивать по семи уровням поражения, значимых по когнитивным процессам от любого уровня — будь то клетки нервной системы, сама нервная система или уровни личности—семьи—общества (табл. 2).

Распространенность когнитивных нарушений у детей и подростков недостаточно учтена, есть данные о наиболее негативных состояниях ближе к диагнозам психиатрического спектра, так как в это время доминируют асоциальные моменты когнитивных нарушений. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью отмечен у 7,6% школьников, дислексия — у 5%, задержка психического развития — у 36% неуспевающих школьников.

К выявленным причинам школьной неуспешности относятся когнитивные расстройства, психическая незрелость к началу обучения, ряд психологических факторов (негативизм, оппозиционное поведение и др.), особенности развития (леворукость, акцентуации личности, невротические реакции), расстройства психиатрического круга (неврозы, депрессии), воздействие социальных факторов (семья, школа, общество). Школьная неуспешность зачастую приводит к асоциальному поведению. Выявлено, что в возрасте 15–16 лет 24% учащихся употребляют наркотики, 34% — спиртные напитки (еженедельно), от 30 до 60% школьников страдают функциональной неграмотностью (отсутствуют навыки смыслового чтения); школьники младших классов имеют плохую успеваемость в 30,6% [8].

Когнитивные расстройства школьников — это пролонгированная социально-экономическая проблема, приводящая к школьной и социальной дезадаптации с асоциальным поведением, уголовным преступлениям, несостоятельности в браке, низкой производительности труда.

Когнитивные функции имеют качественные и количественные параметры. Каждому ребенку (с патологией и без нее) для динамического онтогенетического анализа необходимо создавать «когнитивный портрет»: повозрастное обследование всеми доступными методами (скрининг или развернутый вариант) с фиксацией данных в истории болезни и обязательным дублированием для родителей, что поможет оценить динамику развития в различные возрастные периоды. В настоящее время

для этого создан отечественный компьютерный психофизиологический комплекс «Психомат» (КПФК «Психомат»), который позволяет оценить количественное выражение памяти, внимания, зрительно-моторной координации и ряда других функций в миллисекундах и проценте ошибок при выполнении заданий.

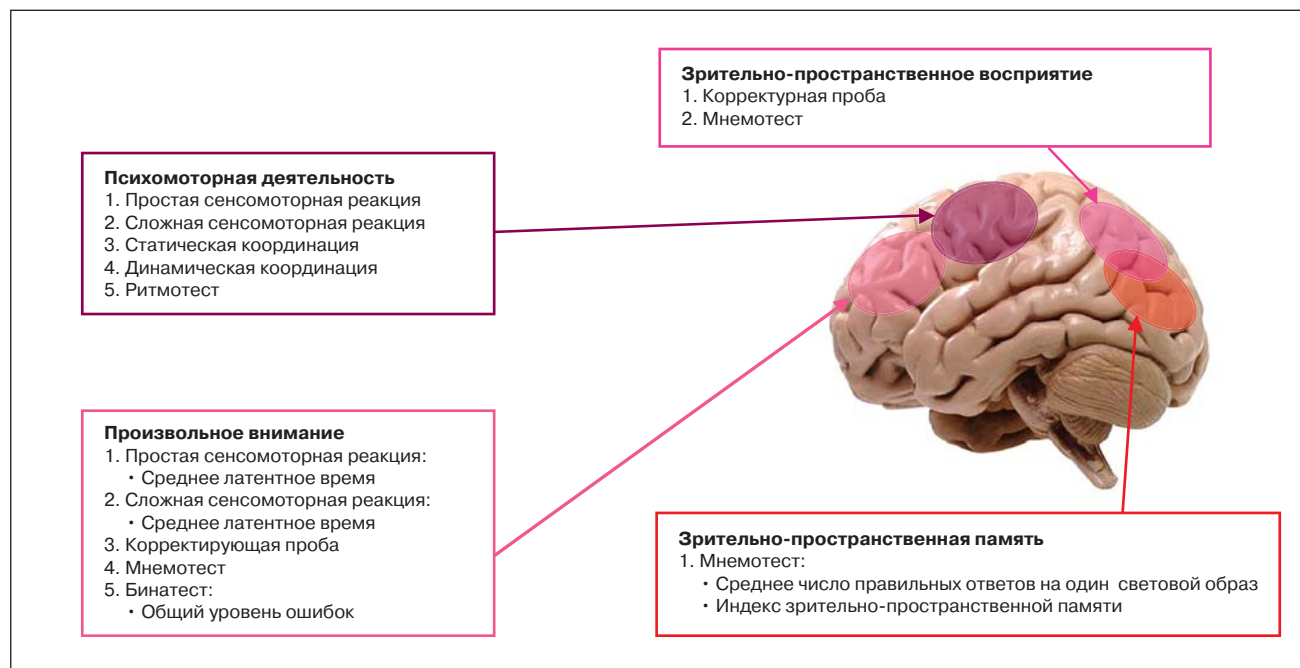
По параметрам психомоторной деятельности, произвольному вниманию, зрительно-пространственному восприятию и зрительно-пространственной памяти соотнесены блоки топик когнитивных функций (рис. 3) [9, 10].

В результате обследования на КПФК «Психомат» получены данные о структуре когнитивных реакций («когнитивный портрет») у детей с генерализованной эпилепсией, интеллектуальной недостаточностью легкой степени, синдроме дефицита внимания с гиперактивностью [11].

Метод компьютерного тестирования детей информативен, доступен для выполнения, хорошо переносится, объективен, воспроизводим, адаптирован к скрининговому и развернутому обследованию. Трижды с 1998 г. (с интервалом 5–6 лет) сотрудниками НЦЗД РАМН были определены нормативы когнитивных данных у здоровых школьников. Необходимо отметить, что анализ каждой функции надо оценивать в интервале одного года жизни, без объединения по возрастам школьного обучения (младший, средний, старший) [9]. Проанализированные значения зрительно-моторной координации у детей в исследовании 2012 года выше, чем показатели 1998 года обследования, как с учетом концентрации внимания, так и мелкой моторики (не исключен положительный вклад в эту тенденцию персональных компьютеров и мобильной связи).

Следует отметить, что в настоящее время недостаточное внимание когнитивным расстройствам уделяется как врачами различного профиля, так и родителями. Уровень знаний и отсутствие инструмента обследования приводит к задержке диагностики познавательного дефицита, особенно его легких степеней. На амбулаторном приеме у невролога путем активных вопросов и тестирования расстройства когнитивных функций выявлены у 50–55% детей в возрасте 4–7 лет, страдающих головными болями и пароксизмальными нарушениями, а нарушения эмоций и поведения — почти у 1/3 детей 2–7 лет. Причем актуализация жалоб и необходимость осмотра неврологом по вопросам когнитивного функционирования возникала

Рис. 3. Оценка параметров методик КПФК «Психомат» по топическим блокам когнитивных функций



у 40–45% родителей, имеющих детей в возрасте 6–7 лет (обусловлено началом обучения), а ретроспективный анализ показал, что дебют когнитивной дисфункции происходил между 2 и 4 годами жизни. Этот возраст был критичен и для дебюта нарушения эмоций и поведения (рис. 4).

В настоящее время акцент оценки тяжести прогноза заболевания ребенка сместился в сторону интеллектуальной составляющей: когнитивных — познавательных — социализирующих функций.

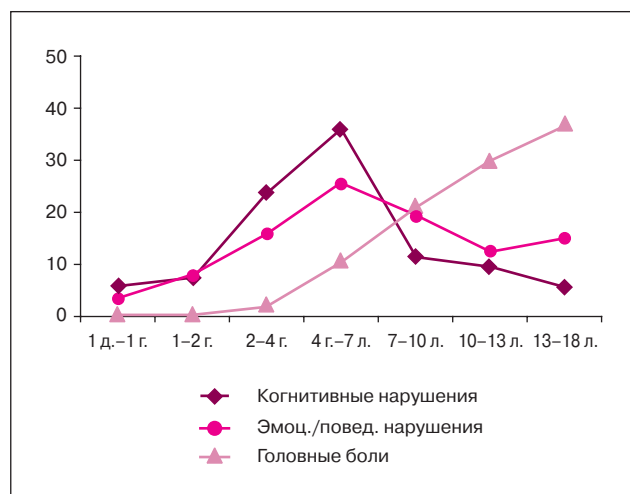
В ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН создан отдел психо-эмоциональной разгрузки, когнитивной поддержки и коррекционно-восстановительной помощи, куда входят отделение пре- и перинатального здоровья детей (заведующий — канд. педагогических наук М. Л. Лазарев); отделение когнитивной педиатрии (заведующий — канд. мед. наук Г. А. Каркашадзе); лаборатория специальной

психологии и коррекционного обучения (заведующий — канд. педагогических наук С. Б. Лазуренко).

Для пренатального развития плода М. Л. Лазаревым разработан способ сенсорно-моторной стимуляции развития ребенка в пренатальном возрасте (патент № 2234949 от 05.03.2002). Беременная женщина, выполняя сеансы пренатальной санации («СОНАТАЛ-метод») — звукодыхательные упражнения, прикосновения к животу и поглаживающие движения, активизирует жизнедеятельность плода, что приводит к улучшению процессов пренатального системогенеза, благополучному протеканию родов, успешному развитию ребенка после рождения. В процессе занятий самой мамой проводится экспресс-тестирование («СОНАТАЛ-тест»), позволяющее ей оценивать как свое состояние, так и состояние ребенка. Принцип взаимовлияния или сопряженности когнитивных и соматических функций, названный когносомным принципом развития, рассматривается как пренатальная основа особой деятельности ребенка, направленной на укрепление своего здоровья (здоровьеобразующая деятельность). Метод оздоровления ребенка в процессе онтогенеза назван методом «когносомной онтосанации»: используется пение и речь сначала беременной женщины, затем гуление и лепет грудного ребенка, далее собственное пение и речь ребенка по мере созревания вокально-речевой сферы. Разработанные методы дают возможность на каждом этапе онтогенеза определять функциональный профиль личности, позволяют решать задачи по организации максимально эффективного маршрута развития личности [12].

Сотрудники отделения когнитивной педиатрии разрабатывают модернизацию компьютерного психофизиологического комплекса «Психомат», который позволяет реализовывать большинство методов исследования восприятия, внимания, памяти, мышления при предъявлении моно- и билатеральных стимулов световой, звуковой,

Рис. 4. Распределение когнитивных нарушений, выявленных при первичных осмотрах, по возрастам (%)



символьной и вербальной модальности, психомоторики. Большие возможности комплекс представляет для исследования когнитивных функций у детей (от 5–6-летнего возраста) и подростков. Созданы и совершенствуются оптимальные режимы обследования: для создания базы данных по нормативам когнитивного развития здоровых детей и подростков, с учетом возраста и гендерных различий. Разрабатывается алгоритм обследования детей с легкими когнитивными расстройствами в полимодальном подходе: единстве и одновременно обследования различными специалистами, комплексном обследовании с учетом информативности методов исследования, доминантной роли детского невролога в ведении ребенка, формировании диагноза, определении объема тестирования (вербального, компьютерного) с учетом топикки возможного нейрокогнитивного дефицита, создания компенсации и повышения объема когнитивных процессов [13].

Использование ноотропов и ноотрофов в педиатрии во многом перенесено из взрослой неврологии, в последние двадцать лет активно используются препараты с когнитивно-положительным эффектом действия. В настоящее время проводится тестирование ряда ноотропных препаратов по выявлению максимального воздействия на внимание, восприятие, память у детей и подростков.

Исходя из понимания единства биологического и социального, видно, что нарушение функционирования органов и систем детского организма, и особенно нервной системы, неизбежно сказывается на процессе психического развития ребенка. Становится понятно, что система восстановительной помощи ребенку должна быть построена в виде комплексного воздействия как на органическую природу болезни или патологическое состояние, так и на социальную составляющую психического развития [14]. Средства психолого-педагогического воздействия в системе психоневрологической реабилитации должны включаться в работу на ранних этапах развития ребенка, имеющего патологию нервной системы или соматического развития с акцентом на познавательное и психосоциальное развитие, которое должно стимулироваться и направляться средствами коррекционно-развивающей педагогики, где психолог, педагог-дефектолог становятся членами единой команды по повышению качества здоровья ребенка. С.Б. Лазуренко и ее сотрудниками разработана и внедряется поэтапная модель коррекционно-педагогической помощи в системе комплексной реабилитации:

- 1) психолого-педагогическая диагностика;
- 2) определение формы и методов реабилитации;
- 3) разработка индивидуальной программы развития;
- 4) коррекционно-педагогическая поддержка;
- 5) обучение родителей;
- 6) контрольные психолого-педагогические обследования;
- 7) определение дальнейшего образовательного маршрута.

Эффективность данной психолого-педагогической технологии подтверждена положительным интеллектуальным развитием детей с патологией нервной системы.

Направления деятельности лаборатории специальной психологии:

- а) диагностическое — диагностика личностного и познавательного потенциала детей;
- б) коррекционно-развивающее — оказание детям комплексной психологической, педагогической и логопедической помощи;
- в) просветительское — лекции и практические занятия для родителей с целью повышения эффективности процесса развития и реабилитации [15].

На рис. 5 представлен алгоритм диагностики состояния когнитивной сферы.

В структуре психического, интеллектуального развития детей дошкольного возраста можно использовать термин «ментальность», включающий когнитивное развитие (внимание, восприятие, память и другие познавательные функции); характеристики поведения, эмоций; развитие речи. Диапазон изменений мнестических, мыслительных, когнитивных и многих высших психических процессов ребенка различен в зависимости от возраста, нозологического процесса, патологического состояния в нервной системе или соматической патологии, однако, при этом есть дети с физиологической нормой когнитивно-социального функционирования с успешным развитием и качественной учебной, а также дети одаренные и гениальные (табл. 3).

Для повышения когнитивного развития детей и подростков необходимо:

- совершенствование ранней диагностики уровня когнитивного функционирования детей и подростков;
- создание классификации познавательного дефицита органического и функционального генеза;
- разработка целевой когнитивной терапии по принципу дефицит-восполняющей модальности;
- обучение педиатров различного профиля по тактике когнитивного обследования детей с формированием «когнитивного портрета» ребенка, ежегодным анализом развития (в истории развития и обязательным дубликатом у родителей);

Рис. 5. Алгоритм диагностики состояния когнитивной сферы



Таблица 3. Клинико-социальные формы ментальности (психики, интеллекта) в возрастном аспекте

Годы жизни	1	2	3	3–7	7–10
Асинхрония развития (дисгармония)			+	+	
Дизонтогенез	+	+	+	+	
Депривация Деменция Деградация (коморбидно) Дегенерация (коморбидно)	Любой возраст				
Соц.-педагогическая запущенность			+	+	+
Парциальный дефицит когнитивных функций			+	+	+
Аутизм — психотический			+	+	
Аутизм — непсихотический				+	+
Акселерация	Любой возраст				
Норма Одаренность Гениальность					

- обучение родителей нормативам развития детей, особенно в первые 7 лет жизни, с акцентом на развитие внимания, памяти, мелкой моторики, с использованием таблиц психоневрологического развития детей;
- разработка единой платформы для эффективной работы психологов, психиатров, детских неврологов в случае когнитивной дисфункции пациента;
- внедрение компьютерной диагностики основных когнитивных функций в работу поликлиник, стационаров, школ (с определением математического ответа функции для унификации получаемых данных);
- использование новых технологий для повышения качества диагностики (топической и нейропсихологической), например, методом функциональной магнитно-резонансной томограммы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анохин П.К. Очерки физиологии функциональных систем. М. 1975.

2. Баранов А.А. Современные проблемы здоровья детей. Доклад на сессии Академии наук РФ 01.10.2007.

3. Сковрцов И.А. Неврология развития. М.: Литтерра. 2008. 544 с.

4. Микадзе Ю.В. Нейропсихология детского возраста: Учебное пособие. СПб.: Питер. 2008. 288 с.

5. Бадалян Л.А. Детская неврология. М.: Медицина. 1977.

6. Swaiman K.F., Ashwal S., Ferriero D.M. Pediatric Neurology. Fourth Edition. 2006; 1–2: 2407.

7. Aicardi J. Diseases of the nervous system in childhood. Mac Keith Press. 2009. 965 p.

8. Каркашадзе Г.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Актуальные проблемы диагностики и лечения легких когнитивных нарушений у детей. Педиатрическая фармакология. 2011; 8 (5): 36–41.

9. Намазова-Баранова Л.С., Мурадова О.И., Торшхоева Р.М., Каркашадзе Г.А., Ширяева О.А. Количественные нормативы когнитивной деятельности у здоровых российских школьников 8–17 лет, обследованных с помощью тестовой компьютерной системы «Психомат». Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (2): 80–90.

10. Мурадова О.И., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., Каркашадзе Г.А. Влияние поллиноза в период ремиссии на ког-

нитивные функции ребенка. Вопросы диагностики в педиатрии. 2012; 4 (2): 48–50.

11. Maslova O. I., Goryunova A. V., Gur'eva M. B., Balkanskaya S. V., Dneprova L. I., Golovkina I. D. Use of computer-assisted testing systems for diagnosis of cognitive disorders in schoolchildren with attention deficit hyperactivity disorder. Biomedical Engineering. 2005; 39 (1): 6–11.

12. Лазарев М.Л. Система медицинского, психологического и педагогического сопровождения развития ребенка до и после рождения. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10 (2): 14–18.

13. Гогберашвили Т.Ю., Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Маслова О.И. Нейропсихологические методы в педиатрии: возможности и перспективы применения. Педиатрическая фармакология. 2011; 8 (6): 83–87.

14. Профилактическая педиатрия: Руководство для врачей. Министерство здравоохранения и социального развития РФ. Под ред. А.А. Баранова. М.: Союз педиатров России. 2012. 692 с.

15. Лазуренко С.Б. Коррекционно-педагогическая помощь детям с нарушением интеллектуального развития в системе комплексной реабилитации. Доклад на заседании Бюро Отделения психологии и возрастной физиологии РАО 16.11.2011 г.

Двойная защита от простуды и насморка

аквалор®

ВИТАМИШКИ®



укрепление детского иммунитета
изнутри и снаружи

www.aqualor.ru www.kidsformula.ru

телефон горячей линии (495) 7440627

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. О ВОЗМОЖНЫХ
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Е.А. Стребелева¹, С.Б. Лазуренко², Л.М. Кузенкова²¹ Институт коррекционной педагогики Российской академии образования, Москва, Российская Федерация² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

Дети с нарушением интеллекта: реабилитация средствами образования

Контактная информация:

Стребелева Елена Антоновна, доктор педагогических наук, профессор, главный научный сотрудник Института коррекционной педагогики Российской академии образования

Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 8, кор. 1, тел.: (495) 245-06-65

Статья поступила: 22.07.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

В статье раскрываются закономерности нормального и патологического вариантов психического развития детей в раннем и дошкольном возрастах. Представлены показатели и симптомы отклоняющегося развития — своего рода ориентиров для оказания ребенку своевременной коррекционно-педагогической помощи; содержится информация об организационных формах коррекционно-развивающего обучения и воспитания детей с нарушением интеллекта (умственной отсталостью) в современной системе образования. Статья адресована врачам-педиатрам и детским врачам-неврологам, в обязанности которых входит контроль развития и организация восстановительного лечения детей с органическим поражением центральной нервной системы.

Ключевые слова: дети с нарушениями развития, органическое поражение центральной нервной системы, специальное образование, комплексная реабилитация средствами образования, нарушение интеллекта.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 80–84)

Что нужно знать врачу-педиатру и детскому неврологу о закономерностях психического развития нормального ребенка?

Психическое развитие ребенка происходит при взаимодействии биологического и социального факторов в процессе усвоения и присвоения общественно-исторического опыта, выработанного человечеством. При этом усвоение человеческого опыта ребенком происходит в ходе его активной деятельности. В процессе овладения общественным опытом, достижениями человеческой культуры ребенок усваивает не только умения правильно действовать с предметами, созданными руками человека, общаться с другими людьми при помощи языка, но и способы мышления. Именно в процессе овладения человеческими действиями и человеческим

поведением ребенок приобретает необходимые психические качества и свойства личности [1–4].

В каждом возрасте выделяется своя ведущая деятельность, в недрах которой проявляются потребности и его интересы, происходит становление и формирование важных для каждого возраста действий, психических качеств и свойств личности, психологических новообразований (достижений). Именно доступными и характерными видами деятельности дети младенческого, раннего и дошкольного возраста отличаются друг от друга.

Важным фактором, влияющим на становление ведущей деятельности, являются формы общения близких взрослых с ребенком. Особенности этих форм должны учитываться при взаимодействии с ребенком в про-

E.A. Strebeleva¹, S.B. Lazurenko², L.M. Kuzenkova²¹ Institute of Correctional Pedagogics at Russian Academy of Education, Moscow, Russian Federation² Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Children with cognitive development disorder: rehabilitation by means of education

The article discloses regularities of normal and pathological variant of mental development of children in early and preschool age. Indices and symptoms of deviant development are given — landmarks for rendering timely correctional pedagogic care to a child, to coin a phrase; information on organizational forms of correctional developmental education and upbringing of children with cognitive development disorder (mental retardation) in the modern system of education is given. The article is addressed to pediatricians and pediatric neurologists responsible for the development control and organization of medical rehabilitation of children with organic lesion of central nervous system.

Key words: children with development disorders, organic lesion of central nervous system, special education, comprehensive rehabilitation by means of education, cognitive development disorder.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 80–84)

цессе обследования, как и их соответствие или несоответствие его возрасту. Социальные способы и формы общения ребенка с людьми изменяются по мере его взросления, а также в связи с переходом к новой ведущей деятельности. Этот переход зависит от всей системы жизни ребенка в обществе. Так, в младенческом возрасте ведущей деятельностью является манипулятивная, которая возникает в ходе эмоционально-личностного общения близких взрослых с ребенком. В раннем возрасте ведущая деятельность — предметная, возникает в процессе ситуативно-делового общения взрослых с ребенком. В дошкольном возрасте — сюжетно-ролевая игра возникает в ходе ситуативно-отвлеченного общения взрослых с ребенком. К концу дошкольного возраста у нормально развивающихся детей складывается Я-сознание как показатель стремления ребенка занять новую социальную позицию в микросоциуме и в обществе — «быть школьником».

Какие особенности психического развития наблюдаются у детей с органическим поражением центральной нервной системы? Какие симптомы указывают на необходимость оказания ребенку своевременной коррекционно-педагогической помощи?

При клиническом подходе к диагностике психического развития определены три диагностических критерия для умственной отсталости (по Г.Е. Сухаревой, 1955): *клинический* (наличие органического поражения головного мозга); *психологический* (стойкое нарушение познавательной деятельности); *педагогический* (низкая обучаемость и стойкая неуспеваемость в школе).

Понятие «умственная отсталость» в отечественной специальной психологии подразумевает стойкое нарушение познавательной деятельности, возникшее в результате органического поражения головного мозга. Важный признак — недоразвитие высших форм мыслительной деятельности, абстрактного мышления, образования понятий, низкий уровень обобщения.

По современной Международной классификации болезней 10-го пересмотра на основе психометрических исследований умственную отсталость подразделяют на четыре формы: легкую (IQ 40–69), умеренную (IQ 35–49), тяжелую (IQ 20–34), глубокую (IQ ниже 20).

В трудах известного отечественного ученого Л.С. Выготского подчеркивается, что психика умственно отсталого ребенка социально обусловлена. Ученый указывал, что высшие психические функции — высшие формы памяти, мышления, поведения — являются продуктом социального развития, а не биологического созревания. Однако, развитие высших психических функций у умственно отсталых детей ограничено ядерными симптомами. Плохая восприимчивость ко всему новому, недостаточная познавательная активность, слабость ориентировочной деятельности — ядерный симптом, обусловленный неполноценностью коры больших полушарий мозга. Неправильное воспитание ребенка в семье, методы воспитания, рассчитанные на здоровых детей, могут явиться источником грубых, вторичных отклонений в развитии, поэтому необходимо предупреждать вторичные характерологические и псевдокомпенсаторные образования уже в дошкольном возрасте.

Первичные нарушения (биологический фактор) оказывают влияние на развитие умственно отсталого ребенка

с первых дней жизни. У многих детей задерживаются сроки развития статик и локомоций, причем часто задержка бывает существенной, захватывающей не только весь первый, но и второй год жизни. Наблюдается отсутствие интереса к окружающему и замедленные реакции на внешние раздражители, общая патологическая инертность (что не исключает крикливости, беспокойства, возбудимости и т.п.). У этих детей своевременно не возникает потребности в эмоциональном общении с близкими взрослыми, задерживается, как правило, появление и расцвет «комплекса оживления». В дальнейшем у детей не возникает интереса к игрушкам, подвешенным над кроваткой, к действиям с ними. Не происходит своевременного перехода от эмоционального общения с близкими взрослыми к совместным предметным действиям с ними, поэтому у детей не возникает новой формы общения — жестового и эмоционально-делового. Эти дети на первом году жизни не дифференцируют «своих» и «чужих» взрослых, у них не развиваются манипуляции и действия с предметами, отсутствует целенаправленное хватание, что сказывается на развитии предметного восприятия и узнавании предметов. Именно поэтому своевременно не формируются зрительно-двигательная координация, функциональные возможности руки и пальцев кистей рук.

На первом году жизни развитие восприятия у детей с нарушением интеллекта чрезвычайно задерживается, что не является первичным нарушением, оно возникает как следствие ограниченных возможностей работы головного мозга и отрицательно сказывается на последующем развитии всех психических процессов.

В начале раннего возраста происходят некоторые сдвиги в овладении неспецифическими манипуляциями, которые проявляются, например, в том, что ребенок тянет игрушку в рот, но не пытается ее рассматривать, не выполняет с ней практических действий (не стучит ею по ладошке, отсутствуют поисковые ориентировочные действия с игрушкой и др.).

У умственно отсталого ребенка предметные действия и предметная деятельность спонтанно в должной мере не формируются, интерес к предметному миру остается весьма низким, кратковременным. Ориентировка типа «Что это?» у детей долго не возникает. Без целенаправленного коррекционного воздействия дети за 3–4 года жизни не овладевают ни специфическими видами детской деятельности, ни социальными формами поведения. Развитие восприятия, мышления и речи у детей раннего возраста с нарушением интеллекта оказываются на очень низком уровне.

Таким образом, можно сделать вывод, что к младшему дошкольному возрасту умственно отсталый ребенок без специальной коррекционной работы минует два важных этапа в психическом развитии: развитие предметных действий и общение с другими людьми. Этот ребенок мало контактен как со взрослыми, так и со своими сверстниками, он не вступает в сюжетную игру или какую-либо совместную деятельность с другими людьми. Все это отражается на накоплении социального опыта детей и на развитии высших психических функций — восприятия, мышления, произвольной памяти, речи, воображения, самосознания, воли.

Для умственно отсталых детей дошкольного возраста характерно снижение познавательной активности и интел-

реса к окружающему, отсутствие целенаправленной деятельности, наличие трудностей при взаимодействии со взрослыми и сверстниками; не возникает своевременно ни одного из видов детской деятельности (общение, предметная, игровая, продуктивная), которые призваны стать опорой для всего психического развития в определенном возрастном периоде.

Отставание в развитии речи у детей с нарушением интеллекта начинается с младенческого возраста. У большинства детей с нарушениями интеллекта отсутствует или поздно появляется лепет, а первые слова в активной речи — после двух лет. Фразовой речью дети начинают пользоваться после трех лет. Временной интервал между первыми словами и фразовой речью у них более длительный, чем у детей с нормальным развитием. У умственно отсталых детей преобладает в речевых нарушениях семантический (смысловой) дефект, у них не сформированы операции речевой деятельности: отмечается слабость мотивации, снижение потребности в речевом общении, нарушено программирование речевой деятельности, создание внутренних речевых программ и их реализация, а также контроль речевых высказываний [5, 6].

Однако, тенденции и последовательность психического развития у ребенка с нарушением интеллекта те же, что и у нормально развивающегося. Некоторые нарушения — отставание в овладении предметными действиями, отклонение в развитии речи и снижение познавательных возможностей — в значительной мере носят вторичный характер. При своевременной правильной организации воспитания и раннем начале коррекционно-педагогического воздействия многие отклонения в развитии у детей могут быть скорректированы и даже предупреждены.

С чего начинается оказание помощи ребенку с отклонениями в умственном развитии?

При подозрениях на отклонения в психическом развитии ребенка с поражением центральной нервной системы врачу необходимо ориентировать родителей на проверку уровня его психического развития, которое осуществляется педагогами-дефектологами и специальными педагогами-психологами. Такого рода консультацию родители могут получить в центрах психолого-педагогического сопровождения, а также в психолого-медико-педагогических центрах или медико-психолого-педагогических комиссиях (МППК) [4].

В тех случаях, когда у ребенка отмечаются отклонения в познавательном развитии, необходимо определить пути коррекционно-педагогической работы с ребенком и оказать педагогическую поддержку его родителям. Для определения правильных путей коррекционно-педагогической работы специалисты изучают характер и степень выраженности первичного нарушения и вторичных отклонений в развитии. Для этого применяется комплексный подход к всестороннему обследованию и оценке особенностей развития ребенка: состояние слуха, зрения, двигательной сферы, соматическое состояние; особенно развития познавательной деятельности, поведения, эмоционального состояния.

Основными методами психолого-педагогической диагностики отклоняющихся вариантов развития являются: наблюдение за ребенком, изучение истории разви-

тия, беседа, тестирование, опрос, проективные техники, графические методы, диагностический эксперимент.

Диагностический обучающий эксперимент — это экспериментальный прием оценки интеллектуального развития или отдельных компонентов умственной активности с помощью выявления потенциальных способностей ребенка к усвоению новых знаний, выработке способов решения. Диагностическое обучение используется как способ выявления важнейшей характеристики психической деятельности, а именно изучение потенциальных возможностей его познавательной сферы, и определяется как необходимость изучения зоны ближайшего развития ребенка [7].

В психологическом изучении ребенка необходимо опираться на три главных принципа: сбор данных и характеристик познавательного развития; специальные методы исследования отдельных функций и видов деятельности (в отличие от суммарных методов, стремящихся исследовать одновременно все); динамический типологический анализ собранных в ходе экспериментального исследования данных.

Эти принципы базируются на концепции возраста Л.С. Выготского [1], сущностью которой является понимание значимости возрастных психологических новообразований на каждом этапе детского развития. Согласно этой концепции, полноценная возрастно-психологическая характеристика развития ребенка (своего рода «психологический портрет») складывается из анализа трех основных составляющих:

- 1) социальной ситуации развития (круга общения и характера взаимоотношений со взрослыми и сверстниками в семье, школе и т.д., с обществом в целом);
- 2) уровня развития ведущей, а также других типичных для данного возраста видов деятельности (игры, обучения, рисования, конструирования, элементов труда и т.д.), оценки его соответствия возрастным нормативам;
- 3) диагностики характерных для данного возрастного этапа преобразований в эмоционально-личностной и познавательной сферах психического развития ребенка, в области самосознания.

Следовательно, целью психологического обследования ребенка является изучение уровня сформированности возрастных психологических новообразований (как наивысших достижений возраста), ведущей и типичных видов детской деятельности.

Важно отметить, что психологическое изучение — составная часть комплексного клинического и психолого-педагогического обследования с целью выявления первичного нарушения, вторичных социальных отклонений и степени их выраженности [4–8].

В целях уточнения структуры нарушения и степени его выраженности специалистам психолого-педагогического профиля следует познакомиться с результатами аппаратных методов исследования (компьютерная томография головного мозга, реоэнцефалография, электроэнцефалография, эхоэнцефалография, ядерно-магнитно-резонансная томография); генетических методов исследования (клинико-генеалогический, молекулярно-генетический, цитогенетический). Умственную отсталость следует отличать от *задержки психического развития*, при которой отставание в умственном развитии имеет иную природу.

В каких учреждениях оказывают помощь детям раннего и дошкольного возрастов с нарушением интеллекта?

Систематическая психолого-медико-педагогическая помощь дошкольникам с нарушением интеллекта, консультативно-методическая поддержка их родителей, социальная адаптация детей и формирование у них предпосылок к учебной деятельности осуществляются в ведомственных учреждениях Министерства здравоохранения, а также в ведомственных учреждениях Министерства образования и науки РФ.

В учреждениях ведомства здравоохранения в условиях стационара оказывается комплексная, в том числе, и коррекционно-педагогическая помощь младенцам с органическим поражением центральной нервной системы, а также осуществляется психолого-педагогическая поддержка их родителей.

После стационара дети с органическим поражением центральной нервной системы направляются в учреждения (группы) системы образования, здравоохранения и социальной защиты психолого-медико-педагогическими комиссиями по заявлению родителей (или законными представителями) ребенка.

Комплексную помощь дети раннего возраста получают в Центрах восстановительного лечения, а с 4 до 7 лет — в специализированных психоневрологических санаториях.

Наряду с этим функционирует сеть Домов ребенка, где воспитываются дети-сироты и дети, оставшиеся без попечения родителей (по заключению медицинских и юридических специалистов с первых месяцев жизни ребенка до 3 лет). В Домах ребенка также оказывается помощь семьям, оказавшимся в трудной жизненной ситуации: принимаются дети от первых месяцев жизни до 3 лет по заявлению родителей на определенный период времени. В этих учреждениях проводится комплексное обследование и комплексная реабилитация детей медицинскими средствами и средствами коррекционно-педагогического воздействия [9].

Оздоровительные образовательные учреждения санаторного типа и учреждения системы социальной защиты комплектуются органами здравоохранения.

В ведомственных учреждениях Министерства образования и науки педагогическая помощь этим детям реализуется в различных образовательных учреждениях.

Дети с нарушением интеллекта традиционно воспитываются в дошкольных образовательных учреждениях (ДОУ) и учреждениях «Начальная школа–детский сад», «Школа–детский сад» трех видов:

- компенсирующего, предназначенного для обучения детей с нарушением интеллекта;
- комбинированного, имеющего как группы для нормально развивающихся детей, так и группы компенсирующего вида для детей с нарушением интеллекта;
- общеразвивающего, предназначенного для обучения нормально развивающихся детей. В таких образовательных учреждениях могут воспитываться и дети с легкой степенью умственной отсталости, но им должно быть обеспечено психолого-медико-педагогическое сопровождение.

Комплектование ДОУ (групп) компенсирующего вида и учреждений «Начальная школа–детский сад» компенсирующего вида, дошкольных отделений (групп) специальных (коррекционных) школ, школ-интернатов,

детских домов для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, осуществляется постоянно действующими районными (окружными) ПМПК при обязательном присутствии и согласии родителей (законных представителей ребенка). В массовые дошкольные учреждения могут приниматься дети с нарушениями интеллекта по рекомендации специалистов ПМПК, а также по желанию родителей при условии оказания каждому ребенку коррекционной поддержки в данном учреждении или вне его с учетом имеющихся нарушений в развитии [9].

В учреждениях дополнительного образования принимаются умственно отсталые дошкольники с согласия родителей (желательно по рекомендации лечащего врача и/или районной/окружной МПМК).

Основной целью дошкольных учреждений компенсирующего или комбинированного видов является создание условий для своевременного развития реальных и потенциальных возможностей проблемного ребенка к познанию нового, его социализация педагогическими средствами.

Коррекционно-педагогическая работа с ребенком с нарушением интеллекта начинается с педагогического обследования [8].

Педагогическое обследование вторично по отношению к психологическому изучению ребенка и решает конкретные вопросы определения стартового уровня, направлений и интенсивности коррекционно-педагогического воздействия. Оно проводится педагогом-дефектологом, когда ребенок уже принят в специализированное учреждение или определен на конкретный образовательный маршрут в группе кратковременного пребывания в ДОУ комбинированного вида или учреждении для детей, нуждающихся в психолого-педагогической и медико-социальной помощи (ППМС центр), а также если ребенок испытывает трудности в усвоении программного материала, обучаясь по программе общеобразовательного дошкольного учреждения.

В педагогическом изучении на первый план выходят несколько процессов: для педагога-дефектолога важно определить уровни сформированности основных линий развития (социальной, физической, познавательной), а также степень развития ведущей и типичных видов деятельности, характерных для каждого возраста. Необходимо учитывать, что педагогическое изучение выступает в качестве начального этапа в системе коррекционно-педагогического воздействия, являясь по существу его отправной точкой.

При проведении педагогического изучения используются не столько тестовые задания и стандартизованные методики изучения ребенка, сколько метод наблюдения за ребенком в процессе выполнения определенного рода дидактических заданий, направленных на выявление конкретных знаний, умений и навыков в соответствии с разделами программы. Этот подход позволяет выявить стартовые уровни сформированности у ребенка основных линий развития (социальной, физической и познавательной) и овладение им способами усвоения общественного опыта (совместными действиями, указательным жестом, подражательными способностями, умением работать по образцу и речевой инструкции), а также определить уровень развития ведущего и типичного видов детской деятельности.

Дошкольники с отклонениями в умственном развитии, воспитывающиеся в *домашних условиях*, могут получать коррекционную помощь в *группах кратковременного пребывания* при дошкольных образовательных учреждениях компенсирующего и комбинированного видов, при дошкольных отделениях (группах) специальных (коррекционных) образовательных учреждений.

Таким образом, ребенок с отклонением в умственном развитии может обучаться как в условиях специализированных учреждений (компенсирующего или коррекционного вида), так и в условиях совместного воспитания с нормально развивающимися детьми, посещая дошкольные группы общеразвивающегося детского сада, ППМС центры или дошкольные отделения при общеобразовательных школах.

Дошкольные образовательные учреждения компенсирующего вида для детей с нарушением интеллекта решают комплексные, социально значимые задачи, нацеленные на создание условий для всестороннего развития ребенка, становление его самостоятельности и положительных личностных качеств, а также оказание психолого-педагогической помощи семье.

Все эти задачи решаются коллективом специалистов дошкольного образовательного учреждения компенсирующего вида для детей с нарушением интеллекта (руководителем, воспитателями, учителем-дефектологом, логопедом, педагогом-психологом, музыкальным педагогом, инструктором по физическому воспитанию).

Взаимодействие всех специалистов дошкольного учреждения строится на основе реализации программы «Коррекционно-развивающее обучение и воспитание» для детей с нарушением интеллекта.

Методической основой коррекционно-развивающего обучения и воспитания является личностно-центрированный подход к организации деятельности ребенка со взрослым человеком и сверстниками. Личность ребенка, его эмоциональное состояние стоит во главе коррекционно-педагогического воздействия на всех этапах обучения.

Коррекционно-педагогические задачи по работе с детьми с нарушением интеллекта учитывают не только возрастные, но и особенности, связанные с нарушением познавательного развития.

В современной программе «Коррекционно-развивающее обучение и воспитание» содержание представлено с учетом системного подхода и концентрического принципа в решении предлагаемых задач, постепен-

но усложняющихся по интенсивности и разнообразию. Программа адресована для занятий с детьми с легкой умственной отсталостью в возрасте от 3 до 7 лет [2].

Важно помнить, что в содержании коррекционно-педагогической работы с детьми с нарушением интеллекта учитывается дошкольный период как наиболее чувствительный для становления *общих (универсальных) способностей* ребенка. Именно общие способности определяют формирование конкретных навыков и умений. Таким образом, целенаправленное обучение на этапе дошкольного детства закладывает основы для последующего развития ребенка, создает предпосылки становления частных способностей и учебных навыков.

Коррекционно-развивающие задачи воспитания и обучения умственно отсталых детей дошкольного возраста направлены на развитие эмоционального, социального и интеллектуального потенциала, предупреждение и коррекцию вторичных отклонений в развитии.

Многолетние наблюдения в области воспитания и обучения детей раннего и дошкольного возраста с нарушением интеллекта свидетельствуют о том, что коррекция и компенсация отклоняющегося развития могут осуществляться лишь в процессе развивающего обучения при максимальном использовании чувствительных периодов с опорой на зону ближайшего развития; ребенок с нарушением интеллекта в большей степени нуждается в своевременном и целенаправленном психолого-педагогическом воздействии, чем нормально развивающийся его сверстник.

При этом следует учитывать, что своевременно оказанная психолого-педагогическая помощь родителям может положительно влиять на организацию жизни ребенка в семье, расширение и становление контактов его с новыми взрослыми и сверстниками, его социализацию в дальнейшем.

Эффективность коррекционно-воспитательной работы определяют многочисленные факторы: тяжесть поражения центральной нервной системы; раннее начало целенаправленного воздействия, содержания и методов обучения; взаимодействие разных специалистов, участвующих в комплексной реабилитации ребенка; позиция родителей в воспитательном процессе. Очевидно, что чем раньше с ребенком начинается педагогическая работа, тем более полной может оказаться коррекция и компенсация нарушений, а в некоторых случаях вторичные отклонения могут быть максимально сглажены и даже предупреждены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Выготский Л.С. Собр. сочинений: в 6 т. Проблемы развития психики. Гл. 1. Проблема развития высших психических функций. Под ред. А.М. Матюшкина. М.: Педагогика. 1983; 3: 6–41.
2. Ежканова Е.А., Стребелева Е.А. Коррекционно-развивающее обучение и воспитание. Программа дошкольных образовательных учреждений компенсирующего вида для детей с нарушением интеллекта. 4-е изд. М.: Просвещение. 2011.
3. Закрепина А.В. Трудный ребенок. М.: Дрофа. 2007.
4. Лазуренко С.Б. Организация в учреждениях системы здравоохранения коррекционно-педагогической помощи детям в поражении ЦНС. Методическое письмо. Москва. 2008.
5. Мурадова О.И., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., Каркашадзе Г.А., Ширяева О.А. Количественные нормативы ког-

нитивной деятельности у здоровых российских школьников в возрасте 8–17 лет, обследованных с помощью тестовой компьютерной системы «Психомат». *Педиатрическая фармакология*. 2012; 2: 89–98.

6. Немкова С.А., Маслова О.И., Каркашадзе Г.А., Заваденко Н.Н., Курбатов Ю.Н. Когнитивные нарушения у детей с церебральным параличом (структура, диагностика, лечение). *Педиатрическая фармакология*. 2012; 3: 77–84.

7. Стребелева Е.А. Формирование мышления у детей с отклонениями в развитии. М.: Владос. 2007.

8. Стребелева Е.А. Коррекционно-развивающее обучение детей в процессе дидактических игр. М.: Владос. 2008.

9. Стребелева Е.А. Воспитание и обучение детей дошкольного возраста. Учебник для студентов. М.: Парадигма. 2012.

О.И. Симонова, Ю.В. Соловьева, Е.М. Васильева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

Муколитик с противовоспалительными свойствами для детей с муковисцидозом: дорназа альфа

Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-93-31

Статья поступила: 13.08.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

При муковисцидозе всегда имеет место хроническое воспаление дыхательных путей. Дорназа альфа, будучи мощным муколитическим средством, также обладает противовоспалительными и антибактериальными свойствами. В статье приведены собственные данные по изучению противовоспалительного действия дорназы альфа посредством оценки показателей системы протеолиза–антипротеолиза. Препарат целесообразно назначать сразу после постановки диагноза, а также при осложнениях (например, развитии хронического полипозного пансинусита). Для достижения полноценного лечебного эффекта препарата необходимо соблюдать правила по его использованию в сочетании с кинезитерапией. Строгое соблюдение предписаний по проведению медикаментозной части базисной терапии при муковисцидозе является залогом стабильности состояния пациента и повышения качества жизни, что способствует активной психологической и социальной адаптации.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, дорназа альфа, хроническое воспаление при муковисцидозе, противовоспалительные и антибактериальные свойства, муколитик, мукостаз, хронический бронхит, хронический полипозный пансинусит, схема применения.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 85–91)

ВВЕДЕНИЕ

Терапия муковисцидоза (МВ) на сегодняшний день хорошо известна — базисная терапия включает несколько обязательных компонентов, то есть является комплексной. Качество жизни больного МВ полностью зависит от корректного применения всех составляющих базисной терапии.

Заболевание характеризуется распространенной дисфункцией экзокринных желез, что ведет к широкому спектру проявлений и осложнений. Меняются физические свойства секрета слизистых желез в легких и желудочно-кишечном тракте, он становится необычно густым и вязким. В гене, который отвечает за продукцию секретов желез внешней секреции, возникают мутации (в настоящее время число установленных вариантов составляет

более 2000), что приводит к нарушению соотношения водной и электролитной фракции секретов в сторону увеличения содержания последней. Секрет становится очень вязким, затрудняется его отток, выводные протоки желез расширяются, впоследствии развивается атрофия железистой ткани и прогрессирует фиброз. Именно поэтому одно из основных направлений в терапии МВ — назначение муколитических препаратов [1, 2].

Муколитический эффект дорназы альфа давно знаком врачам, которые наблюдают пациентов с МВ. На протяжении 20 лет этот препарат успешно применяют за рубежом (в России — более 15 лет), и прежде всего как эффективный муколитик, расщепляющий внеклеточную ДНК в гнойной мокроте, нормализующий ее вязко-эластические свойства и улучшающий мукоцилиарный

O.I. Simonova, Y.V. Solovyeva, E.M. Vasilyeva

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

A mucolytic with antiinflammatory qualities for children suffered from cystic fibrosis: dornase alfa

Chronic inflammation of airways always takes place in case of cystic fibrosis. Being a powerful mucolytic, dornase alfa also has antiinflammatory and antibacterial qualities. The article gives the authors' own data on the study of the dornase alfa antiinflammatory action acquired by the assessment of the proteolysis–antiproteolysis system indicators. It is reasonable to prescribe the drug immediately after establishing diagnosis with preventive and medical purposes and in case of complications (e.g., in case of the chronic polypous pansinusitis development). It is necessary to abide by the standards of its application along with kinesitherapy in order to achieve a full-scale medical effect. Strict compliance with the instructions on how to conduct the drug part of baseline therapy in case of cystic fibrosis is an essential condition of patients' stability and improvement in quality of their life which favor active psychological and social adaptation.

Key words: children, mucoviscidosis, dornase alfa, chronic inflammation at mucoviscidosis, antiinflammatory and antibacterial qualities, mucolytic, mucostasis, chronic bronchitis, chronic polypous pansinusitis, dosage schedule.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 85–91)

клиренс [3, 4]. Введение дорназы альфа в базисную терапию МВ существенно снизило уровень смертности и увеличило выживаемость больных [3, 6, 7].

Дорназа альфа (ДНаза) — международное непатентованное название препарата, Пульмозим — торговое (компания-производитель «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). Человеческая ДНаза (дезоксирибонуклеаза) I была частично очищена из поджелудочной железы, дуоденального сока, сыворотки и мочи человека. Рекомбинантная человеческая ДНаза — это гликопротеин, состоящий из 260 аминокислотных остатков, его структура на 77% гомологична бычьей ДНазе I. Препарат относится к группе так называемых ферментных (протеолитических) муколитиков (R05CB13), что позволяет использовать его в составе базисной терапии в постоянном режиме с момента постановки диагноза «Муковисцидоз» [6]. Применение дорназы альфа разрешено Управлением по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA), где его успешно применяют с 1994 г.

Следует отметить, что из муколитиков протеолитического ферментного происхождения, разрешенных на сегодняшний день для лечения МВ, можно использовать только дорназу альфа. Такие ферменты, как трипсин и химотрипсин, в настоящее время не применяют, поскольку их лечебный эффект минимален по сравнению с выраженными опасными побочными реакциями в виде легочного кровотечения и кровохаркания, бронхоспазма и аллергических реакций.

Некоторые врачи воспринимают дорназу альфа только лишь как муколитик, хотя у препарата есть еще два бесценных свойства, которые необходимы в борьбе с МВ — противовоспалительный и антибактериальный. Именно эти три качества препарата делают его незаменимым [7].

Мукостаз как у здорового человека, так и у больных МВ нарушает очищение слизистой оболочки бронхиального дерева от пылевидных мелких частичек, дыма, газов, которые вдыхает человек из окружающей среды. Однако, микробы и вирусы из воздуха также задерживаются в мелких бронхах и легочной ткани. В свою очередь, сама вязкая слизь является благоприятной средой для колонизации микроорганизмов. Воспалительные процессы, связанные с застойными явлениями слизи и размножением патогенных микробов, постепенно ведут к дисфункции защитных систем в бронхиальной ткани. Нарушается структура эпителиальной ткани, строение и функция цилиарного эпителия. Как известно, в эпителиальной ткани находятся специальные защитные клетки, которые в норме секретируют в просвет бронхов иммуноглобулины класса А (IgA). Доказано, что при МВ содержание подобных белков значительно снижается. Под действием микроорганизмов и воспалительных реакций разрушается каркас бронхов, состоящий из упругой эластической ткани. Бронхи постепенно спадаются, их просвет сужается, что еще больше усугубляет застой слизи и способствует образованию колоний микроорганизмов.

По данным Н. И. Капранова и С. В. Рачинского, у больных МВ нарушены гуморальное звено местного иммунитета (низкий уровень секреторного IgA), снижены противовирусный иммунитет, интерферонообразование

и количество макрофагов и их функция («спящие макрофаги»), фагоцитарная функция лейкоцитов, особенно их микробиоцидное действие [8].

В мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа в большом количестве обнаруживают интерлейкин 8 (IL 8) (главный его источник — альвеолярные макрофаги), С3-компонент комплемента и лейкотриен В, а также цитокины (IL 1, 6; фактор некроза опухолей), играющие важную роль в развитии воспаления у больных МВ. Наряду с этим выявлен дефицит IL 10. В просвете бронхов накапливается большое число нейтрофилов, и разрушаемая нейтрофильная ДНК способствует увеличению вязкости мокроты. Известно о повреждающей роли экзо- (бактериальная флора, особенно синегнойная палочка) и эндогенной эластазы (одним из источников которой являются нейтрофилы).

Огромное количество нейтрофильной эластазы у больных МВ подавляет действие антипротеаз, позволяет им непосредственно и постоянно разрушать как эпителий, так и структурные элементы каркаса бронхиального дерева, что, в свою очередь, усугубляет нарушенную мукоцилиарную функцию и способствует формированию бронхоэктазов. Предполагают, что дефектный белок, кодируемый геном МВ, изменяет условия формирования и количественный состав «сахаров» на поверхности эпителиальной клетки в дыхательных путях, что создает благоприятные условия для адгезии ряда микробов, в частности синегнойной палочки.

Интересно, что аналогичные расстройства — первичные качественные и количественные нарушения секреции слизи — обнаруживают и у пациентов с хроническим бронхитом и бронхоэктазами различного происхождения, присущие больным МВ.

Патоморфологические исследования материалов, полученных от новорожденных, погибших вследствие развития мекониевого илеуса (в 99% случаев имеет МВ-этиологию), свидетельствуют, что у больных в раннем постнатальном периоде легкие оказываются интактными. Одними из первых характерных морфологических изменений в бронхолегочной системе у больных МВ являются гипертрофия бронхиальных желез, закупорка протоков желез густой вязкой слизью и обструкция мелких бронхов. В последующем присоединяется вторичная инфекция с развитием бронхолита, хронического бронхита, бронхоэктазов и перибронхиального воспаления легочной ткани. Высвобождение бактериями и воспалительными клетками токсичных кислородных радикалов и протеолитических ферментов обуславливает прогрессирующее течение патологического процесса.

С одной стороны, при МВ активность системных специфических и неспецифических защитных механизмов даже повышена, с другой — имеются нарушения местных механизмов защиты легких.

При МВ в 100% случаев слизистую оболочку бронхиального дерева заселяют присущие этому заболеванию патогенные микроорганизмы (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia* и др.). Даже у новорожденных с МВ в посевах из бронхов можно обнаружить бактерии, поэтому заболевание всегда протекает с хроническим воспалением дыха-

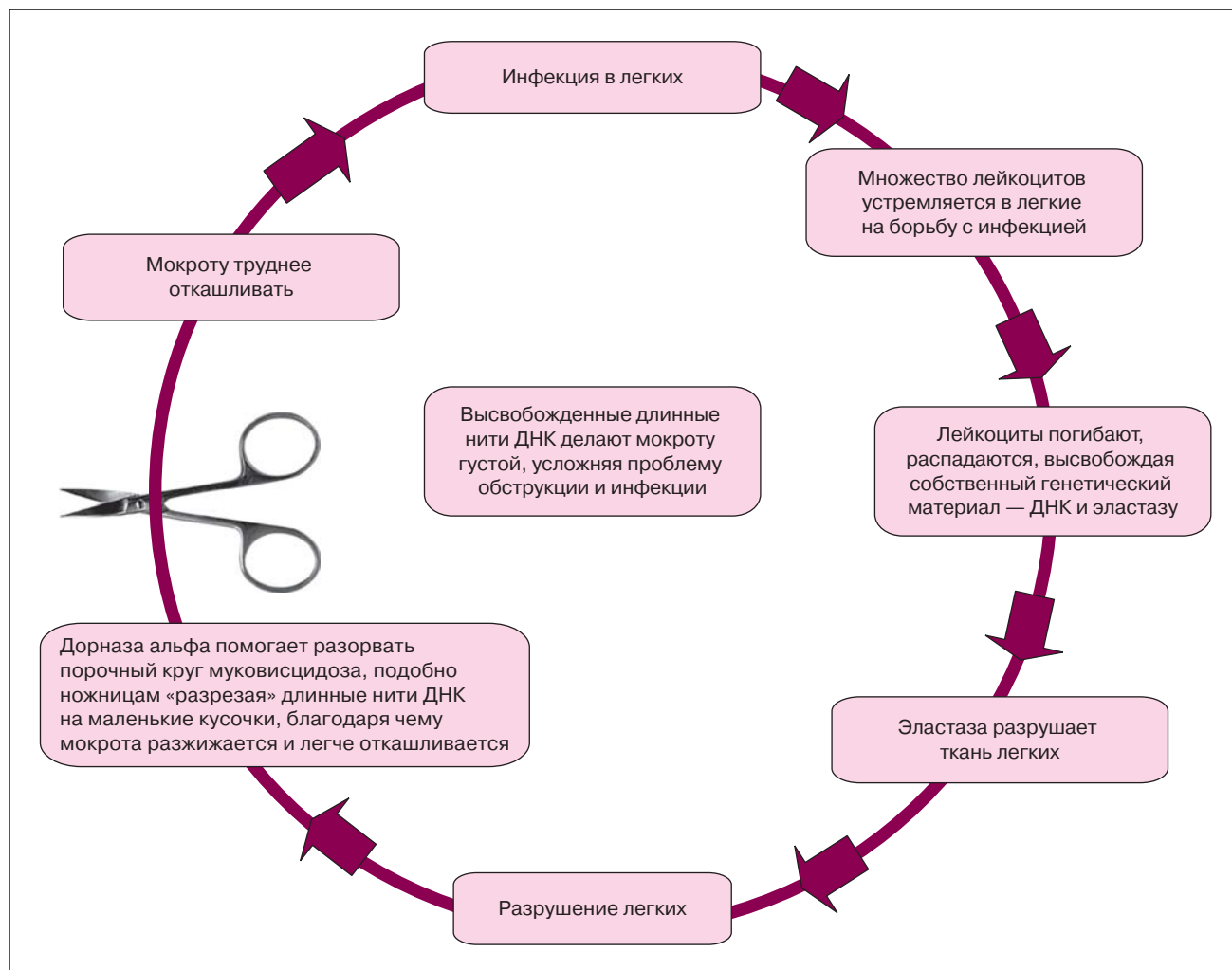
тельных путей, т.е. хроническим бронхитом с периодами обострения (по бронхитическому или пневмоническому типу). Перилиарный слой жидкости в клетках эпителия бронхов постепенно истощается, нарушается мукоцилиарный транспорт, вязкая мокрота застаивается в дыхательных путях [1, 9, 10]. Хроническая бактериальная инфекция сопровождается массивной нейтрофил-доминирующей воспалительной реакцией с высокими концентрациями провоспалительного цитокина IL 8 и высвобождением из гранул нейтрофилов ферментов, таких как эластаза и миелопероксидаза [6, 11–13].

Нейтрофилы разрушаются с высвобождением больших количеств внутриклеточной ДНК. У больных МВ бронхиальное отделяемое содержит от 3 до 15 мг ДНК в 1 мл мокроты. У подавляющего большинства пациентов наблюдались хроническая колонизация патогенными бактериями и хроническое воспаление слизистой оболочки дыхательных путей с выраженным преобладанием нейтрофилов у детей разного возраста (младше 6 мес) и взрослых даже с легким течением МВ и нормальной функцией внешнего дыхания. Результаты исследования показали, что воспаление в нижних дыхательных путях начинается на ранних этапах патологического процесса в легких, т.е. задолго до появления клинической симптоматики. Высвободившаяся ДНК повышает вязкость

секрета дыхательных путей, что существенно нарушает дренаж бронхов и создает условия для размножения бактерий. Вновь развивается инфекция с привлечением в очаг воспаления большого количества нейтрофилов, и высвобождается еще большее количество ДНК. Формируется «порочный круг», разорвать который возможно, только расщепив ДНК и тем самым снизив вязкость мокроты. Этим свойством и обладает дорназа альфа. Препарат действует как молекулярные «ножницы», как бы «разрезая» лишнюю ДНК, содержащуюся в густой мокроте, выстилающей дыхательные пути больных МВ, что ведет к ее разжижению и улучшению дренажа бронхов. У некоторых детей пневмофиброз формируется быстро, уже с раннего возраста. Это еще одна причина назначать данное лекарственное средство как можно раньше — с момента постановки диагноза, не только с лечебной, но и профилактической целью.

Противовоспалительное и антибактериальное действие дорназы альфа реализуется за счет снижения концентрации нейтрофильной эластазы и IL 8 в мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа; уменьшения числа нейтрофилов в последнем; влияния на биофильм мукоидной *P. aeruginosa*; снижения активности матричных металлопротеиназ в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, т.е. уменьшает деструктивный компонент легоч-

Рис. Комплексное действие дорназы альфа



ной ткани при воспалении (рис.) [14, 15]. А профилактика раннего распада легочной ткани и возможность сохранить как можно дольше объем функционирующего легкого — и есть главная цель при лечении МВ.

Серьезной ошибкой является достаточно часто встречающаяся ситуация, когда врач, назначая дорназу альфа только лишь как муколитик, после получения хорошего разжижающего эффекта через несколько дней отменяет препарат, тем самым исключая его дальнейшее противовоспалительное и антибактериальное воздействие. Еще раз необходимо отметить, что является ошибочным не назначать дорназу альфа при так называемой изолированной кишечной форме МВ. Во-первых, изолированных форм при МВ не бывает. Патологические процессы на слизистой оболочке бронхального дерева развиваются при МВ рано, задолго до появления респираторных симптомов и жалоб. Во-вторых, чем раньше начаты профилактические мероприятия, тем меньше разовьется осложнений. В-третьих, при МВ всегда имеет место хронический пансинусит вплоть до развития полипов, поэтому раннее назначение дорназы альфа также важно для профилактики обострений. И, наконец, в-четвертых, максимальный клинический эффект терапии наступает спустя 1 мес непрерывного приема, поэтому начинать оценивать действие лекарства следует не раньше этого срока и, соответственно, не стоит спешить его отменять.

Чтобы полноценно использовать все три свойства дорназы альфа — муколитическое, противовоспалительное и антибактериальное, необходимо соблюдать правила хранения и применения препарата. Важно помнить, что лекарственное средство представляет собой водный раствор без буферных свойств и не должно разводиться или смешиваться с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание с другими препаратами может привести к нежелательным структурным и/или функциональным изменениям дорназы альфа или другого компонента смеси. Наибольшего и стабильного эффекта удастся достичь только при постоянном ежедневном применении препарата и регулярном проведении кинезитерапии. Оптимальное время суток для проведения ингаляций выбирают индивидуально для каждого больного в зависимости от режима дня и отдыха пациента, но всегда строго в одно и то же время [16, 17].

Стандартная доза для одной ингаляции обычно составляет 2500 ЕД (2,5 мг; 1 однократная ампула) 1 раз в сут (иногда в тяжелых случаях у взрослых — 2 раза в день) через специальный компрессорный небулайзер. Все содержимое одной ампулы следует перелить в емкость небулайзера. Для проведения процедур с помощью ингалятора «PARI Sinus» потребуется дополнительно еще 1 ампула в сутки.

Ограничений по возрасту у препарата нет. При необходимости начинать терапию можно уже с рождения.

Проводить ингаляции следует только с помощью джет-небулайзеров, также можно использовать электронный небулайзер мембранного типа (инновационная система). Доказано, что в биохимически неизменном виде в организм больного препарат можно доставить

с помощью этих приборов. Ультразвуковые небулайзеры категорически не подходят для введения дорназы альфа, поскольку они могут инактивировать препарат или вызывать недопустимые изменения в свойствах аэрозоля.

Эффективность лекарственного средства доказана в длительных наблюдениях за больными как в России, так и за рубежом [6, 18].

Цель исследования: изучить противовоспалительные свойства дорназы альфа при муковисцидозе у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

В отделении пульмонологии и аллергологии ФГБУ «НЦЗД» РАМН в течение 2 лет проводилось исследование по изучению противовоспалительных свойств дорназы альфа (Пульмозима). Под наблюдением находились 64 ребенка с МВ легочно-кишечной формы. Группу сравнения составили 30 здоровых детей.

Методы исследования

Каждому пациенту помимо стандартных биохимических показателей впервые проводили исследование плазмы крови, обогащенной нейтрофилами, с целью определения содержания и активности нейтрофильной эластазы и активности антител к эластазе. Содержание и активность нейтрофильной эластазы определяли иммуноферментным методом на анализаторе «Multiskan» (LabSystems, Финляндия) стандартными наборами фирмы «Bender Medsystems» и «Orgentec», исследовали содержание нейтрофильной эластазы, активность антител к эластазе с использованием стандартных наборов фирмы. Активность нейтрофильной эластазы определяли спектрофотометрически по интенсивности расщепления N-metoxysuccinyl-ALA-ALA-PRO-VAL-L-Nitroanilide при длине волны $\lambda = 440$ нм.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась параметрическими методами с использованием программы Statistica. Коэффициент корреляции определяли по Пирсону. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение содержания активности нейтрофильной эластазы и антиэластазы было впервые проведено в плазме крови у детей с МВ, до этого определение нейтрофильной эластазы проводили у детей раннего возраста с МВ в мокроте [19]. В ряде исследований было показано, что препарат оказывает как муколитическое, так и немукотическое действие в виде снижения содержания нейтрофильной эластазы в мокроте и снижения числа нейтрофилов, содержания нейтрофильной эластазы в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, а также тормозит формирование биопленки *P. aeruginosa*, снижает частоту высева бактериальных культур, в особенности *S. aureus* [20–22].

В нашем исследовании из 64 детей с МВ 47 находились на длительной терапии дорназой альфа (в течение

Таблица. Показатели системы протеолиза–антипротеолиза у детей с муковисцидозом на фоне терапии дорназой альфа

Группа	Показатель			
	Активность нейтрофильной эластазы, ЕД/мл	Содержание нейтрофильной эластазы, нг/мл	Активность антиэластазы, ЕД/мл	Антиэластаза / активность нейтрофильной эластазы
Муковисцидоз ($n = 64$) на базисной терапии	$53,7 \pm 4,0$ $n = 47$ ($p_1 > 0,05$) ($p_2 < 0,05$)	$84,9 \pm 5,0$ $n = 32$ ($p < 0,01$)	$398,7 \pm 24,0$ $n = 41$ ($p > 0,05$)	$7,3 \pm 0,69$ $n = 41$ ($p < 0,05$)
Муковисцидоз фаза обострения	$187,2 \pm 12,6$ $n = 13$ ($p_{1,2} < 0,01$)	$1314,4 \pm 282,1$ $n = 5$ ($p < 0,01$)	$1513,0 \pm 362,0$ $n = 6$ ($p < 0,01$)	$47,8 \pm 6,6$ $n = 7$ ($p < 0,01$)
Группа сравнения ($n = 30$)	$45,4 \pm 7,3$	$127,5 \pm 13,5$	$331,4 \pm 18,0$	$12,3 \pm 1,6$

Примечание. Значения представлены в виде $M \pm m$, n — число наблюдаемых. Достоверность различий: p_1 — по сравнению с группой сравнения, p_2 — по сравнению с фазой обострения.

2–7 лет). Показатели активности нейтрофильной эластазы у этих больных не отличались от показателей в группе сравнения.

13 из 64 пациентов были обследованы в период обострения болезни. Оказалось, что показатели нейтрофильной эластазы у этих больных были высокими по сравнению с таковыми в группе сравнения и показателями у детей без обострения бронхолегочного процесса, которые длительно получали препарат (табл.).

Содержание нейтрофильной эластазы у детей, находившихся на лечении дорназой альфа, было снижено по сравнению с группой сравнения ($p < 0,01$) и составило 84,9 ЕД/мл.

Активность антиэластазы у 41 ребенка из 64, находившихся на лечении изучаемым препаратом, была выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), в то время как у 6 детей без лечения активность антиэластазы почти в 5 раз превышала таковые в группе сравнения. Соотношение активности антиэластазы и собственно активности нейтрофильной эластазы у детей, находившихся на лечении дорназой альфа, было в 1,7 раз ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), а у 7 детей в периоде обострения почти в 4 раза превышало значения в группе сравнения.

Таким образом, было еще раз доказано противовоспалительное действие дорназы альфа у российских детей с МВ, впервые с помощью показателей системы протеолиза–антипротеолиза. Лекарственный препарат способствует снижению воспалительной активности в легких, что подтверждается нашими данными (снижение активности и содержания нейтрофильной эластазы, $p < 0,01$; снижение активности антиэластазы, $p < 0,01$). Было также отмечено, что соотношение антиэластазы и активности нейтрофильной эластазы достоверно снижается на фоне применения данного средства ($p < 0,01$), что еще раз подтверждает его противовоспалительный эффект и объясняет необходимость раннего включения в базисную терапию, больше с профилактической целью.

Кроме того, по нашим данным, нежелательные явления, приведшие к полному прекращению лечения дорназой альфа, наблюдались менее, чем у 3% пациентов, что согласуется с данными других исследователей [4, 7].

Как правило, это были незначительные явления фарингита и изменение голоса, иногда ларингит и кожная сыпь (с зудом или без).

Препарат хорошо совместим с разными лекарственными средствами (антибиотиками, бронходилататорами, глюкокортикоидами, анальгетиками или другими муколитиками), что является ценным свойством при проведении комплексного лечения.

Необходимо соблюдать правильную технику ингаляции дорназы альфа и в обязательном порядке обеспечить пациенту полноценный дренаж бронхиального дерева с помощью специальных дыхательных упражнений, вибромассажа, откашливания (методы кинезитерапии) [22, 23]. При обострении инфекции дыхательных путей на фоне лечения данным лекарственным средством, его применение можно продолжать без какого-либо риска для больного.

В некоторых случаях (при выраженном обострении бронхолегочного процесса, тяжелом состоянии, особенно у подростков и взрослых) дорназу альфа назначают 2 раза в день по 1 ампуле.

Препарат может быть применен по усмотрению лечащего врача при хроническом бронхите другой этиологии, например при синдроме Зиверта–Картагенера с явлениями тотального мукостаза и выраженного воспаления, как при МВ, но коротким курсом (не более 1 нед) [24].

Как совместить ингаляцию дорназы альфа и кинезитерапию? Существует два ответа на этот вопрос.

- С муколитической целью целесообразно применять дорназу альфа перед кинезитерапией. Мокрота станет более жидкой и будет хорошо отходить во время дренажа.
- Однако, с целью достижения противовоспалительного и антибактериального эффекта необходимо, чтобы препарат задержался на стенках бронхов. Именно поэтому иногда целесообразно ингалировать препарат после активного дренирования, чтобы он попал сразу на бронхиальную стенку и как можно дольше задержался на ней.

Таким образом, кинезитерапевт или лечащий врач должны индивидуально планировать комплексное лече-

ние у каждого пациента, рекомендуя ту или иную схему. К примеру, можно провести ингаляцию утром, а вечером сделать дренаж; можно перенести ингаляцию на вечер и совместить ее с кинезитерапией — схемы могут быть разными. Главное при этом, чтобы все три свойства препарата были использованы в полной мере.

Эффективное терапевтическое воздействие дорназа альфа оказывает также при консервативной терапии хронического полипозного синусита у больных МВ. С этой целью следует использовать дополнительно еще 1 ампулу (2,5 мг) для ингаляции с помощью специально небулайзера [25, 26].

В настоящее время во всем мире МВ становится не педиатрической, а терапевтической проблемой. Все больше пациентов благополучно доживают до возраста 18 лет и переходят под наблюдение к терапевту. В связи с этим изменились и задачи педиатра: необходимо не только вовремя поставить правильный диагноз, но и сразу подобрать эффективную базисную терапию, благодаря которой ребенок будет хорошо себя чувствовать, больше времени проводить дома

и в школе и меньше — в больнице, сможет вести активный образ жизни и быть полноценным членом общества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неуклонное соблюдение предписаний медикаментозной части базисной терапии в полном объеме при МВ — залог стабильности состояния пациента и повышения качества его жизни, оно способствует активной психологической и социальной адаптации. Ключевым моментом базисной терапии при МВ является Пульмозим, который необходимо использовать не только как муколитик, но и как противовоспалительное и антибактериальное средство. В профилактических и лечебных целях его целесообразно назначать сразу после постановки диагноза, а также при развитии осложнений в виде хронического полипозного пансинусита. Для достижения полноценного лечебного эффекта препарата необходимо соблюдать правила по его использованию и рационально сочетать с кинезитерапией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский С.А., Романова Л.К., Симонова О.И., Черняев А.Л., Чикина С.Ю. Мукоактивная терапия. Под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. М.: Атмосфера. 2006. С. 104–124.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе. *Медицинская генетика*. 2004; 9: 398–412.
3. Симонова, О.И., Лукина О.Ф. Дорназа альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность препарата в базисной терапии у детей с муковисцидозом. *Вопр. совр. педиатрии*. 2012; 11 (2): 132–139.
4. Капранов Н.И., Гембицкая Т.Е., Симонова О.И., Амелина Е.Л. Опыт длительного применения нового муколитического препарата Пульмозим у больных муковисцидозом. *Тер. архив*. 2001; 1: 55–58.
5. George P.M., Banya W., Pareek N., Bilton D., Cullinan P., Hodson M.E., Simmonds N.J. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ*. 2011; 342: d1008.
6. Pallav L. Shah P, Conway S., Scott S. et al. A case-controlled study with Dornase Alfa to evaluate impact on disease progression over a 4 year period. *J. Respiration*. 2001; 68: 160–164.
7. Симонова О.И. Дорназа альфа: три клинических эффекта. *Педиатрическая фармакология*. 2008; 5 (2): 26–32.
8. Капранов Н.И., Рачинский С.В. Муковисцидоз. Монография. М. 1996. 226 с.
9. Worlitzsch D., Tarran R., Ulrich M. et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of CF patients. *J. Clin. Invest.* 2002; 109 (3): 317–325.
10. Matsui H., Grubb B.R., Tarran R. et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of CF airways disease. *Cell*. 1998; 95: 1005–1015.
11. Sun F., Tai S., Lim T. et al. Additive effect of Dornase Alfa and Nacystelyn on transportability and viscoelasticity of CF sputum. *Can. Respir. J.* 2002; 9 (6): 401–406.
12. Konstan M.W., Berger M. Current understanding of the inflammatory process in CF: onset and etiology. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 24: 137–142.
13. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В. Особенности воспаления при муковисцидозе — мифы и реальность. *Сб. статей и тез. Нац. конгресса по муковисцидозу. Воронеж*. 2005. С. 69–71.
14. Симонова О.И. Возможности применения Пульмозима в педиатрической практике. *Вопр. совр. педиатрии*. 2011; 4: 145–152.
15. Симонова О.И. Комплексная терапия детей с муковисцидозом: рекомендации для педиатра. *Педиатрическая фармакология*. 2006; 3 (6): 44–50.
16. Хрущев С.В., Симонова О.И. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания: уч. пос. для студентов ВУЗов. М.: Академия. 2006. 304 с.
17. Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., Симонова О.И., Томилова А.Ю. Комплексная помощь детям с муковисцидозом в условиях НЦЗД РАМН. Муковисцидоз. Актуальные вопросы организации помощи. С-Петербург. 2011. С. 8–9.
18. Воронкова А.Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа в лечении бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом. Автореф. ... дис. канд. мед. наук. М. 2004. 23 с.
19. Шелепнева Н.Е., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Никонова В.С. Клиническое значение Пульмозима в комплексной терапии детей раннего возраста, больных муковисцидозом. *Мат-лы 9-го Нац. конгресса по муковисцидозу: «Муковисцидоз у детей и взрослых»*. МО. 2009. 88 с.
20. Ratjen F., Paul K., van Koningsbruggen S. et al. DNA concentrations in BAL fluid of cystic fibrosis patients with early lung disease: influence of treatment with dornase alpha. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; 39 (1): 1–4.
21. Frederiksen B., Pressler T., Hansen A., Koch C., Hoiby N. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta. Paediatr.* 2006; 95 (9): 1070–1074.
22. Капранов Н.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю. и др. Комплексное лечение муковисцидоза у детей раннего возраста: клиническое значение дорназы альфа. *Клиницист*. 2007; 2: 60–65.
23. Симонова О.И. Ингаляционная терапия: от чего зависит ее эффективность? *Вопр. совр. педиатрии*. 2008; 7 (4): 126–131.
24. Namazova-Baranova L.S., Surkov A.N., Tomilova A.Yu., Simonova O.I., Torshkhoeva R.M. Capabilities of liver ultrasound elastography in children with cystic fibrosis. *The 35th European Cystic Fibrosis Conference*, 2012.
25. Mainz J.G., Koitchev A. Management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *J. Cystic. Fibrosis*. 2009; 8: 10–14.
26. Ушакова С.Г., Белавина П.И., Симонова О.И., Карнеева О.В. Новый метод консервативной терапии хронического риносинусита у детей с муковисцидозом. *Вопр. совр. педиатрии*. 2010; 9 (5): 72–79.

Лучше дышать!
Меньше болеть!
Легче жить!



Уникальный муколитик для базисной терапии муковисцидоза

- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания¹
- Снижает риск возникновения инфекции дыхательных путей¹
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов²
- Снижает обсемененность мокроты *St.aureus* и *Ps.aeruginosa*³

Показания: Симптоматическая терапия в комбинации со стандартной терапией муковисцидоза у пациентов с показателем ФЖЕЛ не менее 40% от нормы. Пульмозим может применяться для лечения больных некоторыми хроническими заболеваниями легких (бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, врожденный порок развития легких у детей, хронические пневмонии, иммунодефицитные состояния, протекающие с поражением легких и др.), если по оценке врача муколитическое действие дорназы альфа обеспечивает преимущества для пациентов. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам. **С осторожностью:** Беременность, период кормления грудью. Дети до 5 лет. **Способ применения и дозы:** 2,5 мг дорназы альфа (соответствует содержанию 1 ампулы) один раз в сутки, ингаляционно, без разведения, с помощью джет-небулайзера. **Условия хранения:** Список Б. Хранить при температуре 2-8°C, в защищенном от света и недоступном для детей месте. Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Пульмозим. РУ П N014614/01 от 23.08.2010.

¹ J. M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139: 813-820

² K. Paul et al. Am J Respir Crit Care Med 2004, vol.169: 719-725

³ Капранов Н.И. и др. Муковисцидоз. Методические рекомендации. Москва, 2005



Пульмозим
дорназа альфа

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



М.И. Ивардава

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

Омега-3 в детской практике

Контактная информация:

Ивардава Марика Индикоевна, кандидат медицинских наук, врач отделения восстановительного лечения детей с перинатальной патологией НИИ профилактической терапии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-01-67

Статья поступила: 29.07.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

В статье говорится об омега-3 полиненасыщенных жирных кислотах, которые содержатся в некоторых морских и растительных жирах. Автор подчеркивает, что будучи незаменимыми, указанные жирные кислоты должны поступать с пищей. Омега-3 регулируют жировой обмен, координируют функцию иммунной, нервной и сердечно-сосудистой систем, обеспечивают выработку простагландинов, снижают агрегацию тромбоцитов, являются структурным веществом мозга и сетчатки глаза. В случае недостаточного потребления продуктов питания, содержащих омега-3, необходима дотация их в виде лекарственного препарата. Особо отмечается важность этих соединений для созревания и правильного функционирования жизненно важных систем как у нерожденного, так и у новорожденного ребенка.

Ключевые слова: омега-3, полиненасыщенные жирные кислоты, функции, неонатальный период, пренатальное развитие, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 92–94)

92

Быстрый рост и развитие детей на первом году жизни обеспечиваются в основном материнским молоком или адаптированными смесями и введением прикорма по возрасту. Напомним, что в питании детей особое место занимают жиры, выполняющие функции структурных компонентов биологических мембран клеток и запасного энергетического материала. Жиры являются поставщиком таких важнейших эссенциальных жирных кислот (ЖК), как линолевая и альфа-линоленовая, которые служат родоначальниками соответствующих полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) ω -6 и ω -3. Омега-6 и омега-3 представляют собой семейство полиненасыщенных жирных кислот, являющихся незаменимыми и не синтезирующимися в организме человека, которые участвуют в формировании фосфолипидов клеточных мембран и синтезе биологически активных веществ, играют активную роль в становлении и регуляции функций всего организма, в том числе иммунологической защиты.

Вследствие неспособности синтезироваться в организме линолевая и альфа-линоленовая ЖК должны регулярно поступать с пищей.

Основными источниками ПНЖК омега-3 являются льняное масло и жир холодноводных рыб. Установлено,

что из альфа-линоленовой кислоты синтезируется эйкозапентаеновая омега-3 (ЭПК) и докозагексаеновая омега-3 (ДГК) ЖК [1, 2]. Исключительно важным обстоятельством является тот факт, что ДГК является преобладающей в составе серого вещества коры головного мозга человека [3, 4].

Длинноцепочечные ПНЖК (ДЦПНЖК) являются важнейшим субстратом для структурного и функционального развития нервной системы нерожденного и новорожденного ребенка [5]. Влияние их особенно важно во внутриутробном периоде и на ранних этапах развития ребенка, когда производные биологически активных тканевых гормонов (эйкозаноидов) — нейротрансмиттеры — оказывают функциональное влияние на развитие головного мозга и зрительный анализатор [6].

В последнем триместре беременности и в первые 4 мес постнатальной жизни для быстрого роста мозга ребенка необходимы большие количества ДЦПНЖК, в том числе омега-3. В грудном молоке содержится 0,3% ДГК к суммарному весу ЖК [7].

При проведении клинических исследований здоровым беременным женщинам, начиная с 13-й нед беременности и до родов, давали капсулы с рыбьим жиром.

M.I. Ivardava

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

Omega-3 in pediatric practice

The article is dedicated to omega-3 polyunsaturated fatty acids, which are found in several marine and plant oils. The author emphasizes that, being irreplaceable, these fatty acids should enter the body with food. Omega-3 regulate lipid exchange, balance functions of immune, nervous and cardiovascular systems, provide generation of prostaglandins, reduce thrombocyte aggregation, are a structural substance of brain and retina. In case of insufficient consumption of food containing omega-3, their dotation in the form of drugs is necessary. The importance of these compounds for maturation and correct functioning of vital systems both in unborn and newborn children is particularly noted.

Key words: omega-3, polyunsaturated fatty acids, functions, neonatal period, prenatal development, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 92–94)

Я ТОЧНО ЗНАЮ

«Если Ваш ребенок рисует
на стене, пусть делает это
за спинкой дивана»

Елена, БУДУЩИЙ ХУДОЖНИК



Витамины и минералы
для успеха Вашего ребенка.

ПИКОВИТ®



Союз Педиатров России рекомендует

Пиковит сироп – рег.уд. № П 013559/02 от 31.08.07 г.; Пиковит таблетки, покрытые оболочкой – рег.уд. № П 013559/01 от 05.09.07 г.; Пиковит Д таблетки, покрытые оболочкой – рег.уд. № П 013771/01 от 07.12.07 г.; Пиковит Форте таблетки, покрытые оболочкой – рег.уд. № П 013746/01 от 22.02.07 г.; Пиковит Пребиотик «БАД» – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.11.003.Е.014913.05.11 от 16.05.11г.; Пиковит Омега-3 «БАД» – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.11.003.Е.014915.05.11 от 13.05.11г.; Пиковит Комплекс «БАД» – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.11.003.Е.038343.08.11 от 26.08.11 г.; Пиковит Плюс «БАД» – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.11.003.Е.038344.08.11 от 26.08.11 г.

www.krka.ru

 **KRKA**

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

Препарат отпускается в аптеках без рецепта врача. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

123022, Москва, ул. 2-ая Звенигородская, д.13, стр. 41, 5 этаж, стр. 43, 6 этаж. Тел.: +7 (495) 981 1095. Факс: +7 (495) 981 1091. E-mail: info@krka.ru

У этих матерей наблюдалось более высокое содержание жирных кислот семейства омега-3 в фосфолипидах (которые формируют стенки клеток) пупочной плазмы и стенок сосудов. Ученые сделали вывод, что жиры семейства омега-3 могут оказывать благоприятное влияние на развитие новорожденного в неонатальном периоде. Омега-3, поступая к ребенку через плацентарный барьер, обеспечивают полноценное развитие его центральной нервной системы; улучшают усвоение кальция и магния клетками, обеспечивая транспорт этих минералов через мембраны, а также тормозят действие циклооксигеназы, что снижает уровень лейкотриенов, вызывающих воспалительные и аллергические реакции [8].

Формирование запасов омега-3 в организме плода интенсивно происходит в третьем триместре беременности. Поскольку у недоношенных детей этот важный период развития сокращен или выпадает вовсе, то концентрация ДГК в раннем неонатальном периоде у них ниже, чем у детей, родившихся в срок [9].

Как известно, запас омега-3 будет расходоваться в течение нескольких месяцев после рождения ребенка.

В поддержку того, что ДГК омега-3 имеет серьезное значение для развития мозга, свидетельствует и факт улучшения остроты зрения при добавлении омега-3 в питание ребенка [10].

При возникновении дефицита ПНЖК у детей в раннем периоде жизни к старшему возрасту могут развиться сердечно-сосудистые нарушения, проблемы, связанные с высоким содержанием холестерина, нарушением зрения, иммунитета, трудностями в обучении, нарушениями нервной системы [11–13]. Дефицит омега-3 ПНЖК имеет существенное значение для развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Имеющиеся данные показывают, что дополнение диеты омега-3 ПНЖК способствует компенсации поведенческих проблем и трудностей обучения у детей с СДВГ. Существование взаимосвязи дефицита омега-3 ПНЖК и риска развития СДВГ подтверждается клиническими и экспериментальными данными [14, 15]. Ученые Оксфордского университета показали, что у 40% детей улучшились способности к чтению и письму при регулярном употреблении омега-3 (в исследовании принимали участие более 300 школьников в возрасте от 5 до 12 лет). Результаты также показали увеличение концентрации внимания у детей и значитель-

ные улучшения в их поведении. Исследования проводились у детей с диспраксией (нарушение координации движения). Спустя всего 6 мес у половины детей, которые принимали омега-3, наблюдалось заметное улучшение. Исследование также показало, что в рацион большинства детей, к сожалению, не входят такие важные питательные элементы, как ПНЖК, способствующие нормальному развитию ребенка.

Дефицит ПНЖК не всегда возможно нивелировать пищевыми продуктами. Поэтому специалисты с лечебной и профилактической целью предпочтение отдают назначению комплексов, содержащих омега-3 жирные кислоты. Примером сбалансированного витаминного комплекса с содержанием омега-3 кислот является Пиковит Омега-3 Сироп.

Преимуществами данного препарата, кроме указанных омега-3 ПНЖК, является наличие антиоксидантных витаминов А, С, Е, витамина D, а также витаминов группы В (В₁, В₂, В₆, В₁₂), необходимых для улучшения метаболизма, регулирования выработки энергии, поддержания когнитивной функции и развития ребенка.

Витамины группы А необходимы для нормального состояния кожи и эпителия, миелиновых мембран, поддержания нормального зрения, развития костей, работы иммунной системы; их роль заключается также в усилении биологической активности омега-3. Жирные кислоты, содержащиеся в рыбьем жире, очень легко разлагаются, поэтому для защиты от окисления необходим витамин Е, содержащийся в препарате.

В целом, данная группа витаминов замедляет процессы повреждения клеток свободными радикалами, снижает риск образования опухолевых клеток, участвует в акте зрения, необходима для формирования иммунных факторов защиты.

Немаловажно и то, что в Пиковите Омега-3 содержится витамин D, необходимый для поддержания необходимой концентрации кальция и фосфатов в организме ребенка. Витамины А и D обладают высокой биологической активностью и усиливают эффект омега-3 жирных кислот.

Таким образом, Пиковит Омега-3 обладает широким спектром действия на различные системы, что обуславливает его эффективность при включении в питание детей с раннего возраста (с 3 лет).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Конь И.Я. Жиры и жирные кислоты. В кн.: Руководство по детскому питанию. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М.: МИА. 2009. С. 71–88.
2. Левачев М.М. Значение жира в питании здорового и больного человека: Справочник по диетологии. Под ред. В.А. Тутельяна, М.А. Самсонова. М.: Медицина. 2002. С. 25–32.
3. Koletzko B., Agostoni C., Carlson S.E., Clandinin T., Hornstra G., Neuringer M., Uauy R., Yamashiro Y., Willatts P. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr.* 2001; 90: 460–464.
4. McCann J.C., Ames B.N. Is docosahexaenoic acid, an ω -3 long-chain polyunsaturated fatty acid required for development of normal brain function? *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 281–295.
5. Cockburn F. Neonatal brain and dietary lipids. *Arch Dis Child, Fetal and Neonatal.* 1994; 70 (1): F1–F2.
6. Agostoni C. Role of long-chain polyunsaturated fatty acids in the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47 (Suppl. 2): 41–44.
7. Innis S.M. Human milk and formula fatty acids. *J Pediatrics.* 1993; 123: 386–390.
8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сухих Г.Т., Баранов А.А., Прилепская В.Н., Тетруашвили Н.К., Уварова Е.В. Роли различных форм омега-3 ПНЖК в акушерстве и неонатологии. Публикация в рамках реализации национального проекта «Здоровье». М., 2009. 64 с.
9. Martinez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr.* 1992; 120: 129–138.
10. Makrides M., Gibson R. Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy? *Lancet.* 1995; 345: 1463–1468.
11. Волосовец А.П., Кривопустов С.П. Инсульт головного мозга и инфаркт миокарда у детей: современный взгляд на проблему. *Здоровье ребенка.* 2006; 2 (2): 12–20.
12. Ryan A.S., Astwood J.D., Gautier S., Kuratko C.N., Nelson E.B., Salem N.Jr. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: a review of human studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2010; 82 (4–6): 305–14.
13. Kirby A., Woodward A., Jackson S., Wang Y., Crawford M.A. A double-blind, placebo-controlled study investigating the effects of omega-3 supplementation in children aged 8–10 years from a mainstream school population. *Res Dev Disabil.* 2010; 31 (3): 18–30.
14. Innis S.M. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr.* 2007; 137 (4): 855–9.
15. Cohen J.T., Bellinger D.C., Connor W.E., Shaywitz B.A. A quantitative analysis of prenatal intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development. *Am J Prev Med.* 2005; 29 (4): 366–74.

О.М. Конова, Е.Г. Дмитриенко, И.В. Давыдова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

Часто болеющие дети. Взгляд физиотерапевта

Контактная информация:

Конова Ольга Михайловна, кандидат медицинских наук, заведующая физиотерапевтическим отделением НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: (499) 134-01-56, e-mail: davydova@nczd.ru

Статья поступила: 17.07.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

Профилактика частых респираторных инфекций у детей является одной из актуальных проблем современной педиатрии. В настоящее время спектр немедикаментозных технологий для профилактики повторных респираторных инфекций (ОРИ) у детей значительно расширился за счет возникновения новых эффективных методов физической реабилитации. В статье представлен литературный обзор основных методов немедикаментозной профилактики частых ОРИ в детском возрасте, используемых в практическом здравоохранении на современном этапе.

Ключевые слова: неспецифическая профилактика, острые респираторные вирусные инфекции, физические факторы, часто болеющие дети.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 95–99)

На протяжении десятилетий заболевания органов дыхания у детей продолжают оставаться в центре внимания педиатров. На современном этапе, начиная с 80-х годов прошлого века, отмечаются изменения в структуре респираторной патологии детского возраста, характеризующиеся снижением количества тяжелых форм болезней и нарастанием числа пациентов с затяжными и рецидивирующими вариантами течения бронхолегочных процессов, что послужило основой для возникновения нового термина «часто болеющие дети» (ЧБД). Часто болеющие дети — это не нозологическая форма заболевания и не диагноз, а условное обозначение группы детей, выделяемой при диспансерном наблюдении и характеризующейся более высоким, чем у их сверстников, уровнем заболеваемости респираторными инфекциями [1]. По данным разных авторов, ЧБД составляют 20–65% детской популяции. Больше всего подвержены респираторным инфекциям дети в возрасте от 3 до 6 лет, а среди них наиболее часто болеют малыши, пребывающие первый год в организованном коллективе и дети с аллергическими болезнями [2]. Ребенка правомочно отнести в группу часто болеющих

детей в тех случаях, когда повышенная заболеваемость вирусно-бактериальными респираторными инфекциями не связана со стойкими врожденными, наследственными или приобретенными патологическими состояниями. Несмотря на это, иммунная система ЧБД характеризуется крайней напряженностью процессов иммунного реагирования, недостаточностью резервных возможностей, что, по-видимому, является результатом длительного антигенного воздействия на организм ребенка. Острые респираторные болезни у детей из группы ЧБД наиболее часто проявляются в виде инфекций верхних и нижних дыхательных путей (ринит, назофарингит, ангина, тонзиллофарингит, ларинготрахеит, трахеит, бронхит, ларинготрахеобронхит, пневмонии), ЛОР-органов (отит, евстахиит, аденоидит, синусит и др.) [3, 4].

Характер клинической картины острой респираторной инфекции (ОРИ) во многом обусловлен патогенными свойствами возбудителя. Однако, известно, что чем моложе ребенок, тем меньше специфических признаков имеет заболевание. Нередко первичная вирусная инфекция приводит к активации эндогенной условно-патогенной флоры, специфический иммунный ответ

O.M. Konova, E.G. Dmitrienko, I.V. Davydova

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

Recurrent respiratory infections in childhood. Physiotherapist's view

The prevention of recurrent respiratory infections in childhood is one of the urgent issues of modern pediatrics. At present the range of non-medicamentous technologies of prevention of recurrent respiratory infections (RRI) in children has considerably increased due to the appearance of new effective methods of physical rehabilitation. The article gives a literary review of the main methods of drug prevention of recurrent RRI in childhood applied in practical healthcare on the modern stage.

Key words: non-specific prevention, acute respiratory viral infections, physical factors, recurrent respiratory infections in childhood.

(Pediатricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 95–99)

на которую отличается инертностью. Именно поэтому у данной категории детей в целях профилактики и лечения ОРИ целесообразно применять методы, повышающие активность неспецифических факторов защиты [5].

Часто рецидивирующие респираторные инфекции приводят к стойкому нарушению функций органов дыхания, пищеварения, центральной и вегетативной нервной системы, срыву адаптационно-компенсаторных механизмов. Часто болеющие дети вынуждены ограничивать двигательную активность и общение со сверстниками, что в свою очередь ведет к проблемам в семье и коллективе.

Таким образом, часто болеющие дети заслуживают особого внимания как врача-педиатра, так и врачей других специальностей. Комплексная программа их оздоровления подбирается индивидуально, и должна начинаться с уточнения причин и провоцирующих частые ОРИ факторов с последующим их возможным устранением. На этом этапе повышенное внимание уделяется режимным противоэпидемическим мероприятиям: модификации культуры быта, соблюдению санитарно-гигиенических норм, привитию навыков здорового образа жизни. Одновременно проводятся санация очагов хронической инфекции и лечение сопутствующих заболеваний. Профилактические мероприятия (иммуно- и физиопрофилактика) направлены как на первичное предупреждение возникновения ОРИ, так и на предотвращение развития осложнений. В условиях неуклонного роста числа аллергических болезней увеличивается возможность возникновения побочных реакций на лекарственные препараты, что предопределяет важную роль физических факторов в лечении и профилактике респираторных инфекций у детей.

В связи с тем, что у часто болеющих детей наблюдаются функциональные нарушения со стороны центральной и вегетативной нервной системы, необходимо исключить у ребенка такие состояния, как переутомление и перевозбуждение. Целесообразно увеличить продолжительность ночного сна на 1–1,5 ч. Обязательным является дневной сон или отдых. Желательно также сократить время пребывания в детском учреждении [5].

Одним из ведущих методов неспецифической профилактики у часто болеющих детей является закаливание. В основе закаливания лежит принцип тренировки нервной системы. Закаливающий фактор влияет на нервные окончания, расположенные в коже, а в ответ вырабатываются защитные реакции организма. Закаливающие мероприятия с применением воздушных, солнечных ванн, водных процедур целесообразно начинать в весенне-летний период, вне эпидемического подъема заболеваемости. Режим закаливания ЧБД должен быть щадящим, с постепенным переходом к более интенсивным и тренирующим методам.

Все существующие методы закаливания можно разделить на традиционные и нетрадиционные. Традиционное закаливание предполагает адаптацию к холоду (воздушные, водные процедуры с постепенным снижением температуры), нетрадиционное — выработку быстрых терморегулирующих реакций в результате воздействия тепла и холода (контрастные воздушные и водные процедуры). Как метод интенсивного закаливания, предполагающий адаптацию к холоду и стимуляцию биологически активных точек, применяется, например, криомассаж стоп [5].

Как вариант закаливания с целью повышения тонуса центральной нервной системы, активации деятельности желез внутренней секреции, стимуляции обменных и иммунологических процессов применяется гелиотерапия в виде дозированных солнечных ванн.

Учитывая, что у ЧБД страдает прежде всего дыхательная система, закаливающие процедуры целесообразно сочетать с методами массажа и гимнастики, которые стимулируют функцию дыхания ребенка. Особое место среди восстановительных мероприятий отводится дыхательной гимнастике. У детей раннего и дошкольного возраста, которые не обладают требуемыми психофизическими качествами, используется игровой метод, призванный обучить детей правильному диафрагмальному дыханию с полноценным выдохом. С этой целью следует использовать различные тренажеры, в том числе с биологической обратной связью [5–7].

Однако, часто болеющему ребенку редко удается провести закаливающие мероприятия без предварительной подготовки из-за частых рецидивов инфекции, а закаливающие процедуры показаны ЧБД не ранее чем через 10 дней после перенесенной острой респираторной инфекции и не ранее чем через 14 дней после обострения хронического заболевания. Подготовить ослабленного ребенка к закаливанию поможет использование физических факторов.

В арсенале физиотерапевта имеется обширный спектр средств для реабилитации часто болеющих детей. Главной особенностью действия физических факторов является то, что они повышают адаптационные возможности, устойчивость к действию повреждающих влияний.

Для санации хронических очагов инфекции и профилактики рецидивов респираторной инфекции широко используются ингаляции, свето-, электро- и магнитотерапия [5, 8, 9].

Достаточно широко используются факторы, максимально приближенные по спектру действия к естественным, природным условиям, которые оказывают малую энергетическую нагрузку на детский организм и обладают лечебным действием на кардиореспираторную, нервную, иммунную системы. Галотерапия — метод лечения, основанный на применении искусственного микроклимата, близкого по параметрам к условиям подземных карстовых пещер или соляных копей. Современная галокамера представляет собой специально оборудованное помещение, на стены которого нанесено солевое покрытие. Оно является буферной емкостью по отношению к атмосферной влаге, способствует поддержанию асептических и гипоаллергенных условий среды. В лечебном помещении галокамеры создается и поддерживается лечебная среда, насыщенная сухим аэрозолем хлорида натрия в программируемых диапазонах концентрации, в результате чего реализуются такие лечебные эффекты, как противоотечный, бактерицидный, муколитический, противоаллергенный, успокаивающий. Галоаэрозоль, состоящий из отрицательно заряженных частиц сухого хлорида натрия, проникает в глубокие периферические отделы респираторного тракта и оказывает мукорегулирующее действие в самых труднодоступных зонах. При проведении повторных процедур галоаэрозоль действует как физиологический стимулятор защитных реакций дыхательных путей. Многогранность терапевтического действия современной галокамеры позволяет включать этот метод лечения не только в оздоровительные программы, но и использовать в период стихания симптомов респираторной патологии [5, 9].

Аэроионотерапия — использование с оздоровительной и лечебной целью электрически заряженных газовых частиц воздуха (аэроионов), присутствующих в природе на морском побережье, в горах. Отрицательно заряженные аэроионы активизируют местную защиту биологических тканей, оказывают антистрессорное воздействие,

стимулируют работу мерцательного эпителия верхних дыхательных путей и процессы саногенеза.

В настоящее время предпочтение отдается управляемой аэроионотерапии с возможностью контроля и дозирования параметров. Прибор для управляемой аэроионотерапии, например «Аэровион», позволяет создавать направленный поток аэроионов в определенной заданной дозе, контролировать набранную пациентом дозу, индивидуализировать лечение [9].

В развитии высокого уровня респираторной заболеваемости у детей существенную роль играют различные факторы, способствующие развитию хронической гипоксии: экологические (высокая задымленность и загрязненность воздуха, как атмосферного, так и внутри помещений; воздействие пассивного курения), социально-бытовые (длительное пребывание в помещениях, невозможность частых выездов за город и т.д.). Хроническое кислородное голодание испытывают практически все жители крупных городов, особенно дети.

Оксигенотерапия направлена на восполнение недостаточности кислорода во вдыхаемом воздухе и входит в большинство программ реабилитации ЧБД. Наиболее часто используется метод энтеральной оксигенотерапии, основанный на способности кислорода всасываться в кровь через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Транспорт кислорода осуществляется при этом не только током крови, но и через лимфу, что улучшает снабжение кислородом тканей, кровотоки в которых снижены. Применение кислородных коктейлей в оздоровительных целях способствует активации работы иммунной системы и, следовательно, повышению сопротивляемости организма к инфекционным заболеваниям, а также повышению физической и умственной работоспособности [10, 11].

Важную роль в реабилитации ЧБД играют бальнеопроцедуры: души (каскадный, циркулярный, веерный), ванны (лекарственные, газовые, жемчужные, гидромассажные и др). Особое место занимает подводный душ-массаж, имитирующий приемы классического массажа под водой (оказывает укрепляющее и тонизирующее мышцы, трофико-стимулирующее, улучшающее кровоснабжение тканей действие). В основе водолечения при наружном применении лежит комплексное воздействие на организм термического, механического и химического факторов, влияние которых в различной степени выраженности имеет место при всех водных процедурах. Сочетанное воздействие этих факторов вызывает ответные рефлекторные и местные реакции организма: прежде всего, меняются процессы теплорегуляции, гемодинамики и метаболизма, а также функциональное состояние органов и систем. Однако, из-за частых эпизодов респираторных заболеваний предпочтение отдается «сухим» ваннам. «Сухие» углекислые ванны включают в терапевтический комплекс уже с момента стихания острых проявлений респираторной инфекции. Поступающая в кровь углекислота раздражает дыхательный центр и хеморецепторы сосудов, что приводит к снижению частоты и увеличению глубины дыхания, улучшению легочной вентиляции, повышению устойчивости организма к избыточному количеству углекислого газа и недостатку кислорода. Углекислые ванны усиливают процессы возбуждения в центральной нервной системе, повышают тонус парасимпатической системы, стимулируют эндокринные железы и тканевой обмен [12].

Неотъемлемой частью лечения и профилактики респираторных инфекций у часто болеющих детей является ароматотерапия. Фитотерапия применяется в виде

перорального приема лекарственных фитосборов, лечебных ингаляций и местной терапии. С целью санации очагов хронического воспаления носоглотки показано промывание носовых ходов, полоскание полости рта и зева настоями и отварами трав с антибактериальными и протективными свойствами (зверобой, календула, ромашка, чистотел, эвкалипт, подорожник, шалфей).

Ароматотерапия — вдыхание воздушной среды, насыщенной летучими компонентами эфирных масел с широчайшим спектром биологической активности (антимикробным, антисептическим, иммуномодулирующим, седативным, противовоспалительным и др.), применяется как для профилактики острых респираторных инфекций, так и в период ранних катаральных проявлений ОРВИ. Лечебные эффекты эфирных масел связаны с их уникальным химическим составом: различные типы углеводов, альдегидов, кетонов, органических кислот, сложных эфиров и др. Благодаря своим природным свойствам при попадании в организм через дыхательные пути эфирные масла оказывают антиоксидантное, противомикробное, противовирусное, иммуномодулирующее действие, а также активируют тканевое дыхание. Лечебный эффект эфирных масел связан не только с действием их уникальных химических компонентов на тканевом, клеточном, субклеточном уровне, но и, конечно же, с восприятием их запаха. Запахи эфирных масел через обонятельные рецепторы воздействуют на гипоталамо-гипофизарную систему, стимулируя высвобождение медиаторов и оказывая действие на психоэмоциональную сферу и вегетативную нервную систему. Таким образом, воздействие эфирных масел многогранно и охватывает практически все системы организма [9, 13].

В лечебно-профилактических учреждениях и организованных детских коллективах чаще всего используют дозированную ароматотерапию, например от аппарата «Фитотрон», без нагрева эфирного масла, что позволяет сохранить все его уникальные природные свойства. Двухгодичные исследования в детских дошкольных учреждениях позволили выявить уменьшение в 1,7 раза числа ОРВИ и обострений хронических заболеваний ЛОР-органов у детей, получавших 2 раза в год профилактические курсы фитотерапии, а также сокращение числа дней отсутствия ребенка в детском саду по болезни за год с $67,31 \pm 4,33$ до $43,41 \pm 2,21$ [9]. Полученные данные еще раз подтвердили эффективность использования ароматотерапии с целью профилактики распространения острых респираторных заболеваний в детских коллективах.

Достижения современной фармацевтики позволяют использовать метод ароматотерапии и в домашних условиях. На сегодняшний день на медицинском рынке представлен широкий спектр препаратов растительного происхождения, применяемых различными способами: ингаляционно, внутрь, в виде ванн, полосканий и др.

Привлекает к себе внимание серия препаратов Доктор Мом, отличающаяся разнообразием лекарственных форм: сироп, мазь (бальзам), пастилки (леденцы), роликовый карандаш. Все эти средства разрешены к применению в детской практике, доказана их эффективность в виде монотерапии на начальных стадиях и в комплексной терапии при затяжных и осложненных формах респираторных инфекций [13].

Основу препаратов Доктор Мом составляют натуральные компоненты, причем для каждой формы характерна своя уникальная композиция.

В состав сиропа входят сухие вытяжки из листьев, цветков, семян, коры и корней следующих лекарственных

ных растений: адатоды васики, алоэ барбадосского, базилика священного, девясила кистецветного, имбиря лекарственного, куркумы длинной, паслена индийского, перца кубебы, солодки голой, терминалии белерики. Алоэ обладает выраженным противовоспалительным, обезболивающим и антибактериальным действием; солодка — отхаркивающим и спазмолитическим; имбирь — отхаркивающим и противовоспалительным эффектом. Перец является противомикробным и стимулирующим препаратом. Базилик и девясил эффективны при затяжном кашле, головных болях, а также являются хорошими тонизирующими средствами. Куркума, будучи сильным антисептиком и противовоспалительным средством, является своего рода растительным натуральным антибиотиком. Важным для педиатрической практики является то, что в составе сиропа нет спирта и он, обладая приятными органолептическими свойствами (вкус и запах), не вызывает негативных реакций у детей. Сироп рекомендован для назначения детям в следующих дозировках: в возрасте 3–5 лет — по 2,5 мл 3 раза в день, 6–14 лет — по 2,5–5 мл 3 раза в день, старше 14 лет — по 5–10 мл 3 раза в день в течение 2–3 нед [14].

Мазь от простуды Доктор Мом в отличие от сиропа имеет иной состав и способы применения. В нее включены ментол, камфора, тимол; скипидарное, мускатное и эвкалиптовое масла. Действие мази определяется комбинацией эффектов всех входящих в нее активных веществ. Камфора и ментол оказывают противозудное, охлаждающее, обезболивающее действие, масло мускатного ореха — успокаивающее, антисептическое, противовоспалительное, спазмолитическое; скипидарное масло — раздражающее действие, стимулирует секреторную активность бронхиальных желез, способствует уменьшению вязкости мокроты, а также вызывает отвлекающий (обезболивающий) и слабый противовоспалительный эффекты. Эвкалиптовое масло является сильным антисептическим и противовоспалительным средством, тимол — противомикробным и антигрибковым препаратом. Мазь, действуя на рецепторы кожи, оказывает раздражающий и отвлекающий эффекты, проявляет

противомикробные и противовоспалительные свойства. Показаниями к применению препарата являются не только респираторные симптомы (насморк, заложенность носа, кашель), но также и часто встречающиеся при ОРИ мышечные и головные боли [14].

Мазь используется у детей с двухлетнего возраста. При остром течении ОРИ в комплексе с другими препаратами мазь наносят на крылья носа тонким слоем, на область висков — при сопутствующей головной боли, на кожу в области проекции болезненных участков мышц и суставов. В последнем случае поверх мази следует закрепить согревающую повязку. Мазь при кашле следует наносить на область грудной клетки и шеи. Такую процедуру при необходимости можно проводить 3 раза в сутки. Следует помнить, что мазь обладает сильным раздражающим эффектом, поэтому при нанесении, особенно на область носа и висков, следует избегать неосторожного попадания препарата на область вокруг глаз. После применения следует тщательно вымыть руки. Аллергические реакции на применение данной мази возникают крайне редко, однако, следует учитывать возможность их возникновения у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом.

Кроме перечисленных факторов, в арсенале специалистов имеется большое количество новых современных технологий, способствующих сохранению и восстановлению здоровья детей, однако, природные факторы по-прежнему играют важную роль в этом процессе.

Таким образом, успешное оздоровление детей, часто и длительно болеющих острыми респираторными инфекциями, возможно только при активном участии семьи ребенка, модификации образа жизни, выполнении комплекса медико-социальной программы оздоровления, в которой ведущее место занимают современные технологии восстановительной медицины. Пропаганда здорового образа жизни, осознание необходимости профилактического подхода к растущему организму, возможность использования природных факторов и растительных средств в укреплении здоровья ребенка призваны способствовать оздоровлению подрастающего поколения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. В кн.: Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления. Саратов. 1986. С. 5–28.
2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Медико-социальные проблемы современного сиротства. Москва: Союз педиатров России. 2009. С. 62–71.
3. Алексеева А.А., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., Вишнева Е.А., Левина Ю.Г. Иммунокоррекция в комплексной терапии часто болеющих детей. М.: Практика педиатра. 2011. С. 5–9.
4. Намазова Л.С., Ботвиньев В.В., Торшхоева Р.М. и др. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций. Педиатрическая фармакология. 2005; 1: 3–7.
5. Профилактическая педиатрия: Руководство для врачей. Под ред. А.А. Баранова. М.: Союз педиатров России. 2012. С. 312–329.
6. Аникина Т.В. Опыт работы кабинета биологической обратной связи в детском пульмонологическом санатории. Биологическая обратная связь. 1999; 4: 33.
7. Иванова Н.А. Часто болеющие дети. РМЖ. 2008; 16 (4): 183.
8. Намазова-Баранова Л.С., Конова О.М., Яцык Г.В. и др. Применение поляризованного света от серии аппаратов «Биоптрон» в педиатрии. М.: Медицинская технология. 2010. 28 с.
9. Сборник методических материалов по применению галотерапии, галоингаляционной терапии, аромафитотерапии и аэроионотерапии. Москва — Санкт-Петербург. 2007. 60 с.
10. Дмитриенко Е.Г., Конова О.М. Влияние энтеральной оксигенотерапии на некоторые показатели кислородотранспортной функции крови. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2010; 3 (19): 23–24.
11. Конова О.М., Дмитриенко Е.Г., Намазова Л.С., Симонова О.И., Давыдова И.В., Куш Е.М., Ливенская Е.В. Применение энтеральной оксигенотерапии в комплексном восстановительном лечении детей с заболеваниями органов дыхания. Российский педиатрический журнал. 2008; 4: 23–25.
12. Аджимамудова И.В. «Сухие» углекислые ванны в терапии бронхиальной астмы у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2002. 25 с.
13. Давыдова И.В. Фитотерапия кашля в раннем детском возрасте. Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (2): 107–109.
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Доктор Мом. Производитель «Юник Фармасьютикал Лабораториз».

Естественно, Доктор МОМ®!



Сироп от кашля



Симптоматическая терапия
сухого кашля и кашля
с трудноотделяемой мокротой*.

Содержит растительные
экстракты и левоментол,
за счет чего обладает:

- ➔ муколитическим,
- ➔ отхаркивающим,
- ➔ бронхолитическим и
- ➔ противовоспалительным
действием

Для детей с 3-х лет



Солодка голая



Девясил кистецветный



Имбирь лекарственный

*фарингит, ларингит, в том числе «лекторский», трахеит, бронхит

Ф.Ч. Шахтахтинская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

Применение топических нестероидных противовоспалительных препаратов в педиатрической практике

Контактная информация:

Шахтахтинская Фируза Чингизовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения вакцинопрофилактики НИИ ПП и ВЛ НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2, тел.: (499) 134-20-92

Статья поступила: 14.07.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

В статье рассматривается одна из актуальных проблем практической педиатрии — применение нестероидных противовоспалительных препаратов у детей. Освещены вопросы эффективности и безопасности различных форм нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности, топических форм.

Ключевые слова: боль, нестероидные противовоспалительные средства, диклофенак.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 100–104)

100

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) занимают одно из наиболее важных мест в педиатрической практике. Основными показаниями к применению НПВС у детей являются различные состояния, сопровождающиеся болью, лихорадкой и воспалением при инфекционных заболеваниях, травматических повреждениях, болезнях соединительной ткани, невралгиях, альгодисменорее, головной и зубной боли.

По уровню потребления эти препараты относятся к наиболее популярным лекарствам в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), НПВС по массовости применения занимают 2-е место после антибиотиков, при этом лишь незначительная доля пациентов приобретают противовоспалительные препараты по назначению врача, остальные используют безрецептурные лекарственные формы. Современный фармацевтический рынок предоставляет врачам широкий выбор эффективных НПВС, среди которых имеются оригинальные препараты, а также огромное количество дженериков. Появление на фармацевтическом рынке новых лекарственных средств часто приводит

к опасным для жизни пациентов осложнениям при фармакотерапии, поэтому такие распространенные в повседневной практике препараты должны соответствовать требованиям, предъявляемым к современным НПВС, — быть эффективными и безопасными, особенно в педиатрии [1–3].

Однако, несмотря на несомненную клиническую эффективность, применение НПВС имеет свои ограничения. Это связано прежде всего с тем, что даже кратковременный прием препаратов данной группы в небольших дозах может приводить к развитию побочных эффектов, которые в целом встречаются примерно в каждом четвертом случае, а у 5% больных могут представлять серьезную угрозу для жизни [4–7].

Основные факторы, определяющие развитие побочных лекарственных реакций, связаны со свойствами препарата и индивидуальными особенностями пациента. Свойства препарата обусловлены его физико-химическими характеристиками, лекарственной формой, дозой, особенностями фармакокинетики и путями его выведения. При назначении лекарственных средств

F.C. Shakhtatinskaya

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

Use of topical non-steroid antiinflammatory drugs in pediatric practice

The article examines one of the most urgent issues of practical pediatrics — use of non-steroid antiinflammatory drugs in children. It gives coverage of efficacy and safety issues of various forms of non-steroid antiinflammatory drugs, topical forms in particular.

Key words: pain, non-steroid antiinflammatory drugs, diclofenac.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 100–104)

не всегда учитываются физические особенности пациента, возраст больного и специфика его патологии.

Согласно принятым положениям, все НПВС обладают обезболивающим, жаропонижающим, противовоспалительным и антиагрегантным действием.

Главным фактором, определяющим действие НПВС, является их способность угнетать синтез простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Простагландины участвуют в нарушении микроциркуляции, развитии отека, повышают болевую чувствительность и гипертермию. Тромбоксан, в свою очередь, является мощным фактором агрегации тромбоцитов. Патологический эффект простагландинов усиливают свободные радикалы, которые образуются при ферментном окислении арахидоновой кислоты и повреждении клеточных мембран [1, 3, 5, 6].

Роль обеих изоформ циклооксигеназы (ЦОГ-1, ЦОГ-2) в превращениях арахидоновой кислоты в нормальных и патологических условиях различна. Так, ЦОГ-1 постоянно присутствует в тканях, и с ее участием образуются простагландины, выполняющие протективные функции в слизистой оболочке желудка, эндотелии, регулирующие почечный кровоток. С ингибированием ЦОГ-1 и снижением регулирующих физиологических эффектов ПГ связаны побочные действия НПВС [6, 8, 9].

ЦОГ-2 в норме обнаруживается в незначительных количествах. Синтез ЦОГ-2 происходит в макрофагах, моноцитах, синовиоцитах, фибробластах, хондроцитах, эндотелиальных клетках под влиянием факторов, активирующихся при воспалении, таких как цитокины (фактор некроза опухоли и др.), свободнорадикальные формы кислорода, липополисахариды, активатор тканевого плазминогена, митогенные факторы и др.

При воспалении уровень ЦОГ значительно увеличивается. Увеличение ЦОГ-1 происходит в 2–4 раза, тогда как ЦОГ-2 увеличивается при воспалении более существенно — в 10–80 раз, в связи с чем ЦОГ-2 считают патологическим ферментом (табл.). Столь значительное увеличение ЦОГ, особенно ЦОГ-2, приводит к увеличению ПГ и проявлению их негативного воздействия на организм [6, 8, 10, 11].

Соотношение активности НПВС в плане блокирования ЦОГ-1/ЦОГ-2 позволяет судить об их потенциальной токсичности. Чем меньше эта величина, тем более селективен препарат в отношении ЦОГ-2 и, тем самым, менее токсичен (для мелоксикама — 0,33, для диклофенака — 2,2, для теноксикама — 15, для пироксикама — 33, для индометацина — 107) [5, 8, 12, 13].

Терапевтический эффект НПВС связан с возможностью тормозить активность ЦОГ, таким образом влиять на синтез простагландинов с последующим уменьшением или прекращением воспаления. Противовоспалительное действие НПВС тем выше, чем выше их сродство к ЦОГ, выше концентрация НПВС в воспаленной ткани (в частности, синовиальной жидкости) и кислотность раствора препарата, способствующая созданию более высокой концентрации в зоне воспаления. По убыванию противовоспалительного действия НПВС можно расположить таким образом: *индометацин > диклофенак > пироксикам > кетопрофен > лорноксикам > ибупрофен > кеторолак > ацетилсалициловая кислота*.

Анальгетическое и жаропонижающее действие развивается тем быстрее, чем нейтральнее pH в растворе

НПВС. Такие препараты быстрее проникают в центральную нервную систему и угнетают таламические центры болевой чувствительности и центр терморегуляции. По убыванию анальгетической активности НПВС можно расположить так: *лорноксикам > кеторолак > диклофенак > индометацин > ибупрофен > ацетилсалициловая кислота > кетопрофен* [1, 2, 4, 6, 13, 14].

При этом НПВС существенно различаются по профилю безопасности, поскольку могут обладать гастротоксическим, гепатотоксическим, нефротоксическим, гематотоксическим, нейротоксическим эффектами, вызывать аллергические реакции, оказывать негативное влияние на иммунную систему и гемостаз.

Гастроинтестинальные реакции как проявление нежелательных реакций на прием НПВС являются наиболее частыми и общими для данного класса лекарственных препаратов. Медико-социальная значимость гастроинтестинальных осложнений при терапии НПВС такова, что ревматологи часто называют НПВС-гастропатию «второй ревматической болезнью».

Использование НПВС далеко не всегда формирует НПВС-гастропатию, значительно чаще больные предъявляют жалобы на диспепсию (гастралгии, тошноту, ощущение тяжести и «распирания» в эпигастрии и др.). Хотя это состояние не является угрожающим для жизни пациентов, но серьезно влияет на качество жизни и нередко становится причиной отмены НПВС (у 8–10% больных) [3, 5, 6, 15, 16].

Таким образом, при назначении данной группы препаратов необходимо учитывать факторы риска тяжелых поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других побочных эффектов.

Нефротоксичность является второй по значимости группой нежелательных реакций НПВС и обусловлена системным неселективным подавлением синтеза простагландинов, что способствует сужению просвета сосудов и снижению почечного кровотока. В результате создаются условия для быстрого развития ишемии почек, снижения скорости клубочковой фильтрации и объема диуреза. Нарушения водно-электролитного обмена проявляются задержкой воды в организме, отеками, гипернатриемией, гиперкалиемией, ростом уровня креатинина в сыворотке, повышением артериального давления.

Таблица. Классификация НПВС по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы (по «Drugs Therapy Perspectives», 2000, с дополнениями)

Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	Аспирин Индометацин Кетопрофен Пироксикам Сулиндак
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак Ибупрофен Напроксен и др.
Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Этодолак Мелоксикам Нимесулид Набуметон
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб Рофекоксиб

Гепатотоксичность при использовании НПВС проявляется нечасто. В 1–4% случаев может наблюдаться бессимптомное умеренное повышение уровня печеночных ферментов [2, 9, 15, 17].

В тех случаях, когда заболевание требует длительного использования НПВС, рекомендуется исследование печеночных ферментов по истечении 2–3 мес от начала терапии.

Учитывая риск возникновения серьезных побочных реакций НПВС или уже наличия указания о ранее выявленных нежелательных эффектах, особенно в детской практике, препараты данной группы должны назначаться с особой осторожностью. Группа риска по возникновению побочных реакций НПВС-терапии — это дети с бронхиальной астмой и какими-либо рецидивирующими приступами обструкции, эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ, склонностью к кровотечениям, с заболеваниями печени, нарушением функции почек.

В случае выбора НПВС, особенно для длительной терапии или пациентам, ранее проявившим побочные реакции от НПВС-терапии, необходимо учитывать селективность препарата. Она не определяет эффективность, но влияет на его токсичность. НПВС с коротким периодом полувыведения (1–2 ч — ибупрофен, диклофенак) переносятся лучше индометацина, напроксена, пироксикама.

Так, на сегодняшний день мы можем говорить о том, что среди неселективных НПВС наименьший риск развития ЖКТ-осложнений показан для диклофенака, ибупрофена и ацеклофенака, при этом диклофенак демонстрирует наилучшую суммарную переносимость, поскольку достоверно реже вызывает диспепсию [5, 6, 8, 11].

Первоначально диклофенак применялся главным образом в лечении ревматических заболеваний, где важны оба компонента: выраженный противовоспалительный и мощный анальгетический эффект, но в последующем область применения препарата существенно расширилась. В настоящее время диклофенак применяется в хирургии, травматологии и спортивной медицине (при поражении опорно-двигательного аппарата, повреждении мягких тканей (ушибах, растяжениях), для постоперационного обезболивания), в неврологии (для лечения боли в спине, туннельных синдромов, мигрени), в гинекологии (при дисменорее, аднекситах), в онкологии в качестве средства первой ступени обезболивания (по рекомендациям ВОЗ). Внутримышечное введение диклофенака натрия — эффективный метод борьбы с почечной и печеночной коликой. Специальная лекарственная форма препарата в виде капель нашла применение в офтальмологии. Врачи общей практики также назначают данное средство при различных болевых синдромах.

В попытке уменьшить системные побочные эффекты НПВС были разработаны лекарственные формы диклофенака для местного применения. Идея создания лекарственной формы для местного применения заключалась в том, что доставка активного вещества непосредственно в область повреждения уменьшит боль и воспаление, при этом будет снижен и риск желудочно-кишечных осложнений. Кроме того, предполагалось, что низкая абсорбция диклофенака в системный кровоток при локальном применении устранил риск повреждения печени (гепатотоксичность).

Можно выделить четыре основных критерия, которые лежат в основе выбора лекарственной формы препарата — эффективность, безопасность, удобство применения и стоимость. Эти характеристики взаимозависимы и во многом обусловлены фармакокинетикой лекарственного средства. Рассмотрим с точки зрения этих критериев обоснованность применения топической формы диклофенака. Безусловно, главным, ради чего применяется лекарственный препарат, является его эффективность. К сожалению, побочные эффекты многих эффективных лекарственных препаратов ограничивают их применение [2, 4, 6, 10, 14].

Имеющиеся исследования показали, что лекарственные формы диклофенака для местного применения не уступают по эффективности препаратам для приема внутрь. Особенно удобна и нашла широкое распространение в лечении значительного спектра острых болевых синдромов комбинированная форма препарата Диклоран Плюс, местное анальгезирующее, противовоспалительное и противоотечное действие которого обусловлено свойствами компонентов, входящих в его состав.

Входящие в состав комбинированной формы препарата диклофенак натрия и метилсалицилат являются НПВС, механизм действия которых связан с подавлением синтеза простагландинов: уменьшение боли, снижение отека и воспаления в суставах, сокращение времени утренней скованности и увеличение объема движений.

Основным активным веществом льняного масла, также входящим в состав комбинированной формы препарата, является альфа-линоленовая кислота (этиловый эфир ненасыщенной жирной кислоты), которая обладает противовоспалительным действием. Ментол в составе геля вызывает раздражение нервных окончаний, при наружном применении оказывает местное раздражающее и слабовыраженное анальгезирующее действие. При наружном применении диклофенак натрия и метилсалицилат быстро абсорбируются и проникают в подкожную клетчатку, мышечную ткань и суставную капсулу.

Показания к применению Диклоран Плюс:

- заболевания опорно-двигательного аппарата: ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, остеоартроз периферических суставов и позвоночника, ревматические поражения мягких тканей;
- миалгии ревматического и неревматического происхождения;
- травматические повреждения мягких тканей.

Препарат разрешен к применению взрослым и детям старше 6 лет: его наносят на кожу пораженной области 3–4 раза в сут и слегка втирают. Разовая доза составляет 2–4 г. Необходимое количество препарата зависит от размера болезненной зоны.

Препарат следует наносить только на неповрежденную кожу, избегая попадания на открытые раны; не рекомендован под окклюзионную повязку.

Однако, применение топических форм диклофенака не ограничивается острой болью. При периартропатиях, тендинитах, туннельных синдромах, где лечение длится несколько недель, иногда месяцев, наружные формы также удобны, поскольку при этих нарушениях более актуален локальный эффект лекарства. При этом достичь терапевтического эффекта удастся при существенно

ДИКЛОРАН® ПЛЮС

УСИЛЕННАЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ФОРМУЛА
ПО ДОСТУПНОЙ ЦЕНЕ

4 АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТА
ПОМОГУТ ИЗБАВИТЬСЯ ОТ БОЛИ В МЫШЦАХ И СУСТАВАХ:



ДЛЯ ДЕТЕЙ С 6 ЛЕТ



Я С БОЛЬЮ БОЛЬШЕ НЕ МИРЮСЬ!

Регистрационное удостоверение П N012077/01.
Вниманию специалистов.

меньшем риске развития побочных эффектов, чем при применении препарата внутрь.

Более высокий профиль безопасности локальной формы диклофенака делает его привлекательным для применения при хронических болевых синдромах, когда требуется длительный прием препарата и повышается риск развития системных осложнений.

Таким образом, важнейший критерий выбора НПВС у детей — безопасность. В первую очередь, она должна оцениваться по риску развития НПВС-гастропатии, кардиоваскулярных осложнений и частоте диспепсии. Первые два параметра (серьезные осложнения со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы) имеют принципиальное значение, поскольку отражают основные «класс-специфические» осложнения, свойственные всем НПВС и составляющие реальную угрозу жизни больных. Диспепсия не является прямо жизнеугрожающим осложнением; тем не менее, неприятные симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ — наиболее частое проявление негативного действия НПВС на человеческий организм. Именно диспепсия зачастую становится основным субъективным критерием переносимости НПВС для больных и также является наиболее распространенной причиной прерывания лечения.

Серьезные НПВС-ассоциированные осложнения со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы являются патологией, которую можно прогнозировать и успешно предотвратить. Соответственно, основным методом, позволяющим обеспечить максимально безопасное

использование НПВС, является четкая оценка вероятности осложнений и назначение наиболее безопасных препаратов.

Целесообразность применения диклофенака в форме для топических аппликаций основана на его фармакокинетическом профиле. Диклофенак способен проникать через кожу и достигать ткани-мишени в концентрациях, достаточных для проявления клинического эффекта.

Низкий уровень распределения диклофенака в сочетании с коротким периодом полувыведения, кислотность молекулы обеспечивают его преимущественное распределение в зоне повреждения, в воспаленной и болезненной зонах: мягких тканях, суставах, синовиальной жидкости. Этим обусловлена его высокая эффективность и безопасность. Клинические исследования указывают на то, что диклофенак обладает быстрым действием, эффективно снижая боль и воспаление при ряде острых, а также хронических болевых синдромов.

Диклофенак в виде аппликаций для местного применения не менее эффективен, чем ряд других НПВС для приема внутрь (ибупрофен, напроксен). Важным показателем терапевтического действия геля Диклоран Плюс является возможность снижения дозы перорально применяемых НПВС.

Таким образом, диклофенак для топического применения, представленный в виде комбинированного препарата, является эффективным средством в лечении широкого круга болевых и воспалительных нарушений, встречающихся в педиатрической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н. Эффективность и безопасность применения нестероидных противовоспалительных средств: мелоксикам (Мовалис). *Фарматека*. 2008; 2.
2. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Овсянникова Е.М. Рациональное применение и алгоритм выбора жаропонижающих лекарственных средств у детей. *Русский медицинский журнал*. 2004; 12 (7).
3. Штрыголь С.Ю. Фармакологические свойства и проблемы безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов — селективных и специфических ингибиторов циклооксигеназы-2. *Провизор*. 2005. Вып. 2.
4. Блохин Б.М. Лечение лихорадки у детей. *Русский медицинский журнал*. 2004; 12 (13).
5. Зупанец И.А. Критерии выбора нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и ненаркотических анальгетиков. *Провизор*. 2005. Вып. 2.
6. Щекина Е.Г., Дроговоз С.М., Страшный В.В. НПВС — проблемы безопасности. *Провизор*. 2003. Вып. 4.
7. Malmstrom K., Fricke J., Kotey P., Kress B., Morrison B. A comparison of rofecoxib versus celecoxib in treating pain after dental surgery: a single-center, randomized, double-blind, placebo- and active-comparator-controlled, parallel-group, single-dose study using the dental impaction pain model. *Clin Ther*. 2002, 24 (10): 1549–1560.
8. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б., Кукушкин М.Л., Дроздов В.Н., Исаков В.А., Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва: ИМА-ПРЕСС. 2009. 167 с.
9. Radhofer-Welte S., Dittrich P., Simin M., Branebjerg P. Comparative bioavailability of lornoxicam as single doses of quick-release tablet, standard tablet and intramuscular injection: a randomized, open-label, crossover phase I study in healthy volunteers. *Clin Drug Investig*. 2008; 28 (6): 345–351.
10. Cheung R., Krishnaswami S., Kowalski K. Analgesic efficacy of celecoxib in postoperative oral surgery pain: a single-dose, two-center, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2007; 29 (Suppl.): 2498–2510.
11. Wright J., Price S., Watson W. NSAID use and efficacy in the emergency department: single doses of oral ibuprofen versus intramuscular ketorolac. *Ann Pharmacother*. 1994, 28 (3): 309–312.
12. Никишина И.П., Родионовская С.Р., Малиевский В.А. и др. Применение нимесулида в педиатрической практике. *Consilium medicum. Педиатрия*. 2006; 8 (1).
13. Prado J., Daza R., Chumbes O., Chumbes O., Loayza I., Huicho L. Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyrone and intramuscular dipyrone in children: a randomized controlled trial. *Sao Paulo Med J*. 2006, 124 (3): 135–140.
14. Brown C.R., Moodie J.E., Dickie G., Wild V.M., Smith B.A., Clarke P.J., Evans S.A., Bynum L.J. Analgesic efficacy and safety of single-dose oral and intramuscular ketorolac tromethamine for postoperative pain. *Pharmacotherapy*. 1990, 10: 59–70.
15. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени. *Consilium medicum. Справочник поликлинического врача*. 2008; 8.
16. Moore N. Diclofenac potassium 12.5 mg tablets for mild to moderate pain and fever: a re-view of its pharmacology, clinical efficacy and safety. *Clin Drug Investig*. 2007; 27 (3): 163–195.
17. Chan F., Wong V., Suen B., Wu J.C., Ching J.Y., Hung L.C. et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2007; 369: 1621–1626.

В.В. Черников

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

Применение препаратов растительного происхождения для лечения кашля у детей

Контактная информация:

Черников Владислав Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-педиатр отделения восстановительного лечения детей с перинатальной патологией Научного центра здоровья детей РАМН, старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем охраны здоровья детей Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2 стр. 1, тел.: (499) 134-01-67, e-mail: vladfirst1@gmail.com

Статья поступила: 23.07.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

Фитотерапия в детской практике занимает особую нишу в лечении острых респираторных инфекций. В статье рассматриваются причины и механизмы кашля у детей, а также возможности его терапии с помощью препаратов растительного происхождения. Представлено многоцелевое воздействие фитопрепарата на все звенья патогенеза кашля у детей: облегчение откашливания мокроты, улучшение дренажной функции бронхов, а также противомикробный эффект, что является неотъемлемой частью лечения. Отмечена совместимость фитопрепаратов с другими лекарственными средствами для лечения респираторной патологии.

Ключевые слова: кашель, дети, мукоцилиарный клиренс, отхаркивающая фитотерапия, респираторная патология, вязкость бронхиального секрета.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 105–109)

Кашель — одна из частых причин обращения родителей больных детей к педиатру. По статистике, в США от 5 до 15% амбулаторных визитов к педиатру составляют дети, у которых кашель является единственной жалобой [1]. Зачастую у пациентов кашель ассоциируется с заболеваниями бронхолегочной системы, однако, он может возникать и при ряде других заболеваний. Кашель — это симптом, а не самостоятельное заболевание. Кашель является защитным механизмом, цель которого — выведение из дыхательных путей чужеродных частиц, микроорганизмов или патологического бронхиального секрета, очищение и восстановление проходимости дыхательных путей.

В первую очередь для выявления причины кашля необходимо обратить внимание на тщательный сбор анамнеза. Важно установить наличие в семье больных

с аллергическими болезнями, патологией желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей; выяснить эпидемиологический анамнез, возможность инфицирования ребенка туберкулезом, проживание в семье других детей, посещающих детские дошкольные учреждения, а также являются ли курильщиками члены семьи или сам ребенок.

Характеристика кашля также может помочь установить причину его возникновения, для чего важно установить его продолжительность. По длительности существования выделяют острый кашель (до 3 нед), затяжной (подострый) (от 3 до 8 нед) и хронический (более 8 нед) (табл. 1) [2–4]. Подобное деление в значительной степени условно. Так, развившийся при респираторной инфекции кашель (первоначально определяемый как острый) в части случаев продол-

105

V.V. Chernikov

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

Application of vegetable drugs for treating cough in children

Phytotherapy holds a special place in the treatment of acute respiratory infections in pediatric practice. The article gives causes and mechanisms of cough in children and possibilities of its therapy using vegetable drugs. A multipurpose action of a vegetable drug on all links of cough pathogenesis in children is represented: sputum expectoration facilitation, bronchial drainage function improvement and antimicrobial effect, which is an essential part of treatment. A compatibility of vegetable drugs with other drugs for treating respiratory pathology is noted.

Key words: cough, children, mucociliary clearance, expectorant phytotherapy, respiratory pathology, bronchial mucous viscosity.

(Pediatricheeskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 105–109)

Таблица 1. Основные причины острого и хронического кашля [2]

Острый кашель (до 3 нед)	Хронический кашель (8 нед и более)	Затяжной (подострый) кашель (более 3 нед)
А. Непродуктивный (сухой)		Постинфекционный кашель (до 8 нед), кашель как единственный или превалирующий симптом тяжелого серьезного заболевания
Острая респираторная вирусная инфекция, риниты и синуситы (аллергические и неаллергические), тромбоэмболия легочной артерии, сердечная астма, сухой плеврит, наружный отит, перикардит, пневмоторакс, аспирация инородного тела, коклюш	Бронхиальная астма (кашлевой вариант), хронические воспаления носоглотки, интерстициальные болезни легких, прием иАПФ, объемные процессы в средостении, невротический (психогенный)	
Б. Продуктивный		
Острый бронхит, пневмония	Хронический бронхит, бронхоэктазии, бронхиальная астма (классический вариант), рак бронхов, муковисцидоз, застойная левожелудочковая недостаточность	

Примечание. иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

жается значительно дольше 2–3 нед в связи с тем, что вирусная инфекция может вызывать генерализованное воспаление слизистой оболочки бронхов, проявляющееся выраженной гиперреактивностью и гиперпродукцией бронхиальной слизи. Постинфекционный кашель может продолжать беспокоить больного в течение длительного времени [5].

Большое диагностическое значение имеет информация о продуктивности/непродуктивности кашля. Продуктивный кашель наблюдается при заболеваниях, связанных с воспалительными/инфекционными поражениями дыхательных путей, сопровождающимися гиперпродукцией бронхиальной слизи. Продуктивность кашля определяется не только и не столько экспекторацией мокроты (откашливание избытка вязкой бронхиальной слизи, гноя, продуктов тканевого распада и др.). Следует различать непродуктивный (сухой) кашель, при котором не происходит гиперпродукции мокроты, и неэффектив-

ный продуктивный кашель (табл. 2) [4]. При развитии воспалительного процесса в дыхательных путях важным моментом является гиперпродукция бронхиальной слизи. Трахеобронхиальный секрет состоит из продукции слизистых и серозных клеток подслизистых желез, бокаловидных клеток и клеток Клара. Сурфактант альвеолоцитов, компоненты плазмы, секретируемые местно белки, продукты дегенерации и распада собственных клеток и микроорганизмов также являются составляющими слизи. Трахеобронхиальный секрет характеризуется определенными физико-химическими свойствами: вязкостью, эластичностью (реологические характеристики секрета), а также адгезией, от которых зависит его способность к текучести. Пропорции в соотношениях слоев слизи (геля и золя), бокаловидных и реснитчатых клеток (1:3, 1:5), частота колебаний ресничек (230–260 колебаний в мин) являются залогом нормального функционирования мукоцилиарного транспорта (клиренса) [6].

Мукоцилиарный клиренс — выведение трахеобронхиального секрета, обусловленное колебательными движениями ресничек однослойного мерцательного эпителия слизистой оболочки. В структуре эпителия реснитчатые клетки преобладают над бокаловидными (соотношение 10:1). Бокаловидными клетками вырабатывается трахеобронхиальная слизь, покрывающая оболочку дыхательного тракта и состоящая из двух слоев: внутреннего жидкого золя (2–4 мм), располагающегося на ресничках мерцательного эпителия в виде непрерывной подвижной пленки, и наружного растворимого геля (2 мм), более плотного, мягкой эластичной консистенции.

Золь продуцируется в бронхиолах и альвеолах, содержит биологически активные вещества, ферменты, иммуноглобулины, что обеспечивает местный иммунитет. Гель — смесь золя с секретом бокаловидных и серомукоидных клеток — формируется в основном за счет муцинов (группы высокогликозиро-ванных протеинов). 5–10% слизи — нейтральные и кислые гликопротеины, создающие ее вязкость, степень которой зависит от внутри- и межмолекулярных дисульфидных и водородных связей. Их разрушение снижает показатель вязкости. Суточный объем секрета составляет 0,1–0,75 мл/кг массы тела [7–9]. Согласованное биение ресничек клеток эпителия (16–17 уд/мин) способствует продвижению и выведению секрета в проксимальном направлении. Каждая клетка реснитчатого эпителия имеет около 200 ресничек, коле-

Таблица 2. Основные причины продуктивного/непродуктивного кашля [4]

Непродуктивный (сухой) кашель	Продуктивный кашель
Заболевания верхних дыхательных путей (риниты, синуситы и др.) инфекционные аллергические Вдыхание раздражающих веществ дым пыль Инородное тело в дыхательных путях Рак легкого Плевриты Интерстициальные заболевания легких фиброзирующий альвеолит пневмокозиоз саркоидоз Туберкулез легких Левожелудочковая недостаточность Коклюш Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Бронхиальная астма	Хронический бронхит Бронхоэктазы Пневмония Бронхиальная астма Инородное тело (длительно персистирующее в дыхательных путях) Рак легкого Абсцесс легкого Туберкулез легких

блужающих со скоростью 15 колебаний/с. Скорость мукоцилиарного транспорта у здорового человека составляет 4–12 мм/мин. За 1 сут транспортируется от 10 до 100 мл секрета, который, попадая в глотку, либо проглатывается, либо выкашливается. При таком движении контакт бактериального агента с клеткой слизистой оболочки бронха составляет 0,1 с и сводит практически к нулю возможность его прикрепления к эпителию [7–9].

Клиническими проявлениями нарушения мукоцилиарного клиренса при патологических состояниях являются кашель, отхождение вязкой мокроты, бронхиальная обструкция, одышка, хрипы [7, 10]. Чаще всего назначение симптоматической терапии связано именно с этими жалобами. При отсутствии корректного своевременного лечения кашля прогрессирование воспалительного процесса (постинфекционный кашель), десквамация реснитчатого эпителия могут способствовать присоединению бактериальной флоры и развитию осложнений, требующих госпитализации.

В качестве симптоматического лечения используются препараты, влияющие на частоту, интенсивность и характер кашля [11]. В зависимости от фармакодинамики среди них выделяют муколитические, противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства.

Муколитические препараты влияют на физические и химические свойства мокроты посредством расщепления сложных муцинов, что ведет к ее разжижению. Показаниями для применения препаратов этой группы являются клинические состояния, при которых отмечается кашель с густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой (хронические бронхолегочные воспалительные процессы). Сильное разжижение мокроты при нарушенном ее оттоке может привести к переполнению бронхов секретом, поэтому при приеме муколитиков должен быть обеспечен адекватный дренаж бронхов (постуральный дренаж, вибромассаж грудной клетки). В случае выраженного муколитического эффекта суточную дозу препаратов уменьшают. Выделяют три группы муколитических препаратов.

1. Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза и др.) разжижают мокроту за счет разрыва пептидных связей белка геля мокроты, что облегчает ее отделение.
2. Аминокислоты с SH-группой разрывают дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполяризации мукопротеидов и уменьшению вязкости слизи. К этой группе относятся ацетилцистеин, карбоцистеин, месна.
3. Мукорегуляторы представляют собой генерацию препаратов, производных визицина. Эти препараты оказывают муколитическое и отхаркивающее действие, что обусловлено деполимеризацией и разрушением мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты. Кроме того, они стимулируют регенерацию реснитчатых клеток мерцательного эпителия и повышают его активность. Представителями этой группы являются бромгексин и амброксол, которые могут применяться при респираторных инфекциях, сопровождающихся кашлем с затрудненным отхождением мокроты [12].

Следует отметить, что муколитические препараты нельзя комбинировать с противокашлевыми средствами, так как накопление в бронхах большого количества «жидкой» мокроты при угнетенном кашлевом рефлекс создает предпосылки для нарушения мукоцилиарного клиренса.

Противокашлевые средства — лекарственные препараты, угнетающие кашлевой рефлекс. Данный эффект может быть достигнут за счет снижения чувствительно-

сти рецепторов эфферентных окончаний блуждающего нерва, представленных в органах дыхания, или в результате угнетения кашлевого центра продолговатого мозга.

Показаниями к применению противокашлевых лекарственных средств являются те клинические состояния, при которых отмечается сухой, частый кашель, приводящий к рвоте, нарушению сна и аппетита (мучительный, истощающий кашель). При гриппе, остром ларингите, трахеите, бронхите и других заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся истощающим непродуктивным кашлем, применение противокашлевых препаратов может быть признано целесообразным. Частый болезненный кашель при сухом плеврите также является показанием для назначения данных лекарственных средств [13, 14]. Противокашлевые препараты противопоказаны при влажном кашле, легочных кровотечениях, нарушениях функции мерцательного эпителия.

1. Противокашлевые средства центрального действия оказывают прямое угнетающее влияние на кашлевой центр; кроме того, обладают анальгетическим действием. К ним относятся препараты с наркотическим эффектом и препараты, оказывающие ненаркотическое противокашлевое действие в сочетании с обезболивающим, успокаивающим эффектом. Наркотические препараты в педиатрии используются крайне редко, в основном в условиях стационара, из-за возможного одновременного угнетения дыхательного центра и уменьшения дыхательного объема. Кроме того, они способны вызывать наркотическую зависимость. Препараты ненаркотического действия используются шире, но, к сожалению, часто неправильно и необоснованно. Показанием к их назначению является необходимость в подавлении кашля, что в педиатрической практике встречается редко. У детей раннего возраста она возникает при коклюше, сухом плеврите и в случаях очень интенсивного продуктивного кашля при излишне обильном и жидком бронхиальном секрете (бронхорея), когда появляется угроза аспирации.
2. Противокашлевые средства периферического действия (например, преноксдиазина гидрохлорид) угнетают чувствительные нервные окончания слизистой оболочки дыхательных путей, то есть блокируют периферическое (афферентное) звено кашлевого рефлекса. Эффективным противокашлевым средством периферического действия является увлажнение слизистых (аэрозоли и паровые ингаляции). Ингаляции водяного пара, сами по себе или с добавлением медикаментов (поваренной соли и соды, растительных экстрактов), — самый простой, самый доступный и самый распространенный метод увлажнения. Наряду с ингаляциями может быть использовано щелочное питье [12]. К противокашлевым препаратам периферического действия также относятся растительные экстракты (подорожник, тимьян и др.). Механизм действия этих средств основан на удалении бронхиального секрета из дыхательных путей за счет снижения его вязкости. Растительные экстракты входят в сиропы, капли и таблетки от кашля, являются составляющими грудных сборов.
3. Эффект препаратов, обладающих как центральным, так и периферическим механизмом противокашлевого действия, связан преимущественно с угнетением рецепторов дыхательных путей и в меньшей мере — с угнетающим влиянием на кашлевой центр. По силе действия близок к кодеину, но в отличие от последнего не вызывает пристрастия.

Отхаркивающие лекарственные средства в подавляющем большинстве случаев представлены препаратами растительного происхождения *рефлекторного* и *резорбтивного* действия.

Отхаркивающие препараты рефлекторного действия — это препараты, содержащие алкалоиды или сапонины (настои трав термопсиса, корня ипекакуаны, отвар корня истода, настой корня алтея и др.). При приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы желудка, что рефлекторно возбуждает в продолговатом мозге центр блуждающего нерва. Это увеличивает секрецию слизистых желез бронхов, разжижает бронхиальный секрет, увеличивает перистальтическое сокращение бронхиальной мускулатуры.

Препараты резорбтивного действия (йодиды, настои травы чабреца, плодов аниса, эвкалиптовое масло и т. д.) всасываются в желудочно-кишечном тракте, затем выделяются слизистой оболочкой бронхов, разжижая при этом бронхиальный секрет и увеличивая его количество. Йодсодержащие отхаркивающие средства стимулируют расщепление белков мокроты [12].

Показаниями для назначения отхаркивающих лекарственных препаратов являются острые и хронические воспалительные заболевания органов дыхания, в случае если кашель не сопровождается наличием густой, вязкой, трудноотделимой мокроты.

Таким образом, перечень лекарств, применяемых для лечения кашля у пациента довольно велик. Правильный выбор и рациональное применение лекарственного средства в зависимости от причины и клинических проявлений кашля может существенно повысить эффективность основного лечения (рис.) [15].

Имеются данные об использовании целебных свойств растений древнейшими народами мира. Еще во времена Галена возникло стремление к удалению из растений балластных веществ, не оказывающих терапевтического действия. Дальнейшее развитие научных знаний привело к выделению из растений чистых действующих веществ, обладающих выраженным эффектом и поддающихся более точной дозировке. Фитониринг (от греч. *phyton* — растение, англ. *engineering* — разработка, технология) — новое направление фитотерапии, использующее современные методы получения стандартизированных экстрактов растений (вакуумное экстрагирование), на основе которых с помощью инновационных технологий разрабатывают и создают безопасные лекар-

ственные препараты. В настоящее время в фармакологии прослеживается четкая эволюция — от синтетических монопрепаратов к комплексным растительным экстрактам. Комплексные фитопрепараты обеспечивают многовекторное влияние на симптомы заболевания. При лечении кашля у детей наиболее оправдано использование препаратов, влияющих одновременно на несколько компонентов патологического процесса и оказывающих модулирующее действие на кашель [15]. Одной из главных особенностей лекарственных растений является их политерапевтичность — способность компонентов растения оказывать многообразное, комплексное воздействие, восстанавливая и корректируя нарушенные функции организма.

Следует отметить, что успех фитотерапии зависит от качества сырья и технологии его переработки. Согласно Закону о лекарственных средствах, растительный экстракт является лекарственным веществом, которое должно быть строго стандартизировано, определяться точным описанием процесса производства и аналитическими данными. Следовательно, эффективными и безопасными в применении могут быть только фитопрепараты, приготовленные официально, то есть в условиях контролируемого фармацевтического производства. Именно поэтому при выборе фитопрепарата следует уделять особое внимание стране и компании-производителю лекарственного средства. Эффективность приготовленных неизвестным способом сборов может быть весьма сомнительна, в то время как безопасность несопоставима с продуктами официальной медицины, в том смысле, что риск от их применения может быть весьма высок [16].

Одним из препаратов растительного происхождения для лечения кашля у детей, представленных на современном фармацевтическом рынке, является препарат Гербион (KRKA, Словения). Препарат выпускается в форме сиропа и представлен двумя видами: Гербион сироп подорожника и Гербион сироп первоцвета.

Сироп подорожника состоит из водного экстракта подорожника ланцетовидного (*Plantaginis lanceolatae herbae*, семейство подорожниковые — *Plantaginaceae*), водного экстракта цветков мальвы (*Malvae sylvestris*, семейство мальвовые — *Malvaceae*), аскорбиновой кислоты и вспомогательных веществ. Входящий в состав сиропа экстракт подорожника, наравне с обволакивающим и смягчающим действием, повышает активность мерцательного эпителия, оказывает выраженный противовос-

Рис. Алгоритм выбора средств для лечения кашля [14]

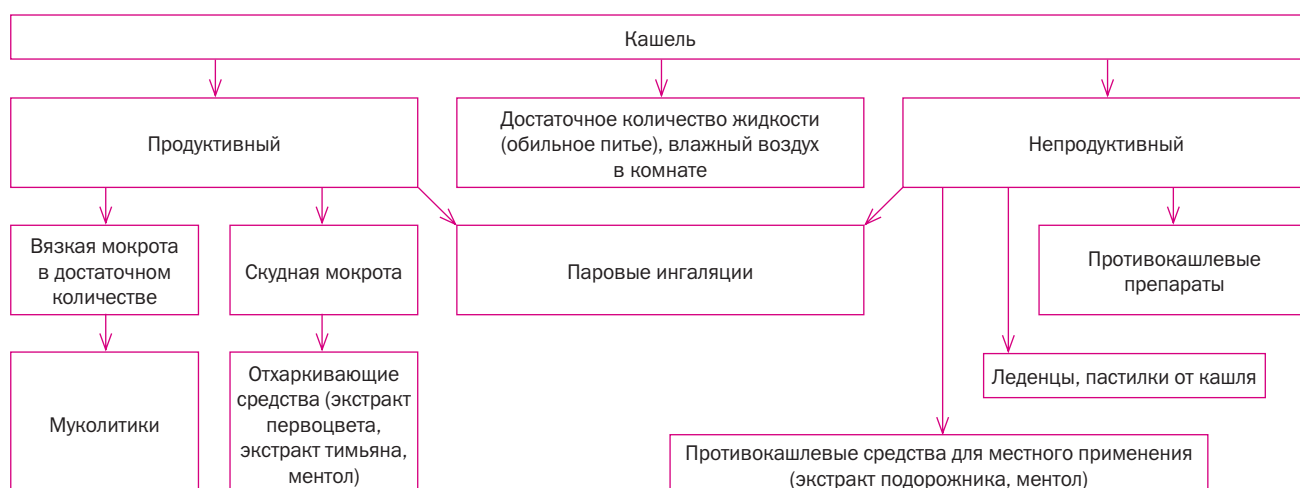


Таблица 3. Фармакологические свойства растительных компонентов сиропов Гербион

Компоненты	Действие				
	Секретолитическое	Противовоспалительное	Противовирусное	Антимикробное	Бронхолитическое
Тимьян (чабрец)	+++	+++	++	+++	+
Первоцвет (корни)	+++	++			+
Подорожник	+++	+++		+++	+
Мальва	++	+			
Левоментол	++	+++		+++	

палительный, антигипоксический, иммуномодулирующий (стимулирует интерферогенез) и противомикробный эффект. Растительные муцины подорожника уменьшают раздражение слизистой оболочки трахеи и бронхов, оказывают защитное действие на клетки слизистой, тем самым проявляют противовоспалительный эффект, а при атрофических изменениях снижают интенсивность сухого непродуктивного кашля. Фитонциды и фенолы подорожника способствуют уменьшению выраженности катаральных явлений в дыхательных путях, а также оказывают противомикробное действие. Одновременно с обволакивающим и смягчающим действием подорожника, входящий в состав экстракт цветков мальвы оказывает противовоспалительное, антисептическое и повышающее резистентность организма действие. Наличие витамина С объясняет способность препарата укреплять стенки сосудов, снижать интоксикацию организма, повышать неспецифический иммунитет.

Сироп первоцвета включает в свой состав экстракт корней первоцвета весеннего, экстракта тимьяна обыкновенного и левоментола. Галеновые формы из трав первоцвета и тимьяна обладают отхаркивающими свойствами, стимулируют двигательную активность реснитчатого эпителия верхних дыхательных путей и увеличивают количество секреторного отделяемого слизистых оболочек. Отхаркивающие свойства препарата обусловлены

содержанием в корнях первоцвета тритерпеновых гликозидов. Кроме того, первоцвет повышает активность реснитчатого эпителия и ускоряет эвакуацию секрета из дыхательных путей. В основе антибактериального действия экстракта тимьяна лежат свойства тимола, чувствительность к которому имеют *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*. Левоментол (L-Ментол, от лат. *Mentha* — мята) оказывает противомикробное, противовоспалительное, местноанестезирующее и анальгезирующее действие. Противомикробное действие обусловлено коагуляцией белков микробных клеток. Ментол активен в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов *in vitro*, оказывает противогрибковое действие. Левоментол устраняет симптомы раздражения слизистых оболочек верхних дыхательных путей, смягчает раздражение и боль в горле.

Таким образом, препарату Гербион характерно воздействие на все звенья патогенеза бронхолегочного заболевания (табл. 3). Сиропа Гербион показаны детям старше 2 лет и взрослым. Оба вида сиропа от кашля необходимо во время приема запивать достаточным количеством теплой воды или чая. Препарат можно применять как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными препаратами, в том числе с антибиотиками.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hartnick C.J., Zurakowski D., Haver K. Validation of a pediatric cough questionnaire. *J Health Ear Nose Throat*. 2009.
- Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Дифференциальный диагноз. Кашель. *Consilium Medicum*. 2004; 6: 720–727.
- RespiratoryMedicine(ERS/Handbook). Ed. P. Palange, A. Simonds. Printed in the UK by Latimer Trend & Co. Ltd. 2010. 462 с.
- Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. *Рязань*. 2000. 102 с.
- Braman S.S. Postinfectious cough ACCP Evidence-Based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129: 138–146.
- Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт как основной механизм защиты легких. *РМЖ*. 2007; 15 (5).
- Волков К.С. Особенности диагностики и новые подходы к терапии затяжного кашля у детей. Автореферат на соиск... к.м.н. 2012 г.
- Рязанцев С.В. Роль мукоактивной терапии в комплексном лечении острых и хронических синуситов. *Российский оториноларинголог*. 2005; 18.
- URL: <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/43510/>

- Клячкина И.Л. Муколитические препараты при продуктивном кашле у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium Medicum*. 2007; 9: 3.
- Делягин В.М., Быстрова Н.Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты. М.: Алтус. 1999. 70 с.
- Окороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. М.: Мед. литература. 2001; 1.
- Захарова И.Н., Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Тактика выбора и особенности применения противокашлевых, отхаркивающих и муколитических лекарственных средств в педиатрической практике. *РМЖ*. 2004; 12 (1).
- Нурмухамедов Р.Х. Алгоритм выбора средств от кашля. *Consilium Provisorum*. 2001; 1: 32.
- Практическая пульмонология детского возраста (справочник). Под ред. В.К. Таточенко. Москва. 2000.
- А.А. Баранов, Л.С. Намазова. Эффективность методов альтернативной терапии у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2007; 4 (1): 37–41.

О.Б. Гордеева¹, В.В. Ботвиньева¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

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

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

Эритроцитарные и ретикулоцитарные индексы у пациентов с воспалительными заболеваниями различного генеза

Контактная информация:

Гордеева Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (495) 744-58-00, e-mail: obr@yandex.ru

Статья поступила: 15.04.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

Использование в современной диагностической службе новейших гематологических анализаторов, обладающих возможностью дифференцированного определения ретикулоцитарных и эритроцитарных показателей крови, является важным дополнением для диагностики анемического синдрома. Общеизвестные стандартные показатели крови в виде количества эритроцитов и уровня гемоглобина не отражают патофизиологических изменений, приводящих к развитию анемии. Методы проточной цитометрии в современных гематологических анализаторах способствуют лучшей оценке эритропоэза с помощью определения нескольких параметров ретикулоцитов. Важными эти исследования являются для диагностики анемии, особенно при анемии хронических заболеваний. Так как при анемическом синдроме могут наблюдаться различные механизмы патологических изменений обмена железа — дефицит, нарушение доступности и реутилизации и т.д., то для выбора правильной тактики лечения необходимо дополнительно проводить определение уровня маркеров воспаления в сыворотке крови.

Ключевые слова: анемия, ретикулоцитарные и эритроцитарные индексы, показатели обмена железа.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 110–112)

Измерение содержания гемоглобина в ретикулоцитах направлено на оценку возможности встраивания железа в гемоглобин эритроцита, что позволяет определять функциональную доступность железа для системы эритропоэза.

В Научном центре здоровья детей РАМН было проведено обследование детей различного возраста с хроническими воспалительными заболеваниями с целью оценки изменения эритроцитарных и ретикулоцитарных параметров. Всем пациентам также определялись маркеры воспаления и показатели обмена железа (трансферрин и ферритин). Изучены изменения гемо-

глобина в ретикулоцитах (Ret-He) и фракции незрелых ретикулоцитов (IRF), которые являются качественными маркерами эритропоэза.

Пациенты и методы. Всего обследовано 132 ребенка с синдромом анемии в возрасте от 2,5 мес до 17 лет; референсные интервалы показателей расположены между 2,5 и 97,5 перцентилем [1]. Все пациенты находились в стационаре с хроническими воспалительными заболеваниями: ювенильным ревматоидным артритом (28 детей), воспалительными заболеваниями кишечника (с болезнью Крона — 9, неспецифическим язвенным колитом — 13), миокардитами (8).

O.B. Gordeeva¹, V.V. Botvinyeva¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

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

Erythrocyte and reticulocyte indices in patients with inflammatory diseases of diverse genesis

Use of the latest blood analyzers with a capacity of differentiated determination of reticulocyte and erythrocyte blood indices in modern diagnostic service is an important addition to detection of anemia syndrome. Generally used standard blood indices in form of a number of erythrocytes and hemoglobin level do not reflect pathophysiological changes leading to anemia development. Flow cytometry methods in modern blood analyzers favor a better evaluation of erythropoiesis by determining several reticulocyte parameters. These studies are important for detection of anemia, especially of anemia of chronic disease. As different mechanisms of pathological iron metabolism changes — deficiency, accessibility and reutilization derangement — may be observed at anemia syndrome, it is necessary to additionally determine the level of inflammatory markers in blood serum in order to choose a correct treatment tactics.

Key words: anemia, reticulocyte and erythrocyte indices, iron metabolism indices.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 110–112)

Длительность болезни до 1 года наблюдалась у 16 пациентов; 1–3 года — у 32; 3–5 лет — у 14, более 5 лет — у 4 человек. Под наблюдением также находилось 36 детей с острыми инфекционными заболеваниями. Из них 5 пациентов с бактериальными инфекциями, остальные — с вирусными.

Группу сравнения составили 38 здоровых детей. Всем детям проводили анализ крови на гематологическом анализаторе «Sysmex 2000 I» (Япония). По результатам анализа оценивали показатели красной крови и индексы MCV (средний объем эритроцита), MCH (среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах), а также ретикулоцитарные индексы IRF (фракция незрелых ретикулоцитов) и Ret-He (эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах) [2, 3]. Оценивали уровни ферритина, трансферрина, сывороточного железа и С-реактивного белка (СРБ). Все статистические процедуры выполняли с помощью программного пакета Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), версия 16.0.

Результаты и обсуждение. С учетом результатов дисперсионного анализа в работе использован показатель медиана (Me). Из табл. 1 видно, что значения медианы MCV как в группе пациентов с анемией хронических заболеваний, так и в группе здоровых детей находились в пределах референсных интервалов. Показатели MCHC и MCH, отражающие гемоглобинизацию эритроцитов, снижались при воспалительном процессе по сравнению со значениями у здоровых детей [4, 5].

При сравнении величин мы использовали референсные интервалы, установленные нами в более ранних работах в популяции здоровых детей [1]. Уровень гемоглобина при хронических заболеваниях колебался у большинства пациентов (47 детей) в пределах 90–120 г/л;

от 70 до 90 г/л — у 8 человек и лишь у 3 опустился ниже 70 г/л. При острых заболеваниях уровень гемоглобина колебался от 90–120 г/л у большинства пациентов (у 33). При этом наиболее выраженное снижение гемоглобина (ниже 70 г/л) наблюдалось при бактериальных инфекциях (2 ребенка с пневмонией, 1 — с абсцессом почки). Параллельно со снижением уровня гемоглобина отмечали снижение эритроцитарных индексов MCH и MCHC — маркеров гипохромии. У детей при анемии, ассоциированной с хронической патологией, наблюдали повышение числа ретикулоцитов и фракции незрелых ретикулоцитов по сравнению со здоровыми детьми, вероятно, как реактивное изменение пролиферативной активности костного мозга. Показатель Ret-He находился в пределах референсных величин (28,4–35,6 пкг) и составил в среднем 30,9 пкг. При исследовании сывороточных параметров обмена железа выявили снижение уровня железа у данных пациентов (Me 8,5 мкмоль/мл) на фоне повышенного уровня СРБ (в среднем 36,74 мг/л). Уровень ферритина колебался от 8,6 до 1800 нг/мл (Me 149,57 нг/мл), трансферрина — от 150 до 394 мг/дл (Me 254 мг/дл).

При оценке корреляции (по Пирсону) была выявлена прямая зависимость ($p < 0,05$) между Ret-He и MCV, железом и MCV, и обратная корреляция между уровнями СРБ и железа в сыворотке, СРБ и Ret-He. Следует отметить, что на фоне проводимой противовоспалительной терапии современными биологическими препаратами (рекомбинантные моноклональные антитела подкласса иммуноглобулинов G1 к человеческому рецептору интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли) отмечалась тенденция к нормализации показателей обмена железа и системы эритрона у детей с ревматическими болезнями. В качестве примера приводим данные (табл. 2)

Таблица 1. Значения медианы эритроцитарных и ретикулоцитарных индексов при анемии, сопровождающей хронические болезни

Показатели	Me у детей с анемией при ХБ	Me у здоровых	p
Перцентили	2,5–97,5	2,5–97,5	
Гемоглобин, г/л	111	132,5	< 0,01
	70,9–122	123,5–150	
MCV, фл	86,6	81,3	< 0,05
	65–90	79,2–89,2	
MCH, пкг	26,2	28	< 0,05
	18–28,3	24,9–29,8	
MCHC, пкг	308	342	< 0,01
	259–335	329–358	
Abs. 10^9 /л ретикулоциты	44	36,4	< 0,01
	36–59	16,2–65,7	
IRF, %	15,95	3,5	< 0,01
	4,6–28,7	0,7–8,3	
Ret-He, пкг	30,9	33,2	< 0,05
	16,5–37,5	28,4–35,6	

Примечание. Me — показатель медиана; ХБ — хронические болезни; MCV — средний объем эритроцита; MCH — среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците; MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах; Ret-He — изменения гемоглобина в ретикулоцитах; IRF — фракции незрелых ретикулоцитов.

Таблица 2. Динамика показателей красной крови и параметров метаболизма железа на фоне терапии основного заболевания биологическими препаратами

Показатель	До лечения	На фоне лечения (20-й день)	p
Гемоглобин г/л	91	94	< 0,05
MCV, фл	76	80	< 0,05
MCH, пг	22,9	23,3	< 0,05
MCHC, пг	300	291	< 0,05
Ret-He, пг	21,9	33,4	< 0,01
IRF, %	5,6	14,6	< 0,01
Fe, мкмоль/л	4	7,7	< 0,05
СРБ, мг/л	276,83	1,88	< 0,01
Ферритин, нг/мл	2000	149,57	< 0,01
Трансферрин, мг/дл	166	244	< 0,01

Примечание. MCV — средний объем эритроцита; MCH — среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците; MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах; Ret-He — изменения гемоглобина в ретикулоцитах; IRF — фракции незрелых ретикулоцитов; СРБ — С-реактивный белок.

пациента с ювенильным ревматоидным артритом, получающего лечение современными биологическими препаратами без использования препаратов железа.

Из представленных в таблице данных видно, что при терапии основного заболевания отмечалась положительная динамика красной крови — нормализовались уровни гемоглобина ретикулоцитов и показатели обмена железа на фоне снижения уровня маркеров воспаления. Также наблюдали адекватный ответ эритропоэза, выражающийся в повышении уровня фракции молодых ретикулоцитов, и нормализацию уровня сывороточного железа, что можно расценивать как хороший ответ на терапию даже при отсутствии применения препаратов железа.

Таким образом, анемический синдром, развивающийся на фоне воспалительных заболеваний у детей, имеет отличия от железодефицитной анемии (ЖДА). В обоих случаях развивается гипохромия и снижение уровня гемоглобина, однако, при анемии, сопровождающей хронические болезни, происходит нарушение реутилизации железа из депо из-за блокады его в клетках ретикулоэндотелиальной системы на фоне повышения сывороточного уровня маркеров воспаления при нормальных запасах железа. При ЖДА имеется истинный дефицит железа вследствие истощения депо, поэтому критериями ЖДА служат снижение уровня ферритина меньше 15–20 нг/мл и отсутствие повышенного уровня маркеров воспаления.

Анемия при хронических болезнях чаще носит нормоцитарный характер с незначительной гипохромией; степень гемоглобинизации ретикулоцитов варьирует от низкой до нормальной. Изменения во фракциях ретикулоцитарных клеток отражают адекватность эритропоэза, что может служить критерием ответа на терапию. Наши данные свидетельствуют о возможном изменении индексов красной крови (эритроцитарных и ретикулоцитарных параметров) на фоне повышенного уровня маркеров воспаления в сыворотке при анемии, развивающейся у пациентов с воспалительными заболеваниями различного генеза, что также важно учитывать в алгоритме диагностики анемии.

Заключение. Подсчет количества ретикулоцитов, интерпретация индексов красной крови наряду с определением в сыворотке маркеров воспаления и показателей обмена железа оказывает существенную помощь в проведении дифференциальной диагностики синдрома анемии в детском возрасте. Показатель IRF можно использовать при контроле эффективности терапии для оценки ответа костного мозга. Представленные нами данные могут служить дополнительным критерием для комплексной оценки показателей обмена железа в диагностике анемического синдрома у пациентов с воспалительными заболеваниями различного генеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Семикина Е.Л., Мельничук О.С., Гордеева О.Б., Намазова-Баранова Л.С., Морозова Н.А., Кожевникова О.В., Геворкян А.К., Маянский Н.А. Показатели ретикулоцитарных индексов у здоровых детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010; 2 (4): 17–21.
2. Buttarello M., Temporal V., Ceravolo R. The new reticulocyte parameter (Ret-Y) of the Sysmex XE 2100: its use in the diagnosis

- and monitoring of posttreatment sideropenic anemia. *Am J Clin Pathol*. 2004; 121: 489–495.
3. Mast A.E., Blinder M.A., Dietzen D.J. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol*. 2008; 83: 307–310.
4. Дворецкий Л.И. Анемии: стратегия и тактика диагностического поиска. *Справочник поликлинического врача*. 2002; 2 (6): 12–15.
5. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Ретикулоциты. М., 2006. 60 с.

Защитите ваших пациентов от рака и других заболеваний, вызванных ВПЧ

Рак шейки матки

Рак вульвы

Рак влагалища

Генитальные
кондиломы

вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов

**КАЖДЫЙ
НА
СЧЕТУ**



Важная информация о вакцине ГАРДАСИЛ

ГАРДАСИЛ – вакцина, применение которой показано девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 26 лет с целью профилактики рака шейки матки, вульвы и влагалища, предраковых и диспластических заболеваний, генитальных кондиллом и инфекций, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ) 6, 11, 16 и 18 типов.

ГАРДАСИЛ противопоказан лицам с гиперчувствительностью к активным компонентам вакцины или к тем или иным вспомогательным веществам. Лицам, у которых после введения одной из доз вакцины ГАРДАСИЛ имели место симптомы, свидетельствующие о гиперчувствительности, не следует вводить последующие дозы ГАРДАСИЛА.

В период проведения схемы вакцинации ГАРДАСИЛОМ следует избегать наступления беременности.

Вакцина не предназначена для лечения активных наружных генитальных поражений; рака шейки матки, вульвы или влагалища; цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), вульварной интраэпителиальной неоплазии (VIN) или вагинальной интраэпителиальной неоплазии (Vain). После вакцинации ГАРДАСИЛОМ в некоторых случаях наблюдались синкопальные состояния, иногда сопровождаемые обмороком. В связи с этим после введения ГАРДАСИЛА пациенты в течение около 15 минут должны находиться под тщательным наблюдением.

ГАРДАСИЛ – торговая марка компании «Мерк, Шарп и Доум Корп.», филиала компании «Мерк и Ко., Инк.»



Copyright © 2010 «Мерк, Шарп и Доум Корп.»,
филиал компании «Мерк и Ко., Инк.»
Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США Все права защищены.

К числу связанных с вакцинацией нежелательных явлений, которые имели место у реципиентов ГАРДАСИЛА с частотой не менее 1,0% и чаще, чем при использовании плацебо, относятся боль в месте введения, отечность, эритема, головная боль, зуд, образование кровоподтека, боль в конечности, лихорадка, тошнота и головокружение.

ГАРДАСИЛ следует вводить в форме 3 отдельных внутримышечных инъекций. Пациентам рекомендуют придерживаться следующей схемы вакцинации: 0, 2 и 6 месяцев.

**Перед применением ГАРДАСИЛА ознакомьтесь,
пожалуйста, с полной инструкцией по применению.**

**Сегодня у вас есть возможность
защитить еще больше пациентов**



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

2-12 GRD-2009-MVD-1321802-EP

реклама

Сортировка и неотложные состояния*

1.4 МЕТОДИКА ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С НЕОТЛОЖНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

Приводимый далее текст дает представление о подходах к последующей диагностике, а также дифференциальной диагностике состояний, по поводу которых было проведено экстренное лечение. После стабилизации состояния ребенка и оказания экстренной помощи, определите причину проблемы для проведения специфического лечения. Приведенные ниже перечни и табл. 1 и 2 дают определенный ориентир для проведения дифференциального диагноза; более детальные сведения изложены в соответствующих главах.

1.4.1 РЕБЕНОК, ПОСТУПИВШИЙ С НАРУШЕНИЕМ ПРОХОДИМОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ИЛИ С ДРУГИМ ТЯЖЕЛЫМ РАССТРОЙСТВОМ ФУНКЦИИ ДЫХАНИЯ

Анамнез

- Начало проявления симптомов: медленно развивались или возникли внезапно.
- Аналогичные эпизоды в прошлом.
- Инфекция верхних дыхательных путей.
- Кашель
 - продолжительность, в днях.
- Прошлые эпизоды попадания инородных тел в дыхательные пути.
- Расстройства наблюдаются с рождения или носят приобретенный характер.
- Иммунизация.
- АКДС, корь.
- ВИЧ-инфицированность.
- Семейный анамнез по астме.

Физикальное обследование

- Кашель:
 - характер кашля.
- Цианоз.
- Расстройство дыхания.
- Кряхтящее дыхание.
- Стридор, свистящие хрипы на вдохе.
- Раздувание ноздрей.
- Раздувание шеи.
- Крепитация, влажные хрипы.
- Экспираторные свистящие хрипы (астматическое дыхание):
 - генерализованные;
 - локализованные.
- Ослабленное дыхание при аускультации:
 - генерализованное;
 - локализованное.

1.4.2 РЕБЕНОК, ПОСТУПИВШИЙ В СОСТОЯНИИ ШОКА

Анамнез

- Острое или внезапное развитие.
- Травма.
- Кровотечение.
- В анамнезе врожденный или ревматический порок сердца.
- В анамнезе диарея.
- Любое лихорадочное заболевание.
- Наличие в данной местности вспышки лихорадки денге.
- Наличие в данной местности вспышки менингококковой инфекции.
- Повышенная температура тела.
- Может самостоятельно есть.

Таблица 1. Дифференциальный диагноз у ребенка, поступившего по поводу нарушения проходимости дыхательных путей или других тяжелых нарушений функции дыхания

Диагноз	Симптомы
Пневмония	— Кашель в сочетании с учащенным дыханием и лихорадкой — Развитие в течение нескольких дней, с постепенным ухудшением состояния — Крепитация при аускультации легких
(Бронхиальная) астма	— В анамнезе рецидивы бронхоспазма — Удлинение выдоха — Астматическое или ослабленное дыхание — Положительный эффект бронхолитиков
Аспирация инородного тела	— Острое развитие обструкции дыхательных путей — Внезапное развитие стридора или тяжелой дыхательной недостаточности — Локализованное ослабление дыхания или свистящие хрипы
Заглоточный абсцесс	— Развитие в течение нескольких дней, с постепенным ухудшением состояния — Невозможность глотать — Высокая лихорадка
Ложный круп (псевдокруп)	— Лающий кашель — Осиплый голос — Развивается на фоне инфекции верхних дыхательных путей
Дифтерия (истинный круп)	— Отек шеи/бычья шея вследствие увеличения лимфатических узлов — Гиперемия зева — Глоточный налет (пленки) сероватого цвета — Вакцинация АКДС не проводилась

* Продолжение. Начало см. в журнале Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 102–111.

Таблица 2. Дифференциальный диагноз у ребенка, поступившего по поводу шока

Диагноз	Симптомы
Геморрагический шок	– Анамнез травмы – Наружное кровотечение
Шоковый синдром денге	– Наличие в регионе вспышки денге или сезонное повышение заболеваемости денге – Развитие лихорадочного состояния в течение предшествовавших дней – Пурпура
Кардиогенный шок	– Патология сердца в анамнезе – Вздутие шейных вен, увеличение печени
Септический шок	– Анамнез лихорадочного заболевания – Крайне тяжелое состояние больного – Наличие в регионе вспышки менингококковой инфекции
Шок вследствие тяжелой дегидратации	– Анамнез профузной диареи – Наличие в регионе вспышки холеры

Физикальное обследование

- Сознание.
- Наружное кровотечение.
- Шейные вены.
- Размер печени.
- Петехии.
- Пурпура.

1.4.3 РЕБЕНОК, ПОСТУПИВШИЙ В ЗАТОРМОЖЕННОМ ИЛИ БЕССОЗНАТЕЛЬНОМ СОСТОЯНИИ ИЛИ С СУДОРОГАМИ

Анамнез

Выясните, есть ли в анамнезе:

- лихорадка;
- травма головы;
- передозировка препаратов или другой вид отравления;
- судороги. Как долго они продолжаются? Возникали ли ранее судороги при лихорадке? Эпилепсия?

Если возраст ребенка менее 1 нед, следует рассмотреть возможность:

- асфиксии в родах;
- родовой травмы.

Физикальное обследование

Общий осмотр:

- желтуха;
- выраженная бледность ладоней;
- периферические отеки;
- уровень сознания;
- петехиальная сыпь.

Голова/шея:

- ригидность затылочных мышц;
- признаки травмы;
- размер зрачков и их реакция на свет;
- напряженность или взбухание родничков;
- ненормальное положение тела.

Дополнительные исследования

Если есть подозрение на менингит, и у ребенка нет признаков повышенного внутричерепного давления (неодинаковые зрачки, ригидная поза, паралич конечностей или мышц туловища, неравномерное дыхание), проведите люмбальную пункцию.

Если территория неблагополучна по малярии, приготовьте мазок крови.

Если ребенок без сознания, проверьте уровень глюкозы в крови. Проверьте артериальное давление (если имеется подходящая педиатрическая манжета) и выполните микроскопию мочи, если возможно.

Важно определить продолжительность времени, в течение которого ребенок был без сознания, и балл по шкале AVPU. Оценку уровня сознания по этой шкале следует проводить регулярно. У младенцев в возрасте менее 1 нед отметьте время между рождением и потерей сознания.

Другие причины заторможенности, бессознательного состояния или судорог (помимо описанных в табл. 3 и 4) в некоторых регионах мира включают японский энцефалит, геморрагическую лихорадку денге, брюшной тиф и возвратный тиф.

1.5 НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ВИДЫ ОТРАВЛЕНИЙ

Подозрение на отравление должно возникать при любом необъяснимом заболевании прежде здорового ребенка. Обратитесь к стандартному руководству по педиатрии в отношении ведения случаев отравления конкретными типами ядовитых веществ и/или проконсультируйтесь с местными специалистами по оказанию помощи при отравлениях, например в токсикологическом центре. Ниже приведены принципы оказания помощи лишь при некоторых из наиболее распространенных видов отравлений. **Помните, что источником отравления могут быть средства традиционной (народной) медицины.**

Диагноз

Ставится на основе данных анамнеза, полученных от самого ребенка или родителей, клинического обследования и, при необходимости, результатов дополнительных исследований.

- Выясните все детали относительно ядовитого вещества, какое количество яда попало в организм и когда это произошло.

Для точного определения природы яда бывает полезно осмотреть емкость, в которой он находился. Проверьте, не могли ли отравиться и другие дети. Симптомы отравления зависят от характера яда и могут быть самыми различными.

Таблица 3. Дифференциальный диагноз у ребенка, поступившего в состоянии заторможенности, без сознания или с судорогами

Диагноз	Симптомы
Менингит ^{a, b}	– Повышенная раздражимость – Ригидность затылочных мышц или выбухание родничка – Петехиальная сыпь (только при менингококковом менингите)
Церебральная малярия (только у детей с риском, часто сезонным, передачи <i>Plasmodium falciparum</i>)	– Положительный мазок крови на паразитов малярии – Желтуха – Анемия – Судороги – Гипогликемия
Фебрильные судороги (вряд ли являются причиной отсутствия сознания)	– Предшествующие периоды непродолжительных судорог во время лихорадочного состояния – Связаны с лихорадкой – Возраст от 6 мес до 5 лет – Мазок крови нормальный
Гипогликемия (всегда ищите причину, например тяжелая малярия, и устраняйте для профилактики рецидивов)	– Уровень глюкозы в крови низкий ^c ; реагирует на лечение препаратами глюкозы
Травма головы	– Объективные признаки или анамнестические указания на повреждение головы
Отравление	– Анамнестические указания на попадание в организм ядовитых веществ или передозировку лекарств
Шок (может вызвать заторможенность или потерю сознания, но вряд ли вызовет судороги)	– Нарушения микроциркуляции – Частый слабый пульс
Острый гломерулонефрит с энцефалопатией	– Повышенное артериальное давление – Периферические отеки, в частности в области лица – Кровь в моче – Олигурия или анурия
Диабетический кетоацидоз	– Повышенное содержание сахара в крови – Полидипсия и полиурия в анамнезе – Ацидозное (глубокое, трудное) дыхание

Примечание.

^a — при дифференциальном диагнозе менингита следует учитывать возможность энцефалита, абсцесса головного мозга или туберкулезного менингита. Если данная патология встречается в вашей местности, обратитесь к стандартным руководствам по педиатрии для определения дальнейших действий. ^b — люмбальная пункция противопоказана при наличии признаков повышенного внутричерепного давления. Результаты пункции считаются положительными, если цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) выглядит мутной (опалесцирующей) при непосредственном осмотре. При цитологическом исследовании ЦСЖ в таких случаях обнаруживается повышенное количество лейкоцитов (> 100 полиморфно-ядерных лейкоцитов в 1 мкл). Если есть условия, следует произвести подсчет лейкоцитов. В противном случае достаточно лишь выявить визуальную замутненность ЦСЖ. При наличии соответствующих условий диагноз подтверждается обнаружением низкого содержания глюкозы в ЦСЖ (< 1,5 ммоль/л), высокого содержания белка (> 0,4 г/л), микроорганизмов при окраске по Граму или роста культур при посеве. ^c — уровень глюкозы в крови считается низким при < 2,5 ммоль/л (< 45 мг/дл), или < 3,0 ммоль/л (< 54 мг/дл) у сильно истощенных детей.

Таблица 4. Дифференциальный диагноз у младенца раннего возраста (в возрасте до 2 мес), поступившего в состоянии заторможенности, без сознания или с судорогами

Диагноз	Симптомы
Асфиксия в родах Гипоксическая ишемическая энцефалопатия	– Начало в первые 3 дня жизни – В анамнезе трудные роды
Внутричерепное кровоизлияние	– Начало в первые 3 дня жизни у маловесного или недоношенного новорожденного
Гемолитическая болезнь новорожденного, билирубиновая энцефалопатия	– Начало в первые 3 дня жизни – Желтуха – Бледность – Тяжелая бактериальная инфекция
Столбняк новорожденного	– Начало в возрасте 3–14 дней – Повышенная раздражимость – Затрудненность кормления грудью – Тризм – Мышечные спазмы – Судороги
Менингит	– Заторможенность – Приступы апноэ – Судороги – Громкий, пронзительный плач – Напряжение/выбухание родничка
Сепсис	– Лихорадка или гипотермия – Шок – Тяжелое состояние без явных причин

- Посмотрите, нет ли признаков ожога во рту или вокруг него, а также стридора (ожог гортани), что наблюдается при воздействии едких веществ.
 - Госпитализация показана во всех случаях отравления препаратами железа, пестицидами, парацетамолом или аспирином, наркотическими анальгетиками, антидепрессантами; в случаях преднамеренного самоотравления ребенка, а также при подозрении на умышленное отравление пострадавшего другим ребенком или взрослым.
 - Детей, отравившихся едкими веществами или нефтепродуктами, следует отпускать домой не ранее чем через 6 ч наблюдения. Едкие вещества могут вызывать не сразу заметные ожоги пищевода, а вдыхание нефтепродуктов может стать причиной развития через несколько часов отека легких.

1.5.1 ПРИНЦИПЫ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПРИ ПОПАДАНИИ ЯДОВИТЫХ ВЕЩЕСТВ В ЖЕЛУДОК

Удаление ядовитого вещества из желудка наиболее эффективно в течение 1 ч после отравления, и по истечении этого срока польза от данной процедуры обычно небольшая, за исключением случаев, когда одним из эффектов токсического вещества является замедление желудочной эвакуации, или когда пострадавший находится в глубокой коме. Принимая решение о том, предпринимать подобные попытки или нет, необходимо учитывать каждый случай отдельно и взвешивать возможные преимущества по сравнению с возможным риском. Удаление яда из желудка не гарантирует его полного выведения, поэтому ребенок может по-прежнему оставаться в опасности.

Противопоказания к удалению яда из желудка включают:

- незащищенные дыхательные пути (отсутствие интубации) у ребенка, находящегося без сознания;
- попадание в желудок едких веществ или нефтепродуктов, если нет риска тяжелой интоксикации.
- Обследуйте ребенка на наличие неотложных признаков и проверьте на наличие гипогликемии.
- Определите, чем было вызвано отравление, и выведите или адсорбируйте токсичное вещество как можно быстрее. Лечение тем более эффективно, чем раньше оно проводится, идеально в течение 1 ч после попадания яда в организм ребенка.
- Если ребенок проглотил керосин, бензин или другие нефтепродукты (имейте в виду, что большинство пестицидов находятся в растворителях на основе бензина)

или если рот и глотка ребенка обожжены (например, отбеливателем, средством для чистки сантехники или аккумуляторной кислотой), **не вызывайте рвоту у ребенка**, а давайте перорально воду.

- **Никогда** не используйте соль в качестве рвотного средства, это может привести к смертельному исходу.
- Если в желудок ребенка попали другие ядовитые вещества:
 - дайте активированный уголь (табл. 5), если он имеется, но **не вызывайте рвоту**; введите орально или через назогастральный зонд согласно таблице, приведенной ниже. Если применяется назогастральный зонд, тщательно проверьте, что он достиг желудка.
- Если активированного угля нет, вызовите рвоту раздражением задней стенки глотки шпателем или ручкой ложки, *но только в том случае, если ребенок в сознании*; если это не действует, дайте рвотное средство, например детский препарат ипекакуаны (ребенку от 6 мес до 2 лет — 10 мл, старше 2 лет — 15 мл); если это также не оказывает эффекта, повторите раздражение глотки. Примечание: ипекакуана может вызвать многократную рвоту, сонливость и заторможенность, что затрудняет диагностику отравления.

Промывание желудка

Проводите эту процедуру только в условиях лечебного учреждения, если персонал имеет соответствующий опыт, если с момента попадания яда в желудок прошло не более нескольких часов и если имеется угроза жизни ребенка, а также если речь не идет о едких веществах или нефтепродуктах. Проверьте наличие электроотсоса на тот случай, если у ребенка возникнет рвота. Положите ребенка на левый бок, и наклоните его голову вниз. Определите необходимую длину введения зонда. Введите зонд калибра 24–28 по шкале Шарьера через ротовую полость в желудок (назогастральный зонд с меньшим калибром использовать не рекомендуется, поскольку через него могут не пройти твердые частицы, например таблетки). Убедитесь в том, что трубка находится в желудке. Проведите промывание теплым нормальным (0,9%) солевым раствором из расчета 10 мл/кг массы тела. Объем выведенной жидкости после промывания должен соответствовать объему введенной жидкости. Промывание необходимо продолжать до тех пор, пока в выводимой жидкости не будет содержаться твердых частиц.

Следует иметь в виду, что для уменьшения риска аспирации, возможно, понадобится интубация трахеи.

- При показаниях дайте специфический антидот.
- Окажите общую помощь.

Таблица 5. Количество активированного угля на одну дозу

Дети в возрасте до 1 года	1 г/кг
Дети в возрасте от 1 до 12 мес	от 25 до 50 г
Подростки и взрослые	от 25 до 100 г

Примечание. Размешайте активированный уголь в 8–10 кратном количестве воды: например, 5 г угля в 40 мл воды.

По возможности, дайте весь объем сразу; если у ребенка проблемы с переносимостью активированного угля, его дозу можно разделить.

- Наблюдайте за ребенком в течение от 4 до 24 ч в зависимости от типа токсического вещества.
- Если ребенок без сознания — придайте ему безопасное «стабилизированное» положение.
- Рассмотрите возможность безопасного перевода ребенка в стационар следующего уровня для оказания специализированной помощи, если ребенок не приходит в сознание или уровень сознания ухудшается, если имеются ожоги рта и глотки, тяжелая дыхательная недостаточность, если ребенок цианотичен или имеются признаки сердечной недостаточности.

1.5.2 ПРИНЦИПЫ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПРИ ПОПАДАНИИ ЯДОВИТЫХ ВЕЩЕСТВ НА КОЖУ ИЛИ В ГЛАЗА

Удаление токсических веществ с кожи

Полностью разденьте ребенка и тщательно промойте все участки контакта с токсическим веществом обильным количеством прохладной воды. При удалении маслянистых веществ используйте мыло. Во избежание вторичной контаминации медицинские работники, оказывающие помощь, должны пользоваться перчатками и фартуками. Одежду и личные вещи ребенка следует с соблюдением мер безопасности поместить в прозрачный герметичный полиэтиленовый пакет для дальнейшей детоксикации или уничтожения.

Удаление токсических веществ из глаза

Промывайте глаз в течение 10–15 мин чистой проточной водой или физиологическим раствором, принимая меры для того, чтобы смывная вода не попадала в другой глаз. Для облегчения процедуры можно использовать анестезирующие глазные капли. Выверните веки и также их тщательно промойте. В случае попадания кислоты или щелочи проводите промывание до тех пор, пока pH глаза не придет к устойчиво нейтральному значению (еще раз проверьте pH через 15–20 мин после прекращения ирригации). Если есть условия, глаз необходимо тщательно осмотреть с окрашиванием флуоресцином для выявления признаков повреждения роговицы.

При выявлении существенного поражения конъюнктивы или роговицы ребенок должен быть срочно обследован офтальмологом.

1.5.3 ПРИНЦИПЫ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПРИ ВДЫХАНИИ ЯДОВИТЫХ ВЕЩЕСТВ

- Вынесите ребенка из зоны воздействия токсического вещества.
- При необходимости дайте кислород.

Вдыхание раздражающих газов может привести к отеку и нарушению проходимости верхних дыхательных путей, бронхоспазму и последующему развитию пневмонита. Могут потребоваться интубация, бронхитические средства и вспомогательная вентиляция легких.

1.5.4 КОНКРЕТНЫЕ ТИПЫ ЯДОВИТЫХ ВЕЩЕСТВ Едкие химические соединения

Примеры: гидроксид натрия (едкий натр), гидроксид калия, кислоты, отбеливатели или дезинфицирующие средства

- **Не вызывайте рвоту и не применяйте активированный уголь** в случае заглатывания едких веществ, поскольку это может вызвать дальнейшее поражение стенок полости рта, глотки, дыхательных путей, пищевода и желудка.
- Как можно быстрее дайте пить молоко или воду, чтобы снизить концентрацию едкого вещества.
- После этого не давайте ничего ребенку есть или пить, и обеспечьте срочное проведение обследования для оценки степени повреждения пищевода.

Нефтепродукты

Примеры: керосин, скипидар, бензин

- **Не вызывайте рвоту и не применяйте активированный уголь.** Вдыхание может вызвать дыхательную недостаточность с гипоксемией вследствие отека легких и липоидной пневмонии. Попадание в желудок может вызвать развитие энцефалопатии.
- При дыхательной недостаточности показана кислородотерапия.

Фосфорорганические соединения и карбаматы

Примеры: фосфорорганические — малатион, паратион, ТЭПФ (тетразтилпирофосфат), мевинфос (фосдрин); карбаматы — метиокарб, карбарил

Эти вещества могут проникать в организм через кожу, попадать в желудок или дыхательные пути.

У ребенка могут развиваться рвота, диарея, нарушения зрения, общая слабость. Наблюдаются симптомы чрезмерного парасимпатического возбуждения: слюно- и слезотечение, потливость, замедление пульса, сужение зрачков, судороги, мышечная слабость и подергивания, затем паралич и непроизвольное мочеиспускание, отек легких, угнетение дыхания.

Показаны следующие лечебные мероприятия:

- При попадании токсического вещества на кожу или в глаза — обильное промывание.
- При попадании в желудок — дайте активированный уголь (в течение 1 ч после отравления).
- **Не вызывайте рвоты**, поскольку большинство пестицидов содержатся в бензосодержащих растворителях.
- В тяжелых случаях перорального отравления, когда нельзя давать активированный уголь, можно провести осторожное отсасывание желудочного содержимого через назогастральный зонд (дыхательные пути должны быть защищены от случайной аспирации).
- Если у ребенка есть признаки чрезмерного парасимпатического возбуждения, введите атропин в дозе 15–50 мкг/кг (0,015–0,05 мг/кг) в/м или путем в/в вливания в течение 15 мин. Основная цель — снизить бронхиальную секрецию, но при этом избежать токсического эффекта атропина. Следите за уровнем бронхиальной секреции путем аускультации грудной клетки, регулярно измеряйте частоту дыхания, сердцебиения и оценивайте состояние сознания по шкале AVPU. Повторяйте дозу атропина через каждые 15 мин до исчезновения признаков избыточной бронхиальной секреции и нормализации пульса и дыхания.

- При применении атропина проводите обследование на гипоксемию посредством пульсоксиметрии, если это возможно, поскольку в условиях гипоксии атропин может вызывать желудочковую аритмию. Дайте кислород, если насыщение крови кислородом составляет менее 90%.
- При мышечной слабости вводите пралидоксим (реактиватор ацетилхолинэстеразы) в дозе 25–50 мг/кг, растворенной в 15 мл воды, в/в, капельно в течение 30 мин. Введение этой дозы можно повторить 1 или 2 раза, либо перейти на капельное в/в вливание в дозе от 10 до 20 мг/кг/ч, по показаниям.

Парацетамол

- Если не прошло 1 ч после поступления препарата в желудочно-кишечный тракт, дайте активированный уголь, если он имеется, или вызовите рвоту, КРОМЕ СЛУЧАЕВ, когда показано оральное введение антидота.
- Решите, нужно ли ввести антидот для предупреждения поражения печени. Обычные показания: количество попавшего внутрь парацетамола — 150 мг/кг или более, или сохранение токсической концентрации парацетамола в крови через 4 ч, если имеется возможность лабораторного контроля. Антидот чаще всего требуется детям старшего возраста, которые намеренно потребляют парацетамол, или когда родители по ошибке дают ребенку чрезмерную дозу.
- Если не прошло 8 ч с момента попадания парацетамола в желудок, дайте орально метионин или введите в/в ацетилцистеин. Метионин можно использовать, если ребенок в сознании и у него нет рвоты (< 6 лет: 1 г через каждые 4 часа в 4 приема; 6 лет и старше: 2,5 г через каждые 4 часа в 4 приема).
- Если прошло более 8 ч после попадания парацетамола внутрь, или ребенок не может принимать лекарства перорально, введите ацетилцистеин в/в. Помните, что объемы жидкостей, приведенные в стандартных схемах, слишком велики для маленьких детей.

Детям массой до 20 кг вводите начальную дозу 150 мг/кг в 3 мл/кг 5% р-ра глюкозы в течение 15 мин, затем 50 мг/кг в 7 мл/кг 5% р-ра глюкозы в течение 4 часов, а затем 100 мг/кг в 14 мл/кг 5% р-ра глюкозы в/в капельно в течение 16 ч. Для более крупных детей объем глюкозы можно увеличить.

Аспирин и другие салицилаты

Данный вид отравления опасен для детей раннего возраста, поскольку у них может быстро развиваться ацидоз с последующим тяжелым токсическим поражением ЦНС. Правильное ведение пострадавшего от передозировки салицилатами представляет собой нелегкую задачу.

- Типичные признаки отравления салицилатами: ацидотическое дыхание (типа Куссмауля), рвота, субъективно — звон в ушах.
- Если есть, дайте активированный уголь. Имейте в виду, что таблетки салицилатов имеют тенденцию к формированию твердых масс в желудке, что ведет к задержке всасывания, поэтому есть смысл

дать несколько доз активированного угля. Если активированного угля нет, а принятая доза весьма токсична, проведите промывание желудка или вызовите рвоту по описанной выше методике.

- Введите в/в раствор гидрокарбоната натрия в дозе 1 ммоль/кг в течение 4 ч для купирования ацидоза и повышения уровня pH мочи до более 7,5 с тем, чтобы способствовать ускорению выведения салицилатов. Дополнительно дайте калий. Проверяйте pH мочи ежедневно.
- Вводите в/в жидкости в минимальных поддерживающих объемах, если у ребенка нет симптомов обезвоживания; в последнем случае проведите адекватную регидратацию.
- Через каждые 6 часов проверяйте содержание глюкозы в крови и проводите коррекцию в случае необходимости.
- Введите витамин К в дозе 10 мг в/м или в/в.

Соединения железа

- Проверьте наличие клинических симптомов отравления железом: тошнота, рвота, боль в животе и понос. Рвотные и каловые массы часто бывают серого или черного цвета. В тяжелых случаях могут возникнуть желудочно-кишечное кровотечение, артериальная гипотония, сонливость, судороги и метаболический ацидоз. Желудочно-кишечные симптомы обычно проявляются в первые 6 часов, и ребенок, у которого не проявляются симптомы за это время, возможно, не нуждается в лечении антидотами.
- Активированный уголь не связывает соли железа, поэтому, если потенциально токсичное количество железа попало в организм, следует подумать о необходимости промывания желудка.
- Примите решение, применять или нет антидоты. Поскольку этот вид лечения связан с побочными явлениями, его следует назначать только при наличии клинических проявлений отравления.
- Если вы решили провести антидотную терапию, введите дефероксамин (50 мг/кг, максимальная доза — 1 г) путем глубокой в/м инъекции, повторяя дозу каждые 12 часов; если состояние ребенка очень тяжелое, вводите препарат в/в капельно, 15 мг/кг/ч до максимальной дозы 80 мг/кг за 24 ч.

Оксид углерода (угарный газ)

- Давайте чистый кислород для ускорения выведения окиси углерода (имейте в виду, что кожные покровы ребенка могут выглядеть розовыми, но при этом все еще имеется гипоксемия) до тех пор, пока не исчезнут признаки гипоксии.
- Проводите пульсоксиметрию, но с учетом того, что прибор может давать завышенные показания. Если есть сомнения, ориентируйтесь на наличие или отсутствие клинических симптомов гипоксемии.

Профилактика отравлений

- Объясняйте родителям необходимость хранить лекарства и ядовитые вещества в соответствующих контейнерах, вне досягаемости для детей.

- Объясните родителям, как оказывать первую помощь, если вновь случится отравление:
 - не вызывать рвоту у ребенка, который отравился керосином, бензином или веществами, содержащими бензин, если у ребенка наблюдаются ожоги рта и глотки или у него нарушено сознание (заторможенность);
 - во всех других случаях — попытаться вызвать рвоту механическим раздражением задней стенки глотки;
 - как можно быстрее доставить ребенка в лечебное учреждение, захватив сведения о яде (емкость, в которой хранилось вещество, этикетки, образцы таблеток, ягоды и т. п.).

1.6 УКУСЫ ЗМЕЙ

Возможность змеиного укуса следует рассматривать при любой сильной боли или опухании конечности или при необъяснимом развитии тяжелого состояния с возникновением геморрагических проявлений или неврологических расстройств. Некоторые виды кобр выплевывают яд в глаза жертвы, что вызывает боль и воспаление.

Диагноз отравления змеиным ядом

- Общие признаки включают шок, рвоту и головную боль. Обследуйте место укуса: нет ли некроза, кровотечения или болезненного увеличения ближайших лимфатических узлов.
- Специфические симптомы зависят от яда и его воздействия. К ним относятся:
 - шок;
 - местный отек, который может постепенно распространяться вверх по конечности;
 - геморрагические проявления — кровотечение из десен, ран или микротравм; внутренние кровоизлияния, в частности внутричерепное;
 - признаки нейротоксикоза: затруднение или паралич дыхания, птоз, бульбарный паралич (трудности при глотании и речи), слабость мышц конечностей;
 - симптомы распада мышечной ткани: мышечные боли, черное окрашивание мочи.
- Проверьте уровень гемоглобина (если есть возможность, определите показатели свертываемости крови).

Лечение

Первая помощь

- Наложите шину на конечность для уменьшения ее подвижности и скорости всасывания яда. Если подозревается укус змеи, яд которой обладает нейротоксическим действием, наложите тугую повязку на травмированную конечность от пальцев до проксимальной к месту укуса области.
- Промойте ранку.
- Если есть какие-либо из приведенных выше клинических признаков, как можно быстрее доставьте пострадавшего в больницу, в которой есть противоядия. Убитую змею (при наличии) также отправьте вместе с ребенком в больницу.
- Рассекать ранку или накладывать жгут не следует.

Помощь в условиях стационара

Противошоковые мероприятия и восстановление дыхания

- При развитии шока проводите соответствующие вмешательства.
- Паралич дыхательной мускулатуры может продолжаться в течение ряда дней. Это обуславливает необходимость интубации и аппаратной вентиляции легких либо ручной вспомогательной вентиляции с помощью маски (или эндотрахеальной трубки) и дыхательного мешка, осуществляемой персоналом и/или родственниками посменно до тех пор, пока не восстановится самостоятельное дыхание. Важно уделить внимание тщательному закреплению эндотрахеальной трубки. Альтернативой может быть проведение элективной трахеостомии.

Противоядия

- Если есть признаки системных расстройств или тяжелые местные нарушения (отек, захватывающий более половины конечности или выраженные некротические изменения), следует при возможности дать пострадавшему противоядие.
 - Приготовьте адреналин для в/м введения и хлорфенирамин для в/в введения в случае развития аллергической реакции.
 - Дайте моновалентное противоядие, если вид змеи известен. Если нет, используйте поливалентное противоядие. Следуйте рекомендациям по приготовлению препарата противоядия для введения. Доза для детей такая же, как и для взрослых.
 - Разведите противоядие в 2–3 раза 0,9% солевым раствором и вводите в/в в течение 1 ч. Сначала вводите противоядие медленно и наблюдайте внимательно на случай возникновения анафилаксии или других серьезных побочных реакций.
 - Если появляются зуд/уртикарная сыпь, беспокойство, лихорадка, кашель или затрудненное дыхание, прекратите введение противоядия и введите подкожно адреналин в дозе 0,01 мл/кг 1:1000 р-ра или 0,1 мл/кг 1:10 000 р-ра, а также хлорфенирамин п/к, в/м или в/в в дозе 250 мкг/кг. Когда состояние ребенка стабилизируется, возобновите медленное введение противоядия.
 - Если через 1–2 ч у ребенка продолжают проявляться геморрагические проявления или усугубляются нейротоксические либо сердечно-сосудистые симптомы, следует ввести дополнительную дозу противоядия. То же самое необходимо предпринять через 6 ч при сохраняющихся признаках нарушения гемокоагуляции.
- При применении противоядий переливание крови, как правило, не требуется. Гемокоагуляция возвращается к норме только после того, как печень вырабатывает необходимые факторы свертываемости. Процесс нормализации неврологической симптоматики под влиянием противоядий может протекать по-разному и зависит от типа яда.
- Если нет реакции на вливание противоядия, его следует повторить.

- При неврологических расстройствах, вызванных укусами некоторых видов змей, эффективно применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (см. детали в стандартных руководствах по педиатрии).

Другие лечебные мероприятия

Консультация хирурга

Постарайтесь показать ребенка хирургу в случае сильного отека конечности, отсутствия пульса, наличия резкой болезненности или местного некроза.

Хирургическая помощь может включать:

- иссечение омертвевших тканей из раны;
- при необходимости, рассечение фасций для снижения внутреннего сдавления мягких тканей конечности;
- при обширных некрозах — пересадка кожи;
- трахеостомию (или эндотрахеальную интубацию) при параличе мышц, участвующих в глотании.

Поддерживающий уход

- Давайте пить жидкости или вводите через назогастральный зонд в соответствии с дневной потребностью. Ведите точную регистрацию поступающей и выводимой из организма жидкости.
- Давайте соответствующие обезболивающие средства.
- Держите конечность в поднятом положении, если есть отечность.
- Сделайте противостолбнячную прививку.
- Лечение антибиотиками требуется только в случае некроза ткани в месте укуса.
- Избегайте внутримышечных инъекций.
- Тщательно наблюдайте за ребенком сразу после поступления в больницу, затем осматривайте ежедневно, по меньшей мере, в течение первых суток, поскольку в результате отравления состояние может ухудшаться очень быстро.

1.7 УЖАЛЕНИЕ СКОРПИОНА

После ужаления скорпионом может оставаться резкая болезненность в течение ряда дней. Системное воздействие яда намного более распространено у детей, чем у взрослых.

Диагноз отравления

Клиническая картина отравления может развиваться в течение нескольких минут, что обусловлено воздействием яда на вегетативную нервную систему. Она включает следующие нарушения:

- шок;
- повышение или снижение АД;
- учащенный и/или неравномерный пульс;
- тошнота, рвота, боли в животе;

- одышка (вследствие сердечной недостаточности) или острая дыхательная недостаточность;
- мышечные подергивания и спазмы.

Лечение

Первая помощь

- Как можно быстрее доставьте ребенка в больницу.

Помощь в условиях стационара

Противоядие

- Если есть симптомы тяжелого отравления, при возможности дайте специфическое противоядие (методика — см. выше применение противоядий при укусах змей).

Другие лечебные мероприятия

- При наличии признаков сердечной недостаточности, проводите соответствующее лечение.
- При развитии отека легких можно использовать празозин (см. стандартные руководства по педиатрии).

Поддерживающий уход

- Дайте парацетамол внутрь или морфин внутрь либо в/м в зависимости от тяжести состояния. При крайней выраженности симптоматики инфильтрируйте место ужаления 1% раствором лигнокаина (без адреналина).

1.8 УКУСЫ (УЖАЛЕНИЯ) ДРУГИХ ВИДОВ ЯДОВИТЫХ ЖИВОТНЫХ

Соблюдайте те же принципы оказания помощи, которые были описаны выше. Дайте противоядие, если имеется, при наличии тяжелых местных или любых общих расстройств.

- укусы ядовитых пауков могут быть болезненными, но редко приводят к системному отравлению. Для некоторых разновидностей, таких как каракурт (черная вдова, *Latrodectus lugubris*) и банановые пауки, существуют противоядия. Яд некоторых рыб может вызывать сильную боль, но системное отравление также возникает редко. Контакт с ядовитыми щупальцами медузы-коробочки (морской осы) иногда очень быстро создает угрозу для жизни. Используйте пропитанный столовым уксусом ватный тампон для денатурирования токсина в местах контакта с кожей. Прилипшие щупальца следует осторожно удалить. Растирание участков ужаления может вызвать дальнейшее выделение яда. В отношении этого вида токсина также имеется противоядие. Доза противоядия при нападении медуз и пауков должна определяться количеством поступившего в организм яда. В случае многочисленных укусов, наличия тяжелых нарушений и позднего обращения за помощью необходимы более высокие дозы противоядия.

М.Л. Лазарев

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

Роль медицинской сестры в реализации системы медико-психолого-педагогического сопровождения развития ребенка до и после рождения по методу «СОНАТАЛ»

Контактная информация:

Лазарев Михаил Львович, кандидат психологических наук, заведующий отделением пре- и перинатального здоровья детей НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 123154, Москва, Карамышевская набережная, д. 56, тел.: (903) 296-77-71, e-mail: mlazarev@mail.ru

Статья поступила: 03.09.2012 г., принята к печати: 02.11.2012 г.

122

В настоящее время на всех уровнях детского здравоохранения и образования проводится большая работа, направленная на развитие и оздоровление детей. Одной из существенных организационных проблем в решении данной задачи является обеспечение взаимосвязи между специалистами, детьми и родителями. Современная медицинская сестра может играть роль системного администратора по управлению процессами непрерывного мониторинга развития и оздоровления ребенка на всех этапах детского онтогенеза, начиная с пренатального возраста.

Ключевые слова: медицинская сестра, онтомониторинг, онтотест, метод «СОНАТАЛ».

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (6): 122–126)

Стратегическим направлением отечественного здравоохранения на современном этапе является создание единой глобальной профилактической среды (В.И. Скворцова, 2011), для организации которой требуется согласованная и активная работа всех социальных институтов и общества в целом. Лидирующая роль в этом процессе, безусловно, должна отводиться педиатрам: начиная уже с момента зачатия ребенка, они могли бы взять на себя ответственность не только за распознавание возможных врожденных аномалий у детей, но и за управление процессами детского раз-

вития на всех этапах онтогенеза. Такая работа, осуществляемая в тесном взаимодействии с педагогами, психологами, социальными работниками и родителями, в последние десятилетия все больше принимает формы специализированной службы медико-психолого-педагогического сопровождения развития ребенка.

С учетом современной европейской концепции педиатрии, в которой семья является центром оказания помощи (М. Петозелло-Мантовани, 2011), организационная модель такой службы может быть представлена в следующем виде:

M.L. Lazarev

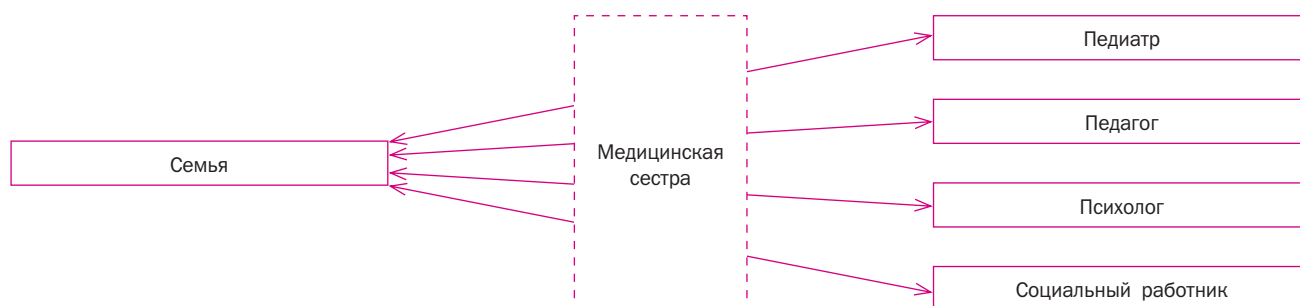
Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

The nurse's role in the realization of the «SONATAL» system — medical psychological pedagogic management of child development before and after birth

Much work aimed at the development and health improvement of children is now being done at all levels of children's healthcare and education. One of the essential organizational issues in solving this problem is the provision of interconnection between specialists, children and parents. A modern nurse may play a system administrator role managing processes of continuous monitoring of child's development and health improvement on all children's ontogenesis stages starting from prenatal age.

Key words: nurse, ontomonitoring, ontotest, «SONATAL» method.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (6): 122–126)



Столь важная и ответственная координационная роль медицинской сестры в данной модели обусловлена прежде всего тем, что для осуществления мониторинга за развитием ребенка семья должна постоянно контактировать с представителями службы медико-психолого-педагогического сопровождения. Представляется очевидным, что семья не может контактировать с десятками специалистов, и постоянный контакт должен осуществлять один человек, обладающий профессиональными навыками коммуникации.

Таким человеком, выполняющим роль своеобразного социального куратора («социальной мамы»), при наличии специализированного медсестринского штата вполне могла бы быть медицинская сестра.

Необходимо отметить, что в России уже давно отработывается единая медико-психолого-педагогическая система раннего выявления и коррекции отклонений в развитии детей. Начиная с аудиоскрининга новорожденного [1], осуществляются различные модели скринингового и углубленного дифференцированного обследования всех детей первого года жизни с целью выявления у них отклонений в развитии и оказания необходимой медико-психолого-педагогической и социальной помощи. При этом на первом году жизни углубленное медико-психолого-педагогическое обследование проводят не реже 2 раз в год, затем 1 раз в год и т.д.

С появлением нового направления профилактической педиатрии — педиатрии пренатального возраста, или пренатальной педиатрии [2] — возникает возможность и необходимость в организации постоянного мониторинга за развитием ребенка на всех этапах детского онтогенеза, начиная с пренатального возраста. Именно на базе такого мониторинга и должны разрабатываться программы гармонизации и коррекции развития ребенка.

Одной из моделей такого сопровождения развития ребенка является медико-психолого-педагогическая система СОНАТАЛ-педагогика, созданная на базе метода «СОНАТАЛ» (лат. *sonus* — звук, *natal* — рожденный, музыка рождения), который был разработан в 1983 г. [3]. В основу метода положен согласованный межфункциональный когнитивно-соматический тренинг «пренатального ребенка», названный когносомной онтосанацией.

Сразу после рождения паттерны пренатального поведения, сформированные методом «СОНАТАЛ», становятся основой единой системы постнатального адаптивного тренинга «Интонинг» [4], для реализации которого дети, прошедшие родовую школу, посещают школу

раннего развития. В дошкольном периоде детства в продолжение пренатального метода «СОНАТАЛ» и метода раннего развития «Интонинг» когносомная онтосанация, сопровождающая образовательную деятельность детей в детском саду и дома, осуществляется в рамках программы «Здравствуй!» [5]. В младшем школьном возрасте когносомная онтосанация продолжается в рамках программы «Цветок здоровья» [6]. Программы «Здравствуй!» и «Цветок здоровья» в 2003 году получили гриф Минобрнауки РФ «Допущено к использованию в образовательных учреждениях».

Таким образом, метод «СОНАТАЛ» и построенная на его основе СОНАТАЛ-педагогика предполагают непрерывную оптимизацию развития ребенка от зачатия до младшей школы. Организация такого сопровождения невозможна без мониторинга развития ребенка, который в рамках СОНАТАЛ-педагогики назван онтомониторингом, а серия тестов, обеспечивающих онтомониторинг, — онтотестом.

Именно здесь, в осуществлении такого мониторинга и рассматривается уникальная роль медицинской сестры, которая проводит тестирование детей при участии родителей и специалистов.

Одним из важнейших принципов организации тестирования развития ребенка в рамках онтомониторинга является принцип доступности, который предполагает активное участие как в проведении теста, так и в анализе его результатов сначала беременной женщины, а в дальнейшем, после родов, и самого ребенка по мере его взросления — в раннем, дошкольном и школьном периодах детства.

В пренатальном периоде жизни оценка сенсомоторной зрелости плода осуществляется с использованием шкалы «Мамалыш». Шкала дает возможность наблюдать не только за количеством движений плода в день (как это позволяет сделать шкала Пирсона), но и характером шевелений. Так, например, в результате исследования, проведенного в лаборатории формирования здоровья детей РНЦВМиК Росздрава (2003–2008), а далее в отделении пре- и перинатального здоровья детей НЦЗД РАМН (2009–2011), в котором принимало участие 115 беременных женщин в возрасте 18–35 лет (16–36 нед беременности), было установлено, что с 17-й по 36-ю нед гестации увеличивается количество движений плода (с 1 до 40 и более), их интенсивность (от 1 до 4–5 баллов), количество циркадианных циклов активности (от 1 до 3 и более), разнообразие движений (от 1 до 10 и более); увеличивается число причин, вызывающих разные виды движений (от 1 до 10 и более).

Была получена корреляция между показателями шкалы «Мамалыш» и морфофункциональной зрелостью новорожденного.

Описанные выше параметры (количество, разнообразие и интенсивность движений, циркадианные двигательные циклы), а также избирательные ответные реакции ребенка на предъявленные стимулы и двигательное оживление в ответ на узнаваемые музыкальные фрагменты или другие стимулы позволяют к концу беременности оценить уровень сенсомоторной зрелости ребенка (табл.).

После рождения ребенка онтогест включает ряд шкал, позволяющих оценивать интегральный когнитивно-соматический (когносомный) статус ребенка на всех периодах детства.

Так, для анализа развития новорожденного разработан *шкала «Здоровячок-1»*, позволяющая оценивать такие параметры, как удерживание головы, неосознанная улыбка на первой неделе, уверенное внимание к звукам, соматическая зрелость (доношенность), громкость первородного крика и первые вокально-голосовые реакции, зрелость иммунитета (диагноз к окончанию первого месяца жизни).

Шкала «Здоровячок-6» оценивает развитие ребенка к 6 мес, включает такие параметры, как росто-весовой индекс, комплекс оживления, поворот со спины на живот, сидение с поддержкой и без, взятие предложенной игрушки, гуление, лепет.

Шкала «Здоровячок-12» оценивает развитие ребенка к 12 мес: росто-весовой индекс, а также способность ребенка к самостоятельному сидению, ползанию, стоянию, ходьбе, выполнению простых поручений, знанию названных предметов, слоговой и словесной речи.

Шкала «Здоровячок-36» позволяет ежемесячно оценить основные функциональные профили личности ребенка к 3 годам: двигательный, эмоциональный, когнитивный, антропометрический, дыхательный, иммунный, вокально-речевой.

В период с 3 до 10 лет онтомониторинг по оценке данных профилей развития ребенка проводится с использованием *шкалы «Здравик»* [7]. Шкала включает такие показатели, как двигательная выносливость, вокально-вербальная память, звукодыхательный тест, уровень заболеваемости (здоровьеустойчивость), самооценка здоровья, росто-весовой индекс и интонационный тест.

Исследования, проведенные нами в рамках работы городской экспериментальной площадки «Гармонизация развития ребенка в образовательной деятельности» Департамента образования г. Москвы в 2007–2011 гг., показали, что в процессе прохождения детьми (и девочками и мальчиками) образовательного маршрута «детский сад — школа» в период с 3 до 10 лет у них сначала нарастают, а затем снижаются показатели памяти. При этом к 10–11 годам незначительно снижается и двигательная выносливость, которая возрастает в дошкольном периоде детства. Вектор развития остальных функциональных показателей также неустойчив и не имеет постоянной положительной динамики, как это должно было происходить в связи с ростом и взрослением ребенка. Отмечается также незначительный рост заболеваемости у детей при переходе из детского сада в школу [8].

Для регулярного заполнения всех описанных выше шкал онтогеста разработан *Календарь проведения онтомониторинга*, предполагающий ежедневные, еженедельные, ежемесячные и ежегодные тестовые задания.

Представляется очевидным, что для работы с описанными выше шкалами онтогеста современная медицинская сестра как системный администратор должна обладать высоким уровнем квалификации не только в области медицины, педагогики и психологии, но, что не менее важно, — в области современных информационных технологий.

Кроме того, должен быть разработан алгоритм взаимодействия медицинской сестры с педиатром, педагогом, психологом, социальным работником и родителями ребенка, а также подготовлена соответствующая документальная база для осуществления данной деятельности.

Впервые алгоритм взаимодействия медицинской сестры со специалистами и семьей при наличии хорошо подготовленной нормативной и методической базы был осуществлен в Набережных Челнах (приказ Управления здравоохранения от января 1995 г. № 21 по организации первых кабинетов пренатального воспитания по методу пренатального развития «СОНАТАЛ» в лечебно-профилактических учреждениях, приказ Управления здравоохранения города Набережные Челны 1997 г. о выделении индивидуального штатного расписания для кабинетов пренатального воспитания ЛПУ городу; городская программа «Пренатальная педиатрия» и т.д.).

Таблица. Шкала сенсомоторной зрелости плода «Мамалыш»

ФИО беременной женщины _____	Неделя беременности _____
Признак	Баллы 0 — низкий уровень, 1 — средний уровень, 2 — высокий уровень
1. Коммуникация (ответная двигательная реакция на внешнее воздействие)	0–1–2
2. Пренатальная память (пренатальный комплекс оживления)	0–1–2
3. Избирательная активность (разная реакция на различные стимулы)	0–1–2
4. Двигательная зрелость (количество, интенсивность, разнообразие)	0–1–2
5. Биоритмическая зрелость	0–1–2
Общая оценка сенсомоторной зрелости «мамалыша» (сумма баллов)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Наиболее важным в рамках данной темы документом, регламентирующим работу медицинской сестры в г. Набережные Челны, были «Методические рекомендации по пренатальной педиатрии для участковых сестер» [2]. В данных рекомендациях, в частности, были описаны действия медицинской сестры по дороговому патронажу, которые помимо традиционных бесед о питании и подготовке к родам предполагали проведение занятий по пренатальному воспитанию, с заполнением дневника наблюдений за развитием ребенка до рождения.

В последние годы активизировалась работа по организации кабинетов пренатального воспитания в практическом здравоохранении и в Москве (детская городская поликлиника № 109 СЗАО, женская консультация № 15 и др.). Полученный опыт позволил нам разработать алгоритм деятельности пренатальной школы при детской поликлинике с активным участием медицинской сестры.

АЛГОРИТМ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУППЫ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ В СОНАТАЛ-ШКОЛЕ ПРИ ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКЕ

1. Подготовка старшей (главной) медицинской сестрой женской консультации списка беременных женщин, достигших срока беременности 28 недель.
2. Доставка данного списка курьером из районной женской консультации в детскую поликлинику (возможна доставка через интернет).
3. Распределение старшей (главной) сестрой детской поликлиники беременных женщин по педиатрическим участкам в соответствии с адресом проживания.
4. Письменное (письмо по почте, интернету и т.д.) или устное информирование беременной женщины о работе дороговой школы с приглашением посетить ознакомительное занятие в рамках дорогового патронажа [9].
5. Получение информированного согласия от беременных женщин на проведение оздоровительных занятий.
6. Проведение ознакомительного занятия и формирование групп с учетом срока беременности, выдачей беременным женщинам Дневника наблюдений*.
7. Организация курса занятий (не менее 10) с заполнением необходимой медицинской документации и ведением дневников медико-психолого-педагогического наблюдения.

Для медицинской сестры дошкольного учреждения и начальной школы в рамках СОНАТАЛ-педагогика также была разработана организационная модель взаимодействия со специалистами и семьей:

1. Получение информированного согласия родителей на проведение тестирования и оздоровительных занятий с детьми.
2. Подготовка рабочих тетрадей для проведения ежесемейного мониторинга развития детей.

3. Организация мониторинга в стенах образовательного учреждения.
4. Занесение данных мониторинга в компьютерную базу (программа Excel).

5. Предоставление родителям и детям результатов тестирования, обработанных специалистами.

Примечание. Одной из форм социализации мониторинга является проведение семейной Здравиады — детских игр здоровья — два раза в год.

С учетом вышесказанного, основные функции медсестры как куратора мониторинга развития ребенка и системного администратора процесса медико-психолого-педагогического сопровождения развития ребенка могут быть представлены в обобщенном виде:

1. Предоставление родителям информационного пакета по мониторингу (в печатном и электронном виде).
2. Подготовка для родителей и заполнение с ними информированного согласия на проведение тестирования.
3. Регулярное проведение тестирования согласно Календарю мониторинга на всем маршруте развития ребенка от зачатия до школы.
4. Обработка данных тестирования и перенос их на электронный носитель.
5. Предоставление педиатрам, педагогам и психологам данных тестирования в электронном виде.
6. Доведение до родителей результатов тестирования, обработанных специалистами.
7. Обучение родителей технологии проведения тестирования в домашних условиях.

Примечание. При наличии компьютерных версий онтотеста с электронной обработкой данных результаты тестирования могут быть представлены в виде соответствующих графиков.

Новая функциональная роль медицинской сестры может и должна быть обеспечена системой специальной подготовки, включающей такие программы и курсы, как «Компьютерное сопровождение мониторинга развития ребенка», «Работа с родителями по освоению программ онтомониторинга развития ребенка», «Взаимодействие с врачами, психологами, педагогами и социальными работниками по программам онтомониторинга», «Программы онтомониторинга», «Администрирование информационными потоками в рамках организации онтомониторинга развития ребенка». При этом качественная организация сестринского дела немыслима без четкой системы обучения и повышения квалификации медицинских сестер [10, 11], без систематического и регулярного пополнения имеющегося багажа знаний новой информацией.

Именно на это направлен проект по развитию сестринского звена, инициированный ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, который предполагает получение медицинскими сестрами знаний в дополнительных областях деятельности, сопутствующих профессиональной

* Каждой беременной женщине, пришедшей на занятие в школу пренатальной профилактики, выдается Дневник наблюдений в бумажном и электронном виде. Беременная женщина начинает записывать данные с момента первого шевеления своего ребенка. Если женщина посещает дороговую школу еженедельно, то на каждом занятии она предъявляет медицинской сестре заполненные за неделю данные. Если не посещает, она отправляет данные наблюдений в дороговую школу по интернету. Медицинская сестра представляет данные руководителю дороговой школы.

(навыки работы на компьютере, работа с информацией); приобретение навыков коммуникации и взаимодействия с пациентами в рамках рабочих процессов; развитие в рамках профессии и получение дополнительных навыков работы в специальных областях медицины.

Завершая разговор о роли медицинской сестры в системе медико-психолого-педагогического сопровождения развития ребенка, нельзя не сказать о том, что данная работа предполагает взаимодействие всех социальных институтов детства, включая женскую консультацию, роддом, кабинет здорового ребенка, дошкольно-школьное отделение детской поликлиники, а также отделение мониторинга детского центра здоровья и медицинский центр детского оздоровительного лагеря. Отсюда следует, что в рамках службы медико-психолого-педагогического сопровождения развития ребенка предполагается создание специальной инфраструктуры, обеспечивающей коммуникацию между медицинскими сестрами всех вышеперечисленных медицинских и образовательных учреждений, а также специалистами и родителями.

ВЫВОДЫ

1. Отомониторинг развития ребенка в рамках метода «СОНАТАЛ» с применением описанных выше шкал позволяет не только наблюдать за развитием детей и регулярно выявлять двигательный тип

каждого ребенка, функциональный профиль его личности, динамику развития произвольных навыков, оценивать эффективность проводимых мероприятий, но и делать определенные прогнозы, внося в программы развития соответствующие коррективы.

2. При осуществлении всех тестовых заданий отомониторинга в работе медицинских сестер женской консультации, роддома, детской поликлиники и реабилитационного центра, детского сада и школы должен быть отлажен точный алгоритм взаимодействия между родителями, детьми и специалистами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом накопленного нами опыта в рамках осуществления оздоровительных программы СОНАТАЛ-педагогики есть основания полагать, что медицинская сестра из вспомогательного специалиста может превратиться в системного администратора по управлению процессами непрерывного мониторинга развития ребенка от 0 до 10 лет.

При создании своеобразной информационной базы данных и соответствующей инфраструктуры по взаимодействию медицинских сестер всех звеньев детского здравоохранения и детского образования может быть создана специализированная служба мониторинга развития ребенка на всех этапах детского онтогенеза, начиная с пренатального возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Письмо Минздравсоцразвития РФ от 01.04.2008 № 2383-РХ «О проведении универсального аудиологического скрининга детей первого года жизни». 2008.
2. Кошаева Т.В., Зотова Л.Н., Хенвен В.Б. Методические рекомендации по пренатальной педиатрии для участковых медицинских сестер. *Набережные Челны*. 2004. С. 3.
3. Лазарев М.Л. Метод оптимизации психофизиологического развития плода посредством активного музыкального воздействия. Методические рекомендации Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ № 13-03/10-279 от 30.09.96. 1996. 25 с.
4. Лазарев М.Л. Методические рекомендации «Когнитивно-соматическая гимнастика для детей раннего и грудного возраста» (Протокол № 4 Ученого совета НЦЗД РАМН. 25.04.2012). Москва. 2012. 25 с.
5. Лазарев М.Л. УМК «Здравствуй!». Программа формирования здоровья дошкольников. М.: Мнемозина. 2000–2008. 944 с.
6. Лазарев М.Л. УМК «Цветок здоровья». Программа формирования здоровья в младшей школе. М.: Мнемозина. 2000–2008. 440 с.
7. Лазарев М.Л. Экспресс-тестирование развития ребенка дошкольного и младшего школьного возраста (тест «Здравик»). Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2011/395 от 13.12.2011.
8. Лазарев М.Л. Система медицинского, психологического и педагогического сопровождения развития ребенка до и после рождения. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (2): 120–124.
9. Паспорт врачебного участка (педиатрического). Учетная форма № 030/у-пед. Табл. 8. Дородовый патронаж беременных. Приложение № 1 к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 9 февраля 2007 г.
10. Волков С.Р., Волкова М.М. О роли сестринского персонала в профилактической медицине. *Медицинская сестра*. 2003; 2: 36.
11. Тиньков А.Н. Специалисты с высшим сестринским образованием — менеджеры сестринского дела. Доклады участников II Всероссийского съезда средних медицинских работников на пленарных и секционных заседаниях. М.: ГОУ ВУНМЦ. 2004. С. 254–260.

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Москва, Российская Федерация

Защита от шести инфекций одной инъекцией

В России зарегистрирована первая АаКДС-вакцина для одновременной профилактики шести инфекций*,**

В последние годы государственная политика России в сфере здравоохранения приобретает все более выраженную профилактическую направленность. Так, направление вакцинопрофилактики было включено в приоритетный национальный проект «Здоровье» с момента его формирования в 2006 г. Решение о расширении Национального календаря профилактических прививок прозвучало и в ходе II Международного форума «Пути снижения детской смертности от инфекционных и паразитарных заболеваний: российский опыт» (4–6 декабря 2012 года, Санкт-Петербург) [1].

Расширение календаря за счет добавления профилактики новых инфекций, безусловно, может повысить защищенность детей, точнее, тех из них, чьи родители, набравшись терпения, сделают все необходимое: на современном этапе для защиты от 11 инфекций [2, 3] в течение первых 2 лет жизни необходимо провести 15–17 прививок. На очереди внедрение прививок от пневмококковой, папилломавирусной инфекции, ветряной оспы и гепатита А, менингококковой и ротавирусной инфекций. Эти прививки уже давно и с успехом введены в календари иммунизации развитых стран [4], международные организации (ВОЗ, GAVI и др.) обеспечивают вакцинами развивающиеся страны. Каким образом обеспечить защиту российских детей на современном уровне и избежать при этом роста количества инъекций? В мире для этого широко применяются комбинированные вакцины, позволяющие «одним уколом» защитить детей от нескольких инфекций. Например, использование комбинированной гексавакцины позволяет педиатру проводить профилактику 6 инфекционных заболеваний, которые тяжело протекают и могут вызывать серьезные осложнения у детей первых лет жизни.

Введение комбинированных препаратов для АКДС-вакцинации активно поддерживается ведущими специалистами нашей страны в области вакцинопрофилактики. Вот как комментирует ситуацию один из ведущих ученых-педиатров России профессор Владимир Кириллович Таточенко: «Педиатры нашей страны, понимая важность и актуальность вакцинации, задаются вопросом: сколько инъекций иммунопрепаратов можно сделать ребенку в возрасте 3–6 месяцев в один день? Проблема избыточной инъекционной нагрузки как никогда актуальна для детей первого–второго года жизни. На этот период приходится основная часть обязательных в нашей стране прививок. Сегодня требуется выполнить 2 или 3 инъекции одновременно. Курс инъекций может достигать критической цифры — 13–15. Это вызывает тревогу у родителей, ведет к росту числа отказов от вакцинации,

нарушениям графика введения. Результатом становится недостаточная защищенность ребенка в самый уязвимый период его жизни. Педиатрам хорошо знакомы серьезные осложнения и последствия перенесенного в раннем детстве коклюша, полиомиелита и столбняка. Теперь стало возможным не только вакцинировать от 6 инфекций в одном шприце, не травмируя ребенка и родителей, но и расширить список инфекций, от которых можно защитить ребенка — ведь для педиатрии также крайне остро стоят вопросы профилактики гнойных менингитов, пневмоний, ротавирусной инфекции и т.д. Появление новой гексавакцины в практике педиатра позволит врачу эффективно и безопасно проводить вакцинацию с учетом всех особенностей маленьких детей и приблизить отечественный график прививок к схемам вакцинации развитых стран» [5].

В конце 2011 г. Министерство здравоохранения и социального развития РФ сделало первый важный шаг, открывающий возможности для модернизации Национального календаря профилактических прививок. В России зарегистрирована первая вакцина для одновременной профилактики 6 инфекций Инфанрикс Гекса (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия)**.

Это комбинированная вакцина, предназначена для одновременной (в одной инъекции) профилактики шести инфекций: дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, гепатита В и гемофильной инфекции. Все компоненты гексавакцины уже давно и активно используются российскими педиатрами в виде меньших комбинаций и монопрепаратов [3].

Профилактика перечисленных заболеваний включена в основную (обязательную) часть Национального календаря профилактических прививок [3]. Сегодня для выполнения рекомендованного графика первичной вакцинации и ревакцинации педиатры должны использовать до 4 различных вакцин. До недавнего времени это означало необходимость сделать каждому ребенку до 3 инъекций в один день. Курс вакцинации может состоять из 13 инъекций. При этом нужно соблюдать необходимые интервалы между введениями, отслеживая возможные нежелательные явления и осложнения***.

Новая комбинированная АаКДС-гексавакцина сокращает количество инъекций до четырех: курс обязательной первичной вакцинации рекомендован в 3; 4,5 и 6 мес, ревакцинация — в 18 мес, и позволяет педиатру ввести все требуемые компоненты, делая на приеме всего один укол. Препарат разрешен к применению, начиная с 3-месячного возраста, не содержит консервантов и выпускается в удобной шприц-дозе [2].

* На правах рекламы. Информация предназначена для медицинских работников. Более подробную информацию можно получить в ЗАО «ГлаксоСмитКляйн» по адресу: Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5, Бизнес-Парк «Крылатские холмы». Тел.: (495) 777-89-00; факс: (495) 777-89-04.

** «Инфанрикс Гекса» — вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплексе с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b конъюгированной, адсорбированной.

*** Перед применением ознакомьтесь с инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов.

Опыт многих стран показывает, что комбинированная АаКДС-гексавакцина является также и оптимальной платформой для новых актуальных антигенов в национальные календари (в первую очередь профилактики пневмококковой инфекции). Эпидемиологически обоснованными сроками начала пневмококковой вакцинации является первое полугодие жизни ребенка. Однако, сдерживающим фактором широкого внедрения данной прививки и включения ее в Национальный календарь является высокая инъекционная нагрузка при использовании монокомпонентных вакцин. Одним из решений данной проблемы может стать переход на многокомпонентные (в частности, шестикомпонентные) АаКДС-препараты. Так, уже накоплен большой опыт совместного применения гексавакцины и десятивалентной пневмококковой полисахаридной конъюгированной вакцины (ППКВ-10) Синфлорикс [6].

Таким образом, применяя новую гексавакцину, врач может в 4 раза снизить количество инъекций, используемых во время всего курса иммунизации, и способствует включению в график вакцинации новых актуальных антигенов (прежде всего пневмококковых полисахаридных конъюгированных вакцин (ППКВ). Дополнительно использование вакцины от 6 заболеваний в одном шприце поможет снизить стоимость медицинских услуг и логистики иммунобиологических препаратов.

Все это призвано обеспечить не только удобство для педиатра, но и сформировать у родителей позитивное отношение к вопросам иммунизации, повысить приверженность родителей к вакцинопрофилактике и снизить количество отказов от вакцинации. Такой комплексный подход способствует не только своевременному проведению вакцинации, но и обеспечивает высокий охват вакцинацией детского населения, требования к которым закреплены законодательно [7, 8].

СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Инфанрикс Гекса — первая комбинированная гекса-АаКДС-вакцина, зарегистрированная в России, разработана компанией «GSK Biologicals» в 1999–2000 г. [9].

Препарат производится по стандартам GMP, отвечает всем требованиям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к иммунобиологическим препаратам, не содержит консервантов [2].

Ацеллюлярный коклюшный компонент гексавакцины представлен оптимальным сбалансированным трехкомпонентным набором антигенов (коклюшный анатоксин, гемагглютинин филаментозный и пертактин) [2], демонстрирующий более высокий уровень защищенности от коклюшной инфекции по сравнению с двухкомпонентными аналогами [9].

Обобщен опыт более чем 10 лет клинических исследований и использования препарата в практическом здравоохранении [6]. Всего в мире проведено более 350 клинических исследований на всех континентах, в том числе на территории Российской Федерации; в них участвовало почти 330 000 пациентов. В ходе данных исследований всесторонне изучены иммуногенность, клиническая эффективность и безопасность препарата [6]. Результаты клинических исследований показывают, что антигенная активность компонентов гексавакцины не отличается от антигенной активности соответствующих моновакцин [2].

На сегодняшний день препарат зарегистрирован в 92 странах мира [10] и широко используется для выполнения национальных программ иммунизации в таких странах, как Австрия, Германия, Испания, Канада, Нидерланды, Новая Зеландия, Франция и т.д. [11–17].

Объем использованной вакцины в мире составляет более 73 млн доз [10].

На текущий момент в России зарегистрировано 14 вакцин производства компании «ГлаксоСмитКляйн» для профилактики актуальных инфекций. Вакцинальный портфель компании является самым крупным подразделением среди зарубежных производителей и включает как жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, применяемые в рамках обязательной части Национального календаря профилактических прививок (вирусный гепатит В), так и вакцины для профилактики внекалендарных нозологий (ветряная оспа, пневмококковая инфекция, рак шейки матки и т.д.).

В 1997 г. в России в открыто подразделение глобальной производственной сети ГлаксоСмитКляйн Биолоджикалс (GlaxoSmithKline Biologicals) — ООО «СмитКляйн Бичем — Биомед» [18]. Производство в России полностью отвечает международным стандартам качества GMP (Good Manufacturing Practice), что подтверждено внутренним сертификатом GMP, и требованиям российского законодательства к производству медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП). ООО «СмитКляйн Бичем — Биомед» имеет лицензию на производство вакцин и сертификаты производства, которыми ГИСК им. Л.А. Тарасевича подтверждает право ООО «СмитКляйн Бичем — Биомед» производить каждый из препаратов. В составе предприятия имеется ОБТК (отдел биологического и технологического контроля), аккредитованный Росздравнадзором.

В настоящее время на российском предприятии ООО «СмитКляйн Бичем — Биомед» выпускаются шесть иммунобиологических препаратов поставляемых для федеральных и региональных программ вакцинации — инактивированная вакцина для профилактики полиомиелита (Полиоорикс), вирусного гепатита А (Хаврикс), вирусного гепатита В (Энджерикс В), АаКДС (Инфанрикс), Hib-инфекции (Хиберикс) и профилактики гриппа (Флюарикс).

ООО «СмитКляйн Бичем — Биомед» — яркий пример долгосрочных инвестиций компании ГлаксоСмитКляйн в российскую экономику. Реализуя произведенные в России вакцины, компания представляет наиболее экономически целесообразное решение острой проблемы профилактики инфекционных заболеваний в России.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИНФАНРИКС ГЕКСА (В СОКРАЩЕНИИ)

Полный текст действующей инструкции по медицинскому применению препарата — см. сайт государственного реестра лекарственных средств РФ [19].

Регистрационный номер: ЛП 000877-181011.

Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплекте с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b конъюгированной, адсорбированной. Отвечает требованиям Всемирной организации здравоохранения, относящимся к производству биологических субстанций и вакцин против дифтерии, столбняка и коклюша, а также вакцин против гепатита В, полученных методом рекомбинантной ДНК, инактивированных полиомиелитных вакцин, а также конъюгированных вакцин для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b.

Состав. Активные вещества: анатоксин дифтерийный — не менее 30 МЕ; анатоксин столбнячный — не менее 40 МЕ; анатоксин коклюшный — 25 мкг; гемагглютинин филаментозный — 25 мкг; пертактин — 8 мкг; антиген поверхностный рекомбинантный вируса гепати-

Инфанрикс® Гекса

Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплексе с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип В конъюгированной, адсорбированной*

Защита 6 в 1



Когда? Детям групп риска¹ и детям с нарушением графика прививок², нуждающимся в профилактике 6 календарных инфекций для выполнения требований по охвату вакцинацией^{3,4}



Почему? В 4 раза меньше инъекций, эффективность и безопасность, в том числе у недоношенных детей⁵



Как? По графику АКДС/ИПВ/Хиб¹ и наверстывающей вакцинации против гепатита В², в/м в одном шприце⁵



ГлаксосмитКляйн

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

Информация, содержащаяся в данной рекламе, предназначена для медицинских работников. За дополнительной информацией обращайтесь в компанию «ГлаксосмитКляйн»

Инструкция по применению вакцины ИНФАНРИКС® ГЕКСА / INFANRIX® HEXA (Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплексе с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип В конъюгированной, адсорбированной) (в сокращении). Регистрационный номер: ЛП 000877-181011. Состав: Активные вещества: Анатоксин дифтерийный - не менее 30 МЕ; Анатоксин столбнячный - не менее 40 МЕ; Анатоксин коклюшный - 25 мкг; Гематоглинин филаментозный - 25 мкг; Пертактин® - 8 мкг; Антиген поверхностный рекомбинантный вируса гепатита В (HBsAg) - 10 мкг; Вирус полиомиелита тип 1 инактивированный - 40 ЕД D-антигена; Вирус полиомиелита тип 2 инактивированный - 8 ЕД D-антигена; Вирус полиомиелита тип 3 инактивированный - 32 ЕД D-антигена. Вакцина не содержит консервантов. Назначение: Первичная вакцинация и ревакцинация детей против дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В, полиомиелита и инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип В. Противопоказания: Гиперчувствительность к действующим веществам вакцины или к любому из компонентов вакцины, а также к неомицину и полимиксину. Гиперчувствительность после предыдущего введения дифтерийной, столбнячной, коклюшной вакцин, вакцин против гепатита В, полиомиелита или инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип В. Энцефалопатия неясной этиологии, развившаяся в течение 7 дней после предшествующего введения вакцины, содержащей коклюшный компонент. Схемы и способ введения: Разовая доза вакцины составляет 0,5 мл. Первичная вакцинация: Согласно Национальному календарю профилактических прививок Российской Федерации курс первичной вакцинации состоит из трех доз вакцины, вводимых в 3, 4,5 и 6 месяцев. Тем не менее, по рекомендации врача могут также применяться другие схемы трехдозовой (например 2-3-4 месяца, 3-4-5 месяцев, 2-4-6 месяцев) и двухдозовой (например 3-5 месяцев) первичной вакцинации. Необходимо соблюдать интервал между дозами не менее 1 месяца. Ревакцинация: Согласно Национальному календарю профилактических прививок Российской Федерации ревакцинация проводится однократно в 18 месяцев жизни. Тем не менее, по рекомендации врача ревакцинация может быть проведена в другое время при соблюдении интервала не менее 6 месяцев после последней прививки первичного курса. Во всех случаях нарушения графика вакцинации врач должен руководствоваться инструкцией по применению лекарственного препарата и рекомендациями Национального календаря профилактических прививок Российской Федерации. Рекомендуемое место введения Инфанрикс® Гекса — средняя треть переднеплечевой поверхности бедра. Вакцину следует вводить глубоко внутримышечно, чередуя стороны при последующих инъекциях. Инфанрикс® Гекса ни при каких обстоятельствах нельзя вводить внутривенно или внутрисерозно. Побочное действие: Общие реакции: Очень часто ($\geq 1/10$): беспокойство, необычный плач, раздражительность, потеря аппетита, лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$, утомляемость. Часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$): возбудимость, лихорадка $\geq 39,5^\circ\text{C}$. Нечасто ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$): сонливость. Очень редко ($< 1/10\,000$, включая отдельные случаи): судороги (с лихорадкой или без нее). Со стороны дыхательной системы: Нечасто: инфекции верхних дыхательных путей, кашель. Редко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$): бронхит. Со стороны желудочно-кишечного тракта: Часто: рвота, диарея. Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: Часто: зуд. Редко: сыпь. Очень редко: дерматит, крапивница. Реакции в месте введения: Очень часто: болезненность, покраснение, отек в месте инъекции (≤ 50 мм); Часто: отек в месте инъекции (> 50 мм); Уплотнение в месте инъекции; Нечасто: диффузный отек конечности, в которую была произведена инъекция, иногда с вовлечением прилежащего сустава. Форма выпуска: по 0,5 мл (1 доза) в шприц; по 1 дозе во флакон. Производитель: ГлаксосмитКляйн Байлоджикалз с.а., Бельгия.

1. Приказ Минздрава России от 31 января 2011 г. №51н "Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям" (для групп риска - вакцинация против гепатита В, полиомиелита и гемофильной инфекции). <http://www.minzdrav.ru/docs/mszr/orders/1218>. 2. Информационное Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 18 мая 2007 г. №0100/5137-07-32 Приложение №2 - "О тактике иммунизации при удлинении интервалов между прививками против гепатита В". <http://83.rosotrbnador.ru/documents/ros/1022/>. 3. Приказ Минздрава России от 19 апреля 2007 г. "Критерии оценки эффективности работы врача - педиатра участкового". <http://www.minzdrav.ru/docs/mszr/orders/127>. 4. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 4 июня 2008 г. N 34 г. Москва "Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.3.2367-08 «Организация иммунопрофилактики инфекционных болезней»". <http://www.rg.ru/2008/07/04/bolezni-dok.html>. 5. Инструкция по применению лекарственного препарата «Инфанрикс Гекса» от 18.10.2011

* Инфанрикс® Гекса - вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплексе с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип В конъюгированной, адсорбированной - зарегистрированная торговая марка компании ГлаксосмитКляйн Байлоджикалз с.а

та В (HBsAg) — 10 мкг; вирус полиомиелита тип 1 инактивированный — 40 ЕД D-антигена; вирус полиомиелита тип 2 инактивированный — 8 ЕД D-антигена; вирус полиомиелита тип 3 инактивированный — 32 ЕД D-антигена. **Вакцина не содержит консервантов.**

Иммунологические свойства. Антигенная активность компонентов вакцины Инфанрикс Гекса не отличается от антигенной активности соответствующих моновакцин.

Показания для применения. Первичная вакцинация и ревакцинация детей против дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В, полиомиелита и инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b.

Противопоказания. Гиперчувствительность к действующим веществам вакцины или к любому из компонентов вакцины, а также к неомицину и полимиксину. Гиперчувствительность после предыдущего введения дифтерийной, столбнячной, коклюшной вакцин, вакцин против гепатита В, полиомиелита или инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b. Энцефалопатия неясной этиологии, развившаяся в течение 7 дней после предшествующего введения вакцины, содержащей коклюшный компонент.

Схемы и способ введения. Разовая доза вакцины составляет 0,5 мл.

Первичная вакцинация. Согласно Национальному календарю профилактических прививок Российской Федерации, курс первичной вакцинации состоит из трех доз вакцины, вводимых в 3, 4,5 и 6 месяцев.

Ревакцинация. Согласно Национальному календарю профилактических прививок Российской Федерации, ревакцинация проводится однократно в 18 месяцев жизни. Рекомендуемое место введения Инфанрикс Гекса — средняя треть переднелатеральной поверхности бедра. Вакцину следует вводить глубоко внутримышечно, чере-

дую стороны при последующих инъекциях. **Инфанрикс Гекса ни при каких обстоятельствах нельзя вводить внутривенно или внутрикожно.**

Меры предосторожности. Перед вакцинацией следует изучить анамнез ребенка, обращая внимание на предшествующее введение вакцин и связанное с этим возникновение побочных реакций, а также провести осмотр.

Побочное действие

Общие реакции. Очень часто ($\geq 1/10$): беспокойство, необычный плач, раздражительность, потеря аппетита, лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$, утомляемость. Часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$): возбудимость, лихорадка $\geq 39,5^\circ\text{C}$. Нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$): сонливость. Очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи): судороги (с лихорадкой или без нее).

Со стороны дыхательной системы. Нечасто: инфекции верхних дыхательных путей, кашель. Редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$): бронхит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто: рвота, диарея.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки. Часто: зуд. Редко: сыпь. Очень редко: дерматит, крапивница.

Реакции в месте введения. Очень часто: болезненность, покраснение, отек в месте инъекции (≤ 50 мм). Часто: отек в месте инъекции (> 50 мм), уплотнение в месте инъекции. Нечасто: диффузный отек конечности, в которую была произведена инъекция, иногда с вовлечением прилежащего сустава.

Форма выпуска: по 0,5 мл (1 доза) в шприц; по 1 дозе во флакон. **Условия хранения:** Хранить при температуре от 2 до 8°C. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту врача. **Производитель:** ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз с.а., Бельгия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Итоговое заявление II Международного форума «Пути снижения детской смертности от инфекционных и паразитарных заболеваний: российский опыт». Санкт-Петербург, 4–6 декабря 2012. URL: <http://g8.niidi.ru/> last access 21.12.12
2. Инструкция по медицинскому применению вакцины Инфанрикс® Гекса от 18.10.2010.
3. Приказ Минздравсоцразвития России от 31 января 2011 г. № 51н «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидпоказаниям». URL: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/orders/1218> last access 15.09.2012
4. European Center for Diseases Prevention and Control Vaccination schedules by countries <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/euvac/schedules/Pages/schedules.aspx> last access 22.12.12
5. Пресс-релиз компании «ГлаксоСмитКляйн». URL: <http://www.glaxosmithkline.ru/Новости/120/Защита-от-шести-инфекций-одним-уколом.aspx>
6. Dhillon S. Key. Sentence Spotlight on DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine (Infanrix hexa [tm]), «Biodrugs» September. 2010; 24 (5): 299–302
7. Приказ Минздравсоцразвития России от 19 апреля 2007 г. № 283 «Критерии оценки эффективности работы врача-педиатра участкового». URL: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/orders/127>
8. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 4 июня 2008 г. № 34 г. Москва

9. «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.3.2367-08 «Организация иммунопрофилактики инфекционных болезней». URL: <http://www.rg.ru/2008/07/04/bolezni-dok.html>
10. Cherry J. et al. A search for serologic correlates of immunity to Bordetella pertussis coughs illnesses. *Vaccine*. 1998; 16: 1901–1906.
11. Собственные данные компании «ГлаксоСмитКляйн» (предоставляются по требованию).
12. URL: <http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/austria.html>
13. URL: <http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/germany.html>
14. URL: <http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/spain.html>
15. URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/is-cv/index-eng.php#a>
16. URL: <http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/netherlands.html>
17. URL: <http://www.immune.org.nz/new-zealand-national-immunisation-schedule>
18. URL: <http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/france.html>
19. Пресс-релиз компании «ГлаксоСмитКляйн». URL: <http://www.glaxosmithkline.ru/O-компании/73/Производство-в-России.aspx>
20. Государственный реестр лекарственных средств РФ. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/doc_view.aspx?id_doc_card=3812236, http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=23557&t=c246af1d-eef9-41e0-b87f-51e17f60943a

Данный материал опубликован на правах рекламы при финансовой поддержке компании GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline не несет ответственности за любые возможные нарушения авторских прав и иных прав третьими лицами в результате опубликования и распространения данной информации

S. Arslanoglu¹, G.E. Moro², S. Rizzardi², M. Coppola², F. Wiens³, B. Stahl³, G. Boehm^{3, 4}

¹ Italian Association of Human Milk Banks

² Center for Infant Nutrition, Macedonio Melloni Hospital, Milan, Italy

³ Danone Research Center for Specialised Nutrition, Fridrichsdorf, Germany

⁴ Sophia Children's Hospital, Erasmus University, Rotterdam, Netherlands

Neutral Prebiotic Oligosaccharide Supplementation Early In Life And Allergy Associated Symptoms Later On: A Five-Year Follow-Up

Objectives and Study: A mixture of neutral prebiotic oligosaccharides has been shown to reduce the incidence of atopic dermatitis and allergy associated symptoms during the first 2 years of life [1, 2]. Objective of this study was to evaluate if this protective effect against allergy lasted beyond the intervention period until 5 years of age.

Methods: In a prospective, double blind, placebo-controlled fashion, healthy term infants at risk of atopy were fed either a prebiotic-supplemented (0.8 g/100 ml scGOS/lcFOS) or placebo-supplemented (0.8 g/100 ml maltodextrin) hypoallergenic formula during the first 6 mo of life. Following this intervention period, follow-up continued until 5 y of life. At 5 years, we evaluated the cumulative incidence of allergic symptoms (atopic dermatitis, allergic rhinitis, and recurrent wheezing).

Results: Eighty-nine children (49 in placebo group, 40 in intervention group) completed the 5-year follow-up study. During this period, children in the scGOS/lcFOS group had significantly lower incidence of atopic dermatitis (AD), and allergic rhinitis, and any allergic symptom. Cumulative incidences for AD, allergic rhinitis and any allergic symptom were 20, 2.5, and 30 %, respectively in the scGOS/lcFOS group, 38.8, 16.3, and 63.3% in the control group ($p < 0.05$ for all). There was no difference in the cumulative incidence of recurrent wheezing at 5 years.

Conclusion: Oligosaccharide prebiotics (scGOS/lcFOS), when started early in life have a protective effect against allergy. The protection lasts beyond infancy until 5 years of life, particularly for atopic dermatitis and allergic rhinitis.

REFERENCES

1. Moro G., Arslanoglu S., Stahl B., Jelinek J., Wahn U., Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child*. 2006; 91: 814–9.

2. Arslanoglu S., Moro G.E., Schmitt J., Tandoi L., Rizzardi S., Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr*. 2008; 138 (6): 1091–5.

K. Knipping^{1, 2*}, A. Orsi^{3*}, G. Boehm^{1, 4}, F. Castoldi⁵, J. Garssen^{1, 2}, M. Gianni³, T. Groot Kormelink², G. Lista⁵, P. Marangione⁵, F. Redegeld², P. Roggero³, F. Mosca³

¹ Danone Research Center for Specialised Nutrition, Wageningen, Netherlands

² Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, Utrecht, Netherlands

³ NICU, Fondazione IRCCS «Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena», University Department of Mother and Infant Sciences, University of Milan, Italy

⁴ Sophia Children's Hospital, Erasmus MC, Rotterdam, Netherlands

⁵ NICU, «V. Buzzi» Children's Hospital, ICP, Milan, Italy

Explorative Evaluation of Microbial and Immune Biomarkers in Infants at Risk for Allergies Fed an Intact Cow's Milk Formula Containing Specific Non-Digestible Carbohydrates

Objectives and study: Oligosaccharides may alter postnatal immune development by influencing the constitution of gastrointestinal microbiota. This

study investigated the effect of a specific prebiotic mixture of short chain galactooligosaccharides (scGOS) and long chain fructooligosaccharides (lcFOS) on microbiota

and immune biomarkers during the first six months of life in high risk infants for allergies fed a formula based on intact cow's milk protein. The study was a prospective, double-blind, randomised, placebo controlled trial. If formula feeding was started, the infant was randomly assigned to one of two cow's milk formula groups (0.8 g/100 ml scGOS/lcFOS or maltodextrine as control). A reference group consisted of 90 exclusively breast fed infants up to six months of age.

Methods: Faecal microbiota was analysed by use of selective media. In a subgroup blood was collected at six months of age for analysis of serum biomarkers for atopic dermatitis. Total and β -lactoglobulin-specific IgE and IgG4 was measured using immunoCAP. The functional degranulation capacity of IgE was tested with RBL-hEla-2B12 cells. Total kappa and lambda Ig-free light chain concentrations were determined by ELISA.

Results: 380 Infants at risk for atopy were enrolled in the study. 51 Infants in the prebiotic group and 51 infants in the control group completed the study. The scGOS/lcFOS supplementation showed a significantly higher number of faecal bifidobacteria and lactobacilli counts compared to controls, accompanied by significantly lower pH values in the faeces. In serum the scGOS/lcFOS group showed a trend towards a decrease in total IgE levels (8.4 kU/L vs 17.2 kU/L, $p = 0.06$) as well as a trend towards a decrease in the percentage of children with elevated (> 15 kU/l) IgE (13.6% vs 28.6%, $p = 0.1$). There were no differences found in the amount of kappa and lambda Ig-FLC between the two groups.

Conclusion: From this clinical study it can be concluded that the scGOS/lcFOS administration significantly influences the composition of intestinal microbiota. There were some reactions with respect to the immune parameters which need further investigation.

B.C.A.B. van Esch^{1, 2}, S. de Kivit¹, G.A. Hofman¹, L.E.M. Willemsen¹, J. Garssen^{1, 2}, L.M.J. Knippels^{1, 2}

¹ Division of Pharmacology, UIPS, Faculty of Science, Utrecht University, Utrecht, Netherlands

² Immunology, Danone Research Center for Specialised Nutrition, Wageningen, Netherlands

A Specific Mixture Of Non-Digestible Oligosaccharides Enhance The Tolerizing Capacity Of A Partial Whey Hydrolysate In A Mouse Model For Cow'S Milk Allergy

Introduction: Hypoallergenic infant formulas (HA) are considered a good alternative for infants at high risk for developing allergy if breastfeeding is not possible. Dietary intervention studies with HA combined with non-digestible oligosaccharides, mimicking oligosaccharides present in human milk, have been shown to reduce allergic symptoms in these children. However, the mechanisms by which these non-digestible oligosaccharides exert their effect are yet to be explored and the role of intestinal regulatory T-cell and CD103+ dendritic cells (DC) was subject of this study.

Objective: In a mouse model of cow's milk allergy, the contribution of a specific oligosaccharides mixture on the tolerizing capacity of a partial whey hydrolysate (WH) in relation to effects on intestinal regulatory T-cell and CD103+ DC, was investigated.

Methods: Mice were sensitized orally once a week for five weeks with whey using cholera toxin as adjuvant. Prior to sensitization mice were pre-treated orally with 50 mg partial WH or PBS (as control), or a specific non-digestible oligosaccharide mixture containing sc-Galacto-, lc-Fructo- and Acidic-oligosaccharides (9:1:1) with or without the partial WH. After challenge, the acute allergic

skin response, the mast cell mediator mMCP-1 and whey-specific antibodies were measured. The presence of Foxp3+ regulatory T-cells and CD103+ DC were determined in mesenteric lymph nodes.

Results: Oral pre-treatment of mice fed the partial WH induced tolerance as reflected by a reduced acute allergic skin response and a suppressed mMCP-1 release without affecting whey-specific IgE levels. This effect coincided with increased CD103+ DC and Foxp3+ regulatory T-cell numbers. Interestingly, a combination of both completely abolished the acute allergic skin response and mMCP-1 release. In addition, a tendency towards decreased IgE levels and a further increase in intestinal CD103+ DC numbers was observed.

Conclusion: A specific mixture of non-digestible oligosaccharide, mimicking oligosaccharides present in human milk, enhanced the capacity of a partial WH to induce oral tolerance. This effect was associated with increased numbers of CD103+ DC in the mesenteric lymph nodes, known to play a role in tolerance induction, suggesting an important mechanistic role of these cells in the observed tolerance inducing capacity of non-digestible oligosaccharides combined with partial WH.

L.W.J. van den Elsen¹, B.C.A.B. van Esch¹, G.A. Hofman¹, M. Balvers², B.J.M. van de Heijning², J. Garssen^{1, 2}, L.E.M. Willemsen¹

¹ Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Pharmacology, University Utrecht

² Danone Research Center for Specialised Nutrition, Wageningen, Netherlands

Dietary n-3 PUFA Suppress the Allergic Effector Response and Enhance Regulatory T cell Numbers in a Mouse Model for Cow's Milk Allergy

Objectives and Study: Cow's milk allergy is the most common food allergy in children and no effective treatment is available to prevent or cure the disease. Dietary components such as lipids can modulate the immune system. This might be beneficial in the prevention of (cow's milk) allergy. Aim of this study was to assess the effects of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA) on the prevention of food allergy.

Methods: C3H/HeOJ mice were fed a 4% soybean oil/6% tuna oil diet rich in n-3 PUFA (mostly docosahexaenoic acid (DHA)) or a control diet (10% soybean oil, high in n-6 PUFA) before and during oral sensitization with whey, using cholera toxin as an adjuvant. One week after the last sensitization the mice were challenged intradermally (in the ear pinnae) and orally with whey after which they were sacrificed. The red blood cell (RBC) membrane lipid composition, acute allergic skin response (ear swelling one hour after ear challenge), serum immunoglobulins and percentages splenic Th1, Th2 and regulatory T cells (Treg) were determined.

Results: The n-3 PUFA diet enhanced the n-3 PUFA content in RBC membranes, while reducing n-6 PUFA levels. A strong reduction in acute allergic skin response was observed in the n-3 PUFA diet group as compared to the control diet group ($p < 0.001$). Moreover, Th2 type whey-specific IgG1 concentrations in serum were strongly suppressed in the n-3 PUFA diet group ($p < 0.05$), and IgE showed the same tendency. The n-3 PUFA diet was found to enhance the percentage Treg in spleen after sensitization as compared to sham sensitized mice ($p < 0.05$). In addition, both the percentages of Th1 and Th2 cells in the spleen were reduced; this effect was most pronounced in sham mice fed the n-3 diet and resulted in an increased Th1/Th2 ratio ($p < 0.01$).

Conclusion: Dietary n-3 PUFA largely prevented allergic sensitization in a mouse model for food allergy by increasing the percentage of Treg and suppression of a Th2 type B cell response, resulting in a strong reduction of the allergic effector response.

B.C.A.B. van Esch^{1, 2*}, K. Knipping^{1, 2*}, P. Jeurink^{1, 2}, S. van der Heide³, A.E.J. Dubois⁴, J. Garssen^{1, 2}, L.M.J. Knippels^{1, 2}

¹ Immunology, Danone Research Center for Specialised Nutrition, Wageningen, Netherlands

² Division of Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Faculty of Science, Utrecht University, Sorbonnelaan 16, 3584 CA Utrecht, Netherlands

³ Department of Laboratory Medicine, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Netherlands

⁴ Department of Pediatric Pulmonology and Pediatric Allergy, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Netherlands

In vivo and *in vitro* Evaluation of the Residual Antigenicity and Allergenicity of Partially Hydrolysed Infant Formulae

Background: Hypoallergenic infant formulas are commonly used for genetically predisposed children and infants diagnosed with cow's milk allergy. This study

describes the use of *in vitro* as well as an *in vivo* animal model to assess residual allergenicity of hydrolyzed infant formulas.

* These authors contributed equally to this work.

Objective: Developing a new strategy is described for a comprehensive and detailed picture of the potential allergenicity of hydrolyzed infant formulas.

Methods: Whey protein, hydrolysed whey protein (hWhey) and a partial hydrolyzed whey formula (Hydrolysed formula) were compared. Residual trace amounts of whey protein and peptide profile were analyzed by a sandwich-type ELISA and dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. To investigate residual allergenicity on the effector phase of the allergic response, the cross-linking capacity of whey and Hydrolysed formula on RBL cells transfected with the human FcεRI receptor (RBL-hFcεRI) sensitized with cow's milk-specific IgE from cow's milk allergic patients was assessed. To investigate the sensitizing capacity, mice were sensitized orally to whey, hWhey, Hydrolysed formula or an amino acid based (AA) formula for 5 weeks using cholera toxin as an adjuvant. The whey-specific antibodies, anaphylactic reactions, body temperature and acute allergic skin response were determined after intra dermal whey challenge.

Results: Electrophoretic patterns indicated that β-lactoglobulin, one of the major allergens in whey, was completely degraded after hydrolysis in both hWhey and Hydrolysed formula. In a degranulation assay with RBL-

huFcεRI, a strong degranulation reaction was observed to whey. The Hydrolysed formula was not able to induce cross-linking of cow's milk-specific IgE antibodies and therefore did not provoke degranulation. In mice, sensitization with whey resulted in elevated levels of whey-specific IgE/IgG1 levels, anaphylactic symptoms and a significant drop in body temperature. In contrast, sensitization with the hWhey and Hydrolysed formula did not induce a whey-specific IgE response and strongly reduced whey-specific IgG1 levels. Moreover, no anaphylactic reactions or drop in body temperature were observed indicating that the whey hydrolysates lost their putative capacity to sensitize.

Conclusions: Whey and the Hydrolysed formula lost their putative sensitizing capacity in a mouse model using oral sensitization, which is highly relevant in relation to the human situation. In combination with the lost capacity of hydrolysed infant formulas to cross-link human IgE antibodies on RBL-huFcεRI *in vitro*, both the sensitization and the challenge phase of the allergic response were studied. This combination of assays is proposed as a strategy for the screening of new hypoallergenic formulas aimed at preventing sensitization in atopic children and avoiding clinical symptoms in infants suffering from cow's milk allergy.

C. de Theije¹, M. Korte¹, G. Korte-Bouws¹, B. Olivier¹, J. Garssen^{1, 2}, A. Kraneveld¹

¹ Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Faculty of Science, University Utrecht, Utrecht, Netherlands

² Danone Research Center for Specialised Nutrition, Wageningen, Netherlands

Neuroimmune Responses In The Central Nervous System Of Cow's Milk Allergic Mice

Objectives and Study: As an emerging field of research, the interaction between the nervous system and immune system gains more and more interest. Food allergy is one of the gastrointestinal diseases in which a role of the gut-brain axis has been proposed. An association between food allergy and behavioral changes, such as anxiety, depression and autism, is suggested in human and mice. In this study, the neuroimmune interactions in cow's milk allergy were investigated in mice.

Methods: C3H mice were orally sensitized with whey protein and cholera toxin (CT) or CT alone for 5 weeks and subsequently orally challenged with whey protein once. One day after challenge, a social interaction test was performed, whereupon colon and brain were obtained for cytokine and serotonin (5-HT) analysis.

Results: The concentration of 5-HT in the colon of cow's milk allergic mice showed a two fold increase

compared to controls. Furthermore, serotonin turnover (5-HIAA/5-HT) in the dorsal hippocampus of cow's milk allergic mice was significantly increased. On cytokine level, a significant increase in IL-17, IL-1α and IL-5 was observed in whole brain homogenates. In the social interaction test, cow's milk allergic mice showed less social interaction, while their motor activity was not affected.

Conclusion: The decrease in social interaction observed in cow's milk allergic mice might be the result of alterations in serotonin biosynthesis and degradation pathways, immune responses in the central nervous system, or a combination of both. In future studies, the role of 5-HT and cytokines in the development of disturbed social interaction will be studied as possible targets for medical nutritional concepts or pharmaceutical compounds.

Новые исследования в области детской нутрициологии

По материалам 44-го ежегодного заседания Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN)

Грудное молоко по-прежнему остается загадкой, таящей в себе множество тонких неисследованных до конца механизмов влияния на развитие и иммунитет ребенка. Именно поэтому современные нутрициологические исследования направлены на приближение свойств заменителей грудного молока к эффектам естественного вскармливания. Одним из направлений научных изысканий является изучение действия функциональных компонентов в составе детских молочных смесей.

Ниже приводятся тезисы нутрициологических исследований, опубликованных в материалах конгресса Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN).

S. Arslanoglu¹, G.E. Moro², S. Rizzardi², M. Coppola², F. Wiens³, B. Stahl³, G. Boehm^{3, 4}

¹ Italian Association of Human Milk Banks

² Center for Infant Nutrition, Macedonio Melloni Hospital, Milan, Italy

³ Danone Research Center for Specialised Nutrition, Fridrichsdorf, Germany

⁴ Sophia Children's Hospital, Erasmus University, Rotterdam, Netherlands

135

Нейтральная пребиотическая олигосахаридная добавка в раннем детском возрасте и симптомы аллергии в более старшем возрасте: пятилетнее наблюдение

Введение. Ранее было показано [1, 2], что смесь нейтральных пребиотических олигосахаридов снижает частоту атопического дерматита и аллергических симптомов в первые 2 года жизни. Цель исследования — изучить, сохраняется ли этот эффект предотвращения развития аллергии после прекращения употребления гипоаллергенной смеси до достижения детьми пятилетнего возраста.

Методы. В проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании здоровым доношенным новорожденным из группы риска развития аллергии давали гипоаллергенную смесь на основе частично-гидролизированного сывороточного белка, либо обогащенную пребиотиками (0,8 г/100 мл короткоцепочечных галактоолигосахаридов [ГОС]/длинноцепочечных фруктоолигосахаридов [ФОС]), либо с плацебо (0,8 г/100 мл

мальтодекстрина) в течение первых 6 мес жизни. Наблюдение продолжалось до пятилетнего возраста. При достижении детьми указанного возраста оценивали кумулятивную частоту аллергических симптомов (атопический дерматит, аллергический ринит и рецидивирующий бронхообструктивный синдром).

Результаты. 89 детей (40 детей из группы с ГОС/ФОС, 49 — из группы плацебо) завершили пятилетний период наблюдения. За этот период у детей из группы лечения достоверно ниже была частота атопического дерматита, аллергического ринита и других аллергических симптомов: 20; 25 и 30% в группе с ГОС/ФОС и 38,8; 16,3 и 63,3% в группе сравнения, соответственно ($p < 0,05$ по всем показателям). Не было отличия в кумулятивной частоте рецидивирующего бронхообструктивного синдрома к возрасту 5 лет.

Заключение. Смеси с пребиотическими олигосахаридами (короткоцепочечными галакто-фруктоолигосахаридами/длинноцепочечными фруктоолигосахаридами) при употреблении в раннем возрасте защищают

от развития аллергии. Защита сохраняется после грудного возраста до 5 лет; в особенности это справедливо для атопического дерматита и аллергического ринита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moro G., Arslanoglu S., Stahl B., Jelinek J., Wahn U., Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child.* 2006; 91: 814–9.

2. Arslanoglu S., Moro G.E., Schmitt J., Tandoi L., Rizzardi S., Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr.* 2008; 138 (6): 1091–5.

K. Knipping^{1, 2*}, A. Orsi^{3*}, G. Boehm^{1, 4}, F. Castoldi⁵, J. Garssen^{1, 2}, M. Gianni³, T. Groot Kormelink², G. Lista⁵, P. Marangione⁵, F. Redegeld², P. Roggero³, F. Mosca³

¹ Danone Research Center for Specialised Nutrition, Wageningen, Netherlands

² Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, Utrecht, Netherlands

³ NICU, Fondazione IRCCS «Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena», University Department of Mother and Infant Sciences, University of Milan, Italy

⁴ Sophia Children's Hospital, Erasmus MC, Rotterdam, Netherlands

⁵ NICU, «V. Buzzi» Children's Hospital, ICP, Milan, Italy

Пилотное исследование микробных и иммунных биомаркеров у грудных детей из группы риска по развитию аллергии при вскармливании смесями на основе коровьего молока, содержащими специфичные неперевариваемые углеводы

Введение. Олигосахариды могут влиять на постнатальное становление иммунной системы, воздействуя на состав микрофлоры кишечника.

Цель исследования — изучение влияния специфичной пребиотической смеси короткоцепочечных галактоолигосахаридов и длинноцепочечных фруктоолигосахаридов на микрофлору и иммунные биомаркеры в первые 6 мес жизни у детей из группы высокого риска развития аллергических болезней, находящихся на вскармливании смесями на основе цельного белка коровьего молока.

Пациенты и методы. Выполнено проспективное двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование. При необходимости вскармливания смесью дети случайным образом распределялись на группы: в первой группе в детскую смесь добавлялась

смесь олигосахаридов 0,8 г/100 мл, а во второй — мальтодекстрин в качестве контроля. В референсной группе ($n = 90$) дети находились на вскармливании исключительно грудным молоком до 6-месячного возраста.

При помощи селективных сред изучался состав микрофлоры кала. В подгруппе детей в возрасте 6 мес производился забор крови для выявления биомаркеров атопического дерматита из сыворотки крови. По методике ImmunoCAP измерялся уровень специфических IgE и IgG4 к β -лактоглобулину. Функциональная деагрануляционная активность IgE оценивалась при помощи клеток RBL-hEla-2B12. Общая концентрация каппа- и лямбда-свободных легких цепей иммуноглобулинов измерялась методом ELISA.

Результаты. В исследование были включены 380 детей из группы риска развития атопических

* Эти авторы внесли равный вклад в работу.

заболеваний. Исследование завершили 51 ребенок, получавший смесь с пребиотиками, и 51 ребенок из контрольной группы. Добавление смеси короткоцепочечных галактоолигосахаридов и длинноцепочечных фруктоолигосахаридов привело к достоверному повышению числа бифидобактерий и лактобактерий в кале по сравнению с контрольной группой в сочетании с достоверным снижением pH кала. В сыворотке крови у детей, получавших смесь короткоцепочечных галактоолигосахаридов и длинноцепочечных фруктоолигосахаридов, отмечалась тенденция к снижению концентрации общего IgE (8,4 против 17,2 кЕ/л; $p = 0,06$),

а также тенденция к снижению процента детей с повышенным (> 15 кЕ/л) уровнем IgE (13,6 против 28,6%; $p = 0,1$). Различий в количестве каппа- и лямбда-свободных легких цепей иммуноглобулинов в двух группах не было.

Заключение. Результаты исследования позволяют сделать вывод, что добавление смеси короткоцепочечных галактоолигосахаридов и длинноцепочечных фруктоолигосахаридов достоверно влияет на состав микрофлоры кишечника. Отмечаются определенные реакции со стороны иммунитета, требующие дальнейшего исследования.

B.C.A.B. van Esch^{1, 2}, S. de Kivit¹, G.A. Hofman¹, L.E.M. Willemsen¹, J. Garssen^{1, 2}, L.M.J. Knippels^{1, 2}

¹ Division of Pharmacology, UIPS, Faculty of Science, Utrecht University, Utrecht, Netherlands

² Immunology, Danone Research Center for Specialised Nutrition, Wageningen, Netherlands

Специфичная смесь нерастворимых олигосахаридов повышает толерантность к частично гидролизованному сывороточным белкам на мышинной модели аллергии к коровьему молоку

Введение. Считается, что гипоаллергенные детские смеси являются хорошей альтернативой вскармливанию для детей из группы высокого риска развития аллергии при невозможности естественного вскармливания. Интервенционные исследования с применением гипоаллергенных смесей, обогащенных неперевариваемыми олигосахаридами (подобными олигосахаридам грудного молока), продемонстрировали снижение частоты аллергических симптомов у детей. Однако, тонкие механизмы действия неперевариваемых олигосахаридов пока не установлены, и данное исследование посвящено роли кишечных регуляторных Т лимфоцитов и CD103+-дендритных клеток.

Цель исследования — на мышинной модели аллергии к белкам коровьего молока изучить влияние специфической смеси олигосахаридов на толерантность к частично гидролизованному сывороточному белку в связи с воздействием на кишечные регуляторные Т лимфоциты и CD103+-дендритные клетки.

Методы. Сенситализация мышей проводилась пероральным введением сывороточного белка с использованием холерного токсина в качестве адъюванта один раз в неделю. Перед сенситализацией мышам до начала лечения перорально вводили

50 мг частичного гидролизованного сывороточного белка + физиологический раствор с фосфатным буфером (в качестве контроля) или частично гидролизованный сывороточный белок + специфичную смесь нерастворимых олигосахаридов (короткоцепочечные галактоолигосахариды, длинноцепочечные фруктоолигосахариды и кислые олигосахариды, 9:1:1). После провокации фиксировали острый аллергический кожный ответ, уровни медиатора тучных клеток mMCP-1 и специфичных к сывороточному белку антител. В мезентериальных лимфатических узлах исследовалось наличие Foxp3+-регуляторных Т лимфоцитов и CD103+-дендритных клеток.

Результаты. Пероральная предварительная гипосенсибилизация мышей, вскормленных частично гидролизованным сывороточным белком, вызвала развитие толерантности, что проявлялось в снижении острого аллергического кожного ответа и умеренным высвобождением mMCP-1, не влияя на уровень IgE к сывороточному белку. Этот эффект сочетался с повышением числа CD103+-дендритных клеток и Foxp3+-регуляторных Т лимфоцитов. Обращает на себя внимание сочетание полного подавления острого кожного аллергического ответа и высвобождения

mMCP-1. Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению уровня IgE и повышению числа кишечных CD103+-дендритных клеток.

Заключение. Специфичная смесь неперевариваемых олигосахаридов (подобных олигосахаридам грудного молока) повышает способность частично гидролизованного сывороточного белка вызывать пищевую толе-

рантность. Этот эффект сочетается с повышением числа CD103+-дендритных клеток в мезентериальных лимфатических узлах, которые, как известно, играют роль в формировании толерантности, что позволяет предположить роль неперевариваемых олигосахаридов в развитии толерантности в сочетании с частично гидролизированным сывороточным белком.

L.W.J. van den Elsen¹, B.C.A.B. van Esch¹, G.A. Hofman¹, M. Balvers², B.J.M. van de Heijning², J. Garssen^{1, 2}, L.E.M. Willemsen¹

¹ Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Pharmacology, University Utrecht

² Danone Research Center for Specialised Nutrition, Wageningen, Netherlands

Пищевые n-3 полиненасыщенные жирные кислоты: подавление аллергической реакции и увеличение числа регуляторных Т лимфоцитов (на мышинной модели аллергии на белок коровьего молока)

Введение. Аллергия на коровье молоко — самая частая пищевая аллергия у детей. Нет эффективного способа профилактики или лечения данного заболевания. Компоненты пищи, такие как жиры, могут модулировать иммунный ответ, что способствует предотвращению развития аллергии (на белок коровьего молока).

Цель исследования — оценка влияния добавления в пищу n-3 полиненасыщенных жирных кислот для профилактики пищевой аллергии.

Методы. Экспериментальных СЗН/HeOuJ-мышей кормили 4% соевым маслом/6% тунцовым жиром, богатыми n-3 полиненасыщенными жирными кислотами (преимущественно докозагексаеновой кислотой), или контрольным питанием (10% соевым маслом, богатым n-6-полиненасыщенными жирными кислотами) до и во время пероральной сенсibilизации сывороточным белком с использованием холерного токсина в качестве адъюванта. Через 1 нед после последней сенсibilизации мышам внутрикожно (в ушную раковину) и перорально вводили сывороточный белок, после чего животных умерщвляли. Изучались липидный состав мембраны эритроцитов, острая аллергическая кожная реакция (отек уха через 1 ч после пробы), концентрации сывороточных иммуноглобулинов и процентное соотношение Th1, Th2 и регуляторных Т лимфоцитов (Treg) в селезенке.

Результаты. Диета, обогащенная n-3 полиненасыщенными жирными кислотами, приводила к увеличению их содержания в мембране эритроцитов и снижению концентрации n-6 полиненасыщенных жирных кислот. Выраженное снижение острой аллергической кожной реакции наблюдалось в группе диеты с n-3 полиненасыщенными жирными кислотами по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Более того, концентрации в сыворотке специфичных IgG1 Th2-типа были достоверно ниже в группе диеты с n-3 полиненасыщенными жирными кислотами ($p < 0,05$), та же тенденция наблюдалась и для IgE. Диета с n-3 полиненасыщенными жирными кислотами увеличивала процент регуляторных Т лимфоцитов в селезенке после сенсibilизации ($p < 0,05$). Кроме того, снижался процент и Th1, и Th2 в селезенке; эффект был наиболее выражен при кормлении с добавлением в пищу n-3 полиненасыщенных жирных кислот, что сопровождалось увеличением соотношения Th1/Th2 ($p < 0,01$).

Заключение. Добавление в пищу n-3 полиненасыщенных жирных кислот предотвращает аллергическую сенсibilизацию на мышинной модели пищевой аллергии путем повышения процента регуляторных Т лимфоцитов и подавления В клеточного ответа Th2-типа, что сопровождается выраженным снижением аллергического ответа.

B.C.A.B. van Esch^{1, 2*}, K. Knipping^{1, 2*}, P. Jeurink^{1, 2}, S. van der Heide³, A.E.J. Dubois⁴, J. Garssen^{1, 2}, L.M.J. Knippels^{1, 2}

¹ Immunology, Danone Research Center for Specialised Nutrition, Wageningen, Netherlands

² Division of Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Faculty of Science, Utrecht University, Sorbonnelaan 16, 3584 CA Utrecht, Netherlands

³ Department of Laboratory Medicine, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Netherlands

⁴ Department of Pediatric Pulmonology and Pediatric Allergy, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Netherlands

Оценка *in vivo* и *in vitro* остаточной антигенности и аллергенности детских смесей на основе частичного гидролиза белка

Введение. Гипоаллергенные детские смеси часто используются для кормления детей из группы высокого риска развития аллергии и тех, кто страдает аллергией на коровье молоко. В данном исследовании *in vivo* и *in vitro* с использованием модели животных изучалась остаточная аллергенность детских смесей на основе гидролиза белка.

Цель исследования — разработка новой стратегии для уточнения потенциальной аллергенности детских смесей на основе гидролиза белка.

Методы. Сравнивались смеси на основе сывороточного белка, глубокогидролизованного сывороточного белка и частично гидролизованного сывороточного белка. Остаточные следовые количества сывороточного белка и пептидный профиль анализировались при помощи сэндвич-варианта ELISA и электрофореза в додецилсульфатполиакриламидном геле. Для оценки остаточной аллергенности в эффекторную фазу аллергического ответа оценивалась перекрестная способность смесей на основе сывороточного белка и частичного гидролиза белка на RBL с перенесенными рецепторами FcεRI, сенсibilизированными специфическими к коровьему молоку IgE, полученными от пациентов с аллергией на коровье молоко. Для оценки чувствительной способности мыши были сенсibilизированы перорально к смесям на основе сывороточного белка, гидролиза сывороточного белка и частичного гидролиза белка или к смесям на основе аминокислот в течение 5 нед с использованием холерного токсина в качестве адъюванта. Специфические к сывороточному белку антитела, анафилактические реакции, температура тела и острый аллергический кожный ответ оценивались после интрадермальной пробы с сывороточным белком.

Результаты. Рисунок электрофореза показал, что β-лактоглобулин, один из основных аллергенов сыво-

роточного белка, полностью разрушен после гидролиза и в смеси на основе глубокого гидролиза сывороточного белка, и в смеси на основе частичного гидролиза белка. В тесте дегрануляции с RBL huFcRI выраженная реакция дегрануляции наблюдалась на сывороточный белок. Смесь на основе гидролиза белка не способна была индуцировать перекрестную реакцию с IgE, специфическими для белка коровьего молока, и, таким образом, не вызывала дегрануляцию. У мышей сенсibilизация сывороточным белком привела к повышению концентрации специфических IgE/IgG1, анафилактическим симптомам и значительному падению температуры тела. Сенсibilизация смесями на основе глубокого гидролиза сывороточного белка и частичного гидролиза белка не вызывала специфичный IgE-ответ и достоверно снижала концентрацию специфического IgG1. Более того, не были зафиксированы анафилактические реакции и падение температуры тела, что свидетельствует о потере сенсibilизирующих свойств гидролизатами.

Заключение. Смеси на основе гидролиза сывороточного белка и частичного гидролиза белка утрачивают свои сенсibilизирующие свойства на модели животных при пероральной сенсibilизации, что имеет огромное значение для пациентов. В сочетании с утратой способности детских смесей на основе гидролиза белка вызывать перекрестную реакцию с IgE-антителами с FcεRI *in vitro* были исследованы и сенсibilизация, и фаза провокационной пробы аллергического ответа. Данная комбинация методов предлагается в качестве стратегии к скринированию новых гипоаллергенных детских смесей для предотвращения сенсibilизации детей с атопией и предупреждения клинических симптомов у детей, страдающих аллергией на белок коровьего молока.

Нейроиммунный ответ центральной нервной системы у мышей, имеющих аллергию на белок коровьего молока

Введение. Взаимосвязь между нервной и иммунной системами привлекает все больше интереса. Пищевая аллергия — одно из заболеваний желудочно-кишечного тракта, в развитии которого предполагается роль оси головной мозг — желудочно-кишечный тракт. Связь между пищевой аллергией и изменениями в поведении, такими как тревожность, депрессия и аутизм, подозревается и у человека, и у животных.

Цель исследования — изучение нейроиммунных связей при аллергии на коровье молоко на экспериментальных мышах.

Методы. СЗН-мыши были перорально сенсибилизированы сывороточным белком и холерным токсином или только холерным токсином в течение 5 нед, и затем была выполнена провокационная пероральная проба только с сывороточным белком. Через 1 день после пробы был выполнен тест социального взаимодействия, затем толстая кишка и головной мозг мышей были взяты для анализа цитокинов и серотонина.

Результаты. Концентрация серотонина в толстой кишке у мышей с аллергией на коровье молоко была

в два раза выше по сравнению с контрольной группой. Более того, метаболизм серотонина в заднем гиппокампе у мышей с аллергией на коровье молоко был достоверно усилен. На уровне цитокинов наблюдалось достоверное повышение концентрации IL 17, IL 1 α и IL 5 в полноценных гомогенатах головного мозга. В тесте социального взаимодействия мыши с аллергией демонстрировали меньше социальных связей, в то время как их двигательная активность не изменялась.

Заключение. Снижение социального взаимодействия, наблюдаемое у мышей с аллергией на коровье молоко, может быть связано с изменением биосинтеза серотонина и путей его деградации, с иммунными реакциями в центральной нервной системе или с обоими этими факторами. В последующих исследованиях будет изучена роль серотонина и цитокинов в разрушении социальных связей и возможное приложение этих данных для разработки терапевтических диетологических концепций или лекарственных препаратов.

Информация для педиатров



Конференция «Совершенство в педиатрии»

28 ноября в Мадриде состоялась конференция европейских педиатров «Совершенство в педиатрии». В программе конференции обсуждались актуальные вопросы детского здравоохранения: патология органов сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия), эндокринные заболевания (ожирение, низкорослость, преждевременное половое развитие), инфекционная патология (малярия, отиты, бронхиты, инфекции мочевыводящих путей), аллергические и дерматологические заболевания, вопросы диагностики различных состояний (спирометрия, экспресс-диагностика).



Большой интерес у педиатров вызвали интересные докладные дискуссии по сравнительной эффективности визуализационных методов в современной диагностике, а также доклады, где были структурированы подходы к применению антимикробной терапии.

В рамках Конференции проведен Международный саммит по поддержке грудного вскармливания. В нем приняли участие представители Союза педиатров России, Американской академии педиатрии, Китайского педиатрического общества, коллеги из Италии, Мексики, Испании.

Nutrilon® вдохновлен совершенством грудного молока и максимально приближен к нему по составу и основным свойствам

Для здоровых детей

с рождения

NUTRICIA
Nutrilon



400 г



900 г



5 порционных пакетиков

с 6 месяцев



400 г



900 г



5 порционных пакетиков

с 12 месяцев

NUTRICIA
Nutrilon



400 г



900 г

с 18 месяцев

“Молочко Банановое”



400 г

“Детское молочко”



400 г

Nutrilon® – правильный выбор сделать просто!

Колики и запоры

NUTRICIA
Nutrilon

КОМФОРТ 1, 2



с рождения



с рождения



с 6 месяцев

Срыгивания

NUTRICIA
Nutrilon

АНТИРЕФЛЮКС



с рождения

Для естественного улучшения пищеварения

NUTRICIA
Nutrilon

КИСЛОМОЛОЧНЫЙ



с рождения



с 6 месяцев

Новинка

Лактазная недостаточность

NUTRICIA
Nutrilon

БЕЗЛАКТОЗНЫЙ



с рождения

Алактазия, галактоземия

NUTRICIA
Nutrilon

СОЯ



с рождения

Синдром мальабсорбции

NUTRICIA
Nutrilon

ПЕПТИ ГАСТРО



с рождения

400 г

Важно:

Грудное молоко – лучшее питание для детей раннего возраста. Врачу следует объяснить матери преимущества и правила грудного вскармливания, рассказать о способах сохранения лактации, а также предупредить, что перед применением продуктов, в том числе заменителей грудного молока, необходима консультация специалиста.

Профилактика аллергии у детей из группы высокого риска

NUTRICIA
Nutrilon

ГИПОАЛЛЕРГЕННЫЙ



с рождения



с 6 месяцев

Легкая и среднетяжелая форма аллергии

NUTRICIA
Nutrilon

ПЕПТИ АЛЛЕРГИЯ



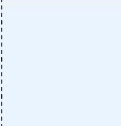
с рождения

400 г

Синдром мальабсорбции

NUTRICIA
Nutrilon

ПЕПТИ ГАСТРО



с рождения

400 г

Тяжелая форма аллергии

NUTRICIA
Nutrilon

АМИНОКИСЛОТЫ



с рождения

400 г

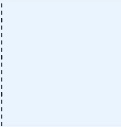
Раннее рождение требует особой заботы!

С массой тела менее 1800 г

NUTRICIA
Nutrilon

ПРЕ 0

применяется только по назначению врача



с рождения

400 г

С массой тела более 1800 г, для длительного вскармливания

NUTRICIA
Nutrilon

ПРЕ 1

применяется только по назначению врача



с рождения

400 г

Для недоношенных и маловесных детей

Звонок бесплатный на территории РФ
Посетите новый сайт для профессионалов
www.nutriciaprofessional.ru

NutriClub

ЭКСПЕРТНАЯ ЛИНИЯ ДЛЯ МАМ
СОВЕТЫ. ПОДДЕРЖКА

8 800 200 33 88 | www.nutriclub.ru



Только для работников системы здравоохранения

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Серия «Клинические рекомендации для педиатров»



Аллергология и иммунология. 3-е издание

Под общей редакцией: А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. Обложка, 256 с., 2011 г.

Издание содержит клинические рекомендации по аллергическим болезням и патологии иммунной системы, а также вакцинации, которые подготовлены ведущими специалистами Союза педиатров России и других профессиональных ассоциаций врачей на основе принципов доказательной медицины. Рассмотрены вопросы патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения atopического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы, алгоритм действия врача при неотложных аллергических состояниях. Представлены диагностические критерии основных форм иммунодефицитов и принципы их лечения. Книга предназначена практикующим врачам: педиатрам, терапевтам, аллергологам, дерматологам, иммунологам; студентам медицинских вузов, а также научным сотрудникам.

Цена без учета доставки: 350 руб. Наложным платежом: 455 руб. По предоплате: 420 руб.



Лечебное питание детей первого года жизни

Под общей редакцией: А.А. Баранова, В.А. Тутельяна, Т.Э. Боровик. Обложка, 160 с., 2011 г.

Книга содержит клинические рекомендации по лечебному питанию детей первого года жизни при различных заболеваниях соматического и наследственного генеза. Издание подготовлено и рекомендовано Союзом педиатров России и Национальной ассоциацией диетологов и нутрициологов. В нем рассмотрены вопросы профилактики, диагностики, диетического и медикаментозного лечения при алиментарно-зависимых, врожденных и наследственных заболеваниях, а также острых кишечных инфекциях у детей грудного возраста. Издание предназначено для врачей-педиатров, неонатологов, детских нутрициологов, гастроэнтерологов, аллергологов, дерматологов, иммунологов и инфекционистов, врачей общей практики, интернов и ординаторов, студентов старших курсов медицинских вузов.

Цена без учета доставки: 250 руб. Наложным платежом: 325 руб. По предоплате: 300 руб.



Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению

Под редакцией: А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. Обложка, 230 с., 2011 г.

Издание представляет собой клинические рекомендации по диагностике и лечению основных лихорадочных синдромов, наблюдаемых у детей. В каждом разделе читатель найдет необходимые сведения о синдроме, указания (фактически протоколы) по клинической диагностике, по использованию дополнительных методов исследования, дифференциальному диагнозу, а также рекомендации по наблюдению и лечению. В отдельных главах приведены данные о пневмонии, о менее известных болезнях (синдром Кавасаки, периодические лихорадки), а также о фебрильных судорогах. Поскольку лихорадки часто сопровождают инфекции, в отдельной главе приведены рекомендации по использованию противомикробных средств. В Приложении дан список препаратов, зарегистрированных в России, включающий показания и дозировки. Все рекомендации и протоколы основаны на доказательных данных, опубликованных в последние годы в отечественной и зарубежной литературе, апробированных авторами, или полученных в клиниках Научного центра здоровья детей РАМН. Издание предназначено для педиатров, работающих в стационарах и поликлиниках.

Цена без учета доставки: 350 руб. Наложным платежом: 455 руб. По предоплате: 420 руб.

Монографии, исторические очерки



Болезни органов дыхания у детей

Под редакцией: В.К. Таточенко. Переплет, 480 с., 2012 г.

В руководстве приведены современные сведения по диагностике, лечению и профилактике болезней органов дыхания у детей. Представлена краткая информация о морфологических и функциональных особенностях системы дыхания, данные по семиотике, а также клиническим, визуализационным и функциональным методам исследования. Особое внимание уделено возбудителям болезней органов дыхания, их лекарственной чувствительности, основным положениям противомикробной терапии. В отдельных главах приведены основные синдромы респираторной патологии и их лечение, а также методы симптоматической терапии и профилактики, используемые в детской пульмонологии. В описаниях отдельных групп болезней органов дыхания читатель найдет все самые последние отечественные и международные рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины. В руководстве существенно дополнен иллюстративный материал: включен широкий круг клинических наблюдений с описаниями течения болезни, результатов рентгеновских, компьютерно-томографических, ультразвуковых исследований и результатов лечения. В приложении содержится полный список противомикробных препаратов с показаниями, дозами, противопоказаниями и лекарственными взаимодействиями и ряд других данных.

Цена без учета доставки: 600 руб. Наложным платежом: 780 руб. По предоплате: 720 руб.



Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорожденных детей

Под редакцией: Г.В. Яцык. Переплет, 155 с., 2012 г.

В руководстве изложены современные методы ранней диагностики, алгоритмы лечения, реабилитации, прогноза и профилактики при различных заболеваниях новорожденных, прежде всего при такой распространенной и социально-значимой патологии, как перинатальные поражения мозга. Представлены неинвазивные диагностические подходы, современные фармако-терапевтические и немедикаментозные способы лечения и реабилитации, в том числе методики коррекционной (кондуктивной) педагогики, психоэмоциональной коррекции (музыкотерапия). Большой раздел руководства отведен физическим способам реабилитации — традиционным методикам ЛФК и принципиально новым оригинальным разработкам (сухая иммерсия). В разделе, посвященном фармакотерапии, представлены исключительно щадящие, ненагружающие терапевтические схемы (в том числе с использованием современных метаболитов, гомеопатических препаратов). В каждом разделе выделены особенности диагностики патологии и реабилитацию недоношенных и маловесных детей. Руководство предназначено для педиатров, неонатологов, детских невропатологов и врачей ЛФК.

Цена без учета доставки: 400 руб. Наложным платежом: 520 руб. По предоплате: 480 руб.



Профилактическая педиатрия + CD

Под общей редакцией: А.А. Баранова. Переплет, 692 с., 2012 г.

Представлены новейшие данные по основным разделам профилактической педиатрии: по формированию и охране здоровья плода и новорожденного, здоровья подрастающего поколения; по созданию оптимальных условий для формирования здоровья, физических и интеллектуальных возможностей детей; по организации медицинского обслуживания детей, оценке физического, нервно-психического развития, диспансерному наблюдению здоровых детей, организации грудного вскармливания, ухода; по организации оздоровления часто болеющих детей и лечебно-профилактической помощи в дошкольных образовательных учреждениях и школах. Книга предназначена для врачей детских поликлиник, педиатров и специалистов, работающих в детских дошкольных и школьных образовательных учреждениях, сотрудников образовательных учреждений, организаторов здравоохранения, врачей общей практики, студентов VI курса медицинских вузов, интернов и ординаторов.

Цена без учета доставки: 1000 руб. Наложным платежом: 1300 руб. По предоплате: 1200 руб.

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Серия «Современная педиатрия: от теории — к практике»



Аллергия у детей: от теории к практике

Под редакцией: Л.С. Намазовой-Барановой. Переплет, 668 с., 2011 г.

Монография посвящена наиболее распространенной форме нарушения иммунного реагирования детского организма — аллергии. Работа раскрывает историю вопроса, описывает этиологию, патогенез аллергии, наиболее распространенные клинические проявления аллергических болезней, содержит сведения по их диагностике, лечению, профилактике, а также реабилитации детей с различными формами аллергии. На основе принципов доказательной медицины Союзом педиатров России и другими профессиональными ассоциациями врачей подготовлены и отдельно приведены современные данные о вакцинации детей с аллергией. В монографии представлены также алгоритмы действия врача при неотложных аллергических состояниях.

Монография предназначена для научных сотрудников и практикующих врачей: педиатров, аллергологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, дерматологов, иммунологов; студентов медицинских вузов.

Цена без учета доставки: 800 руб. Наложным платежом: 1040 руб. По предоплате: 960 руб.

ДРУГИЕ КНИГИ ПО ПЕДИАТРИИ

Наименование	Автор	Издательство	Стоимость, руб.
Актуальные проблемы социальной педиатрии. Избранные очерки (серия «Социальная педиатрия»). 2012 г., 344 стр., обложка	Альбицкий В.Ю.	Союз педиатров России	250 (п — 300, н — 325)
Главный детский доктор. Сперанскому посвящается. 2009 г., 280 стр., переплет	Овчинников А.	Союз педиатров России	500 (п — 600, н — 650)
Гликогеновая болезнь у детей (серия «Болезни детского возраста от А до Я»). 2012 г., 128 стр., обложка	Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н., Потапов А.С.	Союз педиатров России	300 (п — 360, н — 390)
Детская нефрология. Практическое руководство. 2010 г., 400 стр., обложка	Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна	Литтерра	600 (п — 720, н — 780)
Детская ревматология. Атлас. 2009 г., 248 с., переплет	Под общей редакцией: А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой	Союз педиатров России	2000 (п — 2400, н — 2600)
Иммунопрофилактика у детей. Часть I. Вакцинопрофилактика у детей (серия «Болезни детского возраста от А до Я»). 2012 г., 84 стр., обложка	Баранов А.А., Намазова- Баранова Л.С., Галицкая М.Г.	Союз педиатров России	150 (п — 180, н — 195)
Клиническое питание в детской хирургии + CD. 2012 г., 82 стр., обложка	Под редакцией: А.А. Баранова, И.В. Киргизова	Союз педиатров России	350 (п — 420, н — 455)
Наследственная тирозинемия I типа (серия «Болезни детского возраста от А до Я»). 2012 г., 60 стр., обложка	Баранов А.А., Полякова С.И., Байдакова Г.В., Бушуева	Союз педиатров России	150 (п — 180, н — 195)
Обструкция верхних мочевыводящих путей у детей. 2012 г., 208 стр., обложка	С.М. Шарков, С.П. Яцык	Союз педиатров России	300 (п — 360, н — 390)
Организация профилактической и лечебной работы в домах ребенка. 2-е изд. 2012 г., 80 стр., обложка	А.А. Баранов	Союз педиатров России	100 (п — 120, н — 130)
Противомикробные и антигельминтные средства. Педиатрическая фармакология: лекарственные средства для детей. 2012 г., 120 стр., обложка	В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе	Союз педиатров России	200 (п — 240, н — 260)
Профилактические основы пололичностного (гендерного) подхода к обучению и воспитанию детей в школе. Выпуск 15 (серия «Социальная педиатрия»). 2012 г., 128 с., обложка	Н. Н. Куинджи	Союз педиатров России	250 (п — 300, н — 325)

* п — доставка по предоплате (после оплаты книги будут отправлены заказной бандеролью); н — доставка наложенным платежом (оплата и получение заказа на почте).

Для приобретения книг необходимо:

- Заполнить бланк заказа
 - Отправить заполненный бланк заказа удобным для Вас способом:
 - по факсу: (499) 132-72-04
 - по электронной почте: sales@nczd.ru
 - по почте: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, издательство Союза педиатров России
- Также можно сделать заказ по телефону: (499) 132-72-04

Бланк заказа

Убедительная просьба заполнять бланк заказа печатными буквами.

Платательщик: юридическое лицо ☐	физическое лицо ☐
Выберите способ оплаты: наложенный платеж ☐ предоплата ☐ наличными (курьером по Москве) ☐	
ФИО/Полное название организации _____	
ФИО и должность руководителя для оформления договора (заполняется юр. лицами) _____	
ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) _____	
Почтовый адрес для доставки с индексом _____	
Телефон с кодом города _____	факс _____
Адрес электронной почты _____	
Заказ (наименование книг и количество): _____	

Правила оформления публикаций

Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность собственных клинических исследований авторов статей.

Статьи представляются в редакцию в электронном виде в формате текстового редактора Microsoft Word, вместе с отсканированным сопроводительным письмом направляющей организации, на котором также есть подписи всех авторов статьи. Текст печатается шрифтом Times New Roman, 12 кегль. Общий объем рукописи не должен превышать 10 страниц для экспериментальных работ и 15 страниц для теоретических и обзорных статей. Не допускается дублирование информации в тексте, таблицах и рисунках.

ПРЕДУСМАТРИВАЕТСЯ СЛЕДУЮЩАЯ СТРУКТУРА СТАТЬИ:

- 1) фамилия (фамилии) автора (авторов) и инициалы;
- 2) название статьи;
- 3) полное название учреждения (учреждений). Надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствие учреждений, в которых работают авторы;
- 4) аннотация на русском и английском языках (100–200 слов, аннотация на английском языке, помимо текста, включает перевод ключевых слов, заглавия статьи, учреждений и фамилии авторов, транслитерированные в системе BSI (British Standard Institute [UK] & ISI — Institute for Scientific Information [USA] — можно воспользоваться сайтом <http://translit.ru/>);
- 5) ключевые слова;
- 6) текст статьи;
- 7) список литературы в порядке цитирования источников (не более 15 для оригинальных статей и не более 70 для теоретических и обзорных работ, номера ссылок в тексте выделяются квадратными скобками). В пристатейных списках литературы надо указывать фамилии и инициалы **всех** авторов статьи, так как сокращение авторского коллектива до 2–3 фамилий влечет за собой потерю цитируемости у неназванных соавторов;
- 8) контактная информация на каждого автора, включающая фамилию, имя, отчество; ученую степень, звание и должность; полный почтовый адрес учреждения и электронную почту автора, рабочий телефон. Мобильный телефон необходим только для связи с одним из авторов в случае необходимости внесения правок в статью — в журнале он не указывается.

Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 ppi, и ширину объекта не менее 100 мм. Все иллюстрации, а также подписи к рисункам располагаются в том же файле, что и текст статьи, но после списка литературы. Использование аббревиатур допускается только после первоначального указания полного названия.

Все статьи начинаются введением, содержащим четкую формулировку цели исследования. Экспериментальные и клинические оригинальные статьи включают также разделы: «Пациенты и методы», «Результаты», «Обсуждение» и «Заключение». Теоретические и обзорные статьи могут быть разбиты на подразделы в соответствии с замыслом авторов. В конце текста могут быть приведены благодарности отдельным лицам, научным фондам и организациям.

Статья должна быть подписана всеми авторами, что дает право на ее публикацию в журнале и различных электронных источниках. Кроме того, подписи авторов гарантируют, что экспериментальные и клинические исследования выполнены в соответствии с международными этическими нормами научных исследований.

При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Использование в тексте статьи торгового наименования одного препарата должно встречаться не чаще трех раз. В остальных случаях используется МНН.

Редакция имеет право на научное и литературное редактирование статьи и/или возвращение статьи автору для исправления выявленных дефектов. Датой поступления статьи в журнал считается день получения редакцией окончательного варианта текста.

Статьи публикуются бесплатно, плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается. Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

Статьи направляются ответственному секретарю журнала **Маргиевой Тее Валикоевне** по адресу: redpharm@nczd.ru

ПРИМЕРЫ ОФОРМЛЕНИЯ ССЫЛОК НА РАЗНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51 (1 Suppl. 1):1–320.
2. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. Москва: ВИНТИ РАН. 2005. 375 с.
3. Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 1: 114–1.
4. Yank V., Rennie D. *Ann Intern Med*. 1999; 130 (8): 661–70.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ КОНТАКТНОЙ ИНФОРМАЦИИ:

Иванова Елена Ивановна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс».

Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а,
тел. (495) 414-69-89,
факс: (499) 149-00-69,
e-mail: doelina@yandex.ru.