

# 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

Белушов 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. (Германия), проф.

Гнусаев С.Ф. (Тверь), д.м.н., проф.

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

Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Кешишян Р.А. (Москва), к.м.н.

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

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

Кокуграш Ф.Ч. (Турция), проф.

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

Копова С.Р. (Москва), д.м.н.

Константинопулос А. (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. (Украина), д.м.н., проф.

Латышева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Лукушкина Е.Ф. (Нижний Новгород), д.м.н., проф.

Мазур Л.И. (Самара), д.м.н., проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Мойя М. (Испания), проф.

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

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Петозалло-Мантовани М. (Италия), проф.

Печкуров 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. (Италия), проф.

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

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

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

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

Симонова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

Смирнова Г.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Цыгин А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Эрих Й. (Германия)

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

## СОДЕРЖАНИЕ

- ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ**  
5 Л.С. Намазова-Баранова
- ФАРМАКОЭКОНОМИКА В ПЕДИАТРИИ**  
А.С. Колбин
- 6 **КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ И.Н. КОЖАНОВОЙ И СОАВТ. «АНАЛИЗ «ЗАТРАТЫ–ЭФФЕКТИВНОСТЬ» ПРИМЕНЕНИЯ МОНТЕЛУКАСТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, В УСЛОВИЯХ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ»**  
И.Н. Кожанова, И.С. Романова, Л.Н. Гавриленко, А.А. Чмырёва, М.М. Сачек
- 8 **АНАЛИЗ «ЗАТРАТЫ–ЭФФЕКТИВНОСТЬ» ПРИМЕНЕНИЯ МОНТЕЛУКАСТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, В УСЛОВИЯХ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**
- ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ**  
Т.А. Дружинина
- 14 **ВЕТРЯНАЯ ОСПА В ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ. ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ОДНОЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ ДЕТЕЙ ПРОТИВ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ**
- АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ЛОР-ОРГАНОВ**  
А.Л. Перова, А.А. Рулева, С.С. Беланов, С.М. Харит, С.В. Сидоренко
- 22 **КЛИНИЧЕСКИЕ И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ СРЕДНИХ ОТИТОВ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 5 ЛЕТ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ**
- НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ**  
Р.Ф. Тепаев
- 28 **КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ Р.Ф. ТЕПАЕВА, Ю.В. ЖИРКОВОЙ, А.С. БЕЛОУСОВОЙ, Е.И. ИЛЬЧЕВОЙ «СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДЕТСКОЙ БАЗОВОЙ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОЙ РЕАНИМАЦИИ (BLS 2010)»**  
Р.Ф. Тепаев, Ю.В. Жиркова, А.С. Белоусова, Е.И. Ильичева
- 29 **СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДЕТСКОЙ БАЗОВОЙ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОЙ РЕАНИМАЦИИ (BLS 2010)**
- ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**  
В.В. Ботвиньева, О.Б. Гордеева, Л.С. Намазова-Баранова
- 35 **ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ**
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**  
И.В. Давыдова, Т.В. Турти, Е.П. Зимина, В.В. Алтунин
- 42 **МУКОЛИТИКИ В ТЕРАПИИ БРОНХОЛЕГочНОЙ ДИСПЛАЗИИ**  
Г.А. Каркашадзе, Л.С. Намазова-Баранова, О.И. Маслова, С.Б. Лазуренко, У.Н. Клочкова, С.Н. Зоркин, Е.В. Комарова, О.И. Денисова
- 50 **ФОРМИРОВАНИЕ ТУЛЕТНЫХ НАВЫКОВ У ДЕТЕЙ В МОСКВЕ. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ. ЧАСТЬ I.**  
В.А. Горяйнов, М.М. Каабак, Н.Н. Бабенко, Л.А. Шишло, М.М. Морозова, А.А. Рагимов, Н.Г. Дашкова, Э.Л. Салимов
- 59 **АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИЯ АВО-НЕСОВМЕСТИМЫХ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ**  
Е.Н. Архипова, И.В. Сильнова, Е.Н. Басаргина, И.В. Дворяковский, А.Б. Сугак, Н.А. Маянский, М.К. Умарова
- 65 **РОЛЬ N-КОНЦЕВОГО ФРАГМЕНТА МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В ДИАГНОСТИКЕ НЕКОМПАКТНОГО МИОКАРДА У ДЕТЕЙ**  
Л.А. Трухачева, Н.В. Горпинченко, С.П. Дементьев
- 70 **СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VITRO* ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ДВУХКОМПОНЕНТНЫХ ДОЗИРОВАННЫХ АЭРОЗОЛЬНЫХ ИНГАЛЯТОРОВ С ПОМОЩЬЮ ИМПАКТОРА НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ**
- МЕДИКО-ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ**  
А.В. Закрепина
- 75 **ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПСИХИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ КАК НАЧАЛЬНЫЙ ЭТАП РЕАБИЛИТАЦИИ СРЕДСТВАМИ ОБРАЗОВАНИЯ**
- КОГНИТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЛИЧНОСТЬ РЕБЕНКА**  
С.А. Немкова, О.И. Маслова, Г.А. Каркашадзе, Ю.Н. Курбатов, И.В. Подкорытова
- 80 **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИПЕПТИДНОГО СТИМУЛЯТОРА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**
- В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА**  
В.В. Черников, С.А. Красовский
- 86 **НОВЫЙ ШАГ В УЛУЧШЕНИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ: ТОБРАМИЦИН ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ВВЕДЕНИЯ**  
И.Т. Корнеева, С.Д. Поляков, Л.К. Катосова, С.Г. Губанова
- 92 **ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ ПРЕПАРАТАМИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**
- ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ**  
ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ» С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ 17–19 СЕНТЯБРЯ 2012 г., КРАСНОЯРСК
- 98 **РЕЗОЛЮЦИЯ ФОРУМА ЭКСПЕРТОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РОССИЙСКИЕ ЭКСПЕРТЫ ПРОТИВ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ» В РАМКАХ XX МЕЖДУНАРОДНОГО КОНГРЕССА АКУШЕРОВ И ГИНЕКОЛОГОВ (FIGO) (11 ОКТЯБРЯ, 2012 г., РИМ, ИТАЛИЯ)**
- 100
- ПО МАТЕРИАЛАМ ВОЗ**  
СОРТИРОВКА И НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ
- 102
- СТРАНИЦА ДЕТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ**  
А.А. Модестов
- 112 **КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ Н.Б. МЕРЗЛОВОЙ, И.А. СЕРОВОЙ, А.Ю. ЯГОДИНОЙ «ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ СЕСТРИНСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ СИНДРОМЕ ДАУНА У НОВОРОЖДЕННЫХ»**  
Н.Б. Мерзлова, И.А. Серова, А.Ю. Ягодина
- 113 **ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ СЕСТРИНСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ СИНДРОМЕ ДАУНА У НОВОРОЖДЕННЫХ**

# 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. (Saratov), 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. (Turkey), PhD, professor  
Dzhumagaziev A.A. (Astrahan'), PhD, professor  
Dulkin L.A. (Chelyabinsk), PhD, professor  
Ehrich J. (Germany), prof.  
Gaedicke G. (Germany), prof.  
Gnusaev S.F. (Tver), PhD, professor  
Gorelko T.I. (Kishinev, Moldova), MD  
Gorelov A.V. (Moscow), PhD, professor  
Ilyin A.G. (Moscow), PhD, professor  
Ilyina N.I. (Moscow), PhD, professor  
Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member  
Karpukhin E.V. (Kazan), MD  
Kaznacheeva L.F. (Novosibirsk), PhD, professor  
Keshishian R.A. (Moscow), MD  
Kitarova G.S. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor  
Kolbin A.S. (St. Petersburg), PhD, professor  
Kon I.Ya. (Moscow), PhD, professor  
Konova S.R. (Moscow), PhD  
Konstantopoulos A. (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. (Ukraine), PhD, professor  
Latyisheva T.V. (Moscow), PhD, professor  
Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), RAMS cor. member  
Lukhushkina E.F. (Nizhniy Novgorod), PhD, professor  
Maslova O.I. (Moscow), PhD, professor  
Mazur L.I. (Samara), PhD, professor  
Moya M. (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. (Italy), PhD, professor  
Pikuza O.I. (Kazan), PhD, professor  
Poliyakov V.G. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member  
Postnikov S.S. (Moscow), PhD, professor  
Potapov A.S. (Moscow), PhD, professor  
Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor  
Rubino A. (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  
Sidorenko I.V. (Moscow), MD  
Simakhodsky A.S. (St. Petersburg), PhD, professor  
Simonova O.I. (Moscow), PhD, professor  
Skripchenko N.V. (St. Petersburg), PhD, professor  
Smirnova G.I. (Moscow), PhD, professor  
Soldatsky Yu.L. (Moscow), PhD, professor  
Tatochenko V.K. (Moscow), PhD, professor  
Timofeeva A.G. (Moscow), MD  
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  
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 № 5

## CONTENT

	<b>EDITORIALS</b>
5	L.S. Namazova-Baranova
	<b>PHARMACOECONOMICS IN PEDIATRICS</b>
	A.S. Kolbin
6	<b>COMMENTARY ON THE ARTICLE BY I.N. KOZHANOVA, I.S. ROMANOVA, L.N. GAVRILENKO, A.A. CHMYREVA, M.M. SACHEK «COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF THE MONTELUKAST APPLICATION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA IN THE CONDITIONS OF THE REPUBLIC OF BELARUS HEALTH CARE SYSTEM»</b>
	I.N. Kozhanova, I.S. Romanova, L.N. Gavrilenko, A.A. Chmyreva, M.M. Sachek
8	<b>COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF THE MONTELUKAST APPLICATION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA IN THE CONDITIONS OF THE REPUBLIC OF BELARUS HEALTH CARE SYSTEM</b>
	<b>WORLD NEWS OF VACCINATION</b>
	T.A. Druzhinina
14	<b>CHICKENPOX IN THE YAROSLAVL REGION. ECONOMIC EFFICIENCY OF VARICELLATION OF ONE AGE-GROUP OF CHILDREN</b>
	<b>ACTUAL ISSUES OF A TREATMENT OF EAR, NOSE, THROAT DISEASES</b>
	A.L. Perova, A.A. Ruleva, S.S. Belanov, S.M. Kharit, S.V. Sidorenko
22	<b>CLINICAL AND BACTERIOLOGICAL PECULIARITIES OF THE ACUTE OTITES MEDIA IN CHILDREN OF 0-5 YEARS OF AGE: PROVISIONAL DATA</b>
	<b>EMERGENCY CONDITIONS IN CHILDREN</b>
	R.F. Tapaev
28	<b>COMMENTARY ON THE ARTICLE BY R.F. TEPAEV, Y.V. ZHIRKOVA, A.S. BELOUSOVA, E.I. ILYICHEVA «MODERN RECOMMENDATIONS ON CHILDREN'S BASELINE CARDIOPULMONARY RESUSCITATION (BLS 2010)»</b>
	R.F. Tapaev, Y.V. Zhirkova, A.S. Belousova, E.I. Ilyicheva
29	<b>MODERN RECOMMENDATIONS ON CHILDREN'S BASELINE CARDIOPULMONARY RESUSCITATION (BLS 2010)</b>
	<b>REVIEW</b>
	V.V. Botvinyeva, O.B. Gorgeeva, L.S. Namazova-Baranova
35	<b>PROSPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF DIFFERENT ANEMIA KINDS IN CHILDREN</b>
	<b>ORIGINAL ARTICLES</b>
	I.V. Davydova, T.V. Turti, E.P. Zimina, V.V. Altunin
42	<b>MUCOLYTICS IN BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA THERAPY</b>
	G.A. Karkashadze, L.S. Namazova-Baranova, O.I. Maslova, S.B. Lazurenko, U.N. Klochkova, S.N. Zorkin, E.V. Komarova, O.I. Denisova
50	<b>FORMATION OF TOILET HABITS IN CHILDREN IN MOSCOW. RETROSPECTIVE STUDY RESULTS. PART I.</b>
	V.A. Goryaynov, M.M. Kaabak, N.N. Babenko, L.A. Shishlo, M.M. Morozova, A.A. Ragimov, N.G. Dashkova, E.L. Salimov
59	<b>ALLOTTRANSPLANTATION OF ABO-INCOMPATIBLE KIDNEYS IN CHILDREN</b>
	E.N. Arkhipova, I.V. Sil'nova, E.N. Basargina, I.V. Dvoryakovskii, A.B. Sugak, N.A. Mayanskii, M.K. Umarova
65	<b>N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN DIAGNOSTICS OF NON-COMPACTED MYOCARDIUM IN CHILDREN</b>
	L.A. Trukhacheva, N.V. Gorpichenko, S.P. Demytyev
70	<b>COMPARATIVE ANALYSIS OF THE <i>IN VITRO</i> EQUIVALENCE OF METERED AEROSOL INHALERS CONDUCTED BY THE NEW GENERATION IMPACTOR</b>
	<b>MEDICAL AND PSYCHO-PEDAGOGICAL CARE TO CHILDREN</b>
	A.V. Zakrepina
75	<b>STUDY OF PSYCHIC ACTIVITY PECULIARITIES OF CHILDREN WITH SEVERE CRANIOCEREBRAL INJURY AS THE INITIAL STAGE OF REHABILITATION USING MEANS OF EDUCATION</b>
	<b>COGNITIVE HEALTH AND IDENTITY OF THE CHILD</b>
	S.A. Nemkova, O.I. Maslova, G.A. Karkashadze, Y.N. Kurbatov, I.V. Podkorytova
80	<b>THE POLYPEPTIDE STIMULATOR APPLICATION IN COMPLEX TREATMENT OF COGNITIVE DISORDERS IN CHILDREN WITH DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM</b>
	<b>FOR PEDIATRICIANS' PRACTICE</b>
	V.V. Chernikov, S.A. Krasovskiy
86	<b>NEW STEP IN THE LIFE QUALITY IMPROVEMENT OF PATIENTS WITH MUCOVISCIDOSIS: TOBRAMYCIN FOR ANAPNOTHERAPY</b>
	I.T. Korneeva, S.D. Polyakov, L.K. Katosova, S.G. Gubanova
92	<b>PREVENTION OF UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS WITH HERBAL DRUGS IN YOUNG ATHLETES</b>
	<b>INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA</b>
	ALL-RUSSIAN RESEARCH AND PRACTICE CONFERENCE «PHARMACOTHERAPY AND DIETETICS IN PEDIATRICS» WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION 17-19 SEPTEMBER 2012, KRASNOYARSK
98	
100	<b>RESOLUTION OF THE EXPERT FORUM WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION «RUSSIAN EXPERTS AGAINST CERVICAL CARCINOMA» AS PART OF THE XX INTERNATIONAL CONGRESS OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (FIGO) (11 OCTOBER 2012, ROME, ITALY)</b>
	<b>MATERIALS OF WHO</b>
102	<b>TRIAGE AND EMERGENCY CONDITIONS</b>
	<b>PAGE FOR CHILD HEALTH NURSE</b>
	A.A. Modestov
112	<b>COMMENTARY ON THE ARTICLE BY N.B. MERZLOVA, I.A. SEROVA, A.U. YAGODINA «PECULIARITIES OF THE NURSING PROCESS IN INFANTS WITH DOWN'S SYNDROME»</b>
	N.B. Merzlova, I.A. Serova, A.U. Yagodina
113	<b>PECULIARITIES OF THE NURSING PROCESS IN INFANTS WITH DOWN'S SYNDROME</b>



## Уважаемые коллеги!

Перед вами очередной номер журнала «Педиатрическая фармакология». И это маленькое, но все-таки событие в вашей жизни — ведь мы стараемся донести до вас самую актуальную, самую важную для повседневной профессиональной деятельности, самую интересную информацию по вопросам вакцинации, лечения анемии и ЛОР-патологии у детей, выработке туалетных навыков у малышей, применению муколитической терапии и многое другое.

Хотя, наверное, так формулировать нельзя — ведь у педиатра нет и не может быть важных и неважных тем! Все, что касается ребенка (особенно, когда он заболевает), является архиважным и для его родителей, и для тех, кто им помогает лечить маленького пациента — то есть для нас с вами. Поэтому и не так часто встречающиеся в нашей повседневной практике проблемы трансплантации почек, проведения сердечно-легочной реанимации, лечения когнитивных нарушений по-прежнему нужны и важны для любого педиатра, как, впрочем, и для любого специалиста, работающего с детьми...

Есть и другие темы. Так, наши коллеги из Беларуси делятся результатами фармакоэкономического анализа применения монтелукаста, и их работа вызвала большой интерес у отечественных специалистов, что отражено в комментариях профессора Колбина. Интерес представляет и проведенное в Первом МГМУ им. И. М. Сеченова исследование по сравнению биоэквивалентности оригинального и дженерикового препарата для лечения астмы у детей. Не пропустите

и материалы с рекомендациями по ведению детей с тяжелой черепно-мозговой травмой, восстановлению когнитивных нарушений у детей с болезнями ЦНС, профилактике респираторных заболеваний у юных спортсменов и многое другое.

Уходящий год ознаменовался еще одним важным событием. Впервые за последние 25 лет Российская Федерация стала донором для Всемирной организации здравоохранения. Так стартовал новый проект РФ-ВОЗ по снижению детской смертности в странах Центральной Азии и Африки, в котором нашему учреждению отведена центральная роль. Ведь именно сотрудники ФГБУ «НЦЗД» РАМН назначены экспертами по реализации этого проекта. В рамках возложенных обязанностей наши коллеги работают в Киргизстане, Таджикистане, Эфиопии и Анголе. И пока анализируются результаты оценки госпиталей и готовится описание тех мероприятий, которые мы проводим в странах, мы решили начать публикацию «Карманного справочника педиатра» — важнейшего инструмента для снижения смертности детей в госпиталях первичного звена, в котором освещены все основные вопросы оказания стационарной помощи детям, основанные на доказательной медицине. Справочник фактически является руководством к действию — он обновлен в этом году, одобрен Союзом педиатров России, будет адаптирован и издан в будущем году для российских педиатров. А пока для вас, наши читатели, мы будем публиковать главы из Справочника в рубрике «Информация ВОЗ» на страницах нашего журнала, начиная с текущего номера.

Мы уверены, что не раз, прочитав ту или иную статью, вы воскликнете: «О, это же именно та информация, которую мы искали!»

**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**

## Dear colleagues!

There is a next issue of «Pediatric Pharmacology» before you! And this is maybe not big, but still an event in your life, because we are trying to carry down to you the most urgent, the most important for you every day practice and the most interesting information on vaccination, treatment of anemia and ENT-disorders in children, toilet skills development in infants, usage of mucolytic agents and many other significant questions.

But perhaps this wording is not correct, as there cannot be «significant» and «insignificant» themes for pediatricians! Everything about a child (especially a sick child) is extremely important for his parents and those assisting in the treatment process — which means you and us. That is why not so common in routine practice problems, such as kidney transplantation, cardiopulmonary resuscitation and treatment of cognitive dysfunction are still major for any pediatrician and any other subspecialist who works with children...

There are also other topics. Thus, for example our colleagues from Belarus share the results of pharmaco-economic research of Montelukast usage. Their study aroused great interest in Russian specialists, which is reflected in the professor Kolbin's comments. The comparative study of original and generic antiasthmatic drug bioequivalence in children performed at the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University is also of a great interest. Do not miss the materials with the recommendations on the management of children with severe craniocerebral trauma, recovery of cognitive functions in children with the CNS disorders, respiratory diseases prophylaxis in young sportsmen and a lot of other issues.

The passing year is marked by another one important event. For the first time over the last 25 years the Russian Federation became again a donor-country for the World Health Organization. Thus the new project of the RF and the WHO on decreasing of children mortality in Central Asia and Africa started. The central role in this project is assigned to our institution. It is workers of the FSFI «SCCH» RAMS who are appointed to be experts in the realization of this project. Within the limits of the project organization our colleagues work in Kirgizstan, Tajikistan, Ethiopia and Angola. And while the results of the hospitals assessment are analyzed and the descriptions of the events which we conduct in these countries are prepared, we decide to start publication on the critical tool in decreasing of children mortality in primary hospitals. The Pocket Handbook for Pediatricians is a special manual where the main questions of in-patient health care in children based on the evidence medicine are highlighted. This handbook is in fact a guideline: it was updated this year, it was approved by the Union of Pediatricians of Russia and it will be adapted and published for the Russian pediatricians the next year. And before that we will publish certain chapters from this Handbook under the heading of «WHO information» on the pages of our journal, beginning with this very issue.

We are sure that while reading this or that article you will exclaim «Oh, this is the very information I have been looking for!»

**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**

А.С. Колбин

Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация

## Комментарий к статье И.Н. Кожановой и соавт. «Анализ «затраты–эффективность» применения монтелукаста у детей, больных бронхиальной астмой, в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь»

6



**Ведущий рубрики:**

**Колбин Алексей Сергеевич,**

доктор медицинских наук,  
профессор, руководитель  
лаборатории клинической  
фармакологии Санкт-  
Петербургского государственного  
университета

**Адрес:** 199106, Санкт-Петербург,  
21-я линия Васильевского  
острова, д. 8 а,

**тел.:** (921) 759-04-49,

**e-mail:** alex.kolbin@mail.ru

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Авторами затронута глобальная проблема современного здравоохранения — лечение бронхиальной астмы (БА) у детей. Актуальность связана с высокой частотой заболевания, а следовательно, с высоким финансовым бременем на систему здравоохранения в частности и на экономику в целом. Распространенность БА в разных странах мира колеблется в диапазоне от 1 до 18% [1]: так, среди детей и подростков в Российской Федерации (РФ) — около 9%, у взрослых — 5% [2, 3]. Проведенный анализ прямых медицинских и косвенных затрат при бронхиальной астме у детей и взрослых показал, что только на медицинские затраты в РФ приходилось 8,5 млрд рублей [4]. Лечение БА комплексное, складывается из противовоспалительной и симптоматической терапии, а также элиминационных и реабилитационных мероприятий. Выделяют две взаимодополняющие части медикаментозного управления заболеванием: базисную терапию, основной целью которой является профилактика обострения, и терапию приступного периода. К базисным средствам у детей относят ингаляционные и системные глюкокортикостероидные средства, ингаляционные и пероральные  $\beta_2$ -агонисты с длительным действием, теофиллин замедленного высвобождения, кромоны, антилейкотриеновые препараты [1, 5]. Именно роль антилейкотриеновых средств у детей и анализируют авторы в своей статье.

Необходимо также отметить, что, согласно современным рекомендациям по рациональной фармакотерапии, приемлемая эффективность и минимальная частота нежелательных побочных реакций должны сочетаться с удовлетворительными показателями затрат на выбранную медицинскую технологию. Ответить на эти вопросы помогут фармакоэпидемиологические и клинико-экономические исследования [6, 7]. При этом хотелось бы подчеркнуть, что фармакоэкономическая экспертиза — это не поиск наиболее дешевых медицинских технологий и оправдание их использования, а расчет затрат, необходимых для достижения желаемой эффективности. Авторами была проведена оценка целесообразности применения монтелукаста у детей, больных БА, в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь на основе фармакоэкономического анализа.

## ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ СТАТЬИ

В статье подробно приведена методология клинико-экономического анализа. Так, основным методом исследования являлось моделирование, а основным видом анализа — соотношение «затраты–эффективность». Учитывали прямые затраты, связанные с медицинским обслуживанием. Источник получения этих данных, также указанный в статье, является неоспоримым положительным фактом. Определены критерии эффективности, а именно действенность–эффективность, полученная в условиях клинических исследований. В связи с тем, что фармакоэкономической экспертизе был подвергнут дженерик оригинального средства, авторами учтены данные по клинической эффективности воспроизведенного средства (терапевтическая эквивалентность) и его биоэквивалентности. Для построения модели был проведен анализ литературных источников с их указанием и критериями включения/исключения. Помимо экспертизы основного сценария был также проведен односторонний анализ чувствительности с указанием изменяемых параметров.

Результаты исследования отражают полученные данные основного сценария. Показано, что у детей 2–6 лет с БА легкой степени тяжести приоритетной тактикой лечения (по сравнению с отсутствием базисной терапии или использованием суспензии будесонида при помощи небулайзера) является использование перорального монтелукаста. У детей старше 6 лет, которые способны овладеть техникой ингаляции, приоритетным лекарственным средством остаются ингаляционные глюкокортикостероиды. При этом важно, что односторонний анализ чувствительности подтвердил тенденции, полученные при основном сценарии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. GINA. Revised 2011. 124 p. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. Намазова-Баранова Л.С., Огородова Л.М., Томилова А.Ю., Деев И.А., Алексеева А.А., Вишнева Е.А., Громов И.А., Евдокимова Т.А., Камалтынова Е.М., Коломеец И.Л., Торшхоева Р.М. Распространенность астмалеподобных симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков. *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6(3): 59-65.
3. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Издат. дом «Русский врач». 2001.
4. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. Бюллетень Экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета

Из ограничений исследования необходимо отметить следующее. Желательно кроме анализа основного сценария провести альтернативный сценарий, в котором эффективность или стоимость были бы уравнены во всех группах сравнения. Данный метод предназначен для прогнозирования тенденций и проверки устойчивости полученных данных [8]. В большинстве руководств помимо одностороннего предлагается проведение многостороннего анализа чувствительности. Его проводят для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям таких ключевых параметров, как эффективность лекарств и затраты. Изменяют параметры по одному: от 75 до 125% ценности полученного результата [8]. Конечно, вероятностный анализ чувствительности, который проводят с помощью метода Монте-Карло, также украсил бы настоящую работу. Проводя такой анализ, предполагают, что в модели каждая исходная переменная зависит от неопределенности; при этом значения интересующих переменных берут рандомизированно из реального распределения вероятностей с последующим статистическим анализом на основании накопленных результатов [8]. Учитывая, что авторами затронута проблема хронического заболевания, хотелось также отметить, что марковский метод моделирования (по имени выдающегося русского математика А.А. Маркова (1856–1922), создавшего теорию, которую можно назвать «динамикой вероятностей») был бы крайне целесообразен и наиболее полно отразил бы анализируемые тенденции.

И в заключение хочется подчеркнуть, статья представляет собой завершенное научное исследование, оформлена в соответствии с современными требованиями и, безусловно, представляет большой практический интерес для педиатров и врачей других специальностей.

5. Федерация по социальной политике и здравоохранению Федерального собрания Российской Федерации. М.: ФОЛСТЭК. 2010. 16 с.
6. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. Revised 2008. 28 p.
7. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. М.: Общество клинических исследователей. 2000. 579 с.
8. Walley T., Haуcox A., Boland A. (Eds.). *Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences*. 2004.
9. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецова. Выпуск XIII. Москва. 2012.

## Опечатка

В журнале Педиатрическая фармакология. 2011; 8 (1) стр. 12 фамилии авторов следует читать так: С.А. Царькова, П.Л. Кузнецов, Н.Г. Купреева

И.Н. Кожанова<sup>1</sup>, И.С. Романова<sup>1</sup>, Л.Н. Гавриленко<sup>1</sup>, А.А. Чмырёва<sup>2</sup>, М.М. Сачек<sup>2</sup><sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, Минск, Беларусь

# Анализ «затраты–эффективность» применения монтелукаста у детей, больных бронхиальной астмой, в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь

## Контактная информация:

Кожанова Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии Белорусского государственного медицинского университета

Адрес: 220036, Беларусь, Минск, ул. Р. Люксембург, д. 110, тел.: (017) 227-37-40, e-mail: kozhanovairina@mail.ru

Статья поступила: 17.06.2012 г., принята к печати: 20.08.2012 г.

**Цель исследования.** Оценка соотношения «затраты–эффективность» (CER) применения монтелукаста у детей с персистирующей астмой легкой и средней степени тяжести в Беларуси. **Пациенты и методы.** На основе рандомизированных клинических исследований и локальных данных построена годовая модель дерева решений астмы для гипотетической когорты из 100 детей с астмой, не получающих базисную терапию, или принимающих монтелукаст или ингаляционный глюкокортикостероид. **Результаты.** У детей старше 6 лет CER применения флутиказона составило 1,45\$ на «один день без ухудшений астмы, обострений, использования короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов» по сравнению с CER монтелукаста — 2,62\$. У детей 2–6 лет при применении монтелукаста CER составило 4,1\$, суспензии будесонида — 5,6\$, отсутствии базисной терапии — 6,9\$. **Заключение.** В Республике Беларусь у детей в возрасте 2–6 лет с персистирующей бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести приоритетной тактикой лечения является использование перорального монтелукаста по сравнению с суспензией будесонида или отсутствием базисной терапии. У детей старше 6 лет, которые способны овладеть техникой ингаляции, приоритетным лекарственным средством является ингаляционный глюкокортикостероид.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, монтелукаст, экономический анализ.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 8–13)

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов, одним из представителей которых является монтелукаст, — это группа лекарственных средств, которая в соответствии с Глобальной инициативой по бронхиальной астме и Глобальной инициативой по бронхиальной астме

у детей до 5 лет может служить альтернативой ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) при некоторых вариантах болезни [1–3]. Отличительными особенностями монтелукаста являются пероральный путь введения, однократный прием (в сутки), удачный профиль

I.N. Kozhanova<sup>1</sup>, I.S. Romanova<sup>1</sup>, L.N. Gavrilenko<sup>1</sup>, A.A. Chmyreva<sup>2</sup>, M.M. Sachek<sup>2</sup><sup>1</sup> Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus<sup>2</sup> Republican Center for Medical Technologies, Computer Systems, Administration and Management of Health, Minsk, Belarus

## Cost–effectiveness analysis of the montelukast application in children with bronchial asthma in the conditions of the Republic of Belarus health care system

**The aim of this study** was to estimate the montelukast cost-effectiveness in children with mild and moderate persistent asthma in Belarus. **Patients and methods.** A one-year decision tree model of asthma for a hypothetical cohort of 100 children with asthma and a lack of basic therapy or taking either montelukast or inhaled glucocorticosteroids has been constructed on the basis of the results of randomized clinical studies and local data. **Results.** In children older than 6 years of age the CER of fluticasone application was \$1.45 per «day without asthma attacks, exacerbations, use of short-acting  $\beta_2$ -receptor agonists» as compared to the montelukast CER — \$2.62. In 2–6-year-old children the CER of montelukast application was \$4.1, the budesonide inhalation suspension CER — \$5.6, the CER of the lack of basis therapy — \$6.9. **Conclusion.** The use of oral montelukast is considered to be cost-effective in 2–6-year-old children with mild and moderate persistent asthma as compared to the budesonide inhalation suspension or lack of basis therapy in the Republic of Belarus. Inhaled glucocorticosteroids is the priority medicine in children older than 6 years of age who are able to master the inhalation technique.

**Key words:** bronchial asthma, montelukast, economic analysis.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 8–13)

безопасности, широкий терапевтический диапазон [4, 5]. Невзирая на эффективность ИГКС, активно используемых с 1970-х годов при бронхиальной астме (БА), альтернативные варианты терапии имеют особую актуальность в связи со стремительным ростом распространенности болезни в мире и усугублением финансового бремени, которое в конечном итоге ложится на общества разных стран [2, 6]. В мире насчитывается от 150 до 300 млн больных астмой, а общие расходы превышают суммарные затраты на ВИЧ/СПИД и туберкулез [7]. Имеют место клинические ситуации, когда, невзирая на терапевтические преимущества ИГКС, лечащие врачи выбирают антагонисты лейкотриеновых рецепторов по ряду причин: невозможность правильного выполнения техники ингаляции (маленькие дети и пожилые люди); наличие сопутствующих болезней, при которых оправдано применение монтелукаста (аллергический ринит); категорическое отрицание пациентом или его родителями (законными представителями, опекунами) «гормональных» препаратов; наличие противопоказаний для назначения ИГКС [1–3, 8].

Детская астма повсеместно требует особого внимания. Ее распространенность растет во всем мире, а эпидемиологические исследования показывают, что почти 1/3 больных детей переносят 5 и более эпизодов свистящего дыхания в год (что рассматривается как эквивалент приступа у взрослых). Расходы на детскую астму значительны и в зависимости от тяжести БА составляют примерно 1000\$ на одного пациента в год в США, от 85 до 884\$ — в Австралии [6, 8, 9].

В соответствии с официальной статистикой, БА страдают около 0,57% населения Беларуси (на 2010 г.). Независимые исследования показывают, что регистрируются в основном среднетяжелые и тяжелые формы, и из статистического анализа выпадают легкие, но значительно более многочисленные формы болезни [10]. Экономическое бремя БА в Республике Беларусь в настоящее время не поддается точной оценке. Официальные источники информации не предлагают какой-либо доступной информации по этому поводу, а независимые экономические исследования отсутствуют. Невзирая на факт, что в Беларуси представлены практически все доступные для больных БА лекарственные средства, а применение многих из них дотируется государством, в стране отсутствуют собственные фармакоэкономические исследования рациональности применения лекарственных средств при БА [1].

Таким образом, проведение фармакоэкономических исследований БА в Республике Беларусь является насущной и актуальной задачей. Актуальность фармакоэкономического обоснования рациональности применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь обусловлена регистрацией в стране первого, помимо уже зарегистрированного брендового препарата Сингуляра (Merck Sharp & Dohme Idea, Inc., Швейцария), дженерика монтелукаста — Синглона (Гедеон Рихтер, Венгрия). Обоснованием выбора в качестве целевой группы фармакоэкономического исследования детей и подростков является достаточная доказательная база применения монтелукаста у данной категории больных БА [11–17].

**Цель исследования** — оценка соотношения «затраты–эффективность» применения монтелукаста у детей с персистирующей астмой легкой и средней степени тяжести в Беларуси.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с инструкцией по применению «Порядок проведения клинико-

экономических исследований» (регистрационный № 075-0708; 2008) и Межгосударственным стандартом «Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления» ГОСТ 7.32-2001. На основе локальных белорусских данных и сведений из литературных источников построена модель течения БА у детей с использованием возможностей Excel 2010. Выполнен анализ «затраты–эффективность» с расчетом соответствующего показателя для «числа дней без обострений, приступов и использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия» как отражающего успешность использования той или иной схемы базисной терапии [18]. Коэффициент «затраты–эффективность» (CER) рассчитан для каждого варианта тактики лечения по формуле:

$$CER = \frac{\text{Общие затраты}}{\text{Число дней без обострений, приступов, использования } \beta_2\text{-агонистов короткого действия.}}$$

При сопоставлении двух вариантов фармакотерапии в случае, если затраты на один из них выше, а его эффективность больше, рассчитан инкрементальный показатель приращения затрат:

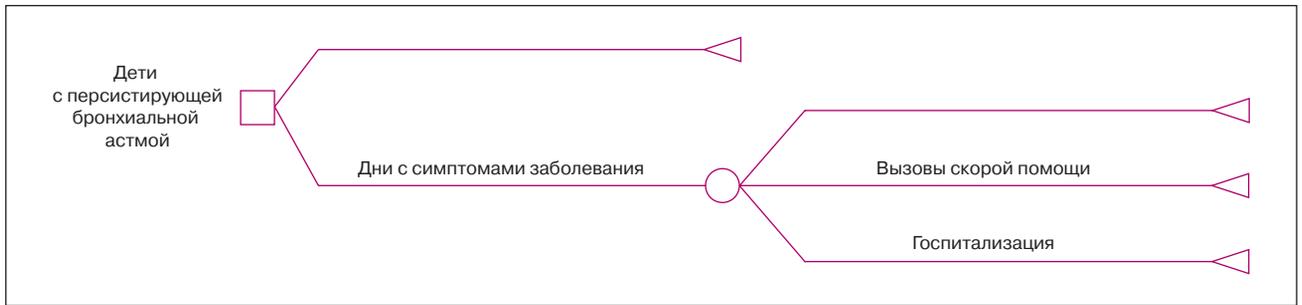
$$ICER = \frac{\text{Эффективность первого способа лечения} - \text{Эффективность второго.}}$$

Для построения модели анализа решений проводился библиографический поиск рандомизированных исследований по базе данных MEDLINE (с 1966 г. до февраля 2012 г.), Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effects (февраль 2012 г.), медицинским журналам и материалам конгрессов, а также по общим и специализированным электронным источникам: US Food and Drug Administration, the European Medicines Agency, the Global Initiative for Asthma. Компания-производитель монтелукаста (Гедеон Рихтер) предоставила информацию о клинической эффективности и исследованиях биоэквивалентности. Включение исследований в анализ было согласовано со всеми авторами. Из 643 предварительно отобранных резюме публикаций в соответствии с критериями включения (исследование монтелукаста в виде монотерапии или как дополнения к ИГКС у детей 2–5 и 6–17 лет, с астмой легкой или средней степени тяжести, язык публикации — английский или русский) были выбраны 4 исследования [13, 15–17].

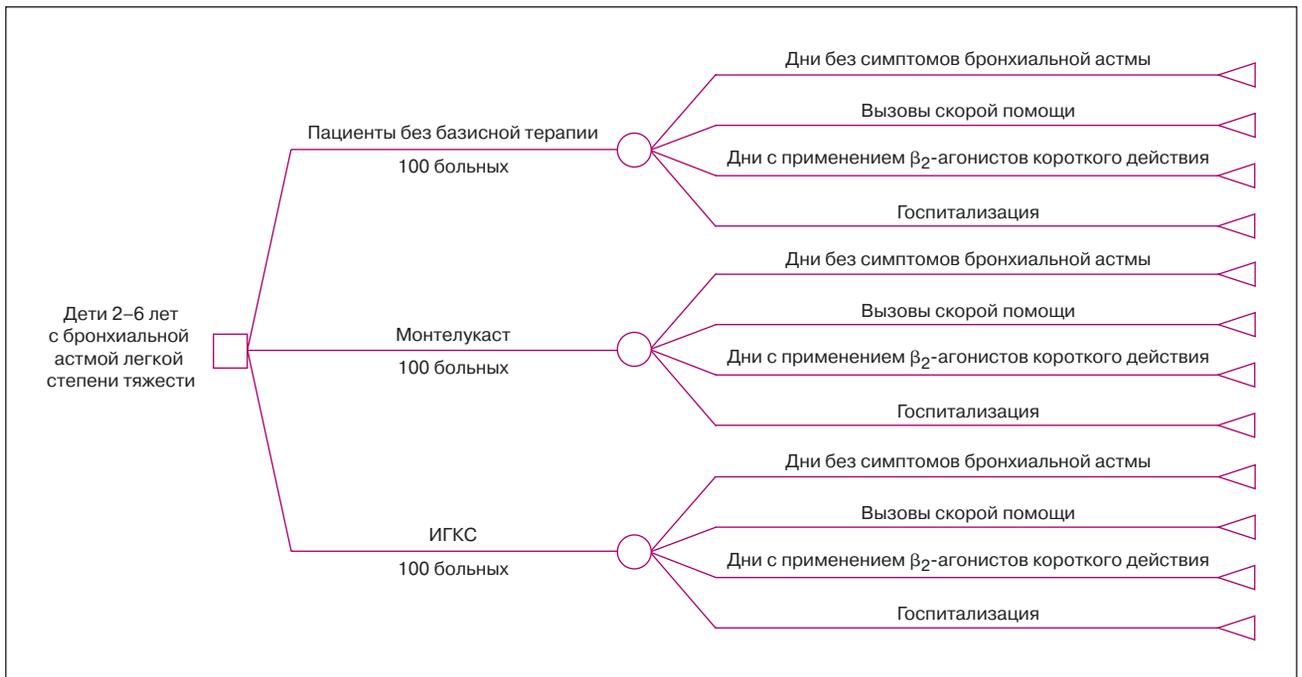
На основе результатов отобранных исследований была построена модель течения БА для гипотетической когорты из 100 больных, принимающих каждый вид терапии, с учетом основных показателей, влияющих на экономическое бремя болезни (рис. 1).

Выбор для проведения моделирования технологии «дерево решений» и горизонта проведения анализа обусловлен следующими факторами: в соответствии с результатами клинических исследований фармакологическое действие монтелукаста развивается в течение трех месяцев, а затем длительно носит устойчивый характер; исследование проведено у детей, а для этой группы характерна динамика течения заболевания с возрастом, соответственно, с нашей точки зрения, годичного горизонта анализа достаточно для определения фармакоэкономических перспектив препарата [11]. Адаптированная модель течения заболевания для каждой группы детей представлена на рис. 2, 3.

**Рис. 1.** Модель течения бронхиальной астмы

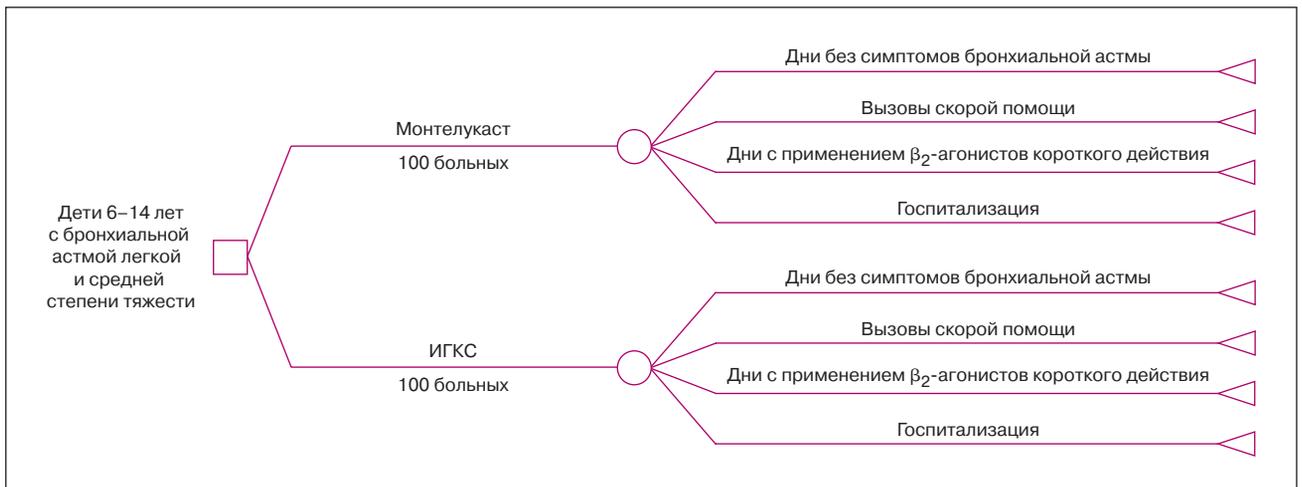


**Рис. 2.** Модификация модели течения персистирующей бронхиальной астмы легкой степени тяжести у детей в возрасте 2–6 лет для проведения фармакоэкономического анализа применения монтелукаста



Примечание. ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

**Рис. 3.** Модификация модели течения персистирующей бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести у детей в возрасте 6–14 лет для проведения фармакоэкономического анализа применения монтелукаста



Примечание. ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

В модели указаны приоритетные, с нашей точки зрения, показатели, влияющие на экономическое бремя заболевания: число и длительность обострений БА, количество обращений за скорой медицинской помощью, число дней с использованием лекарственных средств (ЛС), а также частота использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия в сутки. В качестве приоритетного  $\beta_2$ -агониста короткого действия для оказания скорой помощи в модели использован сальбутамол.

При проведении анализа чувствительности исследовано влияние на коэффициент «затраты–эффективность» применения в качестве препарата скорой помощи Беродуала в растворе для ингаляций (0,5 мг фенотерола + 0,25 мг ипратропия бромид)/1 мл в группе детей 2–6 лет, так как в этом возрасте оптимальным является применение небулайзера. С целью адаптации модели к условиям системы здравоохранения Республики Беларусь и унификации альтернативных вариантов терапии при построении модели был сделан ряд допущений. Поскольку в республике отсутствуют общедоступные опубликованные данные о частоте и реальной практике ведения обострений БА у детей, предложен формализованный подход к оценке стоимости обострения: все обострения БА в модели подлежат стационарному лечению. Длительность госпитализации составляет 11,4 дня в соответствии с данными о среднем числе дней занятости койки терапевтического профиля в Республике Беларусь [19]. При проведении анализа чувствительности исследовано влияние на коэффициент «затраты–эффективность» увеличения срока госпитализации до 14,7 дней и повышение стоимости госпитализации при необходимости госпитализации больного в отделение интенсивной терапии и реанимации на одни и двое суток [20]. Данные о структуре обращения в органы здравоохранения экстраполированы из сходных по условиям оказания помощи больным российскими исследованиями путем определения соотношения числа госпитализаций к числу вызовов скорой помощи [20–22].

Вероятность развития нежелательных побочных реакций во всех группах рассмотренных клинических исследований была сопоставима, поэтому в анализе не учитывалась.

В основном анализе «затраты–эффективность» у детей возрастной категории 2–6 лет ИГКС представлен суспензией будесонида (Пульмикорт, AstraZeneca) для ингаляций, дозированной 0,25 мг/мл в контейнерах по 2 мл в конверте, в упаковке № 20, для применения через небулайзер [17]; антилейкотриеновый препарат — монтелукастом (Синглон, Gedeon Richter) в виде таблеток жевательных, 4 мг. Учитывая данные о терапевтической эквивалентности сопоставимых доз ИГКС при использовании соответствующих средств доставки [2, 3], при проведении анализа чувствительности исследовано влияние на коэффициент «затраты–эффективность» применения других ИГКС (вместо будесонида) у детей этого возраста в эквивалентных дозах (флутиказона, беклометазона) с использованием доступных на фармацевтическом рынке Республики Беларусь форм выпуска (аэрозоль для ингаляций дозированной). Выбор эквивалентных доз проводился в соответствии с рекомендациями GINA для детей младше 5 лет [3].

В основном анализе «затраты–эффективность» у детей 6–14 лет ИГКС представлен доступным на фармацевтическом рынке Республики Беларусь флутиказоном (Фликсотид, GlaxoSmithKline) — аэрозолем для ингаляций, дозированным 125 мкг/доза; монтелукаст — препаратом Синглон (Gedeon Richter) в виде таблеток жевательных, 5 мг. При проведении анализа чувствительности исследовано влияние на коэффициент «затраты–

эффективность» применения беклометазона и будесонида в дозах, соответствующих пограничным дозовым значениям для БА легкой и средней степеней тяжести в соответствии с международными и национальными рекомендациями [1–3].

Прямые затраты оценивали исходя из данных Регистра платных медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Беларусь, прейскуранта на платные медицинские услуги, оказываемые учреждением здравоохранения «Городская станция скорой медицинской помощи», экспресс-информации и анализа рынка информационной службы «Фармасервис» (март–апрель, 2012). Для оценки не прямых затрат использовали метод учета недополученного валового внутреннего продукта (источник информации — Национальный статистический комитет Республики Беларусь) из-за отсутствия на работе одного из родителей больного ребенка в период обострения заболевания (9,9\$ в день) [18, 23]. Финансовые расчеты проведены по состоянию на апрель–май 2012 г. при следующих курсах валют: 1 доллар США — 8011 белорусских руб., 1 Евро — 10590 белорусских руб., 1 российский рубль — 272,50 белорусских руб. [24]. Все расходы выражены в долларах США.

По всем анализируемым параметрам проведен расчет средних величин.

При проведении однофакторного детерминированного анализа чувствительности оценивали влияние на рассчитанный коэффициент длительности госпитализации, тяжести обострения, увеличения (или уменьшения) стоимости ЛС базисной терапии и скорой помощи, использования альтернативных ЛС, включения или исключения из оценки бремени заболевания не прямых расходов. Временной горизонт исследования составил один год. Дисконтирование затрат не проводилось.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С использованием модели течения БА рассчитаны основные показатели эффективности и оценены затраты для гипотетической когорты 100 больных в течение одного года для каждого вида терапии у детей возрастных категорий 2–6 и 6–14 лет (табл. 1, 2).

В группе детей 2–6 лет коэффициент «затраты–эффективность» без учета стоимости ЛС в случае отсутствия базисной терапии составил 7,0 ед.; при использовании монтелукаста в дозе 4 мг или 5 мг в зависимости от возраста детей — 2,3; при назначении суспензии будесонида — 1,8. С учетом стоимости ЛС при назначении монтелукаста коэффициент увеличился в 1,8 раза, при назначении суспензии будесонида — в 3,1 раза.

В группе детей 6–14 лет коэффициент «затраты–эффективность» без учета стоимости ЛС при использовании монтелукаста в дозе 5 мг составил 1,3 ед.; при назначении флутиказона (аэрозоль для ингаляций дозированный 125 мкг/доза 2 раза в сутки) — 0,6. С учетом стоимости ЛС при назначении монтелукаста коэффициент увеличился в 2,1 раза, при назначении флутиказона — в 2,5 раза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с полученными в исследовании данными, у детей 2–6 лет с БА легкой степени тяжести приоритетной тактикой лечения (по сравнению с использованием суспензии будесонида при помощи небулайзера или отсутствием базисной терапии) является применение перорального монтелукаста ( $CER_{\text{монтелукаст}}$  — 4,2\$ США на один день без приступов, обострений, использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия по сравнению

**Таблица 1.** Показатели эффективности течения бронхиальной астмы (БА) для гипотетической когорты 100 больных в течение одного года для каждого вида терапии у детей 2–6 и 6–14 лет

Тактика лечения	Число дней без обострений, приступов, использования $\beta_2$ -агонистов короткого действия	Число дней с применением $\beta_2$ -агонистов короткого действия	Число дней с обострением	Число вызовов скорой помощи	Общее число вдохов $\beta_2$ -агониста короткого действия
<b>У детей 2–6 лет с БА легкой степени тяжести</b>					
Без базисной терапии	5820	28 628	2052	97	49 240
Монтелукаст 4 мг или 5 мг в сут в зависимости от возраста детей	13 593	21 180	1727	20	21 681
Суспензия будесонида 0,5 г в сут	14 140	20 958	1402	16	20 958
<b>У детей 6–14 лет с БА легкой и средней степени тяжести</b>					
Монтелукаст 5 мг в сут	18 358	16 854	1288	20	11 798
Флутиказон, аэрозоль для ингаляций дозированный 125 мкг/доза 2 раза в сут	22 813	12 935	752	16	9055

**Таблица 2.** Прямые и косвенные затраты на ведение бронхиальной астмы (БА) для гипотетической когорты 100 больных в течение одного года для каждого вида терапии (долларов США) у детей 2–6 и 6–14 лет

Тактика лечения	Стоимость с применением $\beta_2$ -агонистов короткого действия	Стоимость лечения обострений БА	Стоимость вызовов скорой помощи	Потери ВВП из-за отсутствия родителя на работе	Общие затраты
<b>У детей 2–6 лет с БА легкой степени тяжести</b>					
Без базисной терапии	593	15 459	4497	20 318	40 867
Монтелукаст 4 мг или 5 мг в сут в зависимости от возраста детей	263	13 011	920	17 101	30 675
Суспензия будесонида 0,5 г в сут	252	10 563	747	13 884	25 447
<b>У детей 6–14 лет с БА легкой и средней степени тяжести</b>					
Монтелукаст 5 мг в сут	142	9705	920	12 755	23 522
Флутиказон, аэрозоль для ингаляций дозированный 125 мкг/доза 2 раза в сут	109	5668	747	7450	13 974

Примечание. ВВП — валовой внутренний продукт.

**Таблица 3.** Анализ чувствительности модели применения лекарственных средств при ведении бронхиальной астмы у детей 2–6 лет

Тактика лечения	В случае увеличения длительности госпитализации		В случае утяжеления обострения		При изменении лекарственного средства для оказания скорой помощи	
	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)
Без базисной терапии	8,8	8,8	7,5	7,5	33,5	33,5
Монтелукаст 4 мг или 5 мг в сут в зависимости от возраста детей	2,9	4,8	2,4	4,3	7,3	9,2
Суспензия будесонида 0,5 г в сут	2,3	6,1	1,9	5,8	6,4	10,3

Примечание. CER — соотношение «затраты–эффективность».

с  $CER_{\text{будесонид}} = 5,6$  \$ США). Инкрементальный показатель приращения затрат (ICER<sub>будесонид суспензия/монтелукаст</sub>) в этом случае составит 42,2 \$ США. У детей старше 6 лет, которые способны овладеть техникой ингаляции, при-

оритетным ЛС является ИГКС ( $CER_{\text{флутиказон}} = 1,5$  \$ США на один день без приступов, обострений, использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия по сравнению с  $CER_{\text{монтелукаст}} = 2,7$  \$ США).

**Таблица 4.** Анализ чувствительности модели применения лекарственных средств при ведении бронхиальной астмы у детей 6–14 лет

Тактика лечения	В случае увеличения длительности госпитализации		В случае утяжеления обострения		С учетом только прямых затрат (без учета потери ВВП)		При замене базисного препарата флутиказона на беклометазон	
	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)	CER (без учета стоимости лекарственных средств)	CER (с учетом стоимости лекарственных средств)
Монтелукаст 5 мг в сут	1,6	3,0	1,5	2,9	0,6	2,0	1,3	2,7
Флутиказон, аэрозоль для ингаляций дозированный 125 мкг/доза 2 раза в сут	0,8	1,6	0,7	1,6	0,3	1,1	0,6	0,8

Примечание. CER — соотношение «затраты–эффективность», ВВП — валовой внутренний продукт.

При проведении анализа чувствительности было установлено, что, невзирая на изменение параметров предложенной модели на входе, тенденции, полученные при ее анализе на выходе, сохраняются (табл. 3, 4).

### ВЫВОДЫ

В соответствии с результатами клинических исследований и рекомендациями международных документов (GINA, 2011), монтелукаст рекомендован к применению при БА легкой и средней степени тяжести как альтернатива ИГКС или в качестве дополнительной терапии. Клиническая эффективность монтелукаста доказана в исследованиях при БА физического усилия, аспириновой БА, БА в сочетании с аллергическим ринитом.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические протоколы диагностики и лечения БА. Утверждены МЗ РБ № 122 от 23.02.2006.
2. GINA. Revised 2011. 124 p. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
3. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. Revised 2008. 28 p. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
4. Hay D.W. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists: more than inhibitors of bronchoconstriction. *Chest*. 1997; 111 (Suppl. 2): 35–45.
5. Lipworth B.J. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet*. 1999; 353: 57–62.
6. ISAAC. The international study of asthma and allergies in childhood. Available at: [www.isaac.auckland.ac.nz/index.html](http://www.isaac.auckland.ac.nz/index.html)
7. World Health Organization. WHO factsheet 206: bronchial asthma. Available at: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs206/en](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs206/en)
8. Аллергия у детей: от теории к практике. Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. 2011. *Союз педиатров России*. 668 с.
9. Lenney W. The burden of pediatric asthma. *Pediatr pulmonol*. 1997; 15: 13–16.
10. Давидовская Е.И. Бронхиальная астма сегодня — проблемы и решения. URL: <http://www.belmapo.by/page/5/355>
11. Скепьян Е.Н. Бронхиальная гиперреактивность на фоне физической нагрузки и ее коррекция у детей с бронхиальной астмой. Автореф. диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.09 Педиатрия. Минск. 2009.
12. Drazen M. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med*. 1999; 340: 197–206.
13. Garcia M.L. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6 to 14 year old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics*. 2005; 116 (2): 360–369.

Монтелукаст показан при состояниях, когда отсутствует возможность применения ИГКС (стероидофобия, невозможность или неумение использовать ингалятор).

Фармакоэкономический анализ применения монтелукаста в педиатрии в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь показал, что у детей 2–6 лет с персистирующей астмой легкой и средней степени тяжести приоритетной тактикой лечения (по сравнению с отсутствием базисной терапии или использованием суспензии будесонида при помощи небулайзера) является использование перорального монтелукаста. У детей старше 6 лет, которые способны овладеть техникой ингаляции, приоритетным лекарственным средством является ИГКС.

14. Jonas D.E. et al. Drug class review: controller medications for asthma. Final update 1 report [Internet]. Portland (OR): oregon health & science university. 2011 April. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/cmasthma11/>
15. Knorr B. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics*. 2001; 108: 48.
16. Sorkness C.A. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: The Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119 (1): 64–72.
17. Szeffler S.J. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120 (5): 1043–1050.
18. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Комаров И.А. Методология проведения анализа «затрат» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*. 2011; 4 (3).
19. Среднее число дней занятости койки, среднее число дней пребывания больного на койке, оборот койки и больничная летальность. URL: [http://minzdrav.by/med/docs/stat/Tabl11\\_2\\_2009-2008.doc](http://minzdrav.by/med/docs/stat/Tabl11_2_2009-2008.doc)
20. Кобякова О.С. Эффективность оказания медицинской помощи больным бронхиальной астмой на территории Томской области. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011; 1: 174–178.
21. Клименко В.А. Вирус-индуцированная бронхиальная астма у детей: состояние проблемы и пути решения. *Астма та алергія*. 2011; 4: 50–57.
22. Ростова А.В. Роль комплексной терапии детей с бронхиальной астмой в достижении контроля течения заболевания. *Аллергология*. 2006; 3: 41–44.
23. Валовой внутренний продукт. URL: <http://www.belstat.gov.by/homep/ru/indicators/gross.php>
24. Национальный банк Республики Беларусь. URL: <http://www.nbrb.by/>

Т.А. Дружинина

Управление Роспотребнадзора по Ярославской области, Ярославль, Российская Федерация

## Ветряная оспа в Ярославской области. Экономическая эффективность вакцинации одной возрастной группы детей против ветряной оспы

### Контактная информация:

Дружинина Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, заместитель руководителя управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ярославской области

Адрес: 150003, Ярославль, ул. Войнова, д. 1, тел.: (4852) 73-73-92

Статья поступила: 26.05.2012 г., принята к печати: 20.08.2012 г.

Ветряная оспа в Ярославской области — одно из самых массовых инфекционных заболеваний. В период с 2003 по 2011 г. заболеваемость ветряной оспой в Ярославской области регистрировалась в диапазоне 362,02–870,0 на 100 тыс. населения; число заболевших в 2011 г. достигло 11070, из них 10363 — дети. Наиболее высокие уровни заболеваемости ветряной оспой регистрируются у детей. Ветряная оспа в регионе ежегодно занимает второе место в структуре инфекционной заболеваемости и более 80% всей суммы инфекции с воздушно-капельным механизмом передачи (без гриппа и острых респираторных вирусных инфекций). При изучении особенностей эпидемиологии ветряной оспы в области установлено наличие подъемов заболеваемости с периодичностью каждые три года, однако, в 2011 г. интенсивность ее стала значительно выше среднесуточных показателей. В настоящее время в области в рамках регионального календаря прививок проводится выборочная иммунизация против ветряной оспы детей из группы риска, однако, она не влияет ни на уровень заболеваемости, ни на число клинически тяжелых осложнений заболеваний, протекающих в виде менингоэнцефалитов. Анализ фармакоэкономических расчетов показывает, что при отсутствии плановой когортной вакцинации против ветряной оспы экономический ущерб от случаев заболеваний в Ярославской области ежегодно составляет не менее 110 млн рублей. Проведена оценка экономической эффективности иммунизации против ветрянки одной возрастной когорты детей и сделаны выводы о целесообразности плановой вакцинопрофилактики этой инфекции.

**Ключевые слова:** ветряная оспа, заболеваемость, эпидемиология, экономический ущерб, иммунизация.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 14–21)

Ветряная оспа (ВО) — чрезвычайно контагиозное острое системное инфекционное заболевание, сопровождающееся лихорадкой и характерными пузырьковыми высыпаниями на коже и слизистых оболочках. Возбудителем ветряной оспы является ДНК-содержащий вирус

*Varicella-zoster*, обуславливающий развитие двух заболеваний — ветряной оспы при первом контакте с вирусом и опоясывающего лишая при реактивации вируса.

По данным Управления Роспотребнадзора в Ярославской области, ежегодно среди населения регистрируются

T.A. Druzhinina

Russian Federal Consumer Rights Protection and Human Health Control Service Department for the Yaroslavl Region, Yaroslavl, Russian Federation

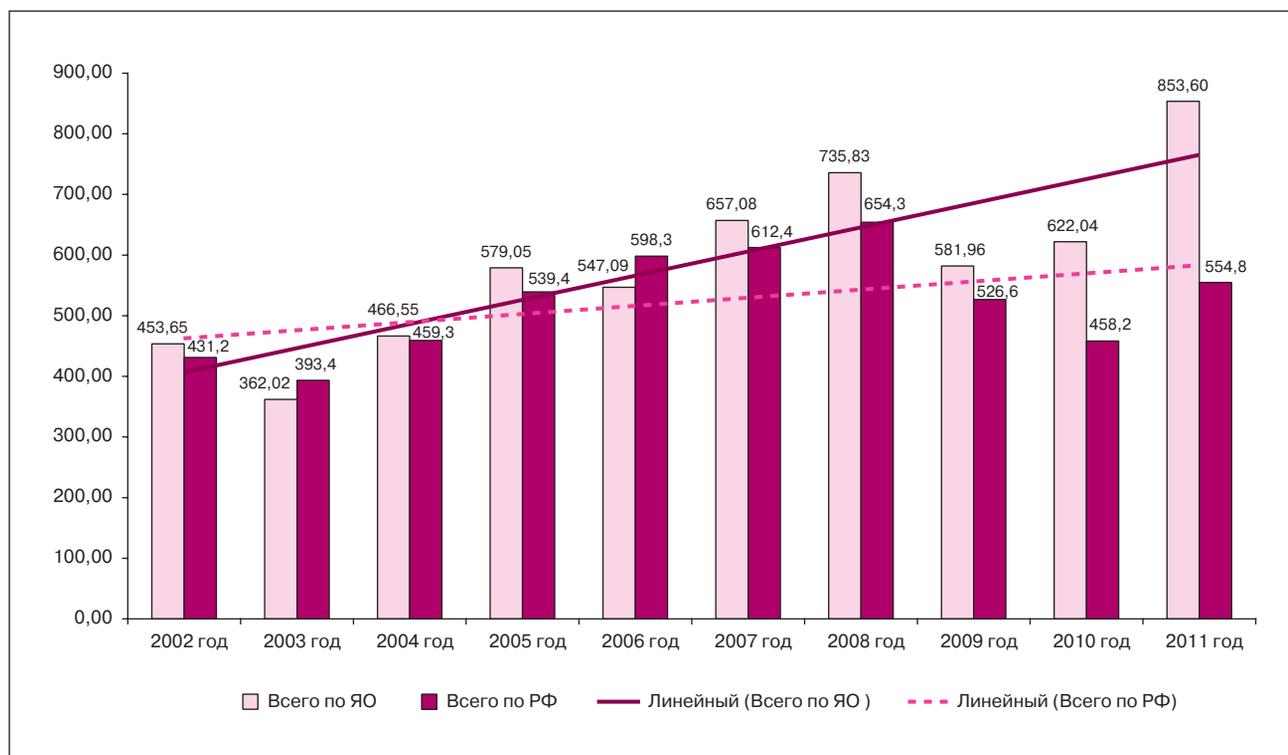
## Chickenpox in the Yaroslavl Region. Economic efficiency of varicellation of one age-group of children

Chickenpox is one of the mass infection diseases in Yaroslavl Oblast. In 2003–2011 chickenpox morbidity in Yaroslavl region was registered at the level of 362.02–870.00 per 100,000 people; in 2011 the number of patients reached 11,070 (10363 of them — children). The highest level of the chickenpox morbidity is registered among children. Annually chickenpox is rated the second by the number of patients in the structure of infectious morbidity and takes over 80% of the total of respiratory infections (without influenza and ARVI). In studying the specifics of chickenpox epidemiology in the region, rises of morbidity with a period of three years were found, but the rise in 2011 was much more intensive than the average figures for the long-term observations. At present, selective varicellation for the risk-group children is performed according to the regional immunization schedule, but this does not influence the level of morbidity and the number of the clinically severe cases of the disease having the features of meningoencephalitis. Pharmacoeconomic calculations' analysis shows that in the absence of a planned cohort varicellation the economic damage caused by the disease in Yaroslavl Oblast reaches no less than 110 million roubles per year. Varicellation economic efficiency evaluation in one age cohort of children has been performed and the conclusions about the expediency of planned vaccinal prevention against this infection have been made.

**Key words:** chickenpox, morbidity, epidemiology, economic damage, immunization.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 14–21)

**Рис. 1.** Динамика заболеваемости ветряной оспой в Ярославской области (ЯО) и Российской Федерации (РФ) за 2002–2011 гг. (показатель на 100 000 населения)



массовые заболевания ветряной оспой. Так, в 2008 г. зарегистрированы 9699 случаев болезни, в 2009 г. — 7673, в 2010 г. — 8139, в 2011 г. — 11070 [1].

По данным ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии», ветряная оспа остается одним из самых распространенных инфекционных заболеваний не только в Ярославской области, но и в Российской Федерации в целом [1].

При изучении многолетней динамики заболеваемости ветряной оспой в Российской Федерации и Ярославской области установлено, что периодические подъемы роста числа заболеваний отмечаются каждые 3 года, однако, интенсивность подъемов значительно выше по Ярославской области. Превышение среднероссийского уровня заболеваемости в годы ее подъема составило от 5% в 2002 г. до 30% в 2011 г., когда прирост заболеваемости ветряной оспой в Ярославской области к уровню 2010 г. составил 27,13% (рис. 1).

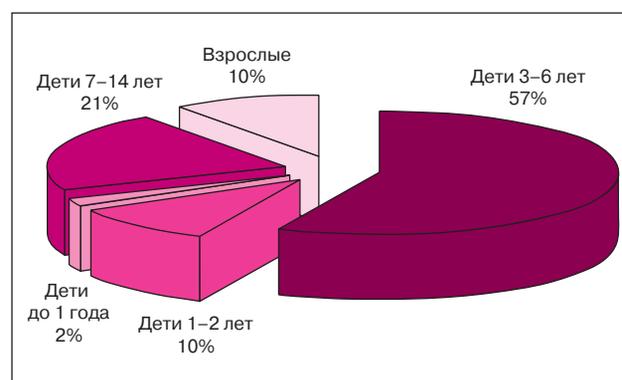
По данным эпидемиологического надзора, удельный вес детей в возрасте до 14 лет в структуре заболевших ветряной оспой в Ярославской области ежегодно достигает ≈90%. Ветряная оспа встречается во всех возрастных группах, однако, наибольший вклад, как правило, вносят дети в возрасте от 3 до 6 лет, посещающие детские дошкольные учреждения, а также школьники от 7 до 14 лет. В 2011 г. удельный вес этого контингента составил, соответственно, 57 и 21%; дети в возрасте до 2 лет болели в 12% случаев (рис. 2).

При заносе вируса ветряной оспы в организованные детские коллективы отмечаются повторные случаи заболеваний, а карантинные мероприятия по ветрянке продолжают более одного месяца.

Согласно литературным данным, подростки в возрасте старше 15 лет и взрослые при сравнении с исходно здоровыми детьми младшего возраста более часто сталкиваются с осложнениями и госпитализируются в стационары [2–4].

По данным годовых отчетов областной клинической инфекционной больницы № 1 г. Ярославля, в числе госпитализированных с диагнозом «Ветряная оспа» преобладают дети в возрасте до 2 лет — 34,1%, «организованные» дети в возрасте от 3–6 лет составили 35,8%. Удельный вес школьников в возрасте до 14 лет, поступающих в стационар, составляет 23,3%, подростков — 8%. В большинстве случаев ветряная оспа протекает без серьезных обострений с благоприятным прогнозом, однако, у 10% больных она протекает в тяжелой форме (табл. 1).

**Рис. 2.** Возрастная структура заболевших ветряной оспой в 2011 г. в Ярославской области



**Таблица 1.** Распределение госпитализированных в инфекционный стационар детей, больных ветряной оспой (за период 2007–2011 гг.)

Годы	Всего госпитализировано больных	Возраст, лет					Течение болезни	
		0–1	1–2	3–6	7–14	15–18	Тяжелое	Средней тяжести
2007	89	5	21	33	22	8	10	79
2008	54	12	13	16	12	1	5	49
2009	40	7	4	16	11	2	3	37
2010	28	4	4	9	5	6	3	25
2011	32	6	6	12	6	2	3	29
Итого	243	34	48	86	56	19	24	219
	%	14,0	19,7	35,4	23,0	7,9	9,9	90,1

Ежегодно в единичных случаях регистрируются менингоэнцефалиты, вызванные *Varicella-zoster virus*. В 2011 г. в Ярославской области зарегистрирован 1 летальный исход от менингоэнцефалита у ребенка четырех лет, заболевшего ветряной оспой в период реконвалесценции после острой респираторной вирусной инфекции. Клинический диагноз: Ветряная оспа, тяжелое течение. Осложнения: инфекционно-токсический шок II–III степени, ДВС-синдром. Патологоанатомический диагноз: Ветряная оспа, генерализованная форма; менингоэнцефалит, двусторонняя серозно-десквамативная пневмония, межочечный миокардит, паренхиматозная дистрофия внутренних органов, поражение кожи.

Пневмония является наиболее серьезным осложнением ветряной оспы у взрослых — до 14% общего числа инфицированных [5]. Синдром врожденной ветрянки составляет до 2% случаев при инфицировании между 13 и 20-й нед беременности. При синдроме врожденной ветряной оспы регистрируют тяжелые повреждения плода [6, 7], в том числе с поражением центральной нервной системы, печени, зрения и других органов, а также смерть плода. У новорожденных с врожденной ветрянкой существует риск реактивации вируса (опоясывающий лишай) [7, 8]. Неонатальная ветрянка поражает при инфицировании матери на поздних сроках беременности (за 14 нед). Летальность составляет до 30% [5]. Эта ситуация также опасна и для роженицы — выше риск осложнений, в частности пневмонии и летального исхода.

Для профилактики ветряной оспы в Ярославской области в течение 2007–2011 гг. использовалась однократная иммунизация 4283 детей из групп риска зарегистрированной в России живой ослабленной вакциной Варилрикс (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия) на основе штамма Ока вируса *Varicella-zoster*. Поскольку Варилрикс разрешен к применению с 12 мес жизни и показан как для плановой, так и для экстренной профилактики [9], то вакцина частично применялась по эпидемическим показаниям в очагах ветряной оспы в детских дошкольных учреждениях. Выборочная иммунизация не оказала влияния на общий уровень заболеваемости, но продемонстрировала свою эффективность — привитые в плановом порядке дети не болели ветряной оспой.

По консолидированному мнению экспертов в области вакцинопрофилактики, «в стратегической перспективе

именно универсальная вакцинация сможет дать экономические выгоды не только конкретному пациенту из группы риска, но и популяции в целом» [10].

В условиях ограниченного количества средств бюджета, выделяемых на закупку вакцин, возникает необходимость оценки их экономической эффективности, а именно: соотношение затрат на проведение программы иммунизации со временем до выхода на самоокупаемость и размером предотвращенного экономического ущерба.

#### АЛГОРИТМ АНАЛИЗА

Для проведения экономической оценки был разработан алгоритм вычислений, который заложен в программную оболочку на базе MS Excel для того, чтобы получать результат при изменении исходных региональных данных.

Алгоритм состоит из 5 основных (базисных) этапов:

1. Расчет стоимости программы вакцинации.
2. Оценка стоимости случая ветряной оспы (ущерба на один случай ветряной оспы) в различных возрастных группах.
3. Определение количества предотвращенных случаев ВО в соответствии с выбранным охватом программы вакцинации.
4. Анализ предотвращенного ущерба при выбранном охвате программы вакцинации.
5. Расчет разницы и соотношения затрат на вакцинацию и предотвращенного ущерба.

#### Расчет стоимости программы вакцинации

Расчет стоимости программы вакцинации состоит из двух основных действий.

**1.** Определение числа людей, на которых следует направлять программу вакцинации (восприимчивых к вирусу ветряной оспы; не переболевших ветрянкой), по формуле 1.

#### Формула 1.

$$N_a = N_{a-1} - n_a,$$

где  $N_a$  — количество восприимчивых (не переболевших) человек в возрасте  $a$ ;  $N_{a-1}$  — количество восприим-

### Формула 3.

$$C(BO)_a = \sum C_{(r/вн/ан)} = \sum w \cdot p \cdot t_a,$$

где  $C(BO)_a$  — стоимость случая ветряной оспы в возрастной группе  $a$ ;  $C_{(r/вн/ан)}$  — затраты, связанные с госпитализацией/временной нетрудоспособностью/амбулаторными посещениями в определенной возрастной группе на один средний случай ВО;  $w$  — частота госпитализаций/временной нетрудоспособности при ВО/количество амбулаторных посещений на один случай ВО в возрастной группе  $a$ ;  $p$  — средняя стоимость одного койко-дня/дня временной нетрудоспособности/амбулаторного посещения;  $t$  — продолжительность госпитализаций/временной нетрудоспособности при ВО в возрастной группе  $a$ .

Стоимость дня временной нетрудоспособности складывается из оплаты больничного листа и недопроизведенного регионального продукта.

Средний размер оплаты больничного листа в Ярославской области составляет 14 468 руб. (90% средней заработной платы в регионе, если она меньше максимального размера заработной платы, от которой рассчитывается пособие (34 583 руб.) [11, 12]. В Ярославской области средняя заработная плата составляет 16 076 руб. [13], соответственно, размер пособия в день (рабочий день) — 689,0 руб.

Недопроизведенный за время больничного листа региональный продукт рассчитывали, исходя из значения средней заработной платы в месяц в Ярославской области (16 076 руб. в мес [13], или 766 руб. в день).

Стоимость дня временной нетрудоспособности в Ярославской области, таким образом, составила 1 455 руб.

Для расчета среднего ущерба от временной нетрудоспособности по возрастным группам оценивали ориентировочную частоту выхода на больничный лист (% случаев ветряной оспы, требующих выхода работающего человека на больничный) и длительность временной нетрудоспособности.

Допускали, что у ребенка в возрасте 1–2 лет ветряная оспа является причиной выхода на больничный 50% родителей, так как часть родителей находится в декретном отпуске, отпуске по уходу за ребенком; в возрасте 3–6 лет — 75%; с 7 до 14 лет — 75%; с 15 до 17 лет — 40%, так как часть детей в этом возрасте не требуют выхода родителя на больничный; взрослые (старше 18 лет) при возникновении ветряной оспы выходят на больничный в 75%.

Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при ветряной оспе составляют 9–15 календарных дней [14], поэтому использовали значение 10 рабочих дней при возникновении заболевания у ребенка в возрасте от 1 до 14 лет. Ущерб от временной нетрудоспособности на один случай ВО составил 7 272,4 руб. в возрастной группе 1–2 лет, 10 908,6 руб. — в возрасте 3–14 лет.

Затраты, связанные с госпитализациями, рассчитывали по формуле 3, исходя из средней стоимости госпитализации больного с ветряной оспой и частоты госпитализаций при ветряной оспе в различных возрастных группах.

чивых человек в возрасте  $a-1$ ;  $n_a$  — количество случаев ВО в возрасте  $a$ .

Количество восприимчивых детей при рождении принимали равным размеру одной возрастной когорты в возрасте одного полного года жизни, которая в Ярославской области в 2013 г. составит ориентировочно 14 150 человек.

На основании данных о заболеваемости ветряной оспой детей в возрасте до одного года в Ярославской области (1 407,7 на 100 000 детей соответствующего возраста, в среднем за 2008–2011 гг.) по формуле 1 определили количество не переболевших ветряной оспой человек в возрасте одного полного года жизни, которое составило 13 951.

2. Определение стоимости программы вакцинации по формуле 2.

### Формула 2.

$$C(пв)_a = N_a \cdot p \cdot w,$$

где  $C(пв)_a$  — стоимость программы когортной вакцинации детей в возрасте  $a$ ;  $N_a$  — количество не переболевших ВО человек в возрасте  $a$ ;  $p$  — стоимость вакцинации одного человека;  $w$  — выбранный охват вакцинацией.

Стоимость вакцинации одного ребенка, которая включает стоимость дозы (1 300 руб.) и стоимость процедуры вакцинации (25 руб., допущение), принимали равной 2 650 руб. (при схеме вакцинации: по одной дозе, двукратно).

Стоимость предвакцинального осмотра в исследовании не учитывалась, поскольку предполагали, что вакцинация против ветряной оспы осуществляется одновременно с вакцинацией против кори, краснухи и эпидемического паротита и, следовательно, не требует дополнительного предвакцинального осмотра педиатром.

В качестве базового случая рассматривали программу двукратной когортной вакцинации детей с введением первой дозы вакцины в возрасте 12 мес в 2013 г. и второй дозы в возрасте 6 лет в 2018 г., перед поступлением в школу. Затраты на программу вакцинации, исходя из количества не переболевших в возрасте одного полного года жизни (13 951 человек), при 90% охвате составили 33,3 млн руб.

### Оценка стоимости случая ветряной оспы (ущерба на один случай ветряной оспы) в различных возрастных группах

Считали, что стоимость случая ветряной оспы складывается из трех основных составляющих:

- 1) ущерб от временной нетрудоспособности;
- 2) затраты на госпитализацию;
- 3) затраты на амбулаторные посещения врача.

Таким образом, пренебрегали другими составляющими экономического ущерба от ветряной оспы, что неизбежно приводит к возникновению систематического сдвига в сторону занижения ущерба. Это допущение принимали во внимание при формировании выводов.

Стоимость случая ветряной оспы рассчитывали по формуле 3.

**Таблица 2.** Частота госпитализации в различных возрастных группах (Ярославская область, собственные данные)

Контингент детей, лет	Частота госпитализации, %
1–2	0,1
3–6	0,5
7–14	1

По данным Территориального фонда обязательного медицинского страхования Ярославской области, средняя стоимость лечения в инфекционном стационаре ребенка с диагнозом «Ветряная оспа» составляет 9 884,1 руб., средняя стоимость 1 амбулаторного посещения ребенка на приеме инфекциониста — 268,9 руб. [15].

Ориентировочная частота госпитализации в различных возрастных группах определена экспертно (табл. 2).

Затраты, связанные с амбулаторными посещениями врача, определяли посредством умножения стоимости одного амбулаторного посещения (268,9 руб.) на количество посещений, которое приходится на один случай ветряной оспы (3 раза, допущение); они составили 806,4 руб.

Суммируя затраты, связанные с госпитализациями и амбулаторными посещениями, а также ущерб от временной нетрудоспособности, получили общий ущерб на один случай ветряной оспы (стоимость случая ветряной оспы; табл. 3). Исходя из полученных данных по стоимости случая ветряной оспы в различных возрастных группах, а также статистики зарегистрированных случаев болезни, общий ежегодный экономический ущерб, наносимый данной инфекцией в Ярославской области составляет порядка 110 млн руб.

Затратами, связанными с эпидемиологическими мероприятиями по борьбе с очагами ветряной оспы, с лекарственной терапией ветряной оспы, а также другими возможными затратами, пренебрегали ввиду слож-

ности их учета. Данное допущение может приводить к систематическому занижению экономического ущерба от ветряной оспы.

#### Определение количества предотвращенных случаев ветряной оспы при проведении вакцинации детей одного года жизни

С учетом данных о заболеваемости ветряной оспой в Ярославской области (средние значения за 2008–2011 гг.; табл. 4) было рассчитано количество случаев данной болезни, которое следует ожидать в анализируемой когорте при ее взрослении (рис. 3).

Количество предотвращенных случаев ветряной оспы определяли на основании данных о заболеваемости в когорте, эффективности вакцины и выбранного охвата когорты вакцинацией по формуле 4.

#### Формула 4.

$$n_i = N_i \cdot \text{Eff} \cdot \text{Cov},$$

где  $n_i$  — количество предотвращенных случаев ВО в году  $i$ ;  $N_i$  — количество случаев ветряной оспы в году  $i$ ; Eff — эффективность вакцины; Cov — охват вакцинацией.

Таким образом, количество предотвращенных случаев в одной когорте напрямую связано с количеством ожидаемых случаев ветряной оспы и отличается от нее на величину эффективности вакцины и охвата когорты программой вакцинации; в случае 100% эффективности и 100% охвата полностью соответствует количеству случаев ветряной оспы в анализируемой когорте. Исключение составляют случаи заболеваний, развивающиеся до того, как когорта будет провакцинирована. Кумулятивное число предотвращенных случаев ВО на период оценки 10 лет составит ориентировочно 7600 случаев.

**Таблица 3.** Общий ущерб на один случай ветряной оспы (ВО) в Ярославской области

Контингент детей, лет	Затраты на госпитализации (на один случай ВО, руб.)	Ущерб от временной нетрудоспособности (на один случай ВО, руб.)	Затраты на амбулаторные посещения (на один случай ВО, руб.)	Общий ущерб (на один случай ВО, руб.)
1–2	9,9	7272,4	806,4	8088,7
3–6	49,4	10908,6	806,4	11764,4
7–14	98,8	10908,6	806,4	11813,8

**Таблица 4.** Заболеваемость ветряной оспой детского контингента в Ярославской области за 2008–2011 гг. (средние показатели)

Контингент детей, лет	Показатель заболеваемости на 100 000 детей соответствующего возраста
до 1 года	1407,7
1–2	3772,4
3–6	10726,4
7–14	3033,4

Для базового случая (вакцинация в возрасте 12 мес и 6 лет): 88% эффективность после первой дозы [16], 95% — после второй [17]; 90% охват вакцинацией (рис. 4).

#### Анализ предотвращенного ущерба в зависимости от выбранной стратегии (схемы) программы вакцинации

Оценка предотвращенного экономического ущерба (формула 5) базируется на данных, полученных на предыдущих этапах анализа.

### Формула 5.

$$E_i = \sum n_{ai} \cdot C(BO)_{ai},$$

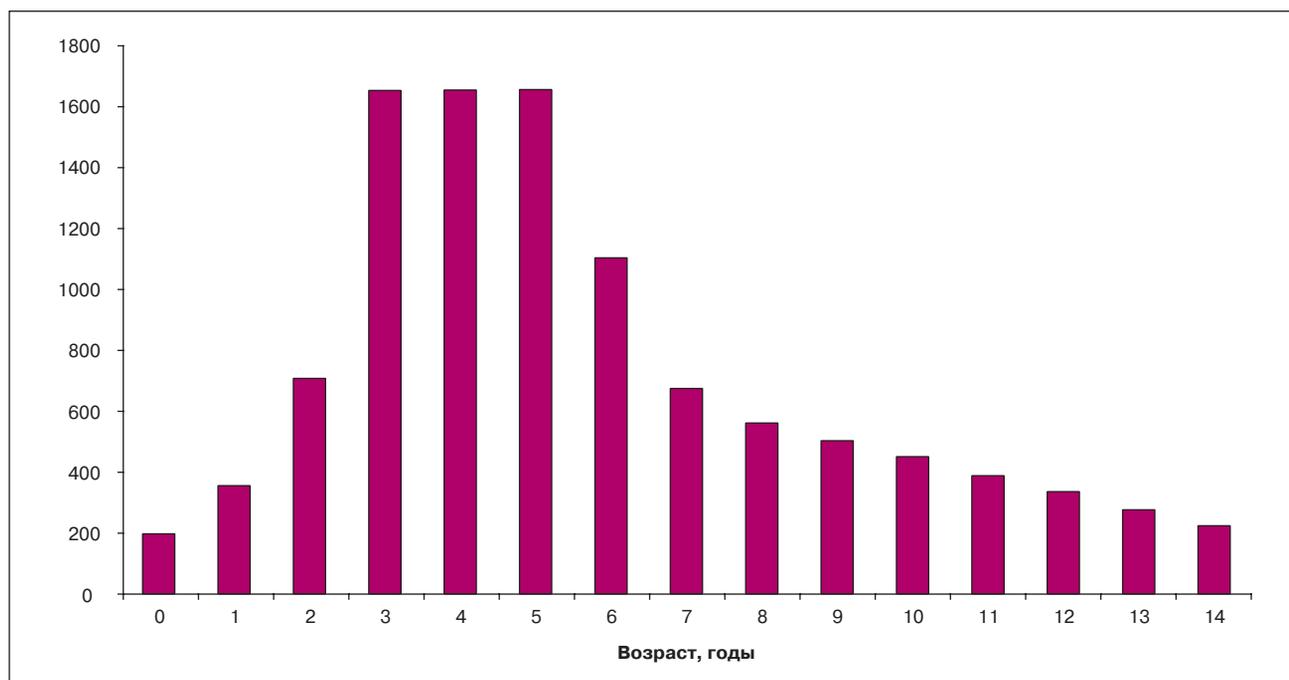
где  $E_i$  — предотвращенный экономический ущерб в году  $i$ ;  $n_{ai}$  — количество предотвращенных случаев ВО в возрасте  $a$  в году  $i$ ;  $C(BO)_{ai}$  — экономический ущерб от одного случая ветряной оспы в возрасте  $a$  в году  $i$ .

Изменение предотвращенного ущерба и стоимость вакцинации представлены на рис. 5.

Поскольку в случае реализации программы вакцинации некоторые дети будут провакцинированы как в середине, так и в конце 2013 г. (по мере достижения каждым из них 12 полных мес жизни), предотвращенный ущерб за 2013 г. в ходе анализа не учитывался.

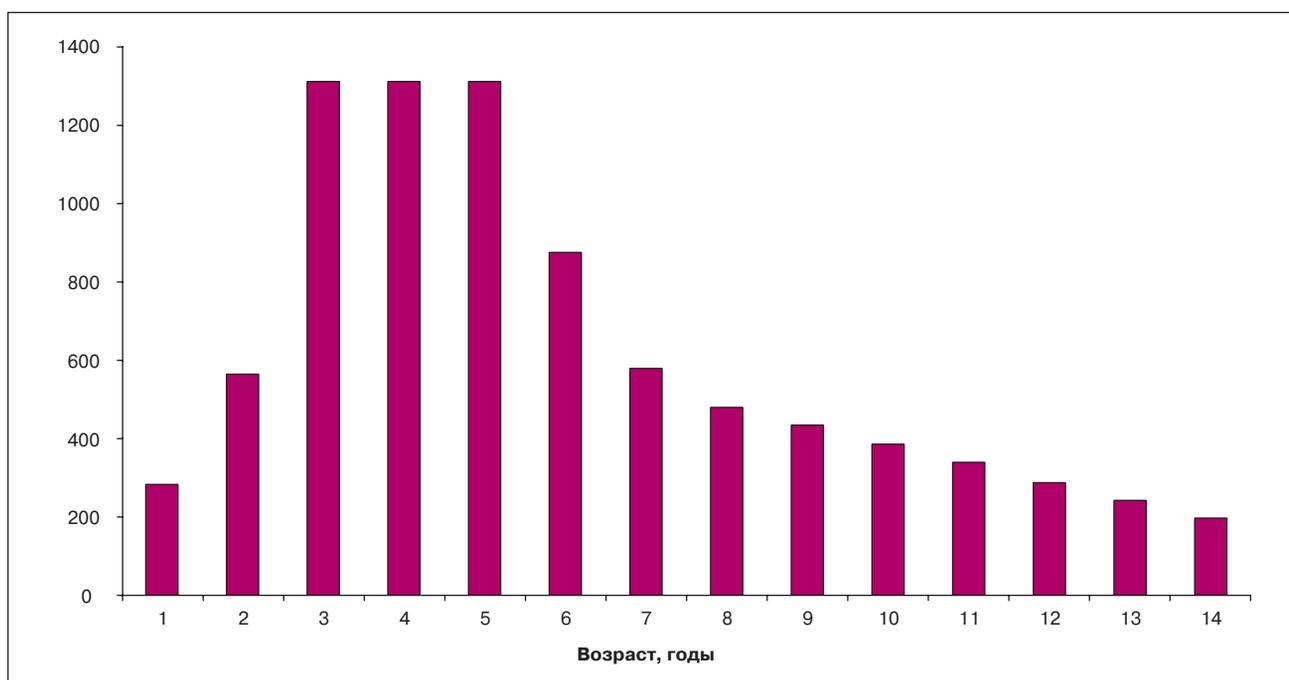
Для оценки времени до самоокупаемости вложений, а также для определения собственно экономической эффективности вакцинопрофилактики ветряной оспы рассчитывали сумму затрат на вакцинацию и сумму предотвращенного ущерба по формуле 6.

**Рис. 3.** Ожидаемое число заболеваний ветряной оспой в анализируемой когорте при ее взрослении\*

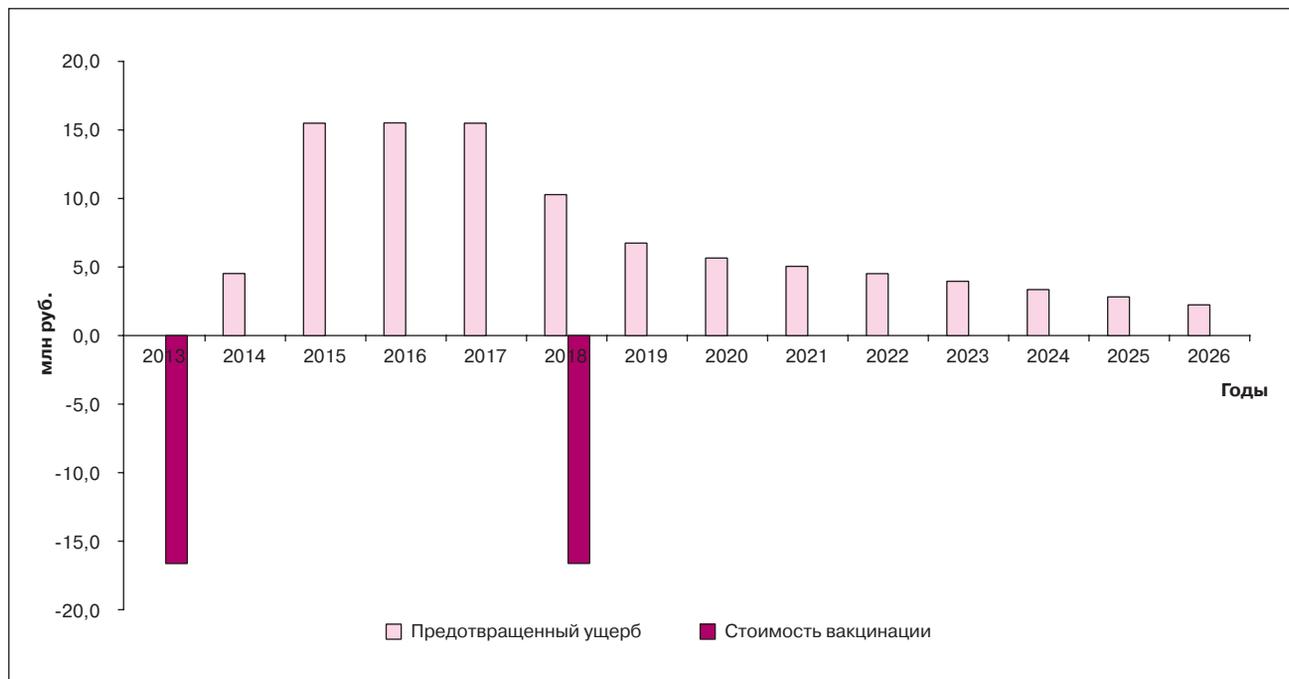


Примечание. \* — значения соответствуют сглаженной кривой заболеваемости ветряной оспой.

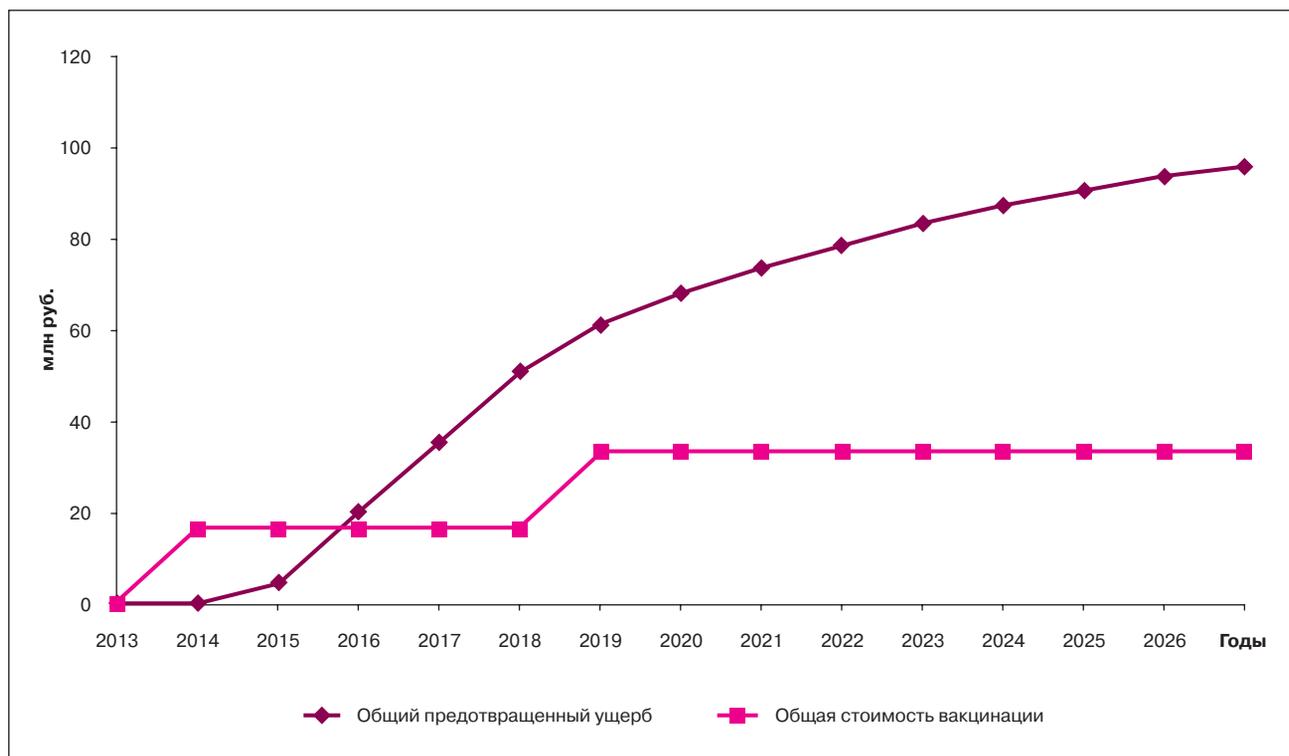
**Рис. 4.** Число предотвращенных случаев ветряной оспы в анализируемой когорте при ее взрослении



**Рис. 5.** Изменение предотвращенного ущерба и стоимость вакцинации. Демонстрационная диаграмма затрат (инвестиций) на вакцинацию и предотвращенного экономического ущерба в каждый год после первой вакцинации детей в возрасте 12 мес в 2013 г. и второй вакцинации в возрасте 6 лет в 2018 г. в Ярославской области (при выбранном охвате вакцинации 90%)



**Рис. 6.** Кумулятивные кривые суммы затрат на вакцинацию и суммы предотвращенного экономического ущерба



**Формула 6.**

$$E_i(\text{total}) = E_{i-1}(\text{total}) + E_i,$$

где  $E_i(\text{total})$  — сумма предотвращенного ущерба через  $i$  лет после вакцинации;  $E_{i-1}(\text{total})$  — сумма предотвращенного

ущерба через  $i-1$  лет после вакцинации;  $E_i$  — предотвращенный экономический ущерб в  $i$  году после вакцинации.

Как видно из представленного на рис. 6 графика, самоокупаемость первой вакцинации когорты детей одного года жизни против ветряной оспы, проведенной

в 2013 г., наступит в течение 2015 г. (точка пересечения кумулятивных кривых на графике), а в дальнейшем экономия (предотвращенный ущерб) будет неуклонно возрастать.

#### **Расчет разницы и соотношения затрат на вакцинацию и предотвращенный ущерб**

Заложенный в MS Excel алгоритм позволяет определять экономическую эффективность (разницу и соотношение затрат; формулы 7, 8) на любой год с момента внедрения программы (в пределах 10 лет).

##### **Формула 7.**

$$BCD = E - C$$

##### **Формула 8.**

$$BCR = E/C,$$

где BCD — разница «выгода/стоимость»; BCR — соотношение «выгода/стоимость»; C — стоимость программы вакцинации; E — предотвращенный ущерб (выгода).

Так, например, для обозначенного выше варианта (вакцинация когорты детей с охватом 90% в возрасте 12 мес в 2013 г. и в возрасте 6 лет в 2018 г.) к концу 2018 г. «чистая экономическая выгода» (разница «выгода/стоимость») составит порядка 27,9 млн руб., а предотвращенный ущерб превысит затраты на вакцинацию когорты в 1,8 раза.

Таким образом, в данном конкретном случае вакцинация против ветряной оспы является высокоэффективной не только с экономической, но и социальной точки зрения, и выражается в увеличении качества жизни населения ввиду уменьшения заболеваемости ветряной оспой.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Заболеваемость ветряной оспой в РФ в 2008–2010 гг. Данные ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора. Москва.
2. ACIP. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for disease control and prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1996; 45: 1–36.
3. Galil K., Brown C., Lin F. et al. Hospitalisations for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21: 931–934.
4. WHO. The WHO position paper on varicella vaccines. URL: [http://www.who.int/vaccines-diseases/diseases/PP\\_Varicella.shtml](http://www.who.int/vaccines-diseases/diseases/PP_Varicella.shtml)
5. Nathwani D., Maclean A., Conway S. et al. Varicella infections in pregnancy and the newborn. A review prepared for the UK Advisory group on chickenpox on behalf of the British Society for the study of infection. *J Infect.* 1998; 36 (Suppl. 1): 59–71.
6. Enders G., Miller E., Cradock-Watson J. et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet.* 1994; 343: 1548–1551.
7. NACI. National Advisory Committee on Immunization (NACI) update on varicella. *Can Commun Dis Rep.* 2004; 30: 1–26. URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/04vol30/acs-dcc-1/index-eng.php>
8. Gershon A., Takahashi M., Seward J. Varicella vaccine. In: S. Plotkin and W. Orenstein, Editors. *Vaccines* (4th edn.). W. B. Saunders Co, Philadelphia, PA. 2004. P. 783–823.
9. Варилрикс. Инструкция по применению.
10. Баранов А.А., Балашов Д.Н., Горелов А.В. и др. Предотвращение ветряной оспы средствами специфической профилактики в Беларуси, Казахстане, России и Украине. *Педиатрическая фармакология.* 2008; 5 (3): 6–14.
11. Федеральный закон от 24 июля 2009 г. № 212-ФЗ «О страховых взносах в пенсионный фонд РФ, Фонд социального страхования РФ, Фонд обязательного медицинского страхования и территориальные фонды обязательного медицинского страхования».
12. Федеральный закон Российской Федерации от 8 декабря 2010 г. № 343-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством».
13. Данные Федеральной службы государственной статистики. URL: <http://www.gks.ru>
14. «Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при наиболее распространенных заболеваниях и травмах (в соответствии с МКБ-10)» (утв. Минздравом РФ N 2510/9362-34, ФСС РФ N 02-08/10-1977П ОТ 21.08.2000).
15. Постановление Правительства Российской Федерации от 21.10.2011 № 856 «О программе государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи на 2012 год».
16. Kreth H., Lee B.-W., Kosuwon P. et al. Sixteen years of global experience with the first refrigerator-stable varicella vaccine (Varilrix). *Biodrugs.* 2008; 22 (6): 387–402.
17. Prymula R., Bergsaker M., daCosta C. et al. Abstract ESPID. 2010.

А.Л. Перова, А.А. Рулева, С.С. Беланов, С.М. Харит, С.В. Сидоренко

Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Клинические и бактериологические особенности острых средних отитов у детей в возрасте до 5 лет: предварительные данные

### Контактная информация:

Рулева Анна Александровна, младший научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 9, тел.: (812) 234-57-59, e-mail: Ruleanna@yandex.ru

Статья поступила: 17.05.2012 г., принята к печати: 20.08.2012 г.

Проведен анализ клинических особенностей и этиологической структуры отитов у 150 детей в возрасте от 0 до 5 лет включительно, госпитализированных с диагнозом «Острый средний отит», который был подтвержден отоскопически и при парацентезе. Жидкость, полученная при парацентезе, обследовалась в 128 случаях бактериологическим методом, в 129 — методом полимеразной цепной реакции. Этиологически расшифрован 121 случай болезни, пневмококк выделен у 93 детей (76,9%): как единственный возбудитель — в 31,4% и 45,5% — в сочетании с другими патогенами. Серотипирование пневмококков показало, что выделенные штаммы соответствуют зарегистрированным в России конъюгированным вакцинам против пневмококковой инфекции, что является обоснованием для проведения массовой вакцинации детей раннего возраста.

**Ключевые слова:** острый средний отит, этиология, пневмококк, серотипирование, осложнения, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 22–27)

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Острый средний отит (ОСО) — наиболее распространенная бактериальная инфекция в мире, особенно у детей до 2 лет, а также основная причина назначения антибактериальной терапии и тимпанопункции у детей. Каждый год острым средним отитом заболевают 709 млн человек, из них 51% — дети в возрасте до 5 лет. Ухудшения функции слуха, связанные с перенесенным острым средним отитом, встречаются с частотой 30,82 на 10 тыс. человек [1]. Основными возбудителями ОСО являются *Streptococcus pneumoniae* (на его долю приходится 40–50%), *Haemophilus influenzae* (20–30%) и *Moraxella catarrhalis* (10–20%) [2]. В развитии заболе-

вания также признана роль грамположительного кокка *Alloioococcus otitidis*, выделение которого достигает 50% при остром среднем и 60% — при экссудативном отите. Но вопрос о его патогенности и способности вызывать ОСО остается дискуссионным, несмотря на частоту выделения [3].

Не существует строгого соответствия этиологии ОСО клинической картине заболевания, однако следует отметить, что пневмококковый ОСО обычно протекает тяжелее, чаще приводит к развитию осложнений и не склонен к саморазрешению [4]. *S. pneumoniae*, как полагают, является наиболее вероятной причиной осложнений, таких как перфорация барабанной перепонки, и может

A.L. Perova, A.A. Ruleva, S.S. Belanov, S.M. Kharit, S.V. Sidorenko

Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russian Federation

## Clinical and bacteriological peculiarities of the acute otitis media in children of 0–5 years of age: provisional data

Analysis of clinical peculiarities and etiological structure of otitis in 150 children of 0–5 years of age hospitalized with the diagnosis «acute otitis media», which was proved otoscopically and at paracentesis, was conducted. Fluid obtained at paracentesis was examined bacteriologically — in 128 cases, by the PCR method — in 129 cases. 121 disease cases were etiologicaly identified, pneumococcus was singled out in 93 children (76.9%), as the only causative agent — in 31.4%, in combination with other pathogens — in 45.5%. Pneumococcal serotyping showed that the singled out strains correspond to the pneumococcal infection conjugate vaccines registered in Russia, which is a reason for cohort immunization of small children.

**Key words:** acute otitis media, etiology, pneumococcus, serotyping, complications, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 22–27)

стать причиной потери слуха [5]. Отмечается рост антибактериальной устойчивости пневмококков: по литературным данным, устойчивость к пенициллину варьирует от 30 до 70% [6] и обуславливает рецидивирующее течение отита.

Наиболее часто ОСО встречается в возрасте от 6 мес до 2 лет. К 3 годам до 80% детей переносят, по крайней мере, один эпизод ОСО [7]. Генетические, инфекционные, иммунологические и экологические факторы предрасполагают к инфекции уха. В большинстве случаев аллергия или острая инфекция верхних дыхательных путей обуславливает гиперемию и набухание слизистой оболочки носа, носоглотки и евстахиевой трубы. Вирусная инфекция верхних дыхательных путей предрасполагает к развитию острого среднего отита в 37% случаев [8]. Обструкция перешейка евстахиевой трубы (то есть самой узкой части) приводит к накоплению секрета в среднем ухе; вторичная бактериальная или вирусная инфекция обуславливают нагноение выпота и особенности клинических проявлений острых средних отитов [9].

**Цель исследования:** изучить этиологию острых средних отитов у детей, выявить клинические особенности течения отитов разной этиологии, изучить серотиповый пейзаж *S. pneumoniae* у детей с острым средним отитом.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для оценки клинических особенностей и этиологической структуры отитов обследованы 150 детей в возрасте от 0 до 5 лет включительно, госпитализированных в детскую городскую больницу №4 города Санкт-Петербурга в период с декабря 2010 по декабрь 2011 года с диагнозом «Острый средний отит». Диагноз выставлен после клинического осмотра и проведения простой отоскопии.

У всех детей с ОСО с лечебной целью проведен парацентез, а также исследован экссудат из среднего уха для уточнения этиологии отита. На момент написания статьи изучено 144 образца, из них 128 — бактериологическим методом, 129 — молекулярно-биологическим.

#### Методы исследования

**Бактериологический.** Полученный материал засеивали на колумбийский агар с добавлением 5% дефибрированной крови крупного рогатого скота. Дальнейшая идентификация *S. pneumoniae* проводилась стандартными фенотипическими методами на основе морфологии колоний, наличия  $\alpha$ -гемолиза, определения чувствительности к оптохину; исследование чувствительности с определением минимальных подавляющих концентраций — на агаре Мюллера–Хинтон. Селективные среды для выявления других патогенов не использовались.

**Молекулярно-биологический.** Выделение геномной ДНК *S. pneumoniae* проводили с помощью наборов «QiAmp DNA Blood Mini Kit 50» (Qiagene GmbH, Германия) или «РИБО-преп» (ИнтерЛабСервис, Россия). Выделенную

ДНК хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Детекцию ДНК *S. pneumoniae* в жидкости среднего уха проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с прямым и обратным праймерами. Продукты амплификации определяли в 2% агарозном геле с последующей визуализацией бромистым этидием при УФ-излучении. Размеры ПЦР-продуктов определяли методом сравнения с маркером молекулярного веса ДНК.

Особенности клинических проявлений оценивались путем обработки первичной медицинской документации (истории болезни). Статистический анализ данных проведен в программе «Statistica 5.0».

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст детей (76 мальчиков, 74 девочки), госпитализированных по поводу острого среднего отита, составил  $33,1 \pm 1,35$  мес (1–63 мес). Дети до 1 года составили 12% ( $n = 18$ ), от 1 до 2 лет — 16% ( $n = 24$ ), большая часть — 72% ( $n = 108$ ) — от 3 до 5 лет. Преобладание детей возрастной категории 3–5 лет связано, по нашему мнению, с началом посещения организованных детских дошкольных коллективов и увеличением заболеваемости острыми респираторными инфекциями, предрасполагающими к инфекциям уха. Дети госпитализировались в среднем на  $5,8 \pm 0,34$  сут заболевания (1–19-е сут). Позднее поступление, вероятно, связано с неэффективностью амбулаторного лечения, а также маскировкой симптомов отита проявлениями острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ).

По фоновой патологии дети разделены на несколько групп: практически здоровые — 67 (44,7%), с аллергопатологией (атопический дерматит, аллергический ринит, поллиноз) — 12 (8%), часто и длительно болеющие (ЧБД) — 17 (11,3%), с патологией ЛОР-органов (хронический аденоидит, аденоиды I–III степени, адгезивный отит, кондуктивная тугоухость) — 17 (11,3%), с отягощенным неврологическим анамнезом (перинатальная энцефалопатия, задержка психомоторного развития) — 4 (2,7%), с сочетанной патологией (ЧБД, аллергические болезни, патология ЛОР-органов, неврологические нарушения, соматическая патология) — 33 (22%; табл. 1).

В качестве сопутствующих заболеваний у 62 (43,3%) детей установлено ОРВИ, у 13 (8,7%) — синусит (гайморит, гайморозтмоидит), у 26 (17,3%) — обострение хронического аденоидита.

Осложнения отита в целом развились у 5 детей (3,3%): мастоидит — у 2 (1,3%), периостит — у 1 (0,7%), субпериостальный абсцесс — у 1 (0,7%), мастоидит в сочетании с субпериостальным абсцессом — у 1 (0,7%).

При изучении данных анамнеза детей с ОСО выявлено, что ранее отит перенесли 45 детей (30%), при этом 16 (10,6%) из них — более 2 случаев до данного эпизода. Антибактериальную терапию (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат, цефуроксим, цефиксим, цефазо-

Таблица 1. Состояние здоровья обследованных детей

Показатель	Практически здоровые	Патология ЛОР-органов	Аллергопатология	Неврологическая патология	Часто болеющие дети	Сочетанная
Абс. число	67	17	12	4	17	33
%	44,7	11,3	8	2,7	11,3	22

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика катаральной и гнойной формы острого среднего отита

Показатель	Катаральная форма		Гнойная форма	
	Абс.	%	Абс.	%
Число больных	16/150	10,7	134/150	89,3
Сутки поступления, $p = 0,02$	3,5 ± 0,62		6,05 ± 0,37	
Двустороннее поражение, $p = 0,7$	9/16	56,3	69/134	51,5
Осложнения, $p = 0,4$	–	–	5/134	3,7
Антибактериальная терапия до госпитализации, $p = 0,3$	3/16	18,8	39/134	29,1
Продолжительность госпитализации, $p = 0,2$	7,1 ± 1,86		8,95 ± 0,42	
Сопутствующая ОРВИ, $p = 0,7$	6/16	37,5	56/134	41,8
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ ; $p = 0,3$	9,73 ± 1,96		11,1 ± 0,38	
Сегментоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ ; $p = 0,6$	4,93 ± 1,65		5,49 ± 0,35	
СОЭ, мм/ч; $p = 0,08$	13,7 ± 3,65		22,6 ± 1,57	
ЧБД, $p = 0,1$	–	–	17/134	12,7
ЛОР-патология, $p = 0,8$	2/16	12,5	15/134	11,2

Примечание. ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ЧБД — часто и длительно болеющие дети.

лин, цефотаксим, цефтриаксон, азитромицин) в течение 30 дней до заболевания получали 42 пациента (28%).

Рецидивирующее течение ОСО имели 13 детей (8,7%), затяжное — 2 (1,3%). У 78 детей (52%) поражение носило двусторонний характер. У 134 детей (89,3%) диагностиро-

вана гнойная форма отита, у 10 (10,7%) — катаральная (табл. 2).

При сравнении разных форм отита выявлено, что дети с гнойной формой госпитализировались на более поздних сроках заболевания (6,05 и 3,5, соответственно;  $p = 0,02$ ).

**Таблица 3.** Частота выделения возбудителей при разных формах острого среднего отита

Возбудитель	Катаральная форма		Гнойная форма		Итого, %
	$n = 14$	%	$n = 130$	%	
<i>S. pneumoniae</i>					
• единственный возбудитель	4	28,5	34	26,2	64,5
• компонент полимикробной флоры	2	14,3	53	40,8	
• всего ( $p > 0,05$ )	6	42,8	87	66,9	
<i>M. catarrhalis</i>					
• единственный возбудитель	–	–	3	2,3	26,6
• компонент полимикробной флоры	1	7,1	34	26,2	
• всего ( $p > 0,05$ )	1	7,1	37	28,5	
<i>A. otitidis</i>					
• единственный возбудитель	1	7,1	2	1,5	23,6
• компонент полимикробной флоры	2	14,3	29	22,3	
• всего ( $p > 0,05$ )	3	21,4	31	23,8	
<i>H. influenzae</i>					
• единственный возбудитель	1	7,1	5	3,8	20,8
• компонент полимикробной флоры	1	7,1	23	17,7	
• всего ( $p > 0,05$ )	2	14,3	28	21,5	
<i>S. pyogenes</i>					
• единственный возбудитель	–	–	3	2,3	5,5
• компонент полимикробной флоры	–	–	5	3,8	
• всего ( $p > 0,05$ )	–	–	8	6,1	
<i>P. aeruginosa</i>					
• единственный возбудитель	–	–	–	–	4,9
• компонент полимикробной флоры	2	14,3	5	3,8	
• всего ( $p > 0,05$ )	2	14,3	5	3,8	
<i>S. aureus</i>					
• единственный возбудитель	–	–	–	–	4,2
• компонент полимикробной флоры	–	–	6	4,6	
• всего ( $p > 0,05$ )	–	–	6	4,6	
Неустановленной этиологии	4	28,5	19	14,6	15,9
Всего					
• единственный возбудитель	6	42,8	47	36,5	43,8
• компонент полимикробной флоры ( $p > 0,05$ )	4	28,5	64	49,2	56,2

Это подтверждает, что катаральный отит может быть не только самостоятельным заболеванием, но и служить первой фазой развития острого гнойного среднего отита.

Осложнения (мастоидит, периостит, субпериостальный абсцесс) развились только у пациентов с гнойной формой ОСО, который, в свою очередь, чаще отмечался у детей группы часто и длительно болеющих. Воспалительные изменения в гемограмме более выражены при гнойной форме ОСО, но различия статистически не достоверны.

#### Этиология острого среднего отита

У 121 (84,0%) пациента удалось выделить бактериальный агент: один патоген — у 53 (43,8%), от 2 до 4 возбудителей — у 68 (56,2%).

*S. pneumoniae* выделен у 93 детей (64,5%) из 144 обследованных, *H. influenzae* тип b — у 30 (20,8%), *M. catarrhalis* — у 38 (26,4%), *A. otitidis* — у 34 (23,6%), *Streptococcus pyogenes* — у 8 (5,5%), *Pseudomonas aeruginosa* — у 7 (4,9%), *Staphylococcus aureus* — у 6 (4,2%), *Staphylococcus epidermidis* — у 3 (2,1%), в 1 случае (0,7%) были выделены *Enterobacter*, *Escherichia coli* и *Candida spp.*

В 15,9% случаях ( $n = 23$ ) этиологию установить не удалось.

При сравнении микробного пейзажа при разных формах ОСО выявлено, что гнойная форма чаще, чем катаральная, вызывается несколькими возбудителями (49,2 и 28,5%,  $p > 0,05$ ; табл. 3). При этом *S. pneumoniae* является наиболее часто выделяемым микроорганизмом как при катаральной (42,8%), так и при гнойной (66,9%) форме.

Таким образом, пневмококк в данном исследовании является наиболее часто выявляемым патогеном, при этом у 38 (26,4%) детей — в качестве единственного воз-

будителя, у 55 (38,2%) — в сочетании с другими бактериальными агентами (рис. 1).

Культуральным методом пневмококк выделен у 32 пациентов из 128 обследованных (25%), методом ПЦР — у 92 детей из 129 обследованных (71,3%). Все результаты бактериологического исследования подтверждены молекулярно-биологическим методом (табл. 4).

Наиболее часто встречающиеся серотипы пневмококка при острых средних отитах — 19F, 3, 23F и ПЦР-нетипируемые штаммы (27,7%) (рис. 2).

При сравнении ОСО различной этиологии установлено, что достоверно чаще гнойная форма развивается при сочетанной этиологии (пневмококк + другие возбудители), чем при непневмококковых отитах (96,4 и 84,3%, соответственно,  $p = 0,03$ ; табл. 5). Также поражение чаще носит двусторонний характер при сочетанной и пневмококковой этиологии (61,8% и 57,9%), чем при непневмококковой (37,3%,  $p = 0,03$ ; см. табл. 5). Не выявлено достоверных различий в частоте развития перфораций, а также в необходимости смены антибактериальной терапии при различной этиологии ОСО.

По клиническим и отоскопическим признакам установить этиологию отита не представляется возможным.

#### ВЫВОДЫ

Таким образом, до 76% этиологически расшифрованных острых средних отитов, требующих госпитализации детей в возрасте до 5 лет, вызвано пневмококком, из них 40% — в качестве единственного возбудителя, 60% — в сочетании с другими патогенами, утяжеляющими течение заболевания. *S. pneumoniae* удалось выделить, несмотря на предшествующий прием антибактериальных препаратов (в том числе бета-лактамов), в 33% случаев, что может свидетельствовать о лекарственной устойчивости выделенных штаммов.

Рис. 1. Роль *S. pneumoniae* в этиологии острого среднего отита (ОСО) у детей в возрасте до 5 лет

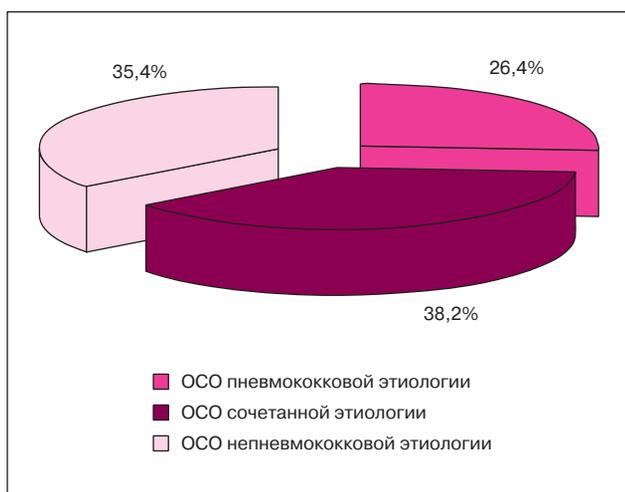


Рис. 2. Серотиповая характеристика штаммов пневмококка при остром среднем отите у детей

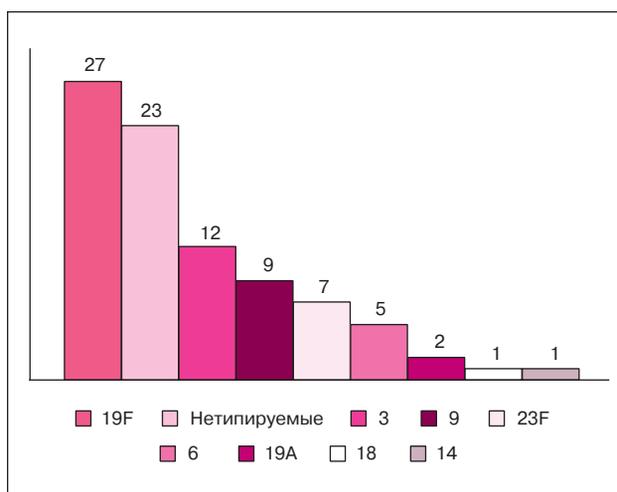


Таблица 4. Результаты выделения пневмококка культуральным и молекулярно-биологическим (полимеразно-цепной реакцией, ПЦР) методами при остром среднем отите

Результат	Только культуральный метод	Только ПЦР	ПЦР + культуральный метод
Число положительных результатов	2	62	30

Таблица 5. Сравнительная характеристика острого среднего отита пневмококковой, сочетанной и непневмококковой этиологии

Показатель	Пневмококковая этиология		Сочетанная этиология (пневмококк + другие возбудители)		Непневмококковая этиология, в том числе неуточненная	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Число пациентов	38/144*	26,4	55/144	38,2	51/144	35,4
Двустороннее поражение, $p = 0,03$	22 /38	57,9	34/55	61,8	19/51	37,3
Катаральная форма, $p = 0,03$	4/38	10,5	2/55	3,6	8/51	15,7
Гнойная форма, $p = 0,03$	34/38	89,5	53/55	96,4	43/51	84,3
Осложнения, $p > 0,05$	2/38	5,3	1/55	1,8	2/51	3,9
Рецидивирующее течение, $p > 0,05$	4/38	10,6	3/55	5,45	5/51	9,8
Антибактериальная терапия до госпитализации, $p > 0,05$	15/38	39,5	16/55	29,1	11/51	21,6
Продолжительность госпитализации, $p > 0,05$	8,03 ± 0,79		8,95 ± 0,62		9,11 ± 0,83	
Отиты в анамнезе, $p > 0,05$	13/38	34,2	13/55	23,6	17/51	33,3
1 эпизод, $p > 0,05$	8/38	21,1	8/55	14,5	12/51	23,5
2 эпизода, $p > 0,05$	2/38	5,3	1/55	1,8	1/51	1,9
3 и более эпизодов, $p > 0,05$	3/38	7,9	4/55	7,3	4/51	7,8
ЧБД, $p > 0,05$	9/38	23,7	14/55	25,5	16/51	31,4
ЛОР-патология, $p > 0,05$	10/38	26,3	16/55	29,1	10/51	19,6
Аллергопатология, $p > 0,05$	11/38	28,9	11/55	20,0	12/51	23,5
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ ; $p > 0,05$	11,89 ± 0,81		10,56 ± 0,53		10,9 ± 0,77	
Палочкоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ ; $p > 0,05$	0,11 ± 0,02		0,07 ± 0,02		0,12 ± 0,04	
Сегментоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ ; $p > 0,05$	6,27 ± 0,70		4,86 ± 0,48		5,63 ± 0,71	
СОЭ, мм/ч; $p > 0,05$	22,88 ± 3,11		24,44 ± 2,38		18,14 ± 2,31	
Клинические признаки: боль в ушах, $p > 0,05$	29/38	76,3	32/55	58,2	38/51	74,5
$t$ до 38°C, $p > 0,05$	2/38	5,3	6/55	10,9	9/51	17,6
$t$ 38–39,9°C, $p > 0,05$	27/38	71,1	37/55	67,3	27/51	52,9
$t > 40^\circ\text{C}$ , $p > 0,05$	3/38	7,9	5/55	9,1	3/51	5,9
Оторея, $p > 0,05$	7/38	18,4	16/55	29,1	14/51	27,5
Перфорация, $p > 0,05$	11/38	28,9	20/55	36,4	17/51	33,3
Смена антибактериальной препарата в стационаре, $p > 0,05$	7/38	18,4	14/55	25,5	10/51	19,6

Примечание. \* — 6 образцов из 150 в работе.

Идентификация серотипов *S. pneumoniae*, вызывающих острый средний отит у детей младшего возраста, чрезвычайно важна для проведения профилактических мероприятий — вакцинации. Серотипирование пневмококков

в данном исследовании показало: выделенные штаммы соответствуют зарегистрированным в России вакцинам против пневмококковой инфекции, что является обоснованием для проведения массовой вакцинации детей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Monasta L., Ronfani L., Marchetti F., Montico M., Vecchi Brumatti L., Bavcar A., Grasso D., Barbiero C., Tamburlini G. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One*. 2012; 7 (4): 36226. [Epub 2012 Apr 30].
2. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Катосова Л.К., Гречуха Т.А., Пинелис В.Г., Намазова-Баранова Л.С. Определение капсульных серотипов пневмококка методом мультиплексной пцр-лучевая диагностика в педиатрии. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010; 2 (6): 6–10.
3. Harimaya A., Takada R., Hendolin P.H. et al. High incidence of *Alloiooccus* otitis in children with otitis media, despite treatment with antibiotics. *J Clin Microbiol*. 2006; 44 (3): 946–949.
4. Туровский А.Б., Баландин А.В. Антибактериальная терапия острого среднего отита в современных условиях. *Вестник оториноларингологии*. 2004; 1: 35–38.
5. Leibovitz E., Serebro M., Givon-Lavi N., Greenberg D., Broides A., Leiberman A., Dagan R. Epidemiologic and microbiologic characteristics of culture-positive spontaneous otorrhea in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28 (5): 381–384.
6. Sagraves R. Increasing antibiotic resistance: its effect on the therapy for otitis media. *J Pediatr Health Care*. 2002; 16 (2): 79–85.
7. Klein J.O., Pelton S. Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and complications of acute otitis media. Accessed May 15; 2007. URL: [http://www.patients.upToDate.com/topic.asp?file=pedi\\_id/2870&title=Acute+Otitis+media](http://www.patients.upToDate.com/topic.asp?file=pedi_id/2870&title=Acute+Otitis+media) [Subscription required].
8. Ellen R. Wald acute otitis media and acute bacterial sinusitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 52 (Suppl. 4): 277–283.
9. Rovers M.M., Schilder A.G., Zielhuis G.A., Rosenfeld R.M. Otitis media [Published correction appears in *Lancet* 2004; 363: 1080]. *Lancet*. 2004; 363: 465–473.



**Превенар 13**  
ваш вклад в будущее



## МАКСИМАЛЬНАЯ ЗАЩИТА МАЛЫША ОТ ЧАСТЫХ И ОПАСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПНЕВМОКОККОМ

Краткая информация по применению вакцины ПРЕВЕНАР 13<sup>®</sup>

Вакцина Превенар 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13-ти серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9I, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM<sub>197</sub> и адсорбированные на алюминия фосфате.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА**  
Вакцина для профилактики пневмококковых инфекций

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

Введение вакцины Превенар 13 вызывает выработку антител к капсулярным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae*, обеспечивая тем самым специфическую защиту от инфекции, вызываемых включенными в вакцину 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9I, 14, 18C, 19A, 19F и 23F серотипами пневмококка. Согласно рекомендациям ВОЗ для новых конъюгированных противопневмококковых вакцин, проведена оценка эквивалентности иммунного ответа при использовании вакцин Превенар 13 и Превенар по совокупности трёх независимых критериев: процент пациентов, достигших концентрации специфических антител IgG > 0,35 мкг/мл, средние геометрические концентрации иммуноглобулина (IgG GAC) и опсонифагоцитарная активность бактериальных антител (ОБА тип 1-3). Введение Превенар 13 вызывает выработку иммунного ответа на все 13 вакцинальных серотипов, эквивалентного по вышеуказанным критериям вакцине Превенар.

Вакцина Превенар 13 включает до 90% всех серотипов, являющихся причиной инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ), в том числе устойчивых к лечению антибиотиками. Наблюдения, проведенные в США с момента введения 7-валентной конъюгированной вакцины Превенар, позволяют предположить, что наиболее тяжелые случаи инвазивной пневмонии связаны с действием серотипов, включенных в Превенар 13 (1, 3, 7F и 19A), в частности серотип 3 непосредственно связан с заболеванием некротизирующей пневмонией.

После введения трех доз Превенар 13 при первичной вакцинации детей в возрасте до 6 мес отмечен значительный подъем уровня антител ко всем серотипам вакцины. После введения двух доз при первичной вакцинации Превенар 13 в рамках массовой иммунизации детей той же возрастной группы также отмечено значительный подъем титров антител ко всем компонентам вакцины, но уровень IgG > 0,35 мкг/мл для

серотипов 6B и 23F определялся у меньшего процента детей. Вместе с тем, концентрация антител после введения ревакцинирующей дозы Превенар 13 по сравнению с концентрацией антител перед введением ревакцинирующей дозы увеличилась для всех 13-ти серотипов. Формирование иммунологической памяти показано для обеих указанных выше схем вакцинации. Вторичный иммунный ответ на ревакцинирующую дозу у детей второго года жизни при использовании трех или двух доз в серии первичной вакцинации сравним для всех 13 серотипов.

Превенар 13 содержит общие с вакциной Превенар семь серотипов и белок-носитель CRM<sub>197</sub>. Сравнительная идентичность обеих вакцин по иммуногенности и профилю безопасности позволяет перейти с Превенар на Превенар 13 на любом этапе вакцинации ребенка, а дополнительные 6 серотипов в Превенар 13 обеспечивают более широкую защиту от ИПИ.

**НАЗНАЧЕНИЕ**

Профилактика заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9I, 14, 18C, 19A, 19F и 23F (включая бактериемию, сепсис, менингит, пневмонию и острый средний отит) у детей в возрасте от 2 мес до 5 лет.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Повышенная чувствительность на предыдущее введение Превенар 13 или Превенар (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
- Повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
- Острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Способ введения: Вакцину вводят внутримышечно - в переднебоковую поверхность бедра (детям до 2-х лет) или в дельтовидную мышцу плеча (детям старше 2-х лет), в разовой дозе 0,5 мл.

**Схема вакцинации детей**

Возраст начала вакцинации	Доза	Количество доз	Схема
От 2 до 6 месяцев	0,5 мл	3 + 1 ревакцинация	3 дозы с интервалом не менее 1 месяца, первая доза обычно вводится в возрасте 2-х месяцев, 4-я доза (т.е., ревакцинация) рекомендуется на втором году жизни, оптимально в 12-15 месяцев
От 7 до 11 месяцев	0,5 мл	2 + 1 ревакцинация	2 дозы с интервалом не менее 1 месяца, 3-я доза (т.е., ревакцинация) рекомендуется на втором году жизни
От 12 до 23 месяцев	0,5 мл	2	2 дозы с интервалом между введениями не менее 2 месяцев
От 2 до 5 лет	0,5 мл	1	1 доза однократно

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Безопасность вакцины Превенар 13 изучена на здоровых детях (4429 детей/14267 доз вакцины) в возрасте от 6 недель до 11-16 мес. Во всех исследованиях Превенар 13 применялся одновременно с другими вакцинами, рекомендованными для данного возраста.

Кроме того, безопасность вакцины Превенар 13 оценена у 354 детей в возрасте от 7 мес. до 5 лет, ранее не вакцинированных на одной из пневмококковых конъюгированных вакцин. Наиболее частыми нежелательными реакциями были реакции в месте инъекции, повышение температуры, раздражительность, снижение аппетита и нарушение режима сна.

У детей старшего возраста при первичной вакцинации Превенар 13 наблюдалась более высокая частота местных реакций, чем у детей первого года жизни.

**ПРЕДСИДРОВКА**

Передозировка Превенар 13 маловероятна, так как вакцину выпускают в шприце, содержащем только одну дозу.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ**  
Данные о взаимозаменяемости Превенар 13 на не-CRM<sub>197</sub>-основанные пневмококковые конъюгированные вакцины отсутствуют.

Превенар 13 сочетается с любыми другими вакцинами, входящими в календарь иммунизации детей первых

лет жизни. Превенар 13 можно вводить детям одновременно (в один день) с любыми следующими антигенами, входящими в состав как моновалентных, так и комбинированных вакцин: дифтерийный, столбнячный, бесклеточный или целноклеточный коклюшный, *Haemophilus influenzae* типа b, инактивированным полиомеиальным, гепатита B, коревым, энцефалитного паротита, краснухи и ветряной оспы - без изменения разносторонности и иммунологических показателей.

При однократной вакцинации Превенар 13 и другими вакцинами инъекции делаются в разные участки тела.

**ФОРМА ВЫПУСКА**

Система для внутримышечного введения 0,5 мл/доза. По 0,5 мл в шприце вместимостью 1 мл из прозрачного бесцветного стекла (тип Г).

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

**СРОК ГОДНОСТИ**

3 года.

Подробную информацию по применению препарата Превенар 13 см. в полной инструкции по медицинскому применению.

**Литература**

1. Инструкция по применению препарата Превенар 13. Регистрационное удостоверение № ЛП-000798 от 03.10.2011 г.

Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» (США)  
Россия, 123137 Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)  
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

Р.Ф. Тепаев<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

## Комментарий к статье Р.Ф. Тепаева, Ю.В. Жирковой, А.С. Белоусовой, Е.И. Ильичевой «Современные рекомендации по детской базовой сердечно-легочной реанимации (BLS 2010)»

28



**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 одной из важнейших проблем педиатрии — базовой сердечно-легочной реанимации. Нам известна устрашающая статистика детской смертности от внешних причин: это и дорожно-транспортные происшествия, утопления, ожоги, аспирации инородных тел и т. д. В таких ситуациях своевременная и грамотная неотложная помощь позволяет избежать трагичных исходов. Дети являются особыми пациентами, зачастую неспособными адекватно оценить свое состояние и объяснить это окружающим. Мы привыкли оценивать тяжесть состояния ребенка по совокупности клинических примеров. В экстренных ситуациях нет времени на размышления, поэтому твердые знания рекомендаций базовой сердечно-легочной реанимации и квалифицированной сердечно-легочной реанимации являются залогом успеха. Рекомендации — это хорошо продуманная пошаговая система оценки тяжести пострадавшего ребенка, которая позволяет действовать так быстро, как только это возможно. В данном сообщении представлены основные положения детской базовой сердечно-легочной реанимации, сформулированные в 2010 году Американской ассоциацией кардиологов (American Heart Association, АНА). Представленный материал не призван заменить рекомендации АНА, а служит вспомогательным материалом в освоении детской базовой сердечно-легочной реанимации.

Р.Ф. Тепаев<sup>1, 2</sup>, Ю.В. Жиркова<sup>1</sup>, А.С. Белоусова<sup>1</sup>, Е.И. Ильичева<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

# Современные рекомендации по детской базовой сердечно-легочной реанимации (BLS 2010)

### Контактная информация:

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

Статья поступила: 19.05.2012 г., принята к печати: 20.08.2012 г.

Основной причиной смерти детей и подростков в России являются внешние причины, такие как травмы, отравления, утопления и дорожно-транспортные происшествия. Многие из внешних причин можно предупредить. Кроме того, популяризация современных методов проведения базовой сердечно-легочной реанимации — один из методов снижения смертности детей на догоспитальном этапе. В работе представлены основные положения детской базовой сердечно-легочной реанимации, рекомендованные Американской ассоциацией кардиологов.

**Ключевые слова:** сердечно-легочная реанимация, дети, подростки.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 29–34)

Анализ случаев летальных исходов у детей в России свидетельствует о том, что основной причиной смерти всей детской и подростковой популяции являются внешние причины, включая травмы, отравления, дорожно-транспортные происшествия и иные несчастные случаи: от них в 2005 г. умерло 10 943 ребенка из 32 623 в возрасте 0–17 лет, или 33,5% (38,4 на 100 000 детей). С точки зрения возможности предупреждения смертности детского населения, можно констатировать высокий уровень ее предотвратимости [1]. Создание эффективной структуры обучения детской реанимации, основанной на лучших достижениях международного опыта с использованием широких возможностей популяризации современных рекомендаций и методик преподавания базовой и квалифицированной сердечно-легочной реанимации (СЛР) — один из важнейших резервов снижения детской смертности.

В США современные принципы реанимации зависят от возраста пациента, квалификации реанимирующего, места проведения реанимационных мероприятий и включают следующие категории:

- сердечно-легочная реанимация (Cardiopulmonary Resuscitation, CPR) — дыхание рот в рот и компрессия сердца;
- базовая сердечно-легочная реанимация (Basic Life Support, BLS) — применение дефибриллятора;
- детская квалифицированная сердечно-легочная реанимация (Pediatric Advanced Cardiac Life Support, PALS) — применение кардиотропных препаратов и интубации трахеи;
- сердечно-легочная реанимация новорожденных (Neonatal Resuscitation);
- квалифицированная помощь при травме (Advanced Trauma Life Support, ATLS) — спасение жизни травмированных пациентов [2].

В данном сообщении представлены основные положения детской базовой сердечно-легочной реанимации, сформулированные в 2010 г. Американской ассоциацией кардиологов (American Heart Association, АНА). Действия по оказанию СЛР и базовой СЛР применяются вне больничного учреждения, чаще очевидцами происходящего, и не требуют наличия медицинского оборудо-

R.F. Tepaev<sup>1, 2</sup>, Y.V. Zhirkova<sup>1</sup>, A.S. Belousova<sup>1</sup>, E.I. Ilyicheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Modern recommendations on children's baseline cardiopulmonary resuscitation (BLS 2010)

The main reason for children's and adolescents' mortality in Russia is external causes, such as injuries, poisonings, drownings and road traffic collisions. Many of the external causes may be prevented. Besides, the popularization of modern baseline cardiopulmonary resuscitation methods is one of the methods of mortality reduction in children on the pre-hospital stage. The article gives children's baseline cardiopulmonary resuscitation basics recommended by the American Heart Association.

**Key words:** cardiopulmonary resuscitation, children, adolescents.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 29–34)

Рис. 1. Педиатрическая цепь выживания [3]

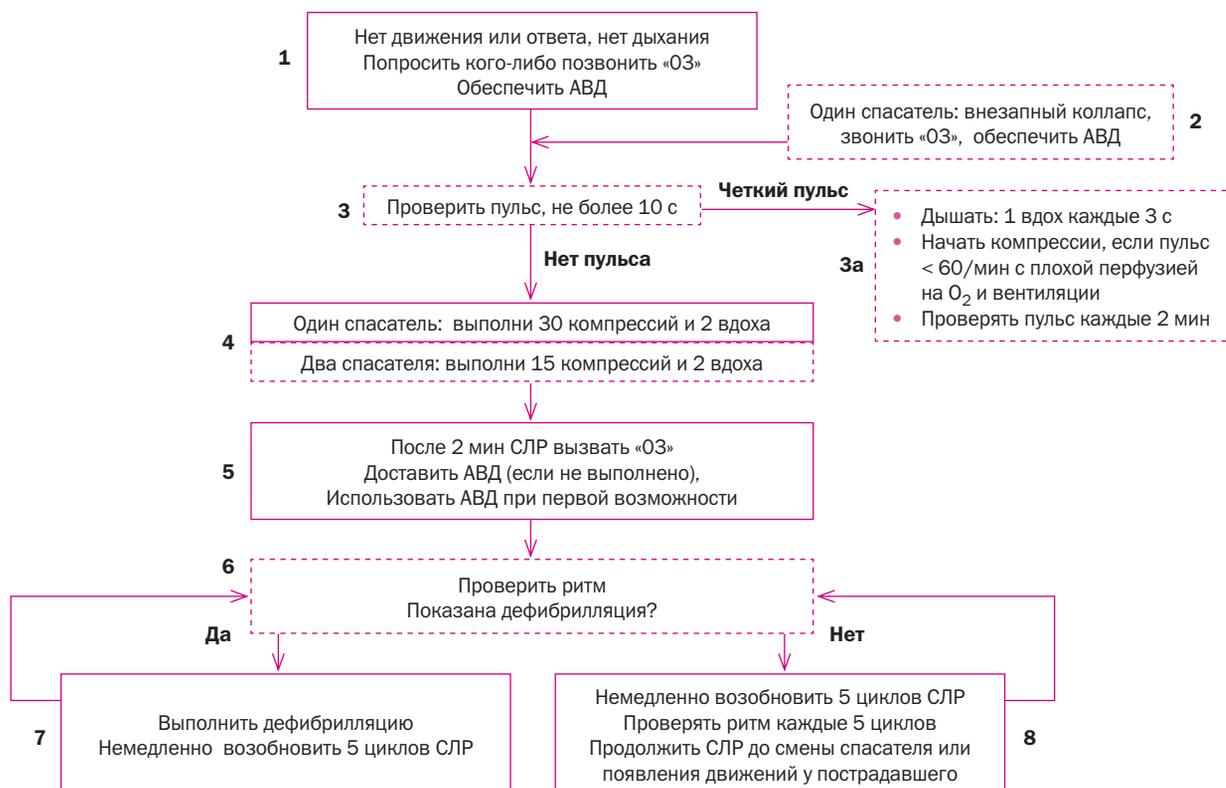


вания. Детская базовая СЛР является частью общественных действий, направленных на снижение показателей летальности, улучшения качества жизни спасенных детей и является одним из звеньев в цепи выживания (рис. 1) [3], которые включают профилактику несчастных случаев, своевременную СЛР, вызов службы скорой помощи, детскую квалифицированную СЛР и коррекцию постреанимационных осложнений. Важно отметить, что эффективность СЛР напрямую зависит от своевременности начала (безотлагательного) и качества ее проведения. Так, при выполнении адекватной СЛР 70% выживших детей не имеют неврологических последствий и только 30% пациентов — в обратном случае [4].

### ДЕТСКАЯ БАЗОВАЯ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ

Рекомендации по детской базовой СЛР определяют необходимые навыки как последовательность различных шагов, которые часто выполняются одновременно (для примера: начало СЛР и вызов скорой помощи), особенно в случае проведения СЛР двумя спасателями. Алгоритм представлен на рис. 2 [3]. Прежде чем начать описание рекомендаций, необходимо сделать несколько предупреждений: представленный алгоритм не является пособием для СЛР новорожденных, т.е. дети младше 1 года — это дети

Рис. 2. Алгоритм детской базовой СЛР



Примечание. Блоки, выделенные пунктиром, выполняются только подготовленными спасателями. АВД — автоматический внешний дефибриллятор, СЛР — сердечно-легочная реанимация.

от 1 мес до 1 года. Кроме того, алгоритм предусматривает различные рекомендации при проведении СЛР непрофессиональными (lay rescuer) и подготовленными (healthcare provider) спасателями. Учитывая тот факт, что наш журнал главным образом ориентирован на врачей-педиатров, для упрощения восприятия материала ниже будут представлены рекомендации с исключением особенностей СЛР, проводимой непрофессиональными спасателями или, проще говоря, очевидцами происходящего. Различия между рекомендациями Американской ассоциации кардиологов по базовой СЛР 2005 и 2010 годов приведены в табл. [5].

### Безопасность спасателя и пострадавшего

При инициации реанимационных мероприятий необходимо удостовериться в безопасности места проведения СЛР как для спасателя, так и для пострадавшего. Передвижение пострадавшего возможно только при уверенности в опасности зоны проведения СЛР. Необходимо отметить, что существует риск трансмиссии инфекционных заболеваний при СЛР, однако, этот риск, главным образом, теоретический [6].

### Проверить реакцию (рис. 2, блок 1)

- Для определения реакции необходимо мягко пошевелить пострадавшего, спросить о его самочувствии; если известно, назвать его по имени.
- Следите за движением. Если ребенок реагирует на ваши действия, то обычная реакция проявляется вербальным ответом или движением. При необходимости вызовите скорую помощь. Не оставляйте пострадавшего без внимания. Дети с проявлениями респираторного дистресс-синдрома часто занимают вынужденную позицию, позвольте ребенку с дистресс-синдромом оставаться в выбранном положении.

**Таблица.** Различия между рекомендациями Американской ассоциации кардиологов по детской базовой СЛР 2005 и 2010 годов [5]

	Новые рекомендации 2010 г.	Старые рекомендации 2005 г.	Обоснование
СЛР	<p>Компрессии грудной клетки, обеспечение проходимость дыхательных путей, вентиляция (Chest compression, Airway, Breathing; C-A-B)</p> <p>Новые подходы к проведению СЛР:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проверить у пациента уровень сознания, наличие/отсутствие дыхания и способность его сохранять.</li> <li>2. Позвать на помощь, подготовить оборудование для экстренного поддержания жизни и дефибриллятор.</li> <li>3. Проверить пульс, не более 10 с.</li> <li>4. Сделать 30 компрессий.</li> <li>5. Обеспечить проходимость дыхательных путей и сделать 2 вдоха.</li> <li>6. Продолжить компрессии</li> </ol>	<p>Обеспечение проходимость дыхательных путей, вентиляция, компрессии грудной клетки (Airway, Breathing, Chest compression; A-B-C)</p> <p>Предварительно, после того как вы оценили уровень сознания, позвали на помощь, обеспечили проходимость дыхательных путей, сделали 2 вдоха, проверьте пульс и сделайте компрессии</p>	<p>Хотя вентиляция — важная часть реанимационных мероприятий, очевидно, что компрессии являются главным элементом в реанимации у взрослых. В алгоритме A-B-C компрессии часто откладываются. Переход к алгоритму C-A-B отложит начало вентиляции всего на 20 с для педиатрических пациентов</p>
	<p>Компрессии должны быть начаты в пределах 10 с от момента, когда была обнаружена остановка сердца</p>	<p>Компрессии начинают производить после того, как будет обеспечена проходимость дыхательных путей, налажена вентиляция легких и проверен пульс</p>	<p>Небольшое количество врачей способно точно определить наличие или отсутствие пульса. Если пульс не определяется в течение 10 с, начните компрессии безотлагательно</p>
Обеспечение проходимость дыхательных путей и вентиляция	<p>Частота компрессий 100 в мин. Каждый цикл из 30 компрессий приблизительно должен занимать 18 с или меньше</p>	<p>Частота компрессий 100 в мин. Каждый цикл из 30 компрессий должен занимать 23 с или меньше</p>	<p>Быстрые компрессии требуются для создания давления, необходимого для перфузии в коронарные и церебральные артерии</p>
	<p>Глубина компрессий:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Взрослые: не менее 5 см</li> <li>• Дети: не менее одной трети грудной клетки, приблизительно 5 см</li> <li>• Младенцы: не менее одной трети грудной клетки, приблизительно 4 см</li> </ul>	<p>Глубина компрессий:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Взрослые: 4–5 см</li> <li>• Дети: 1/3–1/2 диаметра грудной клетки</li> <li>• Младенцы: 1/3–1/2 диаметра грудной клетки</li> </ul>	<p>Глубокие компрессии требуются для создания давления, необходимого для перфузии в коронарные и церебральные артерии</p>
Дефибрилляция	<p>Давление на перстневидный хрящ не рекомендовано во время интубации</p>	<p>Если есть необходимое количество реаниматологов, один может осуществлять давление на перстневидный хрящ</p>	<p>Рандомизированные исследования показали, что давлением на перстневидный хрящ откладывают или даже препятствуют постановке дыхательной трубки, так же в некоторых случаях аспирация происходит несмотря на эту манипуляцию. Кроме того, очень сложно должным образом обучить персонал выполнять эту манипуляцию</p>
	<p>«Посмотри, послушай и почувствуй дыхание» было перенесено в алгоритме от пункта «оценка дыхания» после пункта «обеспечение проходимость дыхательных путей». Реаниматолог быстро проверяет наличие дыхания, оценивая уровень сознания для определения признаков сердечного шока. Если реаниматолог один, после совершения 30 компрессий нужно обеспечить проходимость дыхательных путей и сделать 2 вдоха</p>	<p>«Посмотри, послушай и почувствуй дыхание» используется для оценки дыхания после обеспечения проходимость дыхательных путей</p>	<p>В первую очередь СЛР выполняется, если взрослый пострадавший неконтактный, не дышит или не дышит адекватно (т.е. не дышит или только совершает дыхательные движения), и начинается с компрессий (алгоритм C-A-B). Вследствие этого дыхание проверяется быстро, как часть диагностики сердечного шока. После первого цикла компрессий обеспечивается проходимость дыхательных путей и совершается 2 вдоха</p>
	<p>Для детей от 1 до 8 лет рекомендуется использовать дефибриллятор с педиатрическими электродами-аттенуаторами. Если такой возможности нет, то следует использовать обычную дефибрилляцию</p> <p>Для младенцев (&lt; 1 года) рекомендуется ручная дефибрилляция. Если она недоступна, то желательно использовать дефибриллятор с педиатрическими электродами-аттенуаторами. Если недоступны оба этих варианта, следует использовать обычную дефибрилляцию</p>	<p>В 2005 г. недостаточно ясно сформулировали рекомендации «за или против» использования дефибрилляции у младенцев</p>	<p>Минимальные эффективные дозы заряда для младенцев и детей неизвестны. Максимальные безопасные дозы тоже, но доза &gt;4 Дж/кг (максимальная 9 Дж/кг) является достаточной для проведения эффективной дефибрилляции у детей и подопытных животных при шоке, также она не провоцирует значимых побочных эффектов</p> <p>Дефибрилляция с относительно высокими дозами с успехом применялась у младенцев без четких побочных эффектов</p>

Рис. 3. Положение восстановления [3]



### Проверить дыхание

Если вы видите регулярное дыхание, то пострадавший не нуждается в СЛР. При отсутствии очевидных повреждений поверните ребенка в восстановительное положение (рис. 3) для обеспечения проходимости дыхательных путей и уменьшения риска аспирации.

### Проверить пульс (рис. 2, блок 3)

Если пострадавший без сознания, у него отсутствует спонтанное дыхание, попытайтесь определить пульс путем пальпации плечевой артерии у детей грудного возраста, сонной или бедренной артерии у детей старше 1 года в течение не более 10 с. Если вы не ощущаете пульсовой волны или не уверены в ее наличии, начните компрессии грудной клетки. Установлено, что в критической ситуации определение пульса является сложной задачей даже для подготовленного специалиста [7].

### Неадекватное дыхание с наличием пульса

Если пальпируется пульс 60 и более в мин, но отсутствует адекватное спонтанное дыхание, начните искусственное дыхание с частотой 12–20 дыханий в мин (1 дыхание каждые 3–5 с) до восстановления спонтанного дыхания (рис. 2, блок 3а). Проверяйте пульс каждые 2 мин, затрачивая на это не более 10 с.

### Брадикардия и плохая перфузия

Если пульс менее 60 в мин и отмечаются проявления недостаточной перфузии (бледность, мраморность, цианоз), несмотря на оксигенотерапию и вентиляцию, начните компрессии грудной клетки. Поскольку сердечный выброс у детей в значительной степени зависит от частоты сердечных сокращений, глубокая брадикардия и признаки неудовлетворительной перфузии являются показани-

ем для начала компрессий грудной клетки и ассоциируется с ухудшением показателей выживаемости.

### Компрессии грудной клетки (рис. 2, блок 4)

Если у пострадавшего отсутствуют сознание, дыхание, не определяется пульс (или вы не уверены, что пальпируете пульс), начинайте компрессии грудной клетки. При остановке сердечной деятельности квалифицированные компрессии позволяют обеспечить значительный кровоток в витально важных органах и повышают шанс восстановления кровообращения. Критерии квалифицированных компрессий:

- нажимайте быстро (Push fast): не менее 100 компрессий в минуту;
- нажимайте сильно (Push hard): сжимайте грудную клетку как минимум на 1/3 переднезаднего размера грудной клетки, или 4 см (1,5 дюйма) у младенцев и 5 см (2 дюйма) у детей;
- после каждого нажатия грудная клетка должна восстановить исходную форму;
- избегайте прерывания компрессий.

При проведении СЛР детям грудного возраста проводите компрессии 2 пальцами по линии, соединяющей соски (рис. 4). Если СЛР проводится двумя спасателями, целесообразно проводить компрессии, обхватив грудную клетку двумя руками, соединив большие пальцы на нижней части грудины (рис. 5). Техника компрессий с обхватыванием грудной клетки является предпочтительной, поскольку позволяет генерировать более высокое перфузионное давление в коронарных сосудах, а также систолическое и диастолическое артериальное давление. При проведении СЛР детям старшего возраста компрессии проводятся на уровне нижней половины грудины ладонью одной руки (до 10 лет) или скрещенными ладонями двух рук (старше 10 лет).

Физическая усталость спасателя приводит к неэффективным компрессиям грудной клетки в течение нескольких минут от начала СЛР, даже если спасатель отрицает чувство усталости. В связи с этим необходима ротация спасателей каждые 2 мин. Смена ролей должна производиться как можно быстрее (в идеале за 5 с), чтобы свести к минимуму прерывания компрессий грудной клетки.

Общеизвестно, СЛР, включающая комбинацию компрессий грудной клетки и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), ассоциируется с лучшим прогнозом.

### Открытие верхних дыхательных путей и ИВЛ (блок 4)

В случае проведения СЛР одним спасателем рекомендованное соотношение компрессий к частоте дыханий 30:2. После инициальных 30 компрессий выполните

Рис. 4. Компрессия грудной клетки двумя пальцами [3]

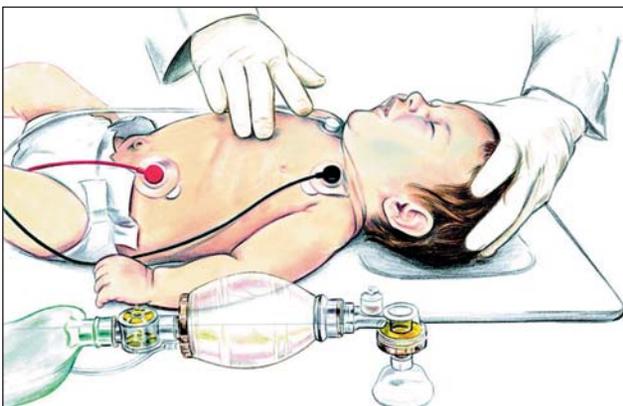


Рис. 5. Компрессия грудной клетки большими пальцами обеих рук [3]



открытие верхних дыхательных путей и сделайте 2 вдоха. Обеспечьте проходимость верхних дыхательных путей, запрокинув голову пострадавшего в случае отсутствия повреждения головы и шеи (рис. 6). Важно отметить, что около 2% пострадавших с тупыми травмами имеют спинальные травмы, риск утраивается, если у ребенка травма лица, черепа и/или менее 8 баллов при оценке по шкале комы Глазго. В таких ситуациях постарайтесь обеспечить проходимость дыхательных путей выдвижением нижней челюсти без запрокидывания головы. Контролируйте эффективность вдоха по экскурсии грудной клетки. Для детей грудного возраста используйте методику дыхания рот в рот (зажимая ноздри) или рот в нос, для более старших — рот в рот. Опираясь на опыт, необходимо отметить, что некоторые спасатели испытывают нерешительность при проведении дыхания рот в рот и предпочитают использовать барьерные приспособления, которые не снижают риска инфицирования, могут повышать давление в дыхательных путях и препятствовать воздушному потоку. Если вы используете барьерные приспособления, постарайтесь максимально быстро сделать первый вдох.

#### Соотношение частоты компрессий грудной клетки и дыханий

В случае, если СЛР проводит один спасатель, выполняйте 30 компрессий грудной клетки с короткой паузой для проведения двух эффективных вдохов (соотношение 30:2). При наличии двух спасателей — один спасатель проводит компрессию грудной клетки, другой обеспечивает проходимость дыхательных путей и проводит искусственное дыхание в соотношении 15:2. Спасатель, выполняющий роль вентилятора, должен обеспечить 8–10 дыханий в мин (1 дыхание каждые 6–8 с), избегая гипервентиляции. Если доступны квалифицированные методы обеспечения проходимости дыхательных путей (например, эндотрахеальная интубация), то компрессии и искусственное дыхание выполняются параллельно.

#### Дефибрилляция (рис. 2, блок 6)

Фибрилляция желудочков (ФЖ) — одна из частых причин внезапного коллапса; кроме того, ФЖ — нередкая ситуация в процессе проведения реанимационных мероприятий. ФЖ и желудочковая тахикардия с отсутствием пульса являются показанием для проведения электрического шока — дефибрилляции. Многие автоматические внешние дефибрилляторы (АВД) с высокой степенью достоверности верифицируют ритм сердца и проводят дефибрилляцию в автоматическом режиме, некоторые из них снабжены приспособлением для снижения энергии разряда — аттенуаторами, что позволяет использовать их для детей первого года жизни. Необходимо уточнить, что при проведении дефибрилляции детям первого года жизни предпочтительнее использовать ручной дефибриллятор при достаточном опыте реанимирующего. При отсутствии ручного дефибриллятора возможно использование АВД, предпочтительно с аттенуатором (в том числе детям до 8 лет), в случае отсутствия такового необходимо использовать АВД без аттенуатора. Рекомендованная доза для первого разряда 2 Дж/кг, если требуется повторный разряд, то доза должна быть увеличена до 4 Дж/кг. При наличии АВД разместите электроды на груди пострадавшего: правый (sternal) электрод помещается справа от рукоятки грудины под ключицей, а второй (арех) — в области верхушки сердца; включите АВД и следуйте его рекомендациям, возобновите компрессию грудной клетки сразу после дефибрилляции. Проведите 5 циклов СЛР (приблизительно 2 мин) с после-

Рис. 6. Маневр открытия верхних дыхательных путей путем запрокидывания головы

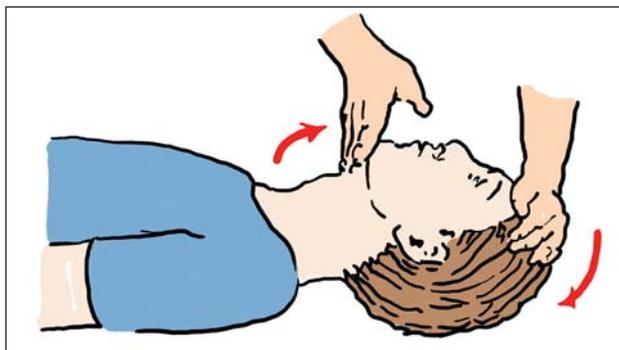
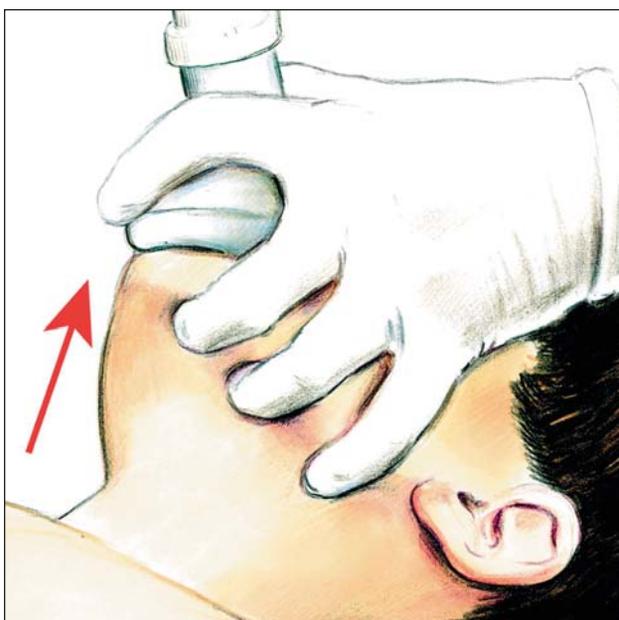


Рис. 7. Техника проведения вентиляции мешком Амбу [3]



дующей проверкой пульса. Продолжайте непрерывно СЛР. Остановка возможна только в следующих случаях:

- пострадавший проявляет признаки жизни (чаще: движения, кашель, спонтанное дыхание, вербальный контакт);
- вы физически устали и вас заменяет другой спасатель;
- АВД готов к проведению дефибрилляции;
- существует реальная угроза вашей жизни.

#### Особенности вентиляции

**Вентиляция мешком Амбу.** Вентиляция мешком Амбу используется при проведении СЛР двумя спасателями и может обеспечить адекватный газообмен на протяжении недлительного времени (до возможности интубации трахеи) при соблюдении некоторых правил: выбор правильного размера маски, герметичный контакт между маской и лицом, адекватное открытие дыхательных путей. Техника проведения вентиляции мешком отражена на рис. 7. Рекомендуемый объем мешка 450–500 мл, при возможности обеспечьте поток кислорода в мешок 10–15 л/мин при использовании детского мешка и 15 л/мин при использовании мешка для взрослых, что позволит создать концентрацию кислорода в дыхательной смеси от 60 до 95%.

При проведении вентиляции легких избегайте гипервентиляции; используйте дыхательные объемы, необходимые для экскурсии грудной клетки. Длительность вдоха не должна быть короче 1 с. Негативные последствия гипервентиляции:

- снижение венозного возврата с уменьшением сердечного выброса, церебрального и коронарного кровотока вследствие повышения внутригрудного давления;
- острое повреждение легких с развитием баротравмы;
- высокий риск регургитации и аспирации.

**Кислород.** Теоретические исследования и исследования на животных показали возможное неблагоприятное воздействие 100% кислорода в процессе СЛР [8]. Литературные данные, освещающие эффективность использования различных вариантов концентрации кислорода во время реанимации, доступны только для новорожденных детей. Таким образом, до получения дополнительных данных, при проведении СЛР подготовленными специалистами инициально рекомендуется использовать для вентиляции 100% кислород. После восстановления кровообращения необходимо начать мониторинг сатурации кислорода. При наличии необходимого оборудования для регуляции дозы кислорода (FIO<sub>2</sub>) следует поддерживать сатурацию кислорода  $\geq 94\%$ , то есть избегать гипероксии. Важно отметить, что сатурация кислорода 100% соответствует парциальному давлению кислорода в артериальной крови (PaO<sub>2</sub>) 80–500 мм рт. ст., поэтому необходимо снижать FIO<sub>2</sub> для поддержания сатурации кислорода  $\geq 94\%$ . Важным аспектом является увлажнение кислорода для предотвращения высыхания слизистой оболочки и сгущения бронхиального секрета.

**Кислородная маска.** Простая кислородная маска может обеспечить концентрацию кислорода от 30 до 50% у пациента, находящегося на спонтанном дыхании. Чтобы увеличить концентрацию кислорода, нужно использовать маску с дыхательным мешком, уровень подачи кислорода должен быть примерно 15 л для наполнения дыхательного мешка.

#### Особенности СЛР в исключительных случаях

**Травма.** Принципы базовой сердечно-легочной реанимации у детей с травмой такие же, как у детей с соматическим заболеванием, но некоторые аспекты следует осветить отдельно.

- Высока вероятность обструкции дыхательных путей осколками зубов, кровью или другими фрагментами. Если это необходимо, используйте электроотсос.
- Остановите все внешние кровотечения при помощи давящих повязок, или используя постоянное сжатие.
- При спинальной травме необходимо минимизировать движение в шейном отделе позвоночника, а также перемещения головы.
- Реанимирующий должен поддерживать проходимость дыхательных путей с помощью выведения нижней

челюсти, стараясь не наклонять голову. Если выведение нижней челюсти недостаточно для обеспечения проходимости дыхательных путей, следует запрокинуть голову. Если в реанимационных мероприятиях принимают участие 2 спасателя, то один может ограничивать движение в шейном отделе позвоночника, другой — обеспечивать проходимость дыхательных путей.

- Чтобы ограничить движение в позвоночнике следует зафиксировать бедра, таз и плечи на иммобилизационной доске.
- По возможности ребенка с подозрением на травму следует сразу госпитализировать в педиатрический травматологический центр.

**Утопление.** Исход после утопления зависит от продолжительности погружения в воду, температуры воды и от того, насколько быстро и эффективно была проведена СЛР. После извлечения пострадавшего из воды начните СЛР как можно быстрее. Если у вас есть специальные навыки, то вы можете начать искусственное дыхание, пока пострадавший еще находится в воде, при этом не следует откладывать его перемещение на сушу. Не пытайтесь начинать компрессии в воде. После того как вы извлекли пострадавшего из воды, начните СЛР, если пациент неконтактен и не дышит. Если вы проводите СЛР один/одна, закончите 5 циклов (примерно 2 мин) компрессий и вентиляции, после активируйте дефибриллятор. Если спасателей двое, то одному следует подготовить дефибриллятор, пока другой проводит СЛР.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный в статье материал является теоретическим руководством по педиатрической базовой СЛР и не может заменить практические занятия с обучением навыкам СЛР. Это всего лишь один шаг к полномасштабной популяризации базовой и квалифицированной СЛР в широких слоях общестности и сообщества педиатров. В качестве иллюстрации приведем статистику Американской ассоциации кардиологов по СЛР.

- Ежегодно в США регистрируется около 300 000 вызовов «скорой» по поводу остановки сердечной деятельности.
- Выживаемость детей с остановкой сердца вне госпиталя составляет от 2 до 10% [9].
- Менее 1/3 пациентов с остановкой сердечной деятельности проводится базовая СЛР очевидцами произошедшего.
- Американская ассоциация кардиологов не устанавливает возрастных ограничений в обучении СЛР: исследования показывают, что дети с 9 лет способны усваивать навыки по СЛР.
- Ежегодно Ассоциация обучает 12 млн человек приемам СЛР [10].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Смертность детского населения России. Серия «Социальная педиатрия». М.: Литтерра. 2006. 280 с.
2. *Circulation*. 2005; 112 (Suppl. 1): IV-1–IV-5; published online before print November 28 2005. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.166550.
3. Berg M.D., Schexnayder S.M., Chameides L., Terry M., Donoghue A., Hickey R.W., Berg R.A., Sutton R.M., Hazinski M.F. Part 13: pediatric basic life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010; 122 (Suppl. 3): S862–S875.
4. URL: <http://www.emsconed.org>PALS Handouts/PALS 2010 Overview.pdf>
5. URL: <http://www.healthsystem.virginia.edu/.../guideline>
6. Mejicano G.C., Maki D.G. Infections acquired during cardiopulmonary resuscitation: estimating the risk and defining strategies for prevention. *Ann Intern Med*. 1998; 129: 813–828.
7. Sarti A., Savron F., Ronfani L., Pelizzo G., Barbi E. Comparison of three sites to check the pulse and count heart rate in hypotensive infants. *Paediatr Anaesth*. 2006; 16: 394–398.
8. Zwemer C.F., Whitesall S.E., D'Alecy L.G. Cardiopulmonary-cerebral resuscitation with 100% oxygen exacerbates neurological dysfunction following nine minutes of normothermic cardiac arrest in dogs. *Resuscitation*. 1994; 27: 159–170.
9. Schindler M.B., Bohn D., Cox P.N., McCrindle B.W., Jarvis A., Edmonds J., Barker G. Outcome of out-of-hospital cardiac or respiratory arrest in children. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1473–1479.
10. URL: [http://www.heart.org/HEARTORG/CPRAndECC/WhatisCPR/CPRFactsandStats/CPR-Statistics\\_UCM\\_307542\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/CPRAndECC/WhatisCPR/CPRFactsandStats/CPR-Statistics_UCM_307542_Article.jsp)

**В.В. Ботвиньева<sup>1</sup>, О.Б. Гордеева<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>**

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

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

## Перспективы диагностики и лечения различных видов анемии у детей

### Контактная информация:

Ботвиньева Виктория Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, заслуженный деятель науки РФ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 727-03-46

Статья поступила: 03.05.2012 г., принята к печати: 20.08.2012 г.

Обзор литературы посвящен обмену железа, представлен современный взгляд на классификацию, диагностику и лечение анемии. Подробно изложены новейшие данные о патогенетических изменениях, происходящих в организме при различных вариантах анемического синдрома, в том числе генетически обусловленных. Представлена оценка диагностической значимости эритроцитарных индексов. Особое внимание уделено железодефицитным состояниям, а также анемии, развивающейся на фоне хронических болезней. Даны рекомендации по выбору патогенетической терапии анемии, определены состояния, когда целесообразно назначение препаратов железа и эритропоэтина.

**Ключевые слова:** анемический синдром, эритрон, эритропоэтин, лабораторные маркеры метаболизма железа, гипоксия, эритропоэз, классификация, диагностика, лечение, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 35–40)

### ВВЕДЕНИЕ

Данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) свидетельствуют о том, что анемия требует пристального внимания, так как вопросы диагностики и возможности современной терапии все еще остаются малоизученными. Несмотря на то, что в детском возрасте могут возникнуть любые варианты анемий, центральное место все же занимают анемии, связанные с дефицитом веществ (в частности железа), необходимых для нормального кроветворения. В то же время отдельные клинические формы анемий развиваются в результате разнообразных воздействий и имеют сложный патогенез, как, например, анемия хронических заболеваний. При наличии анемии замедляется рост ребенка, нарушается его гармоничное развитие, чаще развиваются интеркуррентные заболевания, формируются очаги хронической инфекции, отягощается течение других патологических процессов. Глубокие тканевые и органые изменения при анемическом синдроме приводят к развитию гипоксии и расстройствам клеточного метаболизма. Своевременная диагностика, восполнение дефицита железа, лечение самой анемии и сопутствующих заболеваний способствуют полному выздоровлению. Благодаря широкому

внедрению в практику современных гематологических анализаторов, позволяющих учитывать различные эритроцитарные индексы, а также введению новых лабораторных показателей обмена железа значительно расширились возможности дифференциальной диагностики анемии. Актуальной проблемой остается поиск доступных лабораторных методов, позволяющих проводить дифференциальную диагностику анемических состояний.

### АНЕМИЯ (ОПРЕДЕЛЕНИЕ)

Анемия — патологическое состояние, сопровождающееся падением уровня гемоглобина и/или эритроцитов в единице объема крови. В детской практике можно использовать нормативные данные R. Sills [1] или критерии ВОЗ, которые характеризуют анемию как снижение уровня гемоглобина менее 110 г/л у детей от 6 мес до 6 лет, менее 115 г/л у детей от 6 до 11 лет и менее 120 г/л у детей старше 12 лет и взрослых. В большинстве признанных в медицинском мире классификаций основу составляет механизм развития заболевания, который делит анемию на три основные группы: постгеморрагические; гемолитические и вследствие нарушения образования эритроцитов и гемоглобина.

**V.V. Botvinyeva<sup>1</sup>, O.B. Gorgeeva<sup>1</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>**

<sup>1</sup> Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Prospects of diagnostics and treatment of different anemia kinds in children

The literature review offers modern anemia diagnostics principles. The latest data on the pathogenetic changes occurring in the body at certain anemia syndrome kinds are stated in detail. Special attention is given to anemia developing in the setting of chronic diseases.

**Key words:** anemia syndrome, iron metabolism laboratory markers, hypoxia, erythropoiesis.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 35–40)

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация анемий до сих пор остается спорной. В соответствии с морфологическим и функциональным состоянием костного мозга, его способностью к регенерации и компенсации анемического состояния различают следующие формы анемии:

- гиперрегенераторную;
- регенераторную (при острой кровопотере, гемолизе);
- гипорегенераторную (при хронической кровопотере);
- гипопластическую;
- апластическую;
- диспластическую, или дизэритропоэтическую.

В нашей стране широкое распространение получила классификация, предложенная Л. И. Идельсоном и И. А. Кассирским [2], которая группирует анемии по этиопатогенетическому принципу. Позднее эта классификация была несколько видоизменена Г. А. Алексеевым [3]. Однако следует подчеркнуть, что в каждом конкретном случае у каждого отдельного больного могут наблюдаться различные сочетания патофизиологических механизмов, приводящих к развитию анемии. Существуют и классификации, учитывающие тонкие нюансы развития анемии. Поскольку анемия всегда представляет собой частный симптом какого-либо общего заболевания, то и строгая нозологическая классификация анемий невозможна. Наиболее удобной для практического использования, с нашей точки зрения, является классификация, предложенная А. И. Воробьевым и Ю. И. Лорие [4]:

1. Острые постгеморрагические анемии.
2. Железодефицитные анемии.
3. Анемии, связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов (сидерохрестические).
4. Витаминодефицитные (мегалобластические) анемии.
5. Гемолитические анемии.
6. Апластические анемии.

Некоторые педиатры используют классификацию анемий, описанную А. Г. Румянцевым, которая основана на подробном описании этиологии анемии [5]. Однако, довольно часто наблюдается сочетание различных патогенетических механизмов, приводящих к анемии, и поэтому деление на группы — понятие все-таки условное. Тяжесть анемии определяется по степени снижения гемоглобина: легкая — 110–91 г/л, средняя — 90–71 г/л, тяжелая — 70–51 г/л, крайне тяжелая — ниже 50 г/л.

В основе классификации анемий, используемых нашими зарубежными коллегами [1], лежит показатель объема эритроцитов MCV (mean corpuscular volume):

- 1) макроцитарные (MCV > 100 фл; диаметр эритроцитов > 8 мкм), развивающиеся при дефиците витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, заболеваниях печени, и др.);
- 2) микроцитарные (MCV < 80 фл, диаметр эритроцитов < 6,5 мкм), встречающиеся при дефиците железа, нарушениях синтеза гемоглобина, нарушениях синтеза порфирина и гемма;
- 3) нормоцитарные (MCV 81–99 фл, диаметр эритроцитов 7,2–7,5 мкм) чаще развиваются после кровопотери, при гемолизе эритроцитов, гипо- и аплазии кроветворения.

Преимуществом отечественных классификаций является более четкое разделение анемии с учетом этиологии, в то время как в зарубежной классификации внимание отводится лишь морфологическим изменениям эритроцитов. Необходимо знать, что анемии имеют различную этиологию и разные патогенетические механизмы, и определение лишь морфологических параметров не даст четкую характеристику синдрома. В обзоре мы

рассматриваем этиологию и патогенез двух наиболее часто встречающихся видов анемий, таких как железодефицитная и анемия хронических заболеваний.

## Железодефицитная анемия (ЖДА)

Этот вид анемии наиболее распространен среди детского населения. Чаще всего имеет место латентный дефицит железа (ЛДЖ), представляющий начальную стадию железодефицитного состояния (ЖДС) — сидеропенического синдрома, который развивается вследствие снижения активности обмена железа и приводит в дальнейшем к гипоксии и анемии. В норме железо абсорбируется в дуоденальной зоне из пищи и поступает затем в клетки печени. При естественном разрушении эритроцитов также выделяется железо, которое в дальнейшем поступает в печень и клетки-макрофаги, откуда затем идет на реутилизацию. Процесс осуществляется ферропортином, гемовой оксидазой, дуоденальным транспортером двухвалентных металлов (DMT1) и регулируется белками наследственного гемохроматоза (HFE), железосвязывающими элементами (IRE) и железосвязывающими протеинами. Латентный дефицит железа — состояние, характеризующее уменьшение тканевых запасов железа и транспортного фонда железа при нормальном уровне гемоглобина в единице объема крови. Конечной стадией ЖДС является развитие железодефицитной анемии. При этом наблюдается недостаточное снабжение костного мозга железом и, как следствие, дефицит железа в системе эритрона. Подобные процессы приводят к снижению продукции эритроцитов и пониженному содержанию в них гемоглобина. Наиболее частыми причинами развития ЖДА являются хронические кровопотери различной локализации, синдром недостаточности всасывания железа, повышенная потребность в нем, нарушение транспорта железа (гипопротеинемии различного генеза), алиментарная недостаточность. Уязвимыми группами в отношении риска развития ЖДА являются дети, особенно раннего возраста, беременные и кормящие женщины. Именно в эти периоды жизни необходимо тщательно контролировать обеспеченность их организма железом [6]. В результате нарушения поступления железа в ткани отмечается снижение активности тканевых ферментов (цитохромов, каталазы, сукцинатдегидрогеназы и др.), что проявляется развитием сидеропенического синдрома (извращение вкуса, мышечная слабость, дистрофические изменения кожи и ногтей). Дефицит железа, в свою очередь, приводит к задержке физического, нервно-психического, психомоторного, полового развития [7]. Причины развития сидеропенических состояний у детей разнообразны и во многом определяются особенностями обмена железа в определенные возрастные периоды. Железодефицитная анемия чаще всего развивается между 6 и 24 мес жизни ребенка, что совпадает с фундаментальными процессами дифференцировки в области центральной нервной системы (такими, например, как миелинизация), моторным и умственным развитием в младенчестве. В зарубежной литературе имеются сведения об отрицательном воздействии дефицита железа на когнитивное развитие ребенка [8–10]. Чаще всего у детей анемия протекает бессимптомно, за исключением тяжелых случаев, когда становятся заметными бледность кожи, губ и конъюнктив, усталость и шум в сердце. И только при дополнительном исследовании крови обнаруживается снижение уровня гемоглобина. Довольно долго считалось, что уровень сывороточного железа — важный лабораторный показатель, на основании которого возможно проведение дифференциальной диагно-

стики анемий и определение тактики лечения. Но делать выводы о содержании железа в организме лишь по уровню данного показателя некорректно, поскольку уровень сывороточного железа подвержен значительным колебаниям в течение суток, зависит от пола, возраста и ряда других условий. Одним из новых лабораторных тестов, используемых для оценки обмена железа, является *уровень растворимых трансферриновых рецепторов* (р-ТФР) в сыворотке крови (трансмембранный белок, который обнаруживается на клетках с интенсивным делением) [11]. Эти рецепторы способствуют поступлению железа в клетку. Показатель можно использовать для оценки пролиферативной способности эритроцитов. По некоторым данным, при регрессионном анализе количества эритроидных и миелоидных предшественников в костном мозге и содержания р-ТФР в сыворотке крови выявлена статистически значимая корреляционная зависимость, предполагающая, что р-ТФР может служить ориентиром при оценке приживления трансплантата костного мозга (например, у больных апластической анемией) [12]. Установлено, что содержание в сыворотке р-ТФР является высокоспецифичным и высокочувствительным показателем в диагностике микроцитарных анемий. При перегрузке железом число растворимых рецепторов к трансферрину снижается, а при сидеропении клетка на снижение железа реагирует повышенной экспрессией трансферриновых рецепторов на своей мембране, увеличением растворимых трансферриновых рецепторов в плазме крови и снижением количества внутриклеточного ферритина. Среди новых возможностей диагностики состояния эритропоэза с помощью автоматических анализаторов следует отметить использование ретикулоцитарных индексов. Например, *показатель фракции незрелых ретикулоцитов* (IRF), которые появляются вследствие ускоренного выброса костным мозгом. Следовательно, этот показатель дает большую информацию о пролиферативной активности костного мозга, чем абсолютное содержание ретикулоцитов в крови [13]. Другим значимым ретикулоцитарным индексом является *показатель Ret-He* (*содержание гемоглобина в ретикулоцитах*), который отражает степень гипохромии и может служить маркером дефицита железа в организме. В норме показатель составляет 28–35 пг. Известно, что для участия железа в метаболизме используются регуляторные белки — трансферрин и трансферриновый рецептор-1, функции которых давно описаны [14]. В настоящее время изучаются новые показатели обмена железа, такие как дивалентный транспортер металла (DMT1), ферропортин-1, гепцидин, гемоювелин. С их помощью можно оценить захват железа, его транспорт внутрь клетки и дальнейшую реутилизацию.

#### **Анемия при хронических заболеваниях в детском возрасте**

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) занимает второе место по распространенности. Анемия хронических заболеваний развивается у пациентов с инфекциями, воспалением, неоплазиями и длится более двух месяцев. При этом происходит снижение продукции эритроцитов и нарушение реутилизации железа. В результате *воспалительных реакций* у ребенка происходит активация провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь способны вызывать угнетение эритропоэза, что приводит к неадекватному метаболизму железа и образованию гемоглобина, синтез которого идет по карбонат-зависимой цепи. В результате образуется нестойкий к гипоксии гемоглобин, который быстро распадается [15].

В патогенезе АХЗ лежат четыре основных механизма: 1) нарушение метаболизма железа; 2) супрессия эритропоэза; 3) неадекватная продукция эритропоэтина; 4) гемолитический процесс. В результате нарушения реутилизации железа из макрофагов происходит сбой в обороте и использовании железа, поэтому часто терапия препаратами железа оказывается неэффективной. Она оправдана только при сопутствующем железодефицитном состоянии. Исключается также парентеральный способ введения препаратов, поскольку происходит накопление железа в макрофагах и затрудняется его поступление в костный мозг [16]. Угнетение эритропоэза связано с воздействием ингибиторов и присутствием цитокинов, подавляющих действие эритропоэтина (ЭПО). К гемолиту эритроцитов может приводить образование микротромбов при латентном диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС-синдром), вызванном, вероятно, прокоагулянтами из макрофагов. Происходит также повреждение мембраны эритроцитов продуктами перекисного окисления липидов. В результате понижается не только способность эритроцитов к восстановлению после деформации, но и продолжительность их жизни (до 80–90 дней). Большое значение придается сегодня **гепцидину** — белку, регулятору обмена железа, состоящему из 25 аминокислот и 4 дисульфидных связей, синтезирующихся в печени. Гепцидин получил название в связи со своими бактерицидными свойствами [17]. Продукция гепцидина в печени зависит от запасов железа в организме, активности эндогенного ЭПО и активности воспаления. При недостатке железа уровень гепцидина должен снижаться для выхода железа из депо в циркуляцию через ферропортин, являющийся молекулярной мишенью гепцидина и экспрессирующийся макрофагами, гепатоцитами, энтероцитами, клетками плаценты [18, 19]. Выход железа из клетки блокируется связыванием гепцидина с ферропортином, который погружается в цитоплазму и разрушается лизосомами клетки. Макрофаги, перегруженные железом, которые часто встречаются при хроническом воспалении, также взаимодействуют с комплексом гепцидин–ферропортин. В результате блокады ферропортина затрудняется выход железа из макрофагов. При анемии и гипоксии наблюдается снижение экспрессии гена гепцидина, что ведет к увеличению захвата железа как из макрофагов, так и из кишечника. В работах разных ученых было доказано главенствующее влияние гепцидина на возникновение дефицита железа при АХЗ: после нарастания уровня интерлейкина (IL) 6 происходит нарастание уровня гепцидина и снижение железа в сыворотке при одновременном увеличении уровня сывороточного ферритина. Концентрация трансферрина имеет тенденцию к снижению в острофазном периоде, поэтому для исключения ложного толкования динамики концентрации ферритина и трансферрина необходимо исследовать и динамику других показателей. Наиболее чувствительным и специфичным является IL 6. С другой стороны, ЭПО является регулятором уровня гепцидина. В экспериментах на мышах было показано, что введение экзогенного ЭПО снижает продукцию гепцидина [20, 21]. Использование современных генно-инженерных технологий с использованием трансгенных линий мышей показали, что гепцидин является отрицательным регулятором захвата железа в тонком кишечнике и выхода железа из макрофагов [22]. Он также способен блокировать транспорт железа через плаценту и выход железа из макрофагов. При гипоксии увеличивается экспрессия фактора, индуцированного гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ), который контролирует экспрессию гена ЭПО, тем самым включа-

ясь в метаболизм железа. Подавление синтеза гепцидина наблюдается при дефиците железа, например у трансгенных мышей. При ЖДА продукция гепцидина снижается, и повышается выход железа из клетки в плазму [23]. Индуцированное IL 6 и гепцидином снижение уровня железа происходит в течение нескольких часов. Под действием IL усиливается секреция гепцидина в печени, и он блокирует высвобождение железа из макрофагов. Это и приводит к ретенции железа в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), что обуславливает неадекватный эритропоэз при достаточных запасах железа в организме. В ретикулоцитах снижается содержание железа, что может служить дополнительным показателем оценки уровня железа в организме [24, 25]. При анемии и гипоксии низкая оксигенация крови кислородом индуцирует выработку эритропоэтина в почках. Повышение уровня ЭПО способствует повышению эритропоэтической активности костного мозга, а также усиленной мобилизации железа из депо. Цитокины и клетки ретикулоэндотелиальной системы индуцируют изменения в обмене железа, пролиферацию эритроидных предшественников, продукцию эритропоэтина. Однако, ограничение функциональной доступности железа и снижение биологической активности эритропоэтина приводят к снижению эритропоэза и развитию анемии [26]. Анемия при АХЗ усугубляется по мере нарастания заболевания.

*Дисрегуляция обмена железа* — патофизиологический признак АХЗ с повышением потребления и задержкой железа клетками РЭС. Это приводит к выключению железа из обмена в депо РЭС с последующим ограничением пригодности железа для клеток-предшественников эритроцитов и железо-рестриктивному эритропоэзу. Нормальное функционирование системы эритрона обусловлено достаточной продукцией ЭПО почками, функционирующим ростом костного мозга, адекватным снабжением костного мозга железом [27]. Дефект одного из этих компонентов приводит к анемии. В опытах на мышах, которым вводили провоспалительные цитокины — IL 1 и фактор некроза опухоли (TNF  $\alpha$ ) — наблюдалось снижение железа в сыворотке и развивалась анемия. Эта комбинация стала одним из условий индуцирования цитокинами синтеза ферритина — главного белка, связанного с хранением железа в макрофагах и гепатоцитах.

Достижения генетики подтверждают, что при гемохроматозе 1–3-го типа имеет место мутация в гене, регулирующем экспрессию гепцидина, и перегрузка железом происходит при дефиците гепцидина. В результате происходит усиленная реабсорбция железа в двенадцатиперстной кишке при одновременном повышении выхода железа из макрофагов [28, 29]. Также обнаружена мутация в гене гепцидина *HAMP*, нарушающая его структуру и приводящая к постепенной утрате его биологической активности. Это чаще проявляется при ювенильном гемохроматозе типа 2 b. У таких детей рано развиваются цирроз печени, гипогонадизм, кардиомиопатия и эндокринные расстройства. При мутации в гене *TMPRSS6* создается избыток гепцидина, нарушается абсорбция железа, его выход из макрофагов, снижается уровень сывороточного железа и развивается анемия, резистентная к терапии препаратами железа. Мутантный ген *USF-2* кодирует фермент — трансмембранную сериновую протеазу II типа, являющийся отрицательным регулятором транскрипции гепцидина, в результате чего анемия также рефрактерна к препаратам железа.

Анемия при *хронической болезни почек* имеет некоторые черты АХЗ, однако, изменения в обмене железа

происходят в связи с уменьшением выработки эритропоэтина вследствие снижения массы функционирующей паренхимы почек. Кроме того, развитие анемии может быть вызвано сокращением продолжительности жизни эритроцитов со 120 до 70–80 дней, а также потерей крови, ингибированием эритропоэза в результате ацидоза, хронического воспаления, недостатка свободного железа в организме и дефицитом питания. Анемия может развиться уже на ранних стадиях снижения функциональной активности почек. Эритропоэтин является центральным регулятором пролиферации эритропоэза. ЭПО — гликозилированный полипептид, состоящий из 165 аминокислотных остатков, с молекулярным весом 34 кДа. Гликозилирование увеличивает стабильность молекулы в крови, но не влияет на метаболическую активность. Экспрессия ЭПО обратно пропорциональна ишемии ткани и уровню гемоглобина, и существует полулогарифмическое отношение между ответом эритропоэтина и степенью анемии [5]. Имеются наблюдения, свидетельствующие о том, что ответы ЭПО при АХЗ неадекватны степени анемии [15, 27].

Коррекция анемии при лечении основной болезни очень важна для устранения гипоксии тканей. При болезнях почек оправдано применение рекомбинантного эритропоэтина, а патогенетическое лечение осуществляется стероидами. Эритропоэтин конкурирует с предшественниками, повышается экспрессия трансферриновых рецепторов, и они становятся чувствительными к железу. Определение дефектной продукции ЭПО основано на несоответствии низкой концентрации сывороточного ЭПО относительно величины гематокрита или гемоглобина у пациента по сравнению с «эталонными» пациентами с такой же величиной гематокрита или гемоглобина. За «эталон» можно принять пациентов с ЖДА или гемолитической анемией. При наличии нормального ЭПО-образующего аппарата в почках концентрация эритропоэтина должна повышаться экспоненциально уменьшению величины гематокрита или гемоглобина. Клинические синдромы с неадекватной продукцией ЭПО на анемию разнообразны. Их можно разделить на 2 группы в зависимости от поврежденной или нормальной функции почек. К первой группе относится анемия при хронической почечной недостаточности (ХПН), ко второй — анемия при злокачественных новообразованиях. До недавнего времени считали, что главной функцией ЭПО является индукция эритропоэза, однако, многочисленные данные указывают на то, что ЭПО действует и на незритроидные органы и ткани, включая ЦНС, сердце и почки [16]. Механизмы действия ЭПО на эти органы включают в себя нейропротекторный, трофический, антиапоптозный, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, а также ангиогенез. В условиях гипоксии экспрессия ЭПО может повышаться в некоторых негемопоэтических клеточных тканях. Рецепторы ЭПО найдены на эритроидных клетках, а также рецепторах нейроглии, сетчатке глаза [30].

### СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА АНЕМИЙ

Как при АХЗ, так и при ЖДА наблюдается дефицит сывороточного железа. Большое значение в современных условиях диагностики играет определение уровня IL 6 в сыворотке крови при одновременном исследовании уровней ферритина и С-реактивного белка [31]. Ферритин отражает запасы железа в организме, и уровень менее 15 нг/мл указывает на отсутствие запасов железа. Для пациентов с АХЗ уровень ферритина обычно нормальный или повышен [30, 32]. Низкий уровень геп-

цидина может выявить ЖДА на раннем этапе развития, пока еще не происходит изменений других показателей обмена железа — ферритина и трансферрина. При ювенильных гемохроматозах содержание гепцидина резко снижено, или он отсутствует в пробе, а при классическом варианте поврежден ген *HFE*, и гепцидин при этом будет снижен умеренно. Еще один путь использования гепцидина — диагностика воспаления (в ряде исследований показано, что гепцидин ведет себя как острофазный белок), но важным является момент его более ранней реакции на воспаление по сравнению с другими агентами белков острой фазы. Растворимые рецепторы трансферрина также являются маркерами уровня железа в организме, поскольку с их помощью происходит обратный захват железа из комплекса с трансферрином. И что важно, этот показатель не зависит от пола, наличия воспаления, заболеваний печени, концентрации гормонов и отражает активный эритропоэз. Для оценки статуса железа в организме можно использовать расчетный индекс S-TfR (отношение растворимых рецепторов к логарифму ферритина). Чем выше индекс, тем больше истощены запасы железа [33].

Новым показателем, относящимся к эритроцитарным индексам, является **протопорфирин цинка (ZPP)** — маркер дефицитного эритропоэза. ZPP образуется в результате замещения цинком иона железа в протопорфирине на последнем этапе биосинтеза гема. В норме такие изменения в синтезе гема происходят в 1 из 30 000 молекул, однако, при дефиците железа — намного чаще. Показатель ZPP можно использовать для выявления преанемической стадии ЖДС [34]. Недостатком теста является его зависимость от уровня свинца в организме (повышается при отравлении свинцом). В некоторых европейских лабораториях используется показатель, аналогичный ZPP, — **свободный эритроцитарный протопорфирин (FEP)**. Следует отметить, что ZPP — новый показатель диагностики ЖДС, и единые критерии оценки данного показателя не разработаны.

### ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИЙ

Вопрос терапии анемии широко обсуждается. При железodefицитной анемии основным компонентом лечения являются препараты железа. Эффективно применяют полимальтозный комплекс гидроокиси трехвалентного железа. Он стабилен в желудочно-кишечном тракте и не выделяет железо в виде свободных ионов. Препарат сходен по структуре с естественным соединением железа с ферритином. Благодаря такому сходству, железо (III) из кишечника поступает в кровь путем активного всасывания. Именно это свойство полимальтозного комплекса объясняет невозможность отравления препаратом в отличие от простых солей железа, всасывание которых происходит по градиенту концентрации. Вососавшееся железо сохраняется в связанном с ферритином виде, главным образом в печени. Позже в костном мозге оно включается в состав гемоглобина. Известно также, что тонкий кишечник не способен усваивать отдельные ионы минералов, поэтому предпочтение в терапии должно отдаваться хелатным формам железа, где атом железа связан с двумя или большим числом атомов органического вещества, так как только в соединении с органическими веществами (лигандами), в том числе с аминокислотами, возможен транспорт железа через клеточные мембраны. Это название произошло от вида химической формулы, которая напоминает захват клешнями (слово «хелат» происходит от греческого *chele* — клешня). Таким образом, в настоящее время превалирует патогенети-

ческое лечение анемии. Данные научных исследований позволяют надеяться на хорошие результаты в терапии анемии уже в ближайшем будущем. Ключевая роль гепцидина в обмене железа может использоваться в терапевтических целях: угнетение его активности с помощью фармакологического воздействия нормализует обмен железа при АХЗ и ЖДА, рефрактерной к препаратам железа, а заместительная терапия гепцидином с успехом может применяться при гемохроматозах. Применение железа при АХЗ сомнительно, так как известно, что железо является хорошей средой для пролиферации микроорганизмов, опухолевых клеток. С другой стороны, при терапии железом наблюдается снижение образования TNF  $\alpha$ , что приводит к редукции активности болезни при ревматоидном артрите.

При сочетании ЖДА и АХЗ функциональный дефицит железа развивается вследствие интенсивного эритропоэза во время терапии эритропоэтическими агентами со сниженным индексом насыщения трансферрином и уровнем ферритина до 50–75% к должному. Следовательно, при АХЗ терапия железом не рекомендуется тем, кто имеет высокий или нормальный уровень ферритина — более 100 нг/мл [30]. Доказано, что при ревматоидном артрите, миелодиспластическом синдроме, хронических заболеваниях почек для стимуляции выхода железа и синтеза предшественников клеток применение цитокинов (с антипролиферативным эффектом) менее эффективно [31]. Длительное наблюдение за пациентами, получающими ЭПО-терапию, показало снижение уровня TNF  $\alpha$ . Те, кто хорошо ответил на лечение ЭПО, имели низкий уровень IL 10, IL 12 и интерферона  $\gamma$ . Стратегия лечения анемии должна включать в себя только препараты железа (хелатную форму) — для индукции эндогенного образования ЭПО, антагонисты гепцидина — с целью высвобождения железа из ретикулоэндотелиальной системы, а также цитокины — для эффективной стимуляции эритропоэза.

Лечение основного заболевания определяет главный терапевтический подход для АХЗ. У пациентов с ревматическими заболеваниями, получающих терапию препаратами с анти-TNF антителами, наблюдали увеличение уровня гемоглобина. Имеются данные о том, что пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника и сопутствующей анемией хорошо отвечали на терапию железом, вводимым парентерально [15, 16, 27]. Пациентам, имеющим сочетание АХЗ с ЖДА, терапию основного заболевания можно дополнить препаратами железа или рч-ЭПО. Терапевтический эффект рч-ЭПО препаратов заключается в противодействии антипролиферативному эффекту цитокинов наряду со стимуляцией высвобождения железа и биосинтеза гемма в клетках-предшественниках. В настоящее время доступны 3 препарата ЭПО — эпоэтин альфа, эпоэтин бета; дарбоэпоэтин альфа, отличающиеся фармакологическим действием, модификацией, возможностью связывания рецептором, периодом полувыведения из сыворотки. Терапия рч-ЭПО нашла достаточное применение в терапии пациентов, находящихся на гемодиализе и в некоторых случаях ранней анемии недоношенных. До начала терапии рч-ЭПО должен быть исключен истинный дефицит железа. Для контроля терапии ЭПО уровни гемоглобина должны определяться после 4 нед от начала терапии и далее с промежутками 2–4 нед. Критерием эффективности терапии является увеличение уровня гемоглобина не менее чем на 10 г/л. Существенную помощь в оценке адекватности терапии оказывают новые параметры гематологических анализаторов, такие как фракции молодых

ретикулоцитов и содержание гемоглобина в ретикулоцитах, дающие более раннюю информацию о доступности железа и ответе на терапию. При отсутствии железорестриктивного эритропоэза можно увеличить дозу ЭПО на 50% и регулировать до тех пор, пока концентрация гемоглобина достигнет 120 г/л. Если нет ответа на терапию после 8 нед оптимальной дозировки при отсутствии ЖДА, считается, что пациент не может ответить на лечение рч-ЭПО.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анемии необходимо проводить исследование ретикулоцитарных и эритроцитарных параметров для оценки активности эритропоэза и уточнения генеза. Важную роль имеют показатели обмена железа (трансферрин, ферритин, растворимый трансферриновый рецептор) и маркеры воспаления: С-реактивный белок,

IL 6, а также уровень гепцидина и эритропоэтина. Оценка всего комплекса лабораторных тестов, отражающих обмен железа и воспалительные изменения в организме, необходима для дифференциальной диагностики и дальнейшей тактики лечения различных видов анемии в детском возрасте.

Новые данные о патофизиологических механизмах нарушения обмена железа, его дисбалансе и дефиците, приводящих к снижению пролиферации эритроидных предшественников, способствуют совершенствованию терапевтической стратегии при лечении анемии хронических заболеваний. Основой такого подхода является лечение основного заболевания с добавлением рч-ЭПО и/или железа.

Перспективным является дальнейшее изучение новых методов диагностики и лечения различных видов анемий у детей.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sills R.H. Practical algorithms in pediatric hematology and oncology. *Israel*. 2003. 114 p.
- Идельсон Л.И., Дидковский Н.А., Ермильченко Г.В. Гемолитические анемии у детей. *М.: Медицина*. 1975. 288 с.
- Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. *М.*, 1970. 800 с.
- Воробьев А.И., Лорие Ю.И. Руководство по гематологии. *М.: Медицина*. 1979. 584 с.
- Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф. Классификация и диагностика анемий у детей. *М.: Медпрактика*. 2004. 117 с.
- Красильникова М.В. Железодефицитные состояния у детей и подростков: частотные характеристики, структура и вторичная профилактика. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. *Москва*. 2006. 24 с.
- Казюкова Т.В. Возрастные особенности метаболизма железа у детей и подростков в норме и патологии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. *Москва*. 2009. 52 с.
- Dunn L.L., Rahmanto Y.S., Richardson D.R. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends Cell Biol*. 2007; 17 (2): 93–100.
- Denny S.D. Impact of Anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. *The American Journal of Medicine*. 2006; 119: 327–334.
- Hamid J.J.M., Mitra A.K., Rohani A., Norimah A.K. Association of iron deficiency with or without anaemia and cognitive functions among primary school children in Malaysia. *Mal J Nutr*. 2010; 16 (2): 261–270.
- Бокова Е.В., Ковригина Е.С., Румянцев А.Г. и др. Растворимый трансферриновый рецептор в диагностике, дифференциальной диагностике и прогнозе некоторых заболеваний у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2006; 6: 47–52.
- Kuiper-Kramer E.P., Huisman C.M., van Raan J., van Euk H.G. Analytical and clinical implications of soluble transferrin receptor in serum. *Eur. J. Clin. Biochem*. 1996. P. 645–649.
- Баранов А.А., Семикина Е.Л., Мельничук О.С. и др. Показатели ретикулоцитарных индексов у здоровых детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010; 2 (4): 17–21.
- Feelders R. Structure, function and clinical significance of transferrin receptors. *Clin Chem Lab Med*. 1999; 37: 1–10.
- Шило В.Ю., Хасабов Н.Н., Ермоленко В.М. Анемия при хронической болезни почек: патогенез, диагностика и лечение. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2008; 7 (2): 28–35.
- Павлов А.Д., Румянцев А.Г. Эритропоэтин: новые аспекты и перспективы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2008; 7 (2): 5–7.
- Маянский Н.А., Семикина Е.Л. Гепцидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009; 1 (1): 18–23.
- Fleming R.E. Iron and inflammation: cross-talk between pathways regulating hepcidin. *J Mol Med*. 2008; 86 (5): 491–494.
- Fleming R.E., Sly W.S. Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001; 98 (15): 8160–8162.
- Arnold J., Sangwaiya A., Bhatkav B. Hepcidin and inflammatory bowel disease: dual role in host defence and iron homeostasis. *Blood*. 2008; 112 (10): 3922–3923.
- Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Programm*. 2006; 29 (35): 507.
- Nemeth E., Tuttle M.S., Powelson J. et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004; 306 (5704): 2090–2093.
- Weizer-Stern O., Adamsky K., Margalit O. et al. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism, is transcriptionally activated by p53. *Br J Haematol*. 2007; 138 (2): 253–262.
- Nemeth E., Rivera S. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *Clin Invest*. 2004; 169: 1271–1276.
- Mast A., Blinder M. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol*. 2007; 83: 307.
- Ludwiczek S., Aigner E. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood*. 2003; 101: 4148–4154.
- Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. *М.*, 2003. 568 с.
- Guenter W., Lawrence T. Anemia of chronic disease. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352 (10): 1011–1023.
- Torti F.M., Torti S.V. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*. 2002; 99: 3505–3516.
- Thomas C., Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem*. 2004; 48: 1066.
- Литвицкий П.Ф. Воспаление. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5 (3): 46–51.
- Ковригина Е.С. Современные методы оценки метаболизма железа в дифференциальной диагностике и контроле эффективности лечения микроцитарных анемий у детей и подростков. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. *Москва*. 2008. 28 с.
- Малова Н.Е. Клинико-патогенетические основы дифференциальной терапии и профилактики железодефицитной анемии у детей раннего возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. *Москва*. 2003. 26 с.
- Domellof M., Cohen R.J., Dewey K.G. et al. Iron supplementation of breast-fed Honduran and Swedish infants from 4 to 9 months of age. *J Pediatr*. 2001; 138: 679–687.

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

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 инфузии<sup>2</sup>



Применение препарата Гамунекс® приводит к значительному сокращению продолжительности инфузии и экономии времени медицинского персонала и пациента<sup>3</sup>



Гамунекс® обладает оптимальными свойствами, что позволяет проводить безопасную терапию даже у пациентов с сопутствующими заболеваниями<sup>2,4</sup>



Гамунекс® значительно снижает частоту возникновения инфекций у пациентов с первичным иммунодефицитом, в том числе по сравнению с другими ВВИГ<sup>5</sup>



Гамунекс® обеспечивает быстрое повышение уровня тромбоцитов и его сохранение в пределах нормы у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой<sup>6</sup>

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. TALECRIS Biopharmaceuticals 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;



**Talecris**  
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

И.В. Давыдова, Т.В. Турти, Е.П. Зимина, В.В. Алтунин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

# Муколитики в терапии бронхолегочной дисплазии

## Контактная информация:

Давыдова Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделом новых технологий изучения особенностей развития ребенка и амбулаторного контроля за состоянием здоровья 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: 27.04.2012 г., принята к печати: 20.08.2012 г.

В комплексную терапию обострений бронхолегочной дисплазии наряду с ингаляционными кортикостероидами и антибиотиками входят муколитические препараты, в частности муколитики прямого действия, к которым относятся производные ацетилцистеина. Однако, данные об эффективности и безопасности применения такой терапии при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей первых двух лет жизни малочисленны и разноречивы. Статья содержит собственные клинико-функциональные данные о применении ацетилцистеина в гранулах для приготовления сиропа при лечении детей с бронхолегочной дисплазией.

**Ключевые слова:** респираторный дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия, функция внешнего дыхания, острая респираторная вирусная инфекция, бронхообструктивный синдром, мукоцилиарный клиренс, ацетилцистеин.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 42–49)

42

Развитие перинатальной медицины, совершенствование методов интенсивной терапии и респираторной коррекции у новорожденных, с одной стороны, позволяют повысить выживаемость глубоко недоношенных детей, с другой — способствуют формированию у них хронической бронхолегочной патологии в исходе пролонгированной искусственной вентиляции легких. На первом месте по частоте и клинической значимости стоит бронхолегочная дисплазия (БЛД). За 40 лет, прошедших с момента описания заболевания [1], достигнуты значительные успехи в его диагностике и лечении.

На сегодняшний день термином «бронхолегочная дисплазия» (код в Международной классификации болезней 10-го пересмотра P27.1) обозначают полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом у глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного

дистресс-синдрома и/или пневмонии. Бронхолегочная дисплазия протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол; проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 сут жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфичными рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [2]. Критерием кислородозависимости служит потребность в респираторной терапии для поддержания уровня насыщения крови кислородом ( $\text{SaO}_2$ )  $\geq 90\%$ ; к рентгенологическим критериям относятся интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, перибронхиальные изменения легочной ткани, транспульмональные фиброзные тяжи.

Частота бронхолегочной дисплазии обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела

I.V. Davydova, T.V. Turti, E.P. Zimina, V.V. Altunin

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

## Mucolytics in bronchopulmonary dysplasia therapy

Mucolytic drugs, particularly, direct action mucolytics with acetylcysteine derivatives among them, are included in the complex therapy of the bronchopulmonary dysplasia exacerbations. However, data on application effectiveness and safety of such a therapy with chronic bronchopulmonary diseases in children of 0–2 years of age are few and contradictory. The article contains proprietary clinical functional data on application of acetylcysteine in granules for the syrup preparation in the treatment of children bronchopulmonary dysplasia.

**Key words:** respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, respiratory function, acute respiratory viral infection, broncho-obstructive syndrome, mucociliary clearance, acetylcysteine.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 42–49)

ребенка при рождении, встречается в основном у детей менее 32 нед гестации. По результатам ряда исследований, в США у детей с весом при рождении 501–750 г бронхолегочная дисплазия отмечается в 35–67% случаев, а у детей с массой тела 1251–1500 г при рождении — в 1–3,6% [3].

В настоящее время в Российской Федерации следует ожидать увеличения заболеваемости БЛД, что связано с окончательным переходом на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живого и мертворождения, регламентирующие регистрацию новорожденных с массой тела от 500 г и выше, а также с увеличением выживаемости и улучшением выхаживания детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

Согласно принятой рабочей Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [2], БЛД по форме подразделяется на БЛД недоношенных (классическую и новую формы) и БЛД доношенных. Классическая форма развивается у недоношенных детей, не получавших препараты сурфактанта для профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) при рождении и находившихся на «жестких» режимах искусственной вентиляции легких. Течение заболевания в этом случае приобретает более тяжелую форму, рентгенографические изменения становятся более выраженными, вплоть до развития буллезных проявлений и уменьшения объема легких за счет выраженного фиброза. Новая форма БЛД развивается у детей, рожденных до 32-й нед гестации, получавших препараты сурфактанта для профилактики РДС при рождении и щадящую респираторную поддержку. В этой ситуации на рентгенограммах, как правило, отмечается гомогенное понижение прозрачности легочной ткани без признаков ее вздутия. Бронхолегочная дисплазия доношенных развивается у детей, рожденных в срок, и имеет клинико-рентгенологические признаки, сходные с классической формой БЛД недоношенных. Течение заболевания может быть легким, среднетяжелым и тяжелым.

Проблема диагностики и лечения бронхолегочной дисплазии находится в сфере интересов специалистов различного профиля: реаниматологов, неонатологов, пульмонологов, педиатров и др. Функциональные кардиореспираторные нарушения и их динамика в процессе формирования и течения БЛД остаются в центре внимания исследователей как в нашей стране, так и за рубежом [4–6]. Продолжаются научные исследования по выявлению последствий респираторной катастрофы у детей, получавших пролонгированную искусственную вентиляцию легких в неонатальном периоде, и методов борьбы с ними.

Подходы к терапии БЛД определяются периодом заболевания. Так, при обострении тяжелых форм бронхолегочной дисплазии зачастую требуются реанимационные мероприятия, направленные на борьбу с дыхательной недостаточностью и обеспечение адекватного уровня насыщения крови кислородом. Пациенты с БЛД, осложненной хронической дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией, а также с ацидозом и лихорадкой нуждаются в оксигенотерапии при  $SaO_2 \leq 94\%$  [7].

Ключевыми моментами медикаментозного лечения обострений бронхолегочной дисплазии являются антибиотикотерапия, а также применение кортикостероидов, бронхо- и муколитиков. Несмотря на то, что большая часть обострений БЛД имеет вирусную этиологию, исключить бактериальную инфекцию у пациента бывает очень сложно. Показанием для назначения антибиотиков больному с обострением БЛД являются:

- фебрильная лихорадка более трех дней и тяжелая интоксикация;
- симптом «второй волны» лихорадки;
- появление трахеобронхиального отделяемого слизисто-гнойного характера;
- затяжной характер респираторной инфекции (более 3 нед);
- подозрение на пневмонию или развитие других бактериальных инфекций;
- лабораторные показатели, подтверждающие наличие бактериальной инфекции.

Бронхолитики и глюкокортикостероиды при обострении бронхолегочной дисплазии назначают, как правило, в ингаляциях. С их применения начинается терапия бронхообструктивного синдрома у детей с БЛД в домашних условиях. Из бронхолитиков предпочтение отдается комбинации препаратов фенотерол + ипратропия бромид по схеме 4 раза в день из расчета 1 капля/кг массы тела в одну ингаляцию (но не более 10 капель) на 2 мл физиологического раствора через небулайзер. Альтернативными препаратами для лечения бронхообструктивного синдрома при обострении БЛД могут быть метилксантины (Зуфиллин), однако, в настоящее время они используются все реже в связи с возможностью рецидива бронхиальной обструкции при быстрой отмене и наличием выраженных побочных эффектов. Глюкокортикостероиды (суспензия будесонида в дозе 0,5–1,0 мг через небулайзер или парентерально; дексаметазон в дозе 0,5–1,0 мг/кг в сут; преднизолон по 5 мг/кг в сут внутримышечно, внутривенно) широко используются в терапии БЛД как препараты, оказывающие противовоспалительное действие. При одновременном использовании ингаляция бронхолитика предшествует ингаляции будесонида. Пациенты с тяжелым обострением БЛД, нуждающиеся в кислородотерапии, искусственной вентиляции легких, а также имеющие признаки надпочечниковой недостаточности, чаще получают терапию системными стероидами. У некоторых больных БЛД при обострении заболевания могут усиливаться явления интерстициального отека, диагностируемые клинически (крепитация) и рентгенологически. Данное обстоятельство определяет включение в терапию диуретиков (Верошпирон в дозе 4 мг/кг в сут в два введения во второй половине дня), что отличает терапию обострения БЛД от лечения острого бронхопневмонита [8].

Особое место в лечении обострения бронхолегочного процесса у пациентов с БЛД занимает муколитическая терапия. Хорошо известно, что в вязкой среде работа ресничек эпителия бронхов затрудняется, нарушается эвакуация мокроты, кашель становится малоэффективным. Если в норме скорость продвижения слизи в бронхах составляет в среднем 4–10 мм/мин, то с повыше-

нием вязкости слизи скорость существенно снижается, мукоцилиарный клиренс падает на 10–55%. Вязкий бронхиальный секрет может полностью перекрыть просвет бронхов, что приведет к нарушению вентиляционно-перфузионных отношений вплоть до развития ателектазов. Застой мокроты неизбежно приводит к развитию бронхолегочного воспаления на фоне присоединения инфекции и снижения содержания секреторного иммуноглобулина А [9–11].

Наладить отхождение мокроты путем улучшения ее реологических свойств призвана муколитическая терапия, направленная прежде всего на уменьшение вязкости, эластичности и адгезивности бронхиального секрета без существенного увеличения его объема. Особенно эффективны препараты, обладающие, помимо муколитического, мукокинетическим действием за счет повышения мукоцилиарного клиренса при эффективной работе ресничек мерцательного эпителия бронхов [9].

Как правило, муколитический препарат назначается как компонент комплексной терапии воспалительного заболевания респираторного тракта и хорошо сочетается с любыми препаратами, кроме препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс. При одновременном назначении перорального антибиотика желательнее соблюдать 2-часовой интервал между приемами препаратов [12].

Ацетилцистеин (производное аминокислоты цистеина), используемый в клинической медицине с 1960-х годов, доказал свою эффективность и безопасность применения в педиатрической практике. Этот препарат оказывает прямое муколитическое действие, вызывая снижение вязкости мокроты за счет деполимеризации при разрыве дисульфидных связей протеогликанов бронхиального секрета (рис. 1). На фоне уменьшения вязкости и адгезивности мокроты происходит повышение мукоцилиарного клиренса, то есть отчетливо проявляется дополнительное мукокинетическое действие ацетилцистеина. Прямое его действие обеспечивает быстрый и выраженный муколитический эффект. Ацетилцистеин способен разжижать не только слизистую, но и слизисто-гнойную и гнойную мокроту [13].

Специфическими эффектами ацетилцистеина являются антиоксидантный, антитоксический и противовоспалительный, в том числе протективный в отношении агрессивных воздействий окружающей среды: городского смога, токсического и табачного дыма и др. [14, 15]. Важным свойством препарата также является его способность стимулировать фагоцитоз [16, 17]. На современном эта-

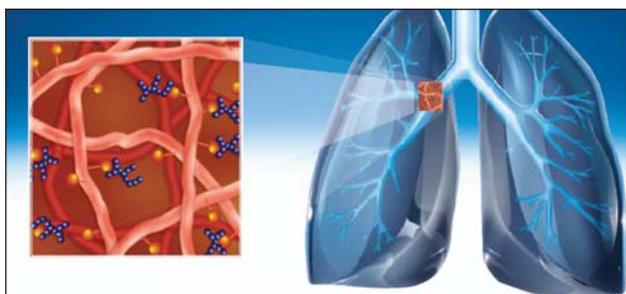
пе среди производных цистеина предпочтение отдается N-ацетил-L-цистеину (АЦЦ, Сандоз, Швейцария), который влияет на различные звенья патогенеза и обеспечивает высокую эффективность воздействия на воспалительный процесс в бронхах.

При назначении муколитической терапии детям раннего возраста следует учитывать быстрое развитие тяжелого бронхообструктивного синдрома за счет узости воздухоносных путей, склонности к гиперпродукции слизи, а также богатой васкуляризации слизистой оболочки бронхиального дерева, приводящей в случае воспаления к быстрому нарастанию отека. Кроме того, у детей, рожденных преждевременно и имеющих неврологические нарушения, в первые месяцы жизни кашлевой рефлекс может отсутствовать или быть слабо выраженным, что будет затруднять дренажную функцию бронхов и приведет к застою мокроты. Соответственно, у маленьких пациентов муколитическая терапия имеет свои особенности и проводится с учетом степени выраженности кашлевого рефлекса, возможности осуществления постурального дренажа, а также при строгом соблюдении времени приема препарата. Не рекомендуется применение муколитиков у ребенка перед дневным или ночным сном во избежание скопления мокроты в респираторном тракте. Муколитический эффект усиливается дополнительным приемом жидкости. Категорически противопоказаны препараты, подавляющие кашлевой рефлекс [10, 12, 18].

Ацетилцистеин может назначаться врачом детям разных возрастных групп, включая новорожденных (с 10-дневного возраста). Одним из неоспоримых достоинств препарата является наличие удобных для применения лекарственных форм с разным приятным вкусом: для детей с 2-летнего возраста предназначены шипучие таблетки (100 мг) со вкусом ежевики и гранулы для приготовления раствора со вкусом апельсина (100 мг). В младшей возрастной группе препарат назначается следующим образом: детям до 2 лет — 100–150 мг в день в 2–3 приема, детям до 5 лет — 200–300 мг в день в 2–3 приема. Безопасность и хорошая переносимость ацетилцистеина у детей старше 2-летнего возраста доказаны многолетним применением препарата для лечения острых и хронических заболеваний бронхолегочной системы и подтверждены 34 международными клиническими исследованиями с привлечением 2064 детей в возрасте до 17 лет [19]. В нашей стране подтверждение безопасности ацетилцистеина было получено в сравнительном исследовании применения муколитиков, относящихся к различным фармакологическим группам, у 259 детей в возрасте до 15 лет [11].

Сведения о применении препарата у детей раннего возраста малочисленны и противоречивы. Существует вероятность парадоксального усиления бронхореи на фоне применения муколитика у детей до 2 лет жизни, но в публикациях данные эпизоды не описаны [19]. Интересно, что объяснения такого явления заключались не только в гиперпродукции слизи при невозможности адекватного оттока, ограниченного малым диаметром бронхов, но и эффектом дозы. По расчетам специалистов, на сегодняшний момент доза, рекомендуемая груд-

Рис. 1. Механизм действия ацетилцистеина



ным детям, в 3 раза превышает дозу для детей старшего возраста (45 против 16 мг/кг в день) [19]. Для ацетилцистеина до настоящего времени изучение эффекта дозы в разных возрастных группах не проводилось, равно как не имеется достаточного количества данных о дозировке препарата у новорожденных.

Сведения о безопасности и эффективности применения ацетилцистеина у детей в возрасте до 2 лет, страдающих хронической бронхолегочной патологией, в доступной нам литературе найдены не были. В то же время каждому детскому врачу приходилось неоднократно назначать этот препарат детям раннего возраста. По данным французских педиатров, производные ацетилцистеина являются одними из наиболее часто назначаемых средств для детей младше 2 лет жизни [20]. В Российской Федерации применение препарата у детей до 2-летнего возраста разрешено только по назначению врача в дозе не более 150 мг в сут [21].

Ограниченное количество данных о безопасности, переносимости и эффективности ацетилцистеина у детей раннего возраста, в целом, и у детей с бронхолегочной дисплазией, в частности, обусловило актуальность проведения клинико-функционального исследования.

#### МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 228 детей с бронхолегочной дисплазией, из них 47 в периоде обострения болезни. Среди пациентов преобладали мальчики (133 мальчика и 95 девочек), что согласуется с литературными данными о преобладании лиц мужского пола среди пациентов с респираторной патологией в раннем детском возрасте [4, 22].

Среди больных с БЛД 156 детей имели классическую форму заболевания, 72 ребенка — новую; в этой же группе до 1 года было 190 детей, от 1 года до 3 лет — 38. Для улучшения дренажной функции бронхов 15 детям с клинико-лабораторными признаками обострения БЛД наряду с антибактериальной и бронхолитической терапией назначался АЦЦ 100 (гранулы для приготовления сиропа).

Целью исследования ставилось изучение эффективности и безопасности включения муколитического препарата АЦЦ в комплексную терапию детей с БЛД в периоде обострения заболевания. Обязательным условием включения ребенка в исследование являлось наличие у него активного кашлевого рефлекса. Оговаривалась необходимость постурального дренажа на фоне терапии ацетилцистеином и применение препарата не позднее, чем за 3 ч до сна. Применение других муколитических средств и препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс, исключалось.

Пациенты в течение всего периода исследования продолжали прием базисной и симптоматической терапии, включая антибиотикотерапию, которая проводилась всем детям с обострением БЛД, причем интервал между приемом антибиотика и муколитика составлял не менее 2 ч. Ингаляционные бронхолитические препараты (Беродуал, Вентолин) получали все дети с бронхолегочной дисплазией, имевшие физикальные признаки бронхообструкции. Гранулы ацетилцистеина для

приготовления сиропа назначали детям второго года жизни в дозе 2,5 мл (50 мг) 3 раза в день, детям первого года жизни подбор дозы препарата проводился индивидуально. Детям первого полугодия жизни препарат назначался в дозе 1,25 мл 2–3 раза в день (2,5–3,75 мл в сут), во втором полугодии жизни — 2,5 мл 2 раза в день (5 мл в сут).

Помимо клинического осмотра и использования физикальных методов обследования, существенную роль в оценке дренажной функции бронхов играют методы функциональной диагностики. Особый интерес в последние годы вызывает возможность объективной клинико-функциональной оценки респираторной системы ребенка с БЛД в раннем детском возрасте. Возможность проведения функциональных исследований дыхательной системы на первом году жизни особенно важна для недоношенных детей с РДС в неонатальном периоде, получавших длительную респираторную поддержку и сформировавших бронхолегочную дисплазию. Причем данные этих исследований могут быть полезны как в диагностическом, так и в терапевтическом аспекте. На основании функциональных параметров возможна коррекция терапии стероидами, муко- и бронхолитиками [23, 24].

Флоуметрия спокойного дыхания проводилась детям с БЛД параллельно с пульсоксиметрией в состоянии естественного сна. Количественные показатели флоуметрических параметров позволили объективно оценить проходимость воздухоносных путей и выявить признаки обтурации просвета трахеи и бронхов мокротой [25].

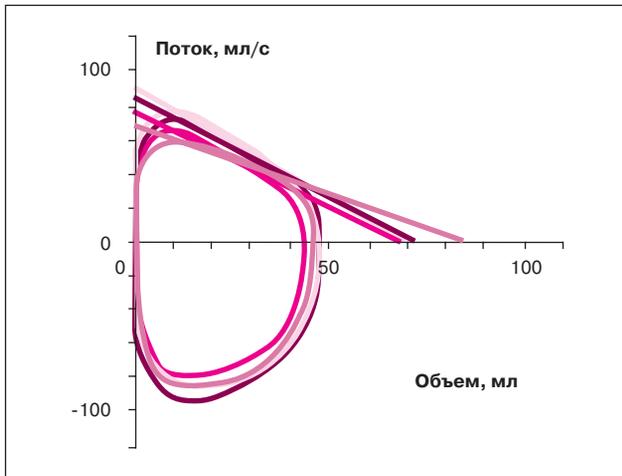
В качестве примера приведем графики зависимости потока воздуха от объема форсированного выдоха — кривые «поток–объем» — у ребенка с бронхолегочной дисплазией вне обострения (зарегистрировано небольшое нарушение проходимости периферических бронхов, связанное с основным заболеванием; рис. 2) и у ребенка с бронхолегочной дисплазией при обострении заболевания на фоне острой респираторной вирусной инфекции (помимо небольшого нарушения проходимости периферических бронхов зарегистрированы признаки экспираторной обструкции дыхания на уровне верхних дыхательных путей; рис. 3).

Все дети, получавшие муколитик, осматривались педиатром или пульмонологом 3–4 раза за время исследования: на фоне обострения БЛД, через 3–4 дня от начала обострения, на 10–14-й день от начала терапии. При необходимости дети наблюдались свыше 14 дней. Результаты динамического клинического наблюдения фиксировались исследователем в «Дневнике наблюдения пациента», анализировались такие характеристики кашля, как его наличие, интенсивность, длительность, способность к откашливанию мокроты.

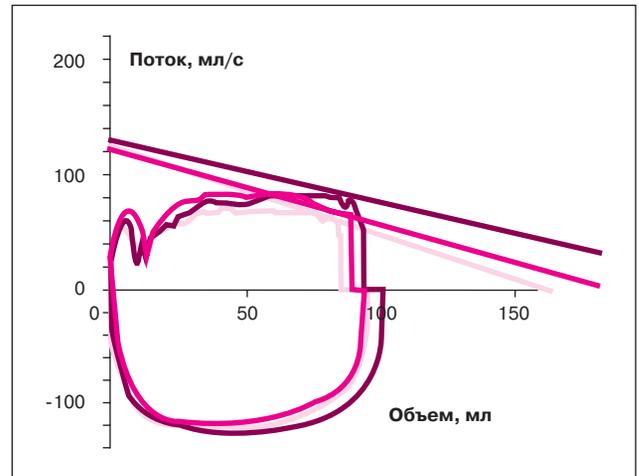
#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ полученных данных показал, что все дети в соответствии с критериями включения в исследование имели кашель, причем в начале заболевания частота его возникновения колебалась от частого (1 раз в час — 3 балла) до очень частого (каждые 15–20 мин — 4 балла), к 5–10-му дню от начала лечения кашель у детей с БЛД возникал редко (4–6 раз в день).

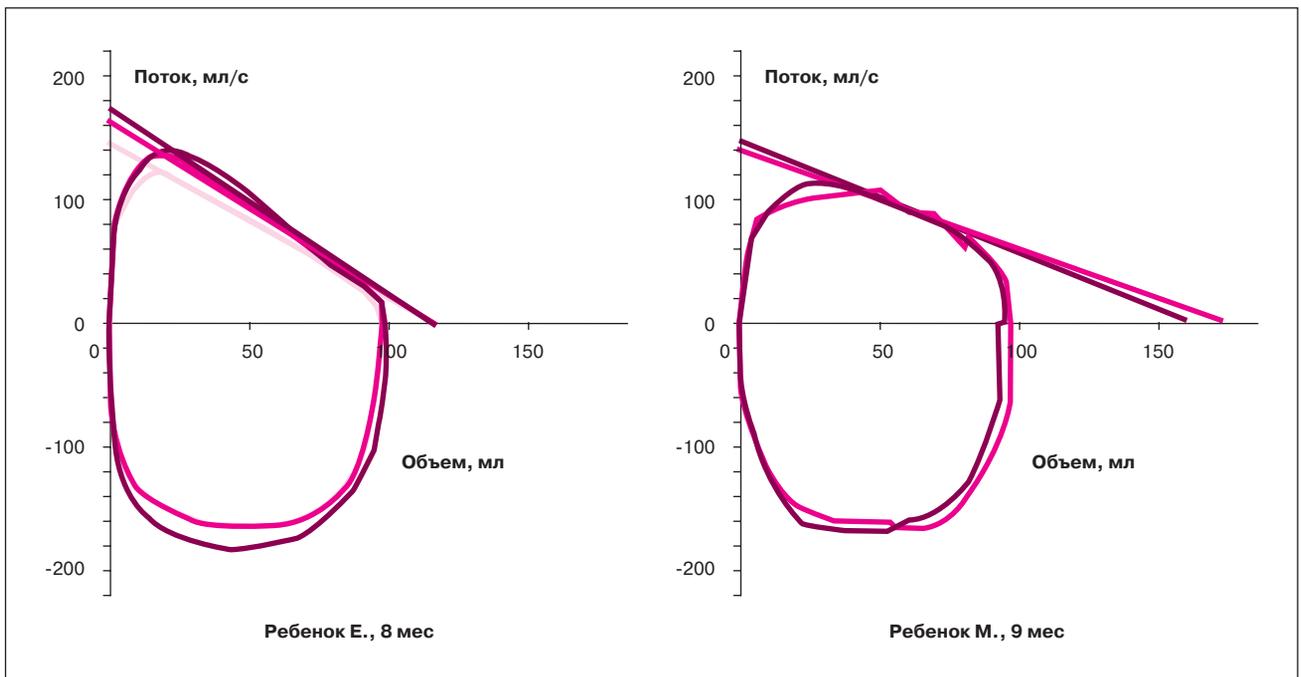
**Рис. 2.** Кривая «поток–объем» у ребенка с бронхолегочной дисплазией вне обострения



**Рис. 3.** Кривая «поток–объем» у ребенка с обострением бронхолегочной дисплазии и признаками экспираторной обструкции дыхания на уровне верхних дыхательных путей



**Рис. 4.** Типичные паттерны дыхания: слева — вогнутый тип кривой «поток–объем», характерный для детей с бронхолегочной дисплазией; справа — выпуклый (или эллипсоидный) тип кривой, характерный для недоношенных детей без бронхолегочной патологии



Уменьшение интенсивности кашля и усиление способности к откашливанию отмечалось на 2–5-е сут применения ацетилцистеина практически у всех больных, причем облегчение откашливания мокроты нарастало по мере лечения: у большинства пациентов к 5-му дню лечения мокрота была хорошо разжижена и легко откашливалась. Тем не менее, интенсивность кашля не убывала до крайне незначительной (1 балл) или до полного отсутствия кашля (0 баллов), а сохранялась к 5–7-му дню от начала терапии на уровне незначительных или умеренных проявлений (2–3 балла) у всех пациентов. В отличие от детей с острой респираторной патологией, кашель у детей с обострением БЛД на фоне применения

ацетилцистеина к 10-му дню лечения сохранялся у всех пациентов, у 5 больных кашель отмечался после 14-го дня с момента обострения заболевания, что требовало продолжения муколитической терапии.

Флоуметрия спокойного дыхания была проведена 31 ребенку с БЛД в периоде ремиссии заболевания, 1–3 раза в динамике в течение первого года жизни (22 ребенка с классической и 9 детей с новой формой заболевания), и 10 — с обострением БЛД (7 детей с классической и 3 ребенка с новой формой заболевания).

При анализе функциональных данных было отмечено, что кривые «поток–объем» отличаются у недоношенных детей с БЛД и недоношенных без респираторной патоло-

**Таблица.** Индекс времени пикового выдоха у обследованных детей

Возраст, мес	n	Min	Max	%				
				10	25	50	75	90
0–3	13	11,6	38,5	12,5	14,7	19,7	27,6	33,3
4–6	8	12,0	24,8	12,0	14,5	18,1	22,2	24,8
7–9	7	12,4	28,3	12,4	12,9	18,3	19,2	28,3
10–12	3	13,1	23,8	13,1	13,1	23,3	23,8	23,8
Всего	31	11,6	38,5	12,5	13,9	18,9	23,8	28,3

гии. Эти петли в первом случае более сжаты вдоль горизонтальной оси, имея вид вертикально вытянутого эллипса со срезанной верхушкой. Вероятно, данный факт связан со снижением растяжимости системы «грудная клетка — легкие» при бронхолегочной дисплазии, что клинически выражается в компенсаторном увеличении частоты дыхания при сохранении нормального или несколько сниженного относительного объема дыхания (рис. 4).

Наиболее информативным показателем для данной категории больных является индекс времени пикового выдоха (tPTEF%tE), в наибольшей степени коррелирующий с риском развития бронхообструктивного синдрома у детей с БЛД (таб.). В норме этот показатель у детей раннего возраста составляет  $\geq 20\%$  (соответствует времени между началом выдоха и точкой пикового потока в % от полного времени выдоха).

В ходе исследования отмечено достоверное снижение значения этого показателя у недоношенных детей с БЛД до 9 мес жизни включительно (значения всех перцентилей tPTEF%tE менее 20%), отражающее нарушение бронхиальной проходимости на периферическом уровне даже в периоде ремиссии заболевания, что согласуется с клинико-лабораторными данными, свидетельствующими о течении хронического воспалительного процесса в бронхах таких больных на первом году жизни [26].

Снижение показателей tPTEF%tE на протяжении первого года жизни у детей с БЛД объективно подтверждает нарушения проходимости на уровне нижних дыхательных путей даже вне обострения заболевания. Графическое отображение возрастной динамики функциональных показателей у ребенка с бронхолегочной дисплазией представлено на рис. 5. В совокупности с клиническими проявлениями бронхообструктивного синдрома параметры флоуметрии могут служить объективными критериями диагностики и оценки эффективности лечения бронхолегочной дисплазии, в том числе применения муколитических препаратов.

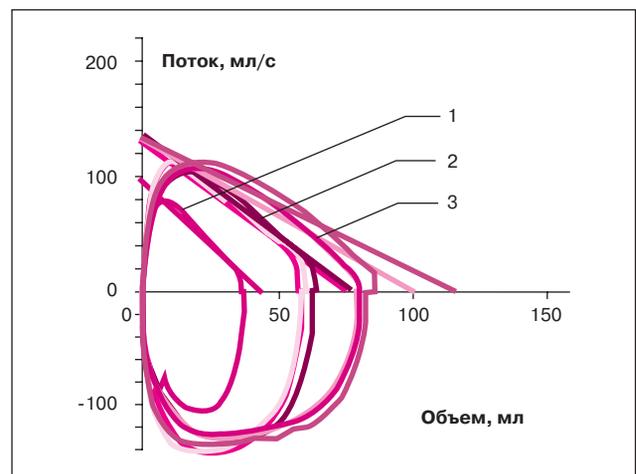
Функциональный анализ спокойного дыхания был проведен 10 детям с обострением БЛД однократно на 3–5-й день от начала терапии через 3–4 ч после приема утренней дозы ацетилцистеина для выявления так называемого синдрома заболачивания.

Практически у всех обследованных пациентов (у 9) отмечалось снижение наиболее значимого функционального показателя (tPTEF%tE), что связано с наличием бронхообструктивного синдрома, обусловленного не только

нахождением мокроты в просвете периферических бронхов, но и бронхоспазмом в сочетании с воспалительным отеком слизистой оболочки бронхиального дерева. Объемные функциональные показатели были снижены незначительно только у 2 из 10 больных (18,2 и 19,0%), что свидетельствует о достаточно эффективном воздушном потоке даже на фоне бронхообструктивного синдрома и об отсутствии обтурации просвета бронхов большим количеством мокроты. Таким образом, полученные функциональные данные позволяют сделать предположение об отсутствии синдрома заболачивания у 10 детей с обострением БЛД на фоне применения гранул для приготовления сиропа.

Таким образом, использование метода флоуметрии спокойного дыхания в клинической практике позволяет в кратчайшие сроки сформулировать функциональный диагноз, оценить наличие и характер дыхательных расстройств, а также эффективность проводимого лечения детей раннего возраста как амбулаторно, так и в условиях стационара. Обследование необходимо для контроля функционального состояния дыхательной системы у детей с бронхолегочной дисплазией в ремиссии и при обострении заболевания в качестве объективного критерия оценки эффективности ингаляционной и муколитической терапии.

**Рис. 5.** Возрастная динамика у недоношенного ребенка Л. (25-я нед гестации) с бронхолегочной дисплазией в возрасте 5 (№ 1), 10 (№ 2) и 15 (№ 3) мес жизни вне обострений основного заболевания. Петли «поток–объем» наложены друг на друга для более наглядного сравнения



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безопасность применения и хорошая переносимость АЦЦ 100 (гранулы для приготовления сиропа), доказанные предшествующими исследованиями для детей старших возрастных групп, подтверждены в результате данного исследования для детей раннего возраста с бронхолегочной дисплазией. Эффективность применения ацетилцистеина в комплексной терапии обострения БЛД с целью разжижения мокроты и улучшения дренажной функции бронхов доказана такими клиническими данными, как уменьшение интенсивности и длительности кашля, повышение способности к откашливанию. В связи с возрастными анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта у детей этой возрастной группы назначение ацетилцистеина должно происходить при наличии хорошего кашлевого рефлекса и не позднее, чем за 3 ч до сна.

Малое количество наблюдений не допускает делать окончательные выводы, но позволяет рекомендовать индивидуальную коррекцию предлагаемой в аннотации дозы препарата для детей первого года жизни, особенно первого полугодия и недоношенных: с учетом массы тела ребенка из расчета 15 мг/кг (ребенок с массой тела 5 кг должен получить не более 75 мг ацетилцистеина в сут).

У пациентов с бронхолегочной дисплазией при наличии клинических признаков бронхообструктивного синдрома муколитическая терапия ацетилцистеином должна проводиться в сочетании с бронхолитической терапией,

предпочтительно ингаляционной, для улучшения дренажной функции бронхов.

Функциональные исследования, проведенные у 10 больных с обострением БЛД, не подтвердили наличие так называемого синдрома заболачивания у детей через 3–4 ч после приема разовой дозы препарата. Для подтверждения полученных результатов необходимо продолжение изучения влияния ацетилцистеина на функцию внешнего дыхания у больных раннего детского возраста с различными вариантами респираторной патологии.

Таким образом, эффективность и безопасность применения производных ацетилцистеина в педиатрической практике для лечения больных с бронхолегочной дисплазией подтверждена клинико-функциональными результатами проведенного исследования, что соответствует многолетнему клиническому опыту и экспериментальным работам, проводимым во всем мире. Возможность объективного контроля функции внешнего дыхания в состоянии естественного сна у детей раннего возраста, появившаяся на современном этапе, позволяет подтвердить эффективность дренажной функции бронхов на фоне применения муколитиков. Применение таких современных лекарственных форм, как ацетилцистеин в гранулах для приготовления сиропа, в терапии бронхолегочной дисплазии у детей первых трех лет жизни способствует улучшению состояния маленьких пациентов и ускорению выздоровления.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Northway W.H., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J Med.* 1967; 276: 357–368.
2. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М., 2009. С. 9.
3. Bancalari E., Claire N., Sosenko I.R.S. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in neonatology.* 2003; 8: 63–71.
4. Бойцова Е.В. Хронический бронхит у детей (истори формирования, критерии диагностики, клинико-функциональные и иммунологические особенности). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2003. 34 с.
5. Тресорукова О.В. Функциональное состояние дыхательной системы у недоношенных детей по результатам бронхофонографического исследования. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. С. 17–19.
6. Doyle L.W., Fader B., Callanan C., Freezer N., Ford G.W., Davis N.M. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subject and lung function in late adolescence. *Pediatrics.* 2006; 118: 108–113.
7. Greenough A., Kotecha S., Vrijlandt E. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts. *Eur Respir Mon.* 2006; 37: 217–233.
8. Богданова А.В., Бойцова Е.В., Старевская С.В. и др. Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии. *Пульмонология.* 2002; 12: 28–32.
9. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания. *Российские медицинские вести.* 1997; 2 (4): 9–18.
10. Клячкина И.Л. Еще раз о муколитиках. *Consilium medicum.* 2008; 10 (3): 124–128.
11. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. Пособие для врачей. Москва. 1999. 36 с.
12. Коровина Н.А. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения. Пособие для врачей. Москва. 2002. 40 с.
13. Локшина Э.Э. Новые возможности муколитической терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями. *Вопросы практической педиатрии.* 2011; 6 (1): 67–72.
14. Droge W. Cystein and glutathione deficiency in AIDS patients. *Pharmacology.* 1993; 46: 61–65.
15. Lu Q., Bjorkhem I. et al. N-acetylcysteine improves microcirculatory flow during smoring: new effects of an old drug with possible benefits for smokers. *Clin Cardiol.* 2001; 24: 511.
16. Остроумова М.Н., Коваленко Н.Г., Берштейн Л.М. Возможности использования N-ацетилцистеина в профилактике рака. *Экспериментальная онкология.* 1999; 16: 96–101.
17. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffman R. et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Therapy.* 2000; 22: 209–221.
18. Давыдова И.В. Ацетилцистеин в терапии респираторной патологии раннего детского возраста. *Вопросы современной педиатрии.* 2011; 10 (6): 62–66.
19. Duijvestijn Y.C.M., Mourdi N., Smucny J. et al. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and low respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 9: 1–22.
20. Chalumeau M., Cheron G., Assathiany R., Moulin F., Bavoux F., Breart G., Pons G. Mucolytic agents for acute respiratory tract infections in infants: pharmacoepidemiologic problem? *Arch Pediatr.* 2002; 9: 1128–1136.
21. Инструкция по медицинскому применению препарата АЦЦ (N-ацетил-L-цистеин). Производитель «Гексал АГ».
22. Bancalari E., Stocker J.T. Bronchopulmonary dysplasia. *Washington. Hem Pub Corp.* 1988. 441 p.
23. Davydova I.V., Turti T.V. Respiratory care in children with Bronchopulmonary Dysplasia. *Cochrane Syst Rev J. Evidence-based child health.* Vienna, 23–26 June. 2011; 6: 14.
24. Турти Т.В., Алтунин В.В., Намазова-Баранова Л.С., Кожевникова О.В. Оценка показателей функции внешнего дыхания в дебюте аллергических заболеваний у детей первого года жизни. *Российский педиатрический журнал.* 2011; 4: 31–35.
25. Алтунин В.В. Особенности респираторного паттерна и диагностическая информативность флоуметрии спокойного дыхания у детей первого года жизни. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 29 с.
26. Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2010. 48 с.

\* Кашель как симптом заболеваний органов дыхания, сопровождающийся образованием вязкой трудноотделяемой мокроты.  
Рег. номера: ЛРС-008982/08. П. №.015472/01, П. №.015474/01. Реклама.  
Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Код SP3 RU1205035691.



**ПОМОГАЕТ  
БЫСТРО ИЗБАВИТЬСЯ  
ОТ КАШЛЯ\***



**ДЛЯ ДЕТЕЙ:** • АЦЦ ГРАНУЛЫ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ СИРОПА 100 МГ / 5 МЛ

• АЦЦ ШИПУЧИЕ ТАБЛЕТКИ 100 МГ • АЦЦ ГРАНУЛЫ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА 100 МГ

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА,  
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**

123317, Москва, Пресненская наб., д. 8, стр. 1, комплекс «Город столиц», эт. 8–9, ЗАО «Сандоз», т.: 8 (495) 660-75-09, [www.sandoz.ru](http://www.sandoz.ru)

a Novartis company

 **SANDOZ**

Г.А. Каркашадзе<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, О.И. Маслова<sup>1</sup>, С.Б. Лазуренко<sup>1</sup>, У.Н. Клочкова<sup>1</sup>, С.Н. Зоркин<sup>1</sup>, Е.В. Комарова<sup>1</sup>, О.И. Денисова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

# Формирование туалетных навыков у детей в Москве. Результаты ретроспективного исследования. Часть I.

## Контактная информация:

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

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-02-57, e-mail: karkashadze@nczd.ru

Статья поступила: 24.05.2012 г., принята к печати: 20.08.2012 г.

В статье представлены результаты первого российского исследования по формированию навыков туалета у детей. Ввиду обширности материала запланирована его последовательная публикация в двух частях. В первой статье при помощи параметрических (временных) и непараметрических характеристик представлены и прокомментированы результаты процесса обучения навыкам туалета детей Московского региона. Выявлено, что обучение ребенка начинается в среднем в возрасте 15 мес жизни, а завершается в 26–28 мес. Представлены характеристики готовности детей к обучению, стратегии, тактики обучения, трудностей и осложнений в ходе этого процесса, а также тематические информационные источники для родителей. Для некоторых результатов приведены сравнительные данные по материалам зарубежных публикаций.

**Ключевые слова:** туалетные навыки, процесс обучения, трудности, начало обучения, длительность обучения, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 50–58)

Как известно, в последние годы среди российских педиатров возрос интерес к теме формирования туалетных навыков у детей. В статье, опубликованной в журнале «Педиатрическая фармакология» [1], подробно освещены основные проблемные аспекты с анализом факторов формирования дискуссионных позиций по данному вопросу.

Полемика специалистов и родителей сфокусирована вокруг двух точек: сроков начала и способов формирования туалетных навыков. Согласно позициям западноевропейских и американских специалистов, туалетное обучение следует начинать по признакам готовности

ребенка после 18 мес, и основным способом является побуждение ребенка к сознательному принятию решения сходить в туалет («метод, ориентированный на ребенка») [2–5]. В настоящее время в западноевропейских и североамериканских странах обучение обычно начинают с 18 до 36 мес, и хронологический анализ (последних 50 лет) показывает очевидную тенденцию затягивания начала процесса обучения навыкам туалета в этих странах [6–8].

В нашем Отечестве такие подходы оспариваются некоторыми родителями и специалистами (психологами, педагогами и педиатрами): они считают целесооб-

G.A. Karkashadze<sup>1</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, O.I. Maslova<sup>1</sup>, S.B. Lazurenko<sup>1</sup>, U.N. Klochkova<sup>1</sup>, S.N. Zorkin<sup>1</sup>, E.V. Komarova<sup>1</sup>, O.I. Denisova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Formation of toilet habits in children in Moscow. Retrospective study results. Part I.

The article demonstrates the results of the first Russian study of the formation of toilet habits in children. It is planned to be published consequently in 2 parts due to the material extensiveness. The first article covers and comments on the results of the toilet habits' learning process in children of Moscow Region with the help of the parametric (time) and nonparametric characteristics. It has been discovered that, on average, the child's learning process begins at 15 months of age and finishes at 26–28 months of age. Characteristics of children's readiness to the learning process, its strategy and tactics, difficulties and complications in the course of the process and subject data sources for parents are given. Comparative data from the foreign publications are given for several results.

**Key words:** toilet habits, learning process, difficulties, learning process beginning, learning process duration, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 50–58)

разными более ранние сроки начала обучения (около года или даже раньше) и более активную тактику обучения — высаживание на горшок в предполагаемый момент готовности к физиологическим отправлениям без учета просьб ребенка. Позиции западных специалистов обосновываются результатами большого количества научных исследований, проведенных в их странах, сторонники же традиционного отечественного подхода могут апеллировать лишь к историческим традициям: научных исследований по данной проблеме не проводилось ни в СССР, ни в современной России. Между тем, вопрос формирования туалетных навыков тесно взаимосвязан с социально-культурными особенностями всех уровней организации общества, начиная с семьи и заканчивая государством [1]. Поскольку экономические и социокультурные реалии современной России существенно отличаются как от стран западного мира, так и СССР, для научного позиционирования по вопросу формирования туалетных навыков у российских детей ссылок лишь на зарубежные исследования или силу традиций в СССР недостаточно. В связи с этим Союз педиатров России инициировал серию научных исследований по широкому кругу вопросов, сопряженных с данной проблематикой, целью которых является выработка рекомендаций по формированию туалетных навыков у детей в Российской Федерации. В настоящей статье представлены результаты первого такого исследования, которое одновременно является и первым крупномасштабным по данной проблеме в России.

### ДИЗАЙН, ЦЕЛИ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — ретроспективное изучение основных аспектов формирования туалетных навыков у детей Московского региона. Объект исследования — семьи с детьми в возрасте от 2 до 5 лет. Метод исследования — выборочный опрос 1087 респондентов (родителей) о формировании туалетных навыков у их детей с регистрацией полученной информации в специально разработанной анкете.

Исследование-анкетирование проводилось на базе НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБУ «НЦЗД» РАМН в городе Москве с 01.02.2010 по 31.07.2010 г.

Местом проведения опроса были детские сады и консультативно-диагностический центр НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБУ «НЦЗД» РАМН. В исследование включались дети из семей, проживающих в Москве и ближнем Подмосковье. В исследование не включались дети, страдающие задержками психического и/или речевого развития, а также хроническими инвалидизирующими заболеваниями. Типовая анкета (54 вопроса) была разработана сотрудниками отделения когнитивной педиатрии НИИ ПП и ВЛ ФГБУ «НЦЗД» РАМН с участием группы экспертов Союза педиатров России.

Дополнительным условием допуска к исследованию являлась регистрация паспортных данных респондентов. По результатам контроля правильного заполнения анкет к окончательному участию в исследовании было допущено 1012 анкет.

Статистическую обработку проводили с помощью компьютерной программы «Statistica». Статистическую достоверность полученных результатов оценивали по критерию Манна–Уитни.

### ФОРМУЛИРОВКИ И ТЕРМИНЫ

С целью устранения субъективных разночтений респондентами трактовки понятия «полное овладение туалетными навыками» в анкете приведена следующая его формулировка: «постоянное сознательное использование туалета/горшка для дефекации и опорожнения мочевого пузыря и лишь эпизодические мочеиспускания в трусы или подгузник не более 2–3 раз в нед в возрасте до 3 лет, нескольких раз в месяц от 3 до 5 лет, нескольких раз в год от 5 до 7 лет; или лишь эпизодические дефекации в ненадлежащие места: а) в возрасте до 4 лет — до 2–3 раз в месяц или чаще, но на протяжении менее 3 мес; б) старше 4 лет — реже 1 раза в мес или чаще, но на протяжении менее 3 мес».

С позиции научного соответствия эксперты Союза педиатров России считают более предпочтительным термин «формирование навыков туалета», однако, в опроснике с целью удобства восприятия респондентами использовано понятие «обучение навыкам туалета», в связи с чем данный термин также нашел отражение в описании результатов исследования.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для удобства анализа результаты и их обсуждение были сгруппированы в три блока:

- 1) временные параметры формирования туалетных навыков,
- 2) основные непараметрические характеристики процесса обучения туалетным навыкам,
- 3) взаимосвязи основных параметров и характеристик обучения туалетным навыкам с физиологическими, психологическими и социально-бытовыми факторами.

Первые два блока результатов с комментариями представлены в настоящей публикации. Третий блок результатов, а также обсуждение всех результатов будут представлены в следующей статье.

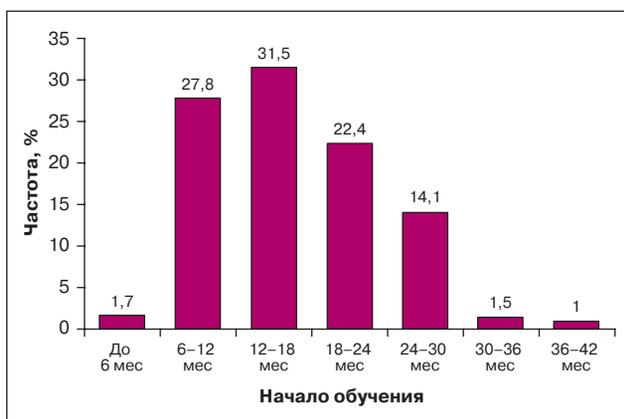
Всего были опрошены родители из 1012 семей. Из них 914 (90,32%) проживали в Москве, 98 (9,68%) — в городах Подмосковья.

#### Временные параметры формирования туалетных навыков

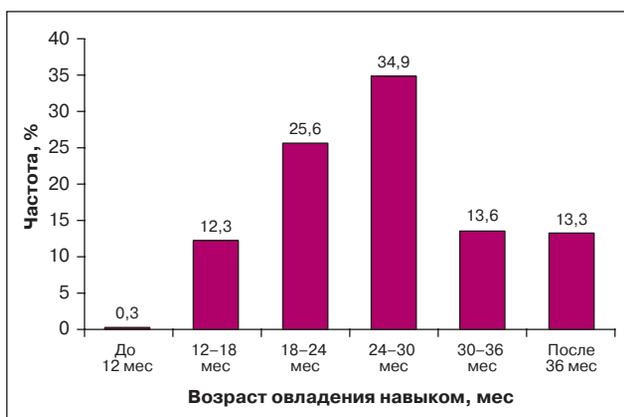
Средний возраст ребенка к началу обучения туалетным навыкам составил  $15,17 \pm 0,23$  мес (учитывались только те случаи, когда родители систематически обучали детей туалетным навыкам; рис. 1).

Как видно из рис. 1, обучение детей навыкам туалета в Московском регионе начинается в среднем в возрасте ребенка 15,2 мес, что существенно раньше, чем в западных странах, но вместе с тем и позже психологической отметки в 1 год, которая часто фигурирует в позициях отечественных специалистов. Тем не менее, в возрасте до 1 года начинают процесс обучения более 1/4 семей москвичей (28,5%). Всего же до 18 мес начи-

**Рис. 1.** Частота начала обучения в различные возрастные периоды



**Рис. 2.** Частота полного овладения туалетным навыком мочеиспускания в различные возрастные периоды (по максимально неблагоприятному сценарию)



нают обучение туалетным навыкам 60% семей, а после 18 мес — лишь 40%. Представляет интерес сравнение полученных нами данных с результатами ретроспективного исследования, проведенного в Турции в 2006 году: исследование включало 745 детей в возрасте до 5 лет из городских, полугородских (semiurbanic) и сельских регионов, у которых туалетные навыки сформировались в течение не более 3 мес от момента опроса (таким образом, степень достоверности воспоминаний родителей признается достаточно высокой) [9]. Согласно результа-

там исследования в Турции, до 18 мес начинают обучение 40,7% семей, а после 18 мес — почти 60%; средний возраст начала обучения составляет  $22,05 \pm 6,73$  мес, то есть в целом процесс обучения в Турции начинается позже. При оценке сопоставления результатов двух исследований следует учитывать различия в методологии и выборках (в турецком исследовании помимо жителей крупных городов опрашивались жители сельских регионов). Поэтому более наглядно сравнение с данными по городам Турции, где процесс обучения начинается в среднем еще позже — в  $23,05 \pm 6,36$  мес.

Оценка сроков окончания формирования навыков туалета затруднялась в связи с тем, что у 13,6% детей к моменту опроса эти навыки окончательно еще не закрепились (у 9,8% не сформировался туалетный навык мочеиспускания, у 10,1% — навык дефекации). Таким образом, ориентация только на показатели детей со сформированным навыком не отражала бы реальных сроков окончания формирования туалетных навыков (искажала бы их в сторону более раннего окончания). Вместе с тем получить реальные значения окончания формирования навыков туалета у детей с несформировавшимися к моменту опроса навыками не представлялось возможным. В связи с этим мы ввели для учета дополнительный показатель — «прогнозируемый средний возраст овладения туалетным навыком по максимально негативному сценарию прогноза». Этот параметр рассчитывался из условного допущения, что все дети от 30 мес, не овладевшие этим навыком к моменту опроса, овладеют им в возрасте 60 мес (5 лет), и показатели этих детей суммировались с показателями тех участников, которые освоили навыки туалета к моменту опроса. За вероятные сроки окончательного полного формирования туалетных навыков мы использовали временной интервал между средними возрастными тех, кто уже овладел навыками, и показателями прогнозируемого среднего возраста овладения туалетным навыком по максимально негативному сценарию прогноза. При оценке сформированности навыков мы не рассматривали в качестве показательных туалетные навыки мочеиспускания во время ночного сна, так как известно, что непроизвольные ночные мочеиспускания считаются физиологическим явлением в возрасте до 5 лет, следовательно, оценить степень сформированности навыка туалета во время сна не представляется возможным (табл. 1).

**Таблица 1.** Оценка сформированности навыков туалета

Показатель	Средний возраст детей к моменту полного овладения туалетным навыком среди овладевших навыком к моменту опроса, мес	Прогнозируемый средний возраст овладения туалетным навыком для всех детей, включающий максимально негативный сценарий прогноза для детей, не освоивших навыки к моменту опроса, мес	Средний возраст овладения туалетным навыком мочеиспускания во время бодрствования для всех детей, мес
Туалетные навыки мочеиспускания в бодрствовании	$24,68 \pm 0,26$	$25,74 \pm 0,33$	$24,68–25,74 \pm 0,33$
Туалетные навыки дефекации	$23,79 \pm 0,29$	$25,39 \pm 0,39$	$23,79–25,39 \pm 0,39$
Все туалетные навыки во время бодрствования (полное овладение туалетными навыками)	$26,13 \pm 0,29$	$28,04 \pm 0,40$	$26,13–28,04 \pm 0,40$

В среднем полное овладение туалетными навыками у детей Московского региона происходит в интервале от 26 до 28 мес (от 2 лет 2 мес до 2 лет 4 мес; рис. 2).

Однако, в связи с большим разбросом показателей, более нагляден частотный анализ, согласно которому до 2,5 лет туалетные навыки мочеиспускания и дефекации осваивает, соответственно, 73,1 и 76% московских детей, а до 2 лет — 38,2 и 40% (рис. 2, 3).

Средняя продолжительность обучения туалетным навыкам от самых первых попыток обучения до полного освоения туалетных навыков (по максимально негативному прогнозу) составила  $12,88 \pm 0,41$  мес.

В Турции в целом освоение туалетных навыков заканчивается примерно на 1–2 мес позже (в  $27,81 \pm 8,37$  мес у девочек и в  $29,04 \pm 9,61$  мес у мальчиков), а до 2 лет навык осваивают 42% детей [9]. В городах Турции обучение заканчивается в среднем в  $28,10 \pm 8,59$  мес, а длительность процесса обучения составляет  $5,67 \pm 6,56$  мес. Формулировки освоения туалетных навыков в обоих исследованиях вполне сопоставимы: обучение туалетным навыкам в крупных городах Турции начинается значительно позже, чем в Московском регионе, а заканчивается незначительно позже за счет меньшей длительности обучения.

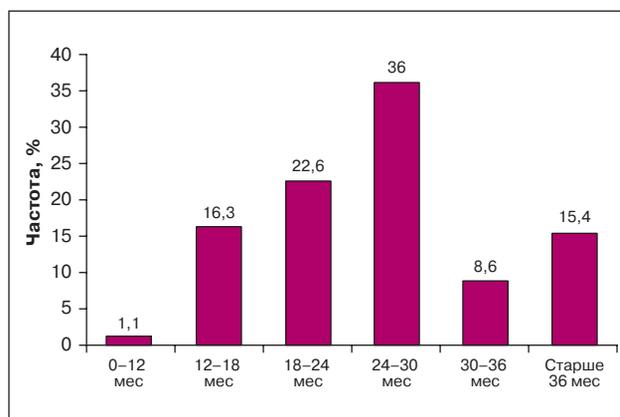
Сравнение с результатами американского проспективного исследования для детей из семей «преимущественно среднего и верхушки среднего класса» пригорода крупного города США показывает, что детей в Московском регионе начинают приучать к туалетным навыкам в среднем на 5 мес раньше ( $20,9 \pm 2,6$  для США) [7]. Также московские дети заканчивают обучение (полностью осваивают туалетные навыки) в среднем на 8–10 мес раньше ( $36,8 \pm 6,1$  мес для США) [7]. Продолжительность обучения московских детей короче в среднем на 3 мес ( $15,9$  мес для США). Обобщение выводов о выявленных различиях требует осторожности в связи с методологическими расхождениями исследований (американское исследование проводилось проспективно методом телефонного опроса), хронологической разницей (результаты американского исследования опубликованы на 9 лет раньше) и различием социально-экономических статусов семей по выборкам.

Выявлены следующие закономерности: чем позже начинается обучение навыкам туалета, тем раньше оно заканчивается, но чем раньше начинается процесс обучения, тем дольше он длится (рис. 4–5). Такие же закономерности были установлены и в приведенных выше исследованиях для американских и турецких детей [7].

Известно, что западные специалисты в качестве одной из альтернатив методу Т. Бразелтона («подход, ориентированный на ребенка») рассматривают методику Азрина и Фокса («обучение навыку туалета за один день») [10].

Согласно результатам нашего исследования, за 1 день были обучены навыкам туалета 6,3% детей. Средний возраст приучения за 1 день составил 20,23 мес, а общий диапазон — от 12 до 31 мес. Среди обученных навыку туалета за один день 85% детей находились в возрасте от 1 года 3 мес до 2 лет 6 мес. Таким образом, эти дети начинали обучаться в среднем

**Рис. 3.** Частота полного овладения туалетным навыком дефекации в различные возрастные периоды (по максимально неблагоприятному сценарию)

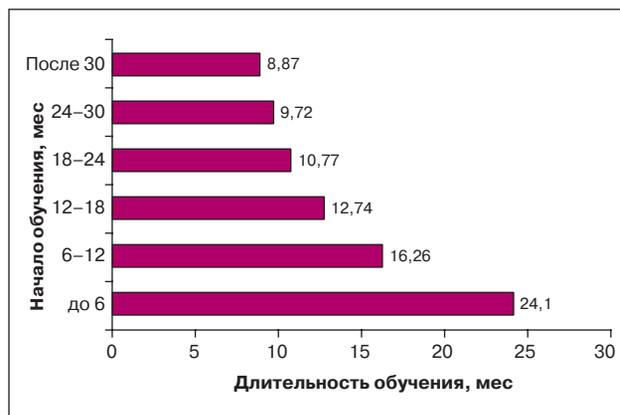


**Рис. 4.** Связь между возрастом начала и окончания приучения туалетным навыкам



Примечание.  $p < 0,05$  во всех парах, за исключением 6–9 и 9–12 мес, а также среди пар 15–18, 18–21 и 21–24 мес.

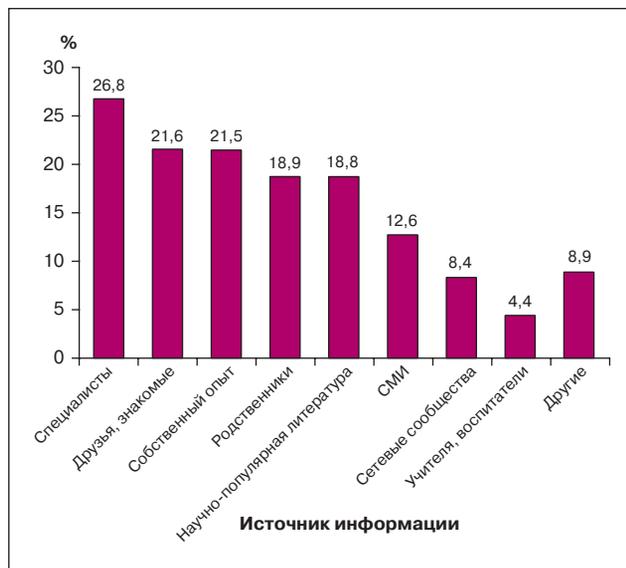
**Рис. 5.** Связь между возрастом начала и длительностью процесса обучения



Примечание.  $p < 0,05$  во всех парах, за исключением 18–24 и 12–18 мес (в этой паре  $p = 0,07$ ).

на 5 мес позже основной массы, но достигали эффекта обучения значительно быстрее. Эти данные сопоставимы с результатами Фокса, одного из авторов альтернативной методики «обучения за один день», который определил 100% эффективность методики для возрастного интервала от 20 до 36 мес.

**Рис. 6.** Основные источники информации об обучении навыкам туалета для родителей (%). Разрешалось указывать одновременно два источника



### Непараметрические характеристики процесса обучения туалетным навыкам

Установлено, что спектр источников информации, используемых родителями для образования в данной области, широк, и на первый взгляд при такой широкой детализации источников отсутствует явное доминирование какого-либо из них (рис. 6). Однако, если сгруппировать такие источники информации, как друзья и знакомые, родственники и сетевые сообщества, в один — «опыт и мнение других людей», то он займет доминирующую позицию (48,9%). По сравнению с этим блоком источников доля респондентов, ориентирующихся на специалистов-профессионалов (в опроснике к ним относили психологов и врачей), представляется относительно небольшой (26,8%), что говорит о недостаточной роли специалистов в образовании родителей по вопросам формирования навыков туалета.

Успешность формирования навыков туалета у детей зависит от степени физиологической и психологической готовности ребенка к обучению (табл. 2). Как видно

из табл. 2, в большинстве случаев к моменту начала обучения дети обладали большим спектром признаков готовности, но лишь чуть более половины из них самостоятельно просились на горшок и чуть более 1/3 настаивали на надевании нижнего белья, будучи способны снять его. Таким образом, если учитывать рекомендации зарубежных специалистов, согласно которым в качестве условия начала обучения туалетным навыкам называются все перечисленные признаки готовности, более половины московских детей следовало бы приучать позже, чем это сделали их родители. Оценку некоторых из полученных результатов следует проводить осторожно. Более 1/3 родителей не смогли вспомнить, присутствовало или отсутствовало большинство признаков готовности к моменту начала обучения. Между тем, не исключено, что именно у когорты затруднившихся ответить могло быть большее количество неготовых детей. Возможно, поэтому полученные результаты несколько завышены по сравнению с реалиями: в частности, вызывает сомнение, что к 15 мес (среднему возрасту начала обучения) 83% обследованных детей способно выразить свое решение и 71% способен к простой фразовой речи.

В американском проспективном исследовании, проведенном в 1995–1996 гг. в городе Милуоки, приводятся данные об этапах освоения навыков опрятности у нерепрезентативной выборки из 267 англоговорящих детей [11]. Несмотря на немалые методологические различия наших исследований, имеет смысл привести некоторые данные для возможного приблизительного сравнительного анализа. В частности, если в нашем исследовании к 15 мес (среднему возрасту начала процесса обучения) «понимали и использовали слова, обозначающие процессы физиологические отправления», 85% детей, то по данным американского исследования «понимание слов, связанных с опрятностью» достигалось в среднем в 22,8 мес у девочек и в 24,5 мес у мальчиков. Даже с учетом того, что 15% детей без этого признака к моменту начала обучения в нашем исследовании гипотетически отодвигают реальный средний возраст освоения к более поздним срокам (старше 15 мес), похоже, что этот признак развивается у российских детей на несколько месяцев раньше. Похожая тенденция наблюдается и относительно регуляции мочеиспусканий: в среднем

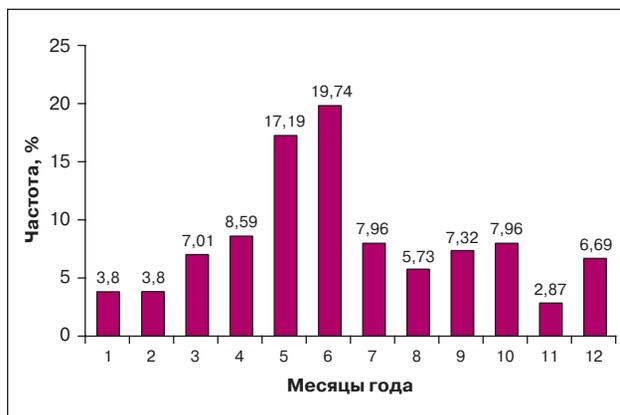
**Таблица 2.** Показатели развития детей к моменту начала обучения навыкам туалета (%)

Показатели развития ребенка	Да	Нет	Не ответили на вопрос
Способен сидеть и ходить	96,3	3,7	22,4
Способен имитировать, подражать действиям взрослых	88,6	11,4	39,3
Понимает и использует слова, обозначающие процессы физиологических отпавлений	85,7	14,3	33,8
Остается сухим, по крайней мере, два часа подряд или просыпается сухим после дневного сна	85,6	14,4	29,8
Способен выразить свое решение (сказать «нет»)	83,3	16,7	36,6
Наблюдаются регулярные дефекации	79,9	20,1	39,3
Способен к простой (из двух слов) фразовой речи	71,4	28,3	36,3
Просится на горшок	54,0	46,0	33,8
Настаивает, чтобы на него надевали обычное нижнее белье, при этом ребенок в состоянии снять одежду или белье	33,6	66,4	40,4

к 15 мес оставались сухими, по крайней мере, два часа подряд или просыпались сухими после дневного сна 85% московских детей, тогда как американские дети начали пребывать сухими в течение 2 часов в среднем в 26 и 28,9 мес (девочки и мальчики, соответственно). Возможно, у московских детей также раньше формируется и регулярная дефекация: в среднем к 15 мес признак может быть сформирован у 79%, тогда как у милуокских детей — в 24,9 мес у девочек и в 26,2 мес у мальчиков. Других признаков, представленных в обоих исследованиях и подходящих для сравнительного анализа, не было. Остается неясным, указанные расхождения отражают истинную разницу в сроках развития перечисленных способностей у московских и милуокских детей или являются следствием методологических различий, таких как трактовки основных понятий родителями, нерепрезентативность выборки детей в американском исследовании (в частности, проблемы с набором детей, принадлежащих к расовым меньшинствам и малообеспеченным/малообразованным семьям) или большой процент родителей, затруднившихся вспомнить, присутствовало или отсутствовало большинство признаков готовности к моменту начала обучения (в нашем исследовании).

Начало обучения туалетным навыкам сопровождается нахождением ребенка без подгузников, поэтому сопряжено с частыми физиологическими отправлениями в белье, в том числе во время пребывания на улице или во дворе. В связи с этим родители при выборе момента начала обучения учитывают климатический фактор. Результаты нашего исследования наглядно демонстрируют ориентацию родителей на первые теплые месяцы года для начала обучения детей навыкам туалета (рис. 7). Представляет интерес скачок активности начала обучения в декабре на фоне других холодных месяцев. Это может быть обусловлено традиционным предновогодним подъемом настроения и оптимизма и/или фактором пси-

Рис. 7. Начало обучения детей навыкам туалета по месяцам года



хологического давления недоделанных дел к концу года. Не исключено, что на выбор времени родителей влияет и фактор сезона отпусков, когда есть возможность более тщательно контролировать процесс обучения. Однако, результаты исследования не подтверждают существенной роли этого фактора, так как в таком случае следовало ожидать хоть какого-либо всплеска активности непосредственно в «отпускные» для москвичей месяцы (июль, август).

Порядок и тактика обучения туалетным навыкам в основной период представлены в табл. 3 и 4. В понятие «стратегия» мы вкладывали этапность процесса формирования туалетных навыков у детей. Более 37% родителей использовали моноэтапную стратегию активного высаживания ребенка на горшок. Но более 50% родителей предваряли этап высаживания на горшок другими мероприятиями: демонстрацией горшка и/или предложением использовать горшок на выбор ребенка. Чуть менее 10% родителей вообще не обучали целенаправленно детей туалетным навыкам (см. табл. 3).

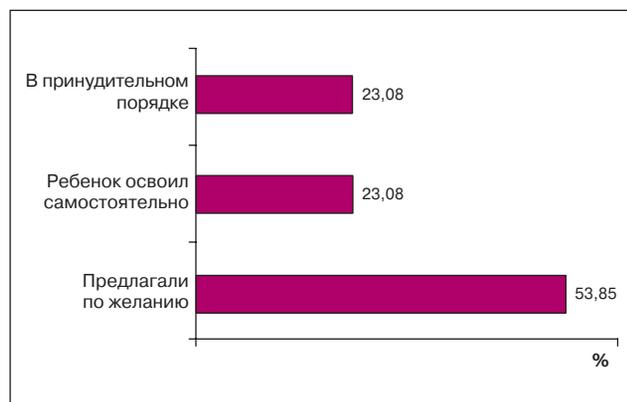
Таблица 3. Стратегия обучения туалетным навыкам

Порядок мероприятий (стратегия)	Частота (%)
Сразу активное приучение путем высаживания на горшок	37,1
Сначала период демонстрации горшка, далее период высаживания на горшок	16,5
Сначала период демонстрации горшка, далее предложение использовать горшок на выбор ребенка, далее период высаживания на горшок	14,6
Сначала предложение использовать горшок на выбор ребенка, далее период высаживания на горшок	10,5
Сначала период демонстрации горшка, далее предложение использовать горшок на выбор ребенка	9,3
Приучение методом принуждения, объяснения, поощрения в течение одного дня	2,3
Не приучали активно	9,7

Таблица 4. Тактика обучения туалетным навыкам (в основной период обучения)

Тактика в основной период обучения	Частота (%)
Предлагали ребенку использовать горшок по его желанию	38,3
Высаживали на горшок в принудительном порядке на протяжении всего дня	29,5
Высаживали на горшок в принудительном порядке непостоянно в течение дня	21,4
Не приучали к горшку активно	10,8

**Рис. 8.** Тактика обучения детей туалетным навыкам за 1 день



Чуть более 50% родителей использовали тактику принудительного высаживания ребенка на горшок, но небольшое количество родителей (чуть более 38%) высаживали ребенка на горшок по его желанию (см. табл. 4).

Среди детей, приучившихся к навыкам туалета за 1 день, принудительно высаживаемые на горшок составили уже существенное меньшинство (около 23%). Таким образом, за один день легче приучаются дети, использующие горшок по своему желанию (более 76%) (рис. 8).

Чуть более 20% детей высаживалось на горшок недостаточно часто, что не могло способствовать успешности процесса обучения. Это могло быть связано с неготовностью ребенка или недостаточным контролем за процессом со стороны взрослых (табл. 5).

В процессе формирования навыков туалета никогда не критиковали детей или делали это крайне редко более 78% родителей (табл. 6). Существуют некоторые сомнения в том, что так часто удавалось избегать конфликтного стиля поведения, когда более половины родителей систематически высаживали детей на горшок в принудительном порядке. Однако, если оценивать формально, возможная негативная реакция ребенка на принудительные действия родителей может не сопровождаться обратной критикой родителей. К тому же ребенок не всегда негативно реагирует на принудительное высаживание.

Подавляющее большинство современных российских родителей, в отличие от их родителей в СССР, используют для своих детей одноразовые подгузники (табл. 7). Это свидетельствует о том, что вопросы формирования навыков туалета для современных россиян следует разрабатывать отдельно, не перенося механически исторические практики, так как во многом вопросы формирования навыков туалета связаны с типом используемых подгузников [1]. К примеру, используемые ранее марлевые подгузники долго оставались влажными, способствуя тем самым переохлаждению урогенитальной области, а также требовали частой смены и стирки, поэтому отмечалась прямая заинтересованность родителей в скорейшем окончании их применения путем интенсивного обучения навыкам туалета.

Значительное большинство родителей используют в процессе обучения обычный или музыкальный горшок (табл. 8). Это лишний раз объясняет, почему в научной и популярной литературе термин «пользование горшком» отождествляется с понятием «пользование туалетом».

**Таблица 5.** Интенсивность высаживания на горшок в основной период обучения

Интенсивность высаживания	Частота (%)
Более 5 раз в сутки	42,7
От 3 до 5 раз в сутки	36,9
1–2 раза в сутки	20,4

**Таблица 6.** Поведение родителей в процессе приучения ребенка к горшку

Частота порицания, критики ребенка в процессе его приучения к горшку	Частота (%)
Крайне редко (всего несколько раз)	41,2
Никогда	37,2
Несколько раз в неделю	9,5
До 1–3 раз в день на протяжении недели и более	5,6
Чаще 3 раз в день на протяжении недели и более	3,3
Чаще 3 раз в день на протяжении нескольких дней	3,2

**Таблица 7.** Тип подгузников, в основном применяемых у детей

Вид подгузников	Частота (%)
Одноразовые подгузники	94,7
Марлевые подгузники	2,2
Одноразовые и марлевые	2,0
Другие (подгузники-трусы, одноразовые трусы)	1,1

**Таблица 8.** Средства туалета, применяемые в основной период обучения

Средства туалета для обучения	Частота (%)
Обычный горшок	77,2
Несколько средств	10,6
Музыкальный горшок	7,0
Детское сиденье для унитаза	2,2
Подставка для ног к унитазу	0,2
Другое (горшок в форме машинки, стульчак, баночка, стаканчик, ванночка)	2,3
Ничего	5,5

**Таблица 9.** Основные осложнения в процессе обучения или поводы к прекращению обучения

Осложнения	Частота (%)
Забывчивость, сильная увлеченность ребенка чем-то	46,6
Непритие ребенком самой процедуры	20,3
Непонимание ребенком сути процедуры	7,0
Запоры	2,1
Ночное недержание мочи, учащение дневных мочеиспусканий	1,4
Прятание с целью дефекации	1,2
Сдерживание дефекации	1,1
Различная тактика, реакции со стороны взрослых	0,9
Другое (простуды, заболевания, боязнь горшка, время года, нарушение поведение и сна)	2,3
Ничего не осложняло	17,1

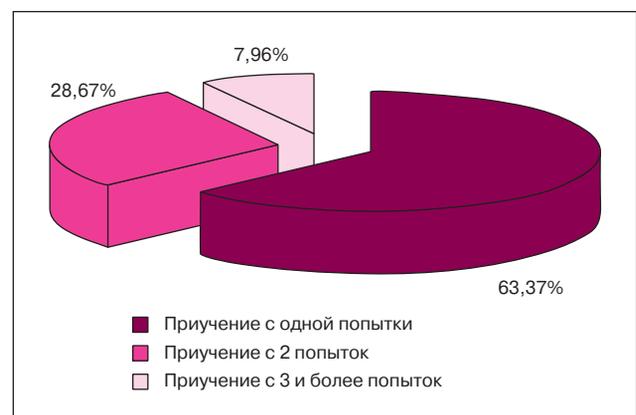
Средняя продолжительность обучения туалетным навыкам с одной попытки составила  $10,98 \pm 0,52$  мес, с двух —  $14,25 \pm 0,66$ , с трех и более —  $20,39 \pm 1,47$  ( $p < 0,001$ ).

В случаях овладения навыками туалета за 1 день 90,91% детей приучилось навыкам туалета с первой попытки.

Большое количество попыток обучения не может однозначно приниматься за негативный или позитивный фактор, так как в одном случае это может отражать быструю ориентацию в оценке первых эффектов, щадящий подход к психике ребенка со стороны родителей (позитивный показатель), в другом — отражать бессистемность подходов родителей к обучению, их метания в тактике или излишнюю настойчивость (негативный фактор). Анализ данных показал, что количество попыток прямо коррелировало с длительностью обучения туалетным навыкам ( $r = 0,88$ ), в связи с чем мы сочли возможным учесть количество попыток обучения в качестве фактора, отражающего характер обучения. Следует обратить внимание, что почти в 36% случаев предпринималось более одной попытки: в ходе процесса обучения выяснялось, что эти дети не были готовы к освоению навыков туалета по представлениям родителей (рис. 9).

Основные сложности при обучении навыкам туалета, несмотря на их широкий перечень, были связаны с забывчивостью, увлеченностью ребенка другим занятием (более 46%) или неприятием ребенком самой процедуры (около 20%; табл. 9). Первый пункт (забывчивость, увлеченность ребенка чем-то) был сформулирован в доступ-

ной для описания родителями форме, поэтому напрямую не отражал каких-либо системных особенностей ребенка: можно предположить, что за этой формулировкой скрываются психическая незрелость/неготовность ребенка к новым навыкам или просто его индивидуальные особенности, особенности детско-родительских взаимоотношений. Однако, очевидно, что как минимум 20% детей с неприятием самой процедуры входят в группу риска по психогенным осложнениям процесса обучения: длительным отказам, извращенному туалетному поведению, запорам, недержанию мочи. Из этого следует, что одной из главных педиатрических стратегий применительно к данной проблематике является профилактика психосо-

**Рис. 9.** Количество попыток обучения туалетным навыкам

**Таблица 10.** Трудности, с которыми сталкивались родители по причине недостаточного обладания ребенком навыками туалета (учитывались только те случаи, когда дети были старше 2,5 лет)

Приходилось ли родителям по причине недостаточного обладания ребенком навыками туалета сталкиваться с трудностями?	Частота (%)
Приходилось откладывать (отменять) дальние поездки	7,4
Приходилось откладывать устройство ребенка в детский сад	3,9
Приходилось нередко откладывать (отменять) визиты, посещение мероприятий, учреждений	3,5
Приходилось сокращать время пребывания ребенка в детском саду	2,0
Приходилось откладывать устройство ребенка в группы развития, кружки	1,4
Не приходилось сталкиваться с ограничениями	81,8

матических осложнений процесса формирования навыков туалета.

По данным, представленным в табл. 10, можно косвенно судить о степени социальной успешности процесса обучения туалетным навыкам детей Московского региона в целом: социально-бытовые проблемы составляют основу нежелательных социальных ограничений или осложнений, ассоциированных с формированием навыков туалета у детей, и могут рассматриваться в качестве условных критериев успешности. Учитывая, что более 80% родителей считают, что не сталкивались с серьезными трудностями, следует признать, что независимо от длительности процесса формирования туалетных навыков у большинства детей Московского региона в социальном отношении можно признать успешным, неуспешным — у 20%. Обращает на себя внимание тот факт, что последний показатель совпадает с долей детей с активным неприязненным отношением к процессу обучения навыкам туалета.

Таким образом, исследование показало, что в московских семьях дети начинают обучаться навыкам туалета существенно раньше, чем в странах Северной Америки, Западной Европы и Турции. В возрасте ребенка до 1 года начинают процесс обучения более 1/4 (почти 28,5%) семей москвичей, а до 1,5 лет — 60% семей. Установлено, что спектр источников информа-

ции, практически используемых родителями для образования в данной области, широк, но рекомендациями специалистов-профессионалов пользовалась всего лишь небольшая часть респондентов. К моменту начала обучения 46% детей еще не просились на горшок и не проявляли инициативы к надеванию обычного нижнего белья (более 66%), но при этом большинство из них уже обладали навыками сидения и ходьбы, были способны к подражанию и имитации действий взрослых, пониманию и использованию слов-обозначений физиологических отправления, выражению своих решений, более 2 часов оставаться сухими, а также к регулярным дефекациям. Большое влияние на начало процесса обучения оказывает сезонный фактор (в мае-июне начинали обучение более 36% респондентов). Ведущей стратегией обучения (37%) является «сразу (без предварительных этапов) активное высаживание ребенка на горшок», стратегии с предварительными подготовительными этапами и акцентом на высаживание по желанию ребенка представлены не так широко и равномерно (от 10 до 16%). В большинстве случаев (более 50%) ведущей тактикой обучения в основной период являлось принудительное высаживание ребенка на горшок. В 20% случаев родители отмечали неприятие детьми процедуры обучения. Около 10% респондентов не проводили активное обучение детей туалетным навыкам.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Маслова О.И., Лазуренко С.Б., Клочкова У.Н., Зоркин С.Н., Комарова Е.В. Формирование навыков туалета у детей в России. Проблемный анализ. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (2): 99–106.
2. Luxem M., Christophersen E. Behavioral toilet training in early childhood: research, practice, and implications. *J Dev Behav Pediatr*. 1994; 15: 370–378.
3. Stadtler A. C., Gorski P.A., Brazelton T.B. Toilet training methods, clinical interventions, and recommendations. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics*. 1999; 103: 1359–1368.
4. American Academy of Pediatrics. *Guide to Toilet Training*. 1st ed. 2003. 224 p.
5. Brazelton T.B., Sparrow J.D. Toilet training the Brazelton way. Cambridge, MA. *De Capo Press*. 2004.
6. Vermandel A., van Kampen M., van Gorp C., Wyndaele J.J. How to toilet train healthy children? A review to the literature. *Neurology and Urodynamics*. 2008; 27: 162–166.
7. Blum N.J., Taubman B., Nemeth N. Relationship between age at initiation of toilet training and duration of training: A prospective study. *Pediatrics*. 2003; 111: 810–814.
8. Largo R.H., Molinari L., von Siebenthal K., Wolfensberger U. Does a profound change in toilet training affect development of bowel and bladder control? *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1996; 38: 1106–1116.
9. Koc I., Camurdan A.D., Beyazova U. et al. Toilet training in Turkey: the factors that affect timing and duration in different sociocultural groups. *Child: Care Health Dev*. 2008; 34 (4): 475–481.
10. Azrin N.H., Foxx R.M. Toilet Training in Less Than A Day. *New York: Pocket Books*. 1974.
11. Schum T.R., Kolb T.M., AcAuliffe T.L. et al. Sequential acquisition of toilet-training skills: A descriptive study of gender and age differences in normal children. *Pediatrics*. 2002; 109: 48.

**В.А. Горяйнов, М.М. Каабак, Н.Н. Бабенко, Л.А. Шишло, М.М. Морозова, А.А. Рагимов, Н.Г. Дашкова, Э.Л. Салимов**

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского РАМН, Москва, Российская Федерация

# Аллотрансплантация АВО-несовместимых почек у детей

## Контактная информация:

Горяйнов Виктор Андреевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского РАМН

Адрес: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, тел.: (499) 248-13-44, e-mail: vik-kid@mail.ru

Статья поступила: 11.03.2012 г., принята к печати: 20.08.2012 г.

*В настоящее время остается нерешенной проблема нехватки донорских органов для трансплантации. Сохраняется настороженное, неоднозначное отношение к пересадке несовместимых почек, применение которых могло бы значительно сократить время ожидания реципиентом донорского органа. В статье проанализирован опыт 19 аллотрансплантаций АВО-несовместимых почек у детей. Для сравнительного анализа выбрана группа из 14 больных, которым выполнены пересадки АВО-совместимых почек. Для оценки результатов использованы такие параметры, как оценка функции аллотрансплантационных почек, сравнение характера морфологии биоптатов аллопочек в обеих группах, оценка актуарной выживаемости реципиентов с функционирующими аллотрансплантатами. Сравнение вышеперечисленных параметров показало практически одинаковые результаты, что дает нам право утверждать: пересадки почек от АВО-несовместимых доноров имеют право на существование.*

**Ключевые слова:** почки, трансплантация, АВО-несовместимость, анти-АВ антитела.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 59–64)

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация органов стала методом выбора для лечения детей с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН). На протяжении всего периода существования клинической трансплантологии ее преследует серьезная проблема — нехватка донорских органов, как трупных, так и родственных. Для решения этой задачи стали прибегать к различным способам: пересаживать почки от доноров старше 60 лет, трансплантаты с множественными артериями и прочими аномалиями, наконец, начали использовать АВО-несовместимые органы. Первые пересадки АВО-несовместимых почек были выполнены в США в 1950–60-е годы [1, 2]. Плачевные результаты первых попыток стали основанием считать, что

АВО-несовместимость между донором и реципиентом служит явным противопоказанием к трансплантации. Было признано, что связывание антител с эндотелием трансплантата активизирует систему комплемента, приводя к коагуляции, тромбозу сосудов и инфаркту [3].

Из этого следует, что уменьшение уровня антител, направленных против донорской ткани, может предупредить развитие отторжения из-за АВО-несовместимости. Идея была осуществлена в 1981 г., когда реципиенту пересадили АВО-несовместимую почку — у него развилось сверхострое отторжение, которое было подавлено при помощи плазмафереза [4].

С тех пор в медицинской литературе можно было встретить публикации, посвященные данному вопросу, причем с весьма разноречивыми мнениями [5–8].

**V.A. Goryaynov, M.M. Kaabak, N.N. Babenko, L.A. Shishlo, M.M. Morozova, A.A. Ragimov, N.G. Dashkova, E.L. Salimov**

Petrovskiy Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, RAMS, Russian Federation

## Allotransplantation of ABO-incompatible kidneys in children

*At present the problem of donor organs for transplantation shortage remains unsolved. Cautious and mixed attitude towards the transplantation of incompatible kidneys remains, while it could considerably reduce the donor organ waiting time for a recipient. Experience of 19 allotransplantations of ABO-incompatible kidneys in children is analyzed in the article. A group of 14 patients who received ABO-compatible kidneys was chosen for the comparative analysis. Such parameters as the assessment of function of allotransplanted kidneys, morphology character comparison of biopsy materials of allo-kidneys in both groups, actuarial survival rate of the recipients with functioning allografts are used to assess the results. Comparison of the aforementioned parameters showed practically the same results, and that enables us to assert that transplantations of kidneys of ABO-incompatible donors have the right to exist.*

**Key words:** kidneys, transplantation, ABO-incompatibility, anti-AB antibodies.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 59–64)

Именно поэтому трансплантации АВО-несовместимых органов старались избегать. Однако, успешное преодоление данного барьера может способствовать расширению числа доноров и, следовательно, донорских органов. Кроме того, внедрение в практику пересадки АВО-несовместимых органов должно привести к сокращению продолжительности периода ожидания трансплантации.

В связи с вышеизложенным, принято решение опубликовать наши данные по вопросу пересадки АВО-несовместимых родственных почек у детей. Мы поставили перед собой две цели: 1) показать, что АВО-несовместимые трансплантации почки имеют право на существование; 2) продемонстрировать способы, с помощью которых удалось получить удовлетворительные результаты АВО-несовместимых пересадок, сопоставимые с результатами АВО-совместимых трансплантаций.

Для этого был проведен сравнительный анализ между двумя группами больных: с АВО-несовместимыми (группа 1) и АВО-совместимыми пересадками почек (группа 2).

Работа предполагала решение следующих задач:

- проследить динамику функции трансплантированных почек в группах 1 и 2;
- сравнить результаты морфологического исследования почечных биоптатов в группах 1 и 2;

- сравнить актуарную выживаемость реципиентов с функционирующими трансплантатами.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С 09.12.2005 по 17.03.2011 г. в отделении трансплантации почки Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского (РНЦХ) РАМН были выполнены 305 пересадок почки как от живого родственного, так и от трупного донора. Из 305 пересадок 28 (9,18%) были выполнены при АВО-несовместимости между донором и реципиентом, в том числе АВО-несовместимые трансплантации были выполнены 19 детям (группа 1).

#### Группа 1.

У всех детей данной группы была терминальная стадия ХПН, им проводилась экстракорпоральная детоксикация. Возраст больных составлял от 4 до 18 лет ( $10,74 \pm 3,89$ ). Мальчиков было 8, девочек — 11. Причины развития терминальной стадии ХПН у больных представлены в табл. 1.

Донорами почек были: мать (у 15), бабушка (у 3), отец (у 1). Число несовместимостей по антигенам системы HLA-A, B, Dr между донором и реципиентом варьировало от 1 до 5 (в среднем  $2,96 \pm 1,07$ ).

Виды АВО-несовместимостей, наблюдавшиеся при пересадке почки в нашем Центре, представлены в табл. 2.

**Таблица 1.** Причины развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности у больных группы 1

Диагноз	Число больных	%
Хронический гломерулонефрит	2	10,52
Врожденный пузырно-мочеточниковый рефлюкс	7	36,84
Двусторонняя гипоплазия почек	4	21,05
Гемолитико-уремический синдром	2	10,52
Обструктивная уропатия	1	5,26
Нейрофиброматоз	1	5,26
Дисплазия печени и почек	1	5,26
Нефротический синдром	1	5,26
Итого	19	100

**Таблица 2.** Характер АВО-несовместимостей, имевших место при пересадке почки в РНЦХ РАМН

АВО и резус-фактор у донора	АВО и резус-фактор у реципиента	Число наблюдений	%
A+	O+	8	42,1
A+	O-	1	5,26
A+	B+	2	10,53
A+	AB+	1	5,26
B+	O+	2	10,53
B+	A+	2	10,53
AB+	A+	2	10,53
AB+	B+	1	5,26
Итого		19	100,00

Из табл. 2 видно, что в 63,15% случаев донор имел А-группу крови, в 21,06% — В-группу крови, в 15,79% — АВ-группу крови.

## Группа 2.

Все больные данной группы также были в терминальной стадии ХПН. Возраст больных — от 4 до 18 лет ( $10,57 \pm 4,88$ ). Мальчиков было 9, девочек — 5.

Донорами почек были: мать (у 2), отец (у 3), бабушка (у 3), труп (у 5). Число несовместимостей по антигенам системы HLA-A, B, D<sub>r</sub> между донором и реципиентом — от 1 до 6 (в среднем,  $3,32 \pm 1,23$ ). Причины развития терминальной стадии ХПН представлены в табл. 3.

Для большей наглядности сведения о больных обеих групп представлены в табл. 4.

*Критерии оценки функции трансплантированной почки:*

- 1) день нормализации креатинина крови;
- 2) величина клубочковой фильтрации через 1 мес после пересадки;
- 3) суточная экскреция белка с мочой.

Для оценки морфологического состояния пересаженных почек проводили пункционную биопсию транс-

плантата. Характер морфологии оценивали по Vanff. Были определены следующие состояния паренхимы трансплантата: «норма», «острое отторжение», «пограничные изменения», «хроническая трансплантационная нефропатия».

Для оценки результатов использовано вычисление актуарной выживаемости реципиентов с функционирующими трансплантатами.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка функции трансплантированных почек по вышеперечисленным параметрам представлена в табл. 5.

Анализ показателей (см. табл. 5) продемонстрировал, что по всем параметрам в группе 1 ситуация складывалась благоприятнее: у больных гораздо раньше наступала нормализация уровня креатинина крови, была выше величина клубочковой фильтрации и значительно ниже экскреция белка с мочой, пациентам потребовалось гораздо меньшее количество гемодиализов в посттрансплантационном периоде. Разница впечатляющая, однако, математический анализ показал, что во всех случаях она была статистически недостоверной ( $t = 0,71-0,84$ ;  $p > 0,05$ ) (рис. 1).

**Таблица 3.** Причины развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности у больных группы 2

Диагноз	Число больных	%
Хронический гломерулонефрит	1	7,14
Врожденный пузырно-мочеточниковый рефлюкс	1	7,14
Двусторонняя гипоплазия почек	3	21,43
Поликистоз почек	1	7,14
Обструктивная уропатия	1	7,14
Нефротический синдром	6	42,86
Синдром Фрейзера	1	7,14
Итого	14	100

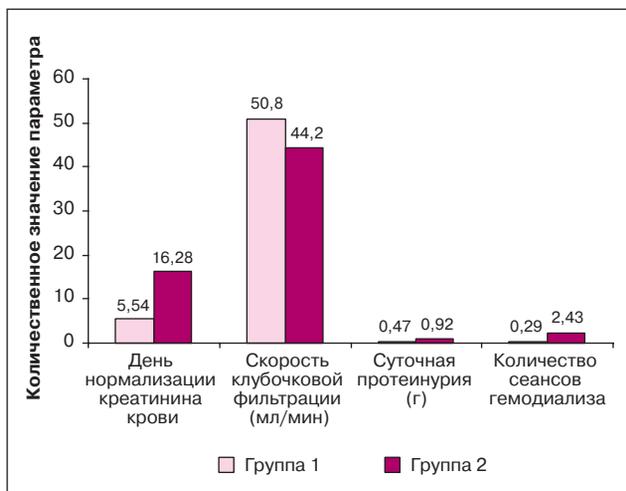
**Таблица 4.** Характеристика групп больных

Параметры	Группа 1	Достоверность (p)	Группа 2
Число больных	19		14
Возраст больных	4–18 ( $10,74 \pm 3,89$ )	$> 0,05$	4–18 ( $10,57 \pm 4,88$ )
М/Ж	8/11	$> 0,1$	9/5
Число HLA-A, B, D <sub>r</sub> несовпадений	$2,96 \pm 1,07$	$> 0,1$	$3,32 \pm 1,23$

**Таблица 5.** Сравнительная оценка функции трансплантированных почек

Параметры	Группа 1	Достоверность (p)	Группа 2
День нормализации креатинина крови	$3,42 \pm 5,54$ (1–17)	$> 0,05$	$8,92 \pm 27,02$ (1–95)
Величина клубочковой фильтрации (мл/мин)	$45,2 \pm 20,27$ (11,9–92,8)	$> 0,05$	$34,64 \pm 12,69$ (14,0–51,3)
Суточная экскреция белка с мочой (г/24 ч)	$0,47 \pm 0,71$ (0,08–3,21)	$> 0,05$	$0,92 \pm 2,6$ (0,016–15,13)
Количество сеансов гемодиализа после пересадки	$0,49 \pm 1,15$ (0–17)	$> 0,05$	$1,43 \pm 8,81$ (0–50)

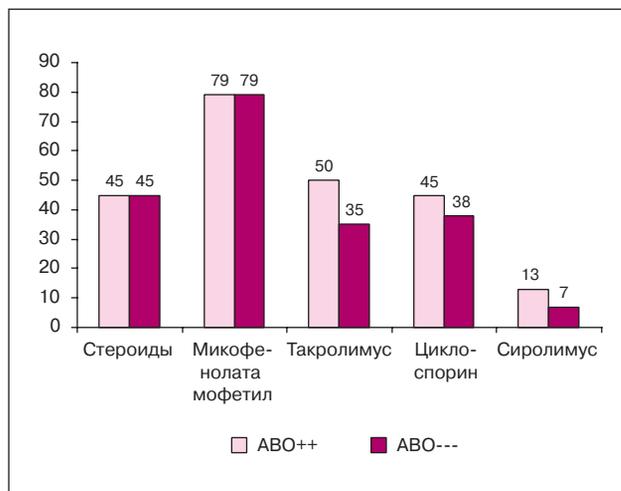
**Рис. 1.** Сравнение параметров функции аллопочек



Одним из проявлений иммунной «напряженности» является развитие эпизодов отторжения. Такие эпизоды отторжения в группе 1 наблюдалось у 2 больных из 19 (10,53%), а в группе 2 — у 1 из 14 (7,14%). Как показала математическая обработка с использованием критерия Фишера, разница и в этом случае была статистически недостоверна ( $t = 0,73$ ;  $p > 0,1$ ). Сравнение результатов морфологического исследования почечных биоптатов представлено в табл. 6.

Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что частота острого отторжения в группе АВО-несовместимых пересадок выше (18,8%), чем в группе АВО-совместимых пересадок (6,7%). Однако, как показала математическая обработка с использованием критерия Фишера, эта разница статистически недостоверна ( $p = 0,23$ ). Что касается процентного соотношения биоптатов без морфологических признаков отторжения (норма), то он был практически одинаков.

**Рис. 2.** Число пациентов (в %), принимающих тот или иной иммунодепрессант



**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

Для сравнительного анализа клинических результатов были выбраны следующие параметры: удельный вес пациентов с функционирующими трансплантатами, число умерших больных и число потерянных трансплантатов. Для математического анализа использовали критерий Фишера. Результаты математического анализа, представленные в табл. 7, свидетельствуют о том, что процент функционирующих трансплантатов и летальности в обеих группах практически одинаков.

**ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ**

*Индукционная иммуносупрессия.* При пересадке почек от АВО-несовместимых доноров (группа 1) проведение индукционной иммуносупрессии начинали за 21–28 дней до трансплантации. У 16 больных из 19 (84,2%) для проведения индукционной иммуносупрессии был использован Кэмпас; у 3 (16,8%) — даклик-

**Таблица 6.** Сравнительные морфологические изменения в биоптатах у реципиентов 1 и 2-й групп

Типы морфологических изменений	Изменения в биоптатах в АВО-совместимой группе	Достоверность (p)	Изменения в биоптатах в АВО-несовместимой группе
Без отторжения (%)	27 (60)	> 0,1	19 (59,34)
Пограничные изменения (%)	13 (28,9)	> 0,5	6 (18,75)
Острое отторжение 1а, 2а (%)	3 (6,7)	> 0,1	4 (12,5)
Хроническое отторжение (%)	2 (4,4)	> 0,1	3 (9,375%)
Итого (%)	45 (100)		32 (100)

**Таблица 7.** Результаты сравнительного математического анализа

Группы	АВО-совместимые трансплантации	Достоверность разницы (p)	АВО-несовместимые трансплантации
Функционирующие трансплантаты (%)	16 (84,2)	> 0,5	12 (85,7)
Умершие больные (%)	2 (10,5)	> 0,5	2 (14,3)
Число потерянных трансплантатов (%)	1 (5,3)	> 0,5	0 (0,0)

**Таблица 8.** Среднесуточные дозы иммунодепрессивных препаратов, использованных в обеих группах

Иммунодепрессивные препараты	Группа 1 Дозировка препарата	Достоверность (p)	Группа 2 Дозировка препарата
Кортикостероиды	5,35 ± 3,26	0,13	13,34 ± 20,84
Микофенолаты	938,26 ± 631,7	0,15	1187,53 ± 588,64
Такролимус	4,43 ± 2,15	0,17	6,22 ± 4,69
Циклоспорин А	75,0 ± 58,09	< 0,01	187,6 ± 88,33
Сиролимус	2,5 ± 2,12	0,81	2,02 ± 1,39

симаб (Зенапакс): 20 мг препарата вводили перед пересадкой, 20 мг — интраоперационно.

**Плановая иммуносупрессия.** Для плановой иммуносупрессии были использованы следующие препараты: кортикостероиды, микофенолата мофетил, такролимус, циклоспорин А, сиролимус. Частота назначения того или иного препарата была различной. Сопоставление этих частот по каждой группе, показано на рис. 2.

На рис. 2 видно, что распределение частоты назначения того или иного препарата в обеих группах идентично. Средняя дозировка каждого из препаратов в обеих группах отличалась незначительно, за исключением циклоспорина А (табл. 8).

### ПЛАЗМАФЕРЕЗ

Плазмаферез проводили на аппаратах «PCS2» и «MCS+» (Haemonetics, USA). Удаляли около 100% объема циркулирующей плазмы: 500–4800 мл за одну процедуру (38–56 мл/кг массы тела пациента) со скоростью 400–1200 мл/ч. В качестве сосудистого доступа использовали артериовенозную фистулу или катетер в подключичной вене. У пациентов с весом тела до 10 кг использовали отечественный аппарат «Гемофеникс» с фильтрационной системой «Роса» (объем заполнения экстракорпорального контура 50 мл).

Удаляемый объем плазмы рассчитывали согласно должному объему циркулирующей крови, определяемому по таблице Мооге и гематокриту на момент начала процедуры:

$$\text{ОЦП} = \frac{\text{ОЦК} \times (100\% - 0,91 \times \text{Ht})}{100\%},$$

где ОЦП — объем циркулирующей плазмы (мл); ОЦК — объем циркулирующей крови (мл); Ht — гематокрит венозной крови (%).

Как правило, на момент процедуры гематокрит колебался в пределах 25–35%. Заместительная терапия составляла 70–150% объема удаленной плазмы. Объем и характер замещения определялся состоянием гемодинамики, величиной диуреза, характером и темпом отделяемого по дренажу. У реципиентов моложе 15 лет около 50% объема заместительной терапии составлял 5% раствор альбумина, 10–25% — свежезамороженная донорская плазма, около 25% объема — растворы кристаллоидов. У взрослых реципиентов: 70% — свежезамороженная донорская плазма, 30% — растворы

кристаллоидов (обычно физиологический раствор или раствор Рингера).

Показанием к проведению плазмафереза в предтрансплантационном периоде при АВО-несовместимых аллотрансплантациях служило наличие в крови потенциального реципиента титра анти-АВ антител не ниже 1:8. Продолжительность курса предтрансплантационного плазмафереза определяли по ответной реакции со стороны титра анти-А и анти-В антител.

Для анализа динамики титра анти-АВ антител были взяты величины перед началом проведения плазмафереза, непосредственно перед трансплантацией и в различные сроки после пересадки. Длительность предтрансплантационной подготовки колебалась от 1 до 62 нед (в среднем 15,12 ± 16,54). В посттрансплантационном периоде титр анти-АВ антител контролировали на протяжении 0,79–65,61 мес после пересадки (в среднем 26,78 ± 15,80).

Динамика титра анти-АВ антител на протяжении всего периода наблюдения представлена на рис. 3.

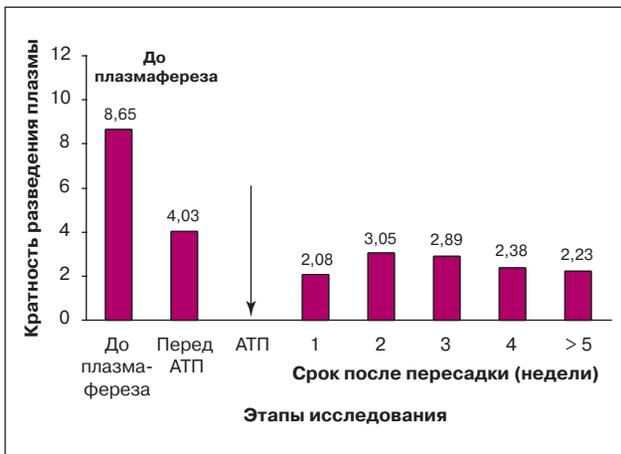
### Актурная выживаемость и летальность

В группе 1 погибли 2 больных в сроки 1,5 и 29 мес после трансплантации почки. Через 1 мес после аллотрансплантации погибла пациентка в возрасте 1 года от массивной антибиотико-резистентной пневмонии. Через 2,5 года после операции погибла больная 10 лет, причина смерти — неконтролируемая пневмония. У одного больного через 2 года 8 мес после пересадки в результате необратимого отторжения произошла потеря трансплантата.

В группе 2 погибли 2 больных в сроки 14 и 18 мес после трансплантации почки. Больной 6 лет погиб от нарушения мозгового кровообращения через 18 мес после пересадки органа. Больная 7 лет погибла через 14 мес по месту жительства, причина смерти неясна. В данной группе ни один больной не потерял трансплантат. Результаты вычисления актуарной выживаемости пациентов с функционирующими трансплантатами представлены на рис. 4.

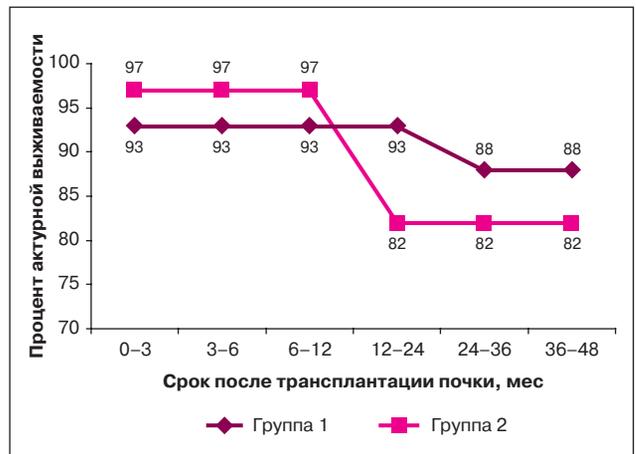
В сроки от 0 до 12 мес после трансплантации актуарная выживаемость реципиентов с функционирующими трансплантатами в группе 1 была ниже, чем в группе 2. Однако, как показала статистическая обработка с применением формулы Greenwood, разница была статистически недостоверной ( $p > 0,05$ ). Через 15 мес после пересадки в группе 2 был потерян еще один трансплантат, в результате чего актуарная выживаемость в этой

**Рис. 3.** Динамика титра анти-AB антител до и после аллотрансплантации почки (АТП)



группе оказалась ниже, чем в группе 1. Но и в данном случае разница также была статистически недостоверной ( $p > 0,05$ ). Таким образом, можно утверждать, что актуарная выживаемость пациентов с функционирующими трансплантатами в обеих группах была практически одинаковой.

**Рис. 4.** Актуарная выживаемость пациентов с функционирующими аллопочками



Проведенный сравнительный анализ между двумя группами больных — с АВО-несовместимыми (группа 1) и АВО-совместимыми пересадками почек (группа 2) — и полученные при этом результаты позволяют нам утверждать, что АВО-несовместимые трансплантации имеют право на существование.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Hume D. M., Merrill J. P., Miller D. E., Thorn G. W. Experience with renal homotransplantations in the human: report of nine cases. *J Clin Invest.* 1955; 34: 327–382.
- Starzl T. E., Marchioro T. L., Holmes J. H., Hermann G., Brittain R. S., Waddell W. R. Renal homografts in patients with major donor-recipient blood-group incompatibilities. *Surgery.* 1964; 55: 195–200.
- Colvin R. B., Smith R. N. Antibody-mediated organ-allograft rejection. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5: 807–817.
- Slapak M., Neil R. B., Lee H. A. Renal transplant in a patient with major donor-recipient blood-group incompatibility: reversal of acute rejection by the use of modified plasmapheresis. *Transplantation.* 1981; 31: 4–7.
- Gloor J. M., Stegal M. D. ABO-incompatible kidney retransplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007; 16 (6): 529–534.
- Crew Russell J., Ratner Lloyd E. ABO-incompatible kidney transplantation: current practice and the decade ahead. *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2010; 15 (4): 526–530.
- Arias M., Lypez-Hoyos M. ABO-incompatible living-donor kidney transplantation. *Nephrologia.* 2010; 30 (1): 10–14.
- Flint S. M., Walker R. G., Hogan C., Haeusler M. N., Robertson A., Francis D. M., Finlay M., Landgren A., Cohny S. J. Successful ABO-incompatible kidney transplantation with antibody removal and standard immunosuppression. *Amer J Transplant.* 2011; 11 (5): 1016–1024.
- Warner P. R., Nester T. A. ABO-incompatible solid-organ transplantation. *Amer J Clin Pathol.* 2006; 125 (Suppl. 1): 87–94.

**Информация для педиатров**



**МРТ**

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

Для детей и взрослых пациентов:

- МРТ головного мозга.
- МРТ спинного мозга и позвоночника с возможностью визуализации сосудов шеи.
- МР ангиография головного мозга (как с контрастным усилением, так и без введения контрастного препарата).

- МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства.
- МРТ малого таза.
- МРХПГ — неинвазивная безконтрастная визуализация билиарной системы.
- МР урография — неинвазивная безконтрастная визуализация чашечно-лоханочной системы, мочеточников и мочевого пузыря.
- МРТ суставов.
- МРТ детям раннего возраста с анестезиологическим пособием (применение масочного наркоза для медикаментозного сна).

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

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

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

Е.Н. Архипова, И.В. Сильнова, Е.Н. Басаргина, И.В. Дворяковский, А.Б. Сугак, Н.А. Маянский, М.К. Умарова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

# Роль N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в диагностике некомпактного миокарда у детей

## Контактная информация:

Архипова Елена Николаевна, аспирант кардиологического отделения ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-04-90

Статья поступила: 14.05.2012 г., принята к печати: 20.08.2012 г.

Некомпактный миокард является редкой врожденной кардиомиопатией. В настоящее время диагностика данной патологии затруднена в связи с отсутствием единых критериев, что приводит к частой гипердиагностике. Натрийуретического гормона N-концевой полипептид (NT-proBNP) является маркером хронической сердечной недостаточности у детей. В статье представлены собственные результаты изучения роли NT-proBNP в диагностике некомпактного миокарда. Выявлено, что содержание NT-proBNP в сыворотке крови детей с некомпактным миокардом выше, чем у детей с хронической сердечной недостаточностью без данной патологии ( $p < 0,01$ ). Полученные результаты могут быть полезны врачу в клинической практике.

**Ключевые слова:** некомпактный миокард, NT-proBNP, сердечная недостаточность, диагностика, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 65–69)

## ВВЕДЕНИЕ

Некомпактный миокард относится к редким врожденным кардиомиопатиям (по данным Всемирной организации здравоохранения), возникает вследствие прекращения нормального развития миокарда на этапе эмбриогенеза. На ранних сроках гестации (3–5-я нед) миокард представляет собой губчатую сеть извитых миокардиальных волокон, формирующих трабекулы с глубокими межтрабекулярными карманами [1]. На данном этапе в сердце еще не сформировано коронарное кровообращение, и трабекулярное строение миокарда наилучшим образом обеспечивает питание тканей кровью из полостей желудочков и предсердий [2, 3]. У низших позвоночных губчатый миокард сохраняется на протяжении всей жизни, тогда как у человеческого эмбриона, начиная с 5-й нед гестации, парал-

лельно с развитием коронарного кровообращения под воздействием генетических сигналов (тафаззин, эмерин,  $\alpha$ -дистробревин) миокард уплотняется, а лакуны превращаются в капилляры [4, 5]. Прекращение нормального эмбриогенеза приводит к рождению ребенка с некомпактным (губчатым) миокардом. В некомпактном миокарде в отличие от нормальной трехслойной структуры волокна расположены хаотично, что приводит к нарушению механизмов сокращения. Недоразвитие сети капилляров в совокупности с нарушением перфузии в области некомпактного миокарда способствует хронической ишемизации кардиомиоцитов [6, 7] и развитию кардиофиброза [8–10]. Хроническая гипоксия, кардиофиброз усугубляют систолическую дисфункцию, приводя в конечном итоге к увеличению остаточного объема, ремоделированию сердца и развитию сер-

E.N. Arkhipova, I.V. Sil'nova, E.N. Basargina, I.V. Dvoryakovskii, A.B. Sugak, N.A. Mayanskii, M.K. Umarova

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

## N-terminal pro-brain natriuretic peptide in diagnostics of non-compacted myocardium in children

Non-compacted myocardium is a rare congenital cardiomyopathy. Due to the lack of uniform criteria, diagnostics of this condition is complicated presently, which results in over-diagnosing. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) is a marker of chronic cardiac insufficiency (CCI) in children. The results of the study of NT-proBNP in non-compacted myocardium diagnostics are represented in this article. It was established, that serum NT-proBNP levels were higher in children with non-compacted myocardium than in children with CCI and without this disorder ( $p < 0,01$ ). The received data can be useful in clinical practice.

**Key words:** non-compacted myocardium, NT-proBNP, cardiac insufficiency, diagnostics, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 65–69)

дечной недостаточности (СН) в последующем [11, 12]. Патогенез формирования СН у детей с некомпактным миокардом подчинен общим законам патофизиологии. Он включает в себя систему компенсаторных механизмов, направленных на поддержание минутного объема крови в условиях сниженного кровотока в органах и тканях. Сердечная недостаточность является результатом негативного влияния на органы-мишени длительной нейрогуморальной гиперактивации на циркуляционном и, что более важно, тканевом уровне [13–16]. С точки зрения современной теории, основную роль в активизации компенсаторных механизмов (тахикардия, механизм Франка–Старлинга, констрикция периферических сосудов) играет гиперактивация локальных или тканевых нейрогуморальных механизмов — симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а также повышение продукции вазопрессина. Им противостоят вазодилатирующие простаноиды, оксид азота, брадикинин и система натрийуретических пептидов (НУП), оказывающих антагонистическое действие в отношении ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и вазопрессина посредством диуретического, натрийуретического и вазодилатирующего эффектов [17]. Кроме того, в недавних исследованиях показано, что НУП могут действовать как паракринные факторы, обеспечивая антигипертрофический и антифибротический эффекты на миокард и сосудистую стенку [18]. Таким образом, НУП обеспечивают кардио-, васкуло- и ренопротекцию. Также доказана их ключевая роль в органогенезе сердца и регуляции кровяного давления в фетальном периоде [19]. В норме наиболее высокий уровень НУП наблюдается в перинатальном периоде. Переход к внеутробным условиям жизни сопровождается усилением кровообращения в легких в связи с уменьшением сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения и увеличением системной циркуляции. Это ведет к увеличению нагрузки на сердце объемом и давлением, что является сигналом для выработки НУП, действие которых нацелено на компенсацию избыточной нагрузки на желудочки за счет снижения преднагрузки. Становление функционирования почек, снижение сосудистого сопротивления в большом и малом кругах кровообращения, уменьшение давления в легочной артерии отражаются в снижении уровня НУП [20]. Уровень НУП плазмы наиболее высок в первые дни жизни ребенка, в дальнейшем, на протяжении следующих дней и недель, прогрессивно снижается, достигая стабильного уровня в возрасте 3 мес. Повышение концентрации НУП в постнатальном периоде, как правило, связывают с развитием СН, а также с такими патологическими состояниями, как гипертрофия миокарда и гипертрофические кардиомиопатии. Особенно заметное повышение уровня НУП регистрируется у детей с дилатационными кардиомиопатиями, причем даже при сопоставимых с другой патологией функциональных параметрах сердечной деятельности [21]. В ряде исследований сообщается о роли N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) как значимого предиктора смерти, госпитализации или включения в лист ожидания для трансплантации сердца у детей с хронической систолической дисфункцией левого желудочка [22–24]. Таким образом, учитывая, что концентрация NT-proBNP связана с эмбриональным кровообращением и повышается при развитии сердечной недостаточности, особый интерес представляет исследование уровня NT-proBNP для оценки тяжести течения заболевания у пациентов с некомпактным (эмбриональным) миокардом.

**Цель исследования** — установить закономерности изменения содержания NT-proBNP и его диагностическую значимость для оптимизации диагностики и лечения детей с некомпактным миокардом.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 87 детей с синдромом хронической сердечной недостаточности (ХСН), находившихся на лечении в кардиологическом отделении Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр здоровья детей» РАМН с марта 2010 г. по апрель 2012 г. Из них 69 детей с дилатационной кардиомиопатией и 18 — с некомпактным миокардом.

Пациентам проведено полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, принятое в детской кардиологии; кроме того, выполнен ретроспективный анализ историй болезни. Клинический осмотр в отделении включал сбор анамнеза и жалоб, физикальное обследование. Недостаточность кровообращения (НК) оценивалась в соответствии с классификацией Российского общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) у детей старшего возраста, классификация сердечной недостаточности — по Н.А. Белоконов (1987) и функциональный класс (ФК) — по Ross у детей младшего возраста.

Концентрацию NT-proBNP определяли в централизованной лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр здоровья детей» РАМН. В качестве исследуемого материала использовалась венозная кровь. Забор крови проводили из периферической вены. В сыворотке крови определяли содержание NT-proBNP с помощью иммунохимического анализа на приборе «miniVidas» (bioMerieux, Франция). До исследования сыворотку замораживали и хранили при -80 °С.

Эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ) проводилось на ультразвуковых аппаратах «Sequoia-512» (Acuson, США), «ProSound SSD-5500 SV» (Aloka, Япония), «Sonos-5500» (Philips, США), «Aplio XG» (Toshiba, Япония), а также секторными датчиками, работающими в диапазоне частот 3,0–6,5 МГц. Эхо-КГ выполняли по стандартным методикам в соответствии с отечественными и зарубежными руководствами и рекомендациями. На момент обследования учитывался возраст, пол, рост и вес ребенка. На основании роста и веса рассчитывались площадь поверхности тела (ППТ, м<sup>2</sup>) по формуле Du Bois:

$$\text{ППТ} = M^{0,425} \times P^{0,725} \times 71,84 \times 10^{-4},$$

где M — масса тела (кг), P — рост (см), и индекс массы тела по рекомендациям ВОЗ (1995):

$$\text{ИМТ} = M/P^2,$$

где M — масса тела (кг), P — рост (см).

Диагноз некомпактного миокарда устанавливался на основании определения отношения общей толщины трабекулярного слоя к толщине компактного слоя, ультразвуковых критериев, предложенных R. Jenni et al. [7] и Stolberger et al. [9].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

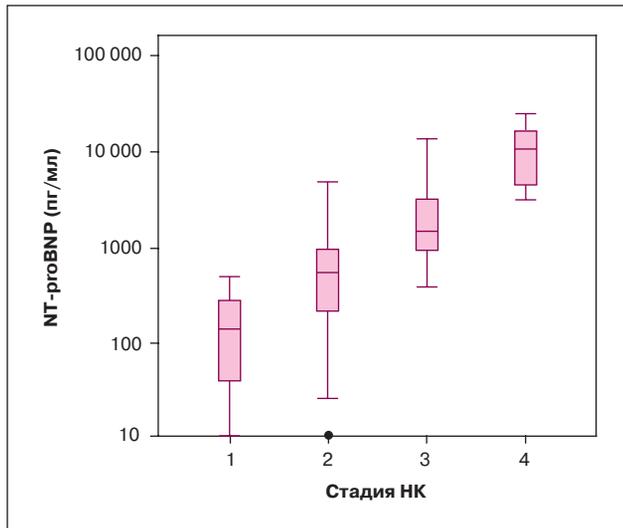
У всех больных на момент включения в группу имел место синдром хронической сердечной недостаточности (табл.). В группе детей с некомпактным миокардом чаще выявлялась НК IIБ (III ФК) ( $p < 0,05$ ), в других стадиях достоверных различий не выявлено в связи с малочисленностью групп (см. табл.).

**Таблица.** Стадии недостаточности кровообращения (НК) у детей с некомпактным миокардом и дилатационной кардиомиопатией

Параметры	НК I ст. (I ФК)	НК IIA ст. (II ФК)	НК IIB ст. (III ФК)	НК III ст. (IV ФК)
Некомпактный миокард (n = 18)	–	3 (17%)	12 (66%)*	3 (17%)
Дилатационная кардиомиопатия (n = 69)	21 (30%)	20 (29%)	15 (22%)	13 (19%)
Всего	21	23	27	16

Примечание. \* — коэффициент достоверности различий между детьми с некомпактным миокардом и детьми с дилатационной кардиомиопатией ( $p < 0,05$ ); ФК — функциональный класс.

**Рис. 1.** Содержание NT-proBNP у детей с различной стадией недостаточности кровообращения (НК)

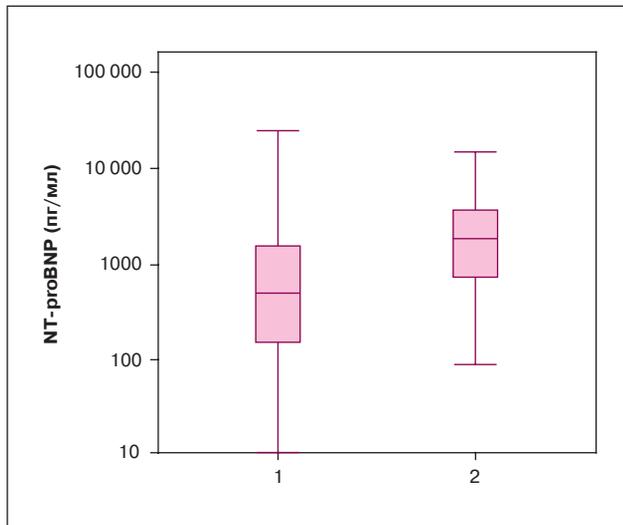


Примечание. 1 — I ст. НК (I ФК); 2 — IIA ст. НК (II ФК); 3 — IIB ст. НК (III ФК); 4 — III ст. НК (IV ФК).

В связи с малочисленностью группы пациентов с некомпактным миокардом объединили по стадиям недостаточности кровообращения. Столбцы на диаграмме показывают межквартильный интервал (25; 75-й перцентили, т.е. центральные 50% выборки) и содержат медиану (линия внутри столбцов); верхние и нижние «усы» охватывают диапазон значений от +1,5 до -1,5 межквартильных интервалов. Ось Y имеет логарифмическую шкалу.

• — статистически значимые выбросы (значения, в 1,5–3 раза превышающие межквартильный интервал).

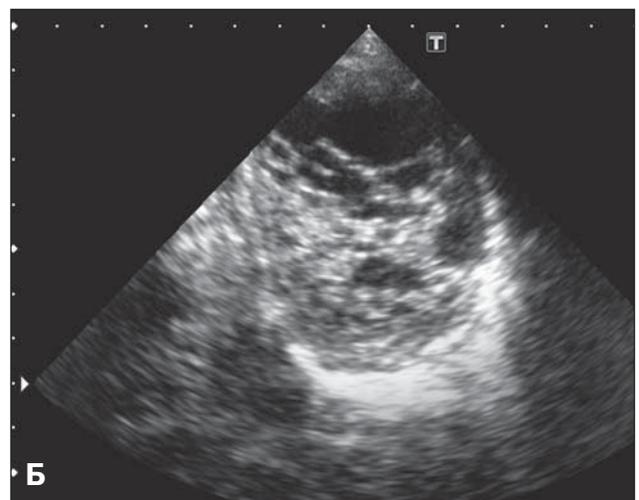
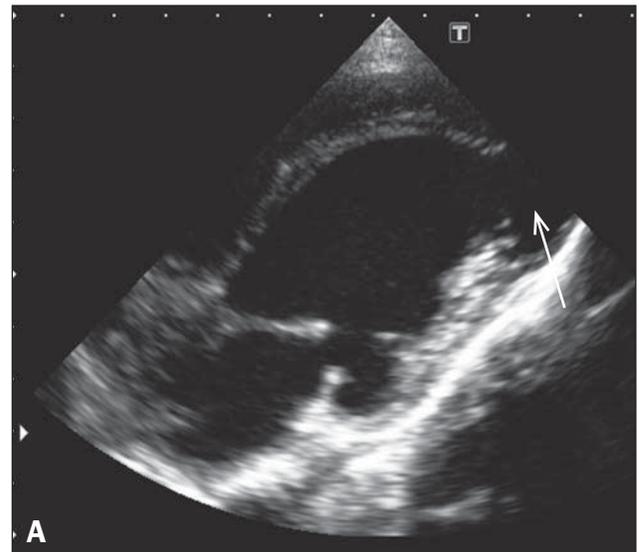
**Рис. 2.** Содержание NT-proBNP в сыворотке крови у детей



Примечание. 1 — пациенты без некомпактного миокарда; 2 — пациенты с диагностированным некомпактным миокардом левого желудочка.

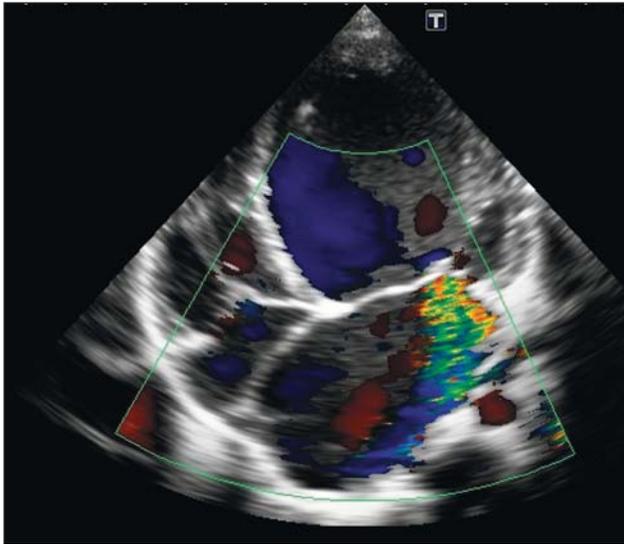
При анализе концентрации NT-proBNP у всех детей с синдромом ХСН было выявлено, что наряду с увеличением стадии НК (ФК) уровень NT-proBNP статистически значимо возрастал ( $p < 0,001$ ). Наиболее высокие значения NT-proBNP регистрировались у больных с НК IIB (III ФК) и III стадией (IV ФК) (рис. 1).

**Рис. 3.** Эхокардиограмма девочки 2 лет с диагнозом «Неклассифицируемая кардиомиопатия. Некомпактный миокард левого желудочка. Аневризма верхушки левого желудочка». Фракция выброса левого желудочка 42%. НК 2А (III ФК) Концентрация NT-proBNP 25000 пг/мл

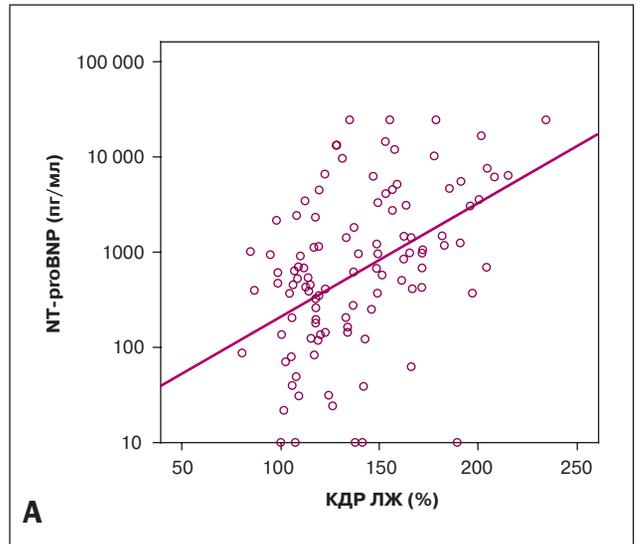


Примечание. А — пятикамерная позиция, в области верхушки левого желудочка визуализируется аневризма (стрелка); Б — парастеральная позиция короткой оси. В полости левого желудочка визуализируются множественные трабекулы с глубокими межтрабекулярными лакунами (некомпактный миокард).

**Рис. 4.** Эхокардиограмма мальчика 6 лет с диагнозом «Дилатационная кардиомиопатия. Недостаточность митрального клапана 3 ст. Фракция выброса 26%. НК III». Летальный исход. Концентрация NT-proBNP 1302 пг/мл



**Рис. 5.** Диаграмма распределения уровня NT-proBNP в зависимости от конечного диастолического размера (А), фракции выброса (Б), фракции укорочения (В) левого желудочка



**А**

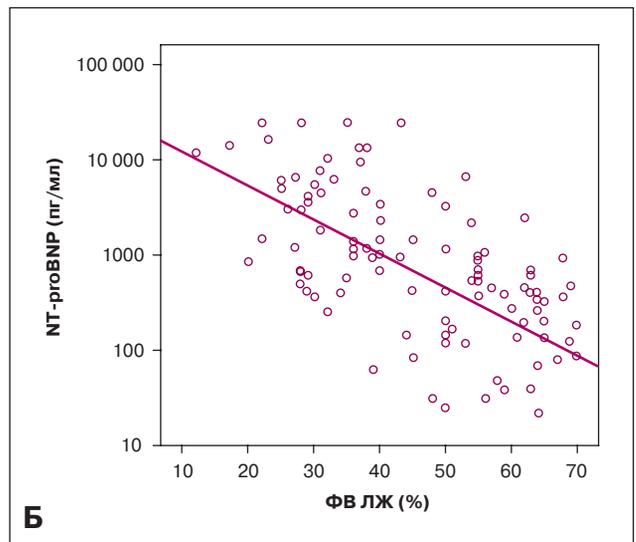
При сравнении содержания NT-proBNP в двух группах было выявлено, что его уровень значительно выше у детей с некомпактным миокардом, чем у детей с ХСН без данной патологии ( $p < 0,01$ ; рис. 2–4).

Учитывая, что большинство исследователей предполагают прямую зависимость между площадью распространения некомпактного миокарда в желудочке, а также глубиной его проникновения со стадией сердечной недостаточности, в нашем исследовании был проведен анализ взаимосвязи между количеством пораженных сегментов, глубиной распространения некомпактного миокарда, эхокардиографическими показателями систолической функции сердца, а также содержанием NT-proBNP в сыворотке крови. Выявлена взаимосвязь концентрации NT-proBNP с показателями Эхо-КГ, отражающими систолическую дисфункцию миокарда и дилатацию левого желудочка (ЛЖ); установлено, что содержание NT-proBNP в сыворотке крови у детей обеих групп прямо коррелировало с конечно-диастолическим размером ЛЖ ( $r = 0,388$ ;  $p = 0,001$ ) (рис. 5 А) и было негативно связано с фракцией выброса (%) ЛЖ ( $r = -0,464$ ;  $p = 0,001$ ) и фракцией укорочения ЛЖ ( $r = -0,412$ ;  $p = 0,001$ ) (рис. 5 Б, В), что отражало тяжесть гемодинамических, структурных и функциональных нарушений миокарда у детей с ХСН.

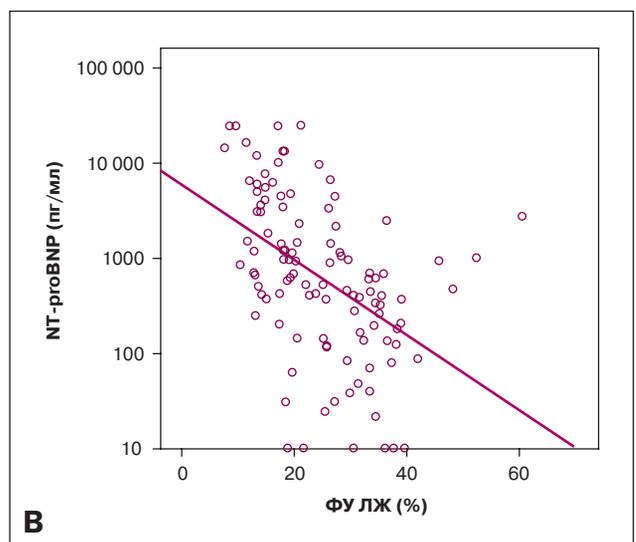
В исследовании не было получено достоверной корреляции между площадью распространения некомпактного миокарда, величиной отношения некомпактного слоя к компактному, с одной стороны, и фракцией выброса, фракцией укорочения, сердечным, систолическим и диастолическим индексами — с другой. Также не выявлено достоверной корреляции между площадью и глубиной распространения некомпактного миокарда и концентрацией NT-proBNP, что ставит под сомнение популярные классификации тяжести некомпактного миокарда, основывающиеся на показателях площади распространения и глубины проникновения некомпактного миокарда.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данном этапе мы можем только предполагать причины более высоких концентраций NT-proBNP у детей с ХСН с некомпактным миокардом по сравнению с детьми с дилатационной кардиомиопатией. Известно, что уси-



**Б**



**В**

Примечание. Оси Y имеют логарифмическую шкалу.

ление выработки NT-proBNP происходит в ответ на увеличение давления на единицу площади миокарда [19], в то же время у детей с некомпактным миокардом за счет множества межтрабекулярных пространств [24] больше общая площадь внутренней поверхности сердца, таким образом, большее количество кардиомиоцитов будет стимулироваться при повышении внутрисердечного давления.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sanchez-Quintana D., Garcia-Martinez V., Climent V., Hurler J.M. Morphological changes in the normal pattern of ventricular myocardium in the developing human heart. *Anat. Rec.* 1995; 243: 483–495.
2. Sedmera D., Pexieder T., Vuillemin M. et al. Developmental patterning of the myocardium. *Anat. Rec.* 2000; 258: 319–337.
3. Srivastava D., Olson E.N. A genetic blueprint for cardiac development. *Nature.* 2000; 407: 221–226.
4. Nugent A.W., Daubeney P.E., Chondros P. et al. National Australian childhood cardiomyopathy study: the epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1639–1646.
5. Sasse-Klaassen S., Gerull B., Oechslin E. et al. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in the adult is an autosomal dominant disorder in the majority of patients. *Am J Med Genet.* 2003; 119A: 162–167.
6. Junga G., Kneifel S., Von Smekal A. et al. Myocardial ischaemia in children with isolated ventricular non-compaction. *Eur Heart J.* 1999; 20 (12): 910–916.
7. Jenni R., Wyss C., Oechslin E., Kaufmann P. Isolated ventricular noncompaction is associated with coronary microcirculatory dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 450–454.
8. Alsaileek A.A., Syed I., Seward J.B., Julsrud P. Myocardial fibrosis of left ventricle: magnetic resonance imaging in noncompaction. *J Magn Reson Imaging.* 2008; 27 (3): 621–624.
9. Finsterer J., Stollberger C., Feichtinger H. Histological appearance of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Cardiology.* 2002; 98: 162–164.
10. Freedom R., Yoo S.-J., Perrin D. et al. The morphological spectrum of ventricular noncompaction. *Cardiol Young.* 2005; 15: 345–364.
11. Ross R. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol.* 1992; 13: 72–75.
12. Toyono M., Kondo C., Nakajima Y. et al. Effects of carvedilol on left ventricular function, mass, and scintigraphic findings in isolated left ventricular non-compaction. *Heart.* 2001; 86: 4–6.
13. Braunwald E. The management of heart failure: the past, the present, and the future. *Circ Heart Fail.* 2008; 1: 58–62.

Тем не менее, несмотря на то, что причины повышения концентрации НУП у детей с некомпактным миокардом до конца не ясны, полученные результаты могут быть полезны врачу в клинической практике. Так, у ребенка с неясной эхокардиографической картиной диагноза некомпактного миокарда будет более вероятен, если концентрация NT-proBNP в сыворотке окажется выше должной при данной стадии ХСН [25].

14. Katz A.M. Heart failure: pathophysiology, molecular biology, and clinical management. *Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.* 2000.
15. Konstam M.A. «Systolic and diastolic dysfunction» in heart failure? Time for a new paradigm. *J Card Fail.* 2003; 9: 1–3.
16. Packer M. How should physician view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol.* 1993; 71: 3–11.
17. Nakao K., Itoh H., Saito Y. et al. The natriuretic peptide family. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1996; 5: 4–11.
18. Levin E.R., Gardner D.G., Samson W.K. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998; 339: 321–328.
19. Johns M.C., Stephenson C. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in neonatal and pediatric patients. *Am J Cardiol.* 2008; 101: 76–81.
20. Davis G.K., Bamforth F., Sarpal A. B-type natriuretic peptide in pediatrics. *Clin Biochem.* 2006; 39: 600–605.
21. Mir T.S., Marohn S., Laer S. et al. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics.* 2002; 110 (6): 76.
22. Bolger A.P., Sharma R., Li W. et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2002; 106: 92–99.
23. Ohuchi H., Ohashi H., Park J. et al. Abnormal postexercise cardio: vascular recovery and its determinants in patients after right ventricular outflow tract reconstruction. *Circulation.* 2002; 106: 2819–2826.
24. Price J.F., Thomas A.K., Grenier M. et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation.* 2006; 114: 1063–1069.
25. Архипова Е.Н., Родионова Т.В., Басаргина Е.Н., Маянский Н.А. Закономерности изменения содержания NT-proBNP в крови и их диагностическая значимость у детей с хронической сердечной недостаточностью. *Лабораторная диагностика в педиатрии.* 2012; 4 (3): 11–16.

## Информация для педиатров



### Благотворительные акции в Научном центре здоровья детей РАМН

6 октября 2012 г. в Научном центре здоровья детей провели тренинг по подготовке к грудному вскармливанию. Во время лекции будущим мамам рассказали о строении молочной

железы, изменениях, происходящих в ней во время беременности и лактации. О подготовке железы и соска к кормлению, лактостазах и лактационных кризах. На образцах были продемонстрированы новинки для сцеживания молока, его хранения, а также удобства при кормлении грудью. Интерес, проявленный беременными к подготовке к грудному вскармливанию, доказывает, что женщины мотивированы на сохранение лактации, а это залог здоровья их будущих малышей.

15 октября 2012 г. в рамках «Международного дня борьбы с раком молочной железы» проведена благотворительная акция Научного центра здоровья детей совместно с компанией «Бионорика» по осмотру женщин. 30 пациенток прошли бесплатное маммографическое и ультразвуковое обследование, у 28 из них выявлены различные патологии, требующие лечения и дальнейшего наблюдения. Только комплексное и регулярное обследование молочных желез поможет выявить патологию на раннем этапе и позволит снизить смертность от рака молочной железы в нашей стране.

Л.А. Трухачева, Н.В. Горпинченко, С.П. Дементьев

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

# Сравнительное исследование *in vitro* эквивалентности двухкомпонентных дозированных аэрозольных ингаляторов с помощью импактора нового поколения

## Контактная информация:

Трухачева Людмила Андреевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Адрес: 119019, Москва, Никитский бульвар, д. 13, тел.: (495) 691-13-92

Статья поступила: 05.10.2012 г., принята к печати: 12.10.2012 г.

Тест на аэродинамическое распределение частиц моделирует *in vitro* процессы, происходящие при вдыхании пациентом дозы аэрозольного препарата. **Цель.** Сравнить *in vitro* эквивалентность воспроизведенного (Тевакомб) и оригинального (Серетид) дозированных аэрозольных ингаляторов, содержащих флутиказона пропионат и салметерола ксинафоат по показателю «аэродинамическое распределение частиц». **Материалы и методы.** Исследуемые дозированные аэрозольные ингаляторы: Серетид, 25/250 (салметерола ксинафоат/флутиказона пропионат) мкг/доза, производство ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалсз, Польша, и Тевакомб, 25/250 (салметерола ксинафоат/флутиказона пропионат) мкг/доза, производство Ципла Лтд, Индия. В исследовании изучали по 6 образцов каждого из наименований ингалятора. Для моделирования *in vitro* вдоха пациента использовали 7-ступенчатый каскадный импактор нового поколения. Скорость потока воздуха через импактор составляла  $30 \pm 1$  л/мин. Время ввода дозы аэрозоля — 8 с. К фракции мелкодисперсных частиц относили частицы с диаметром  $< 5$  мкм. Количественный анализ частиц флутиказона пропионата и салметерола ксинафоата, собранных на ступенях импактора, проводили в соответствии с методами, описанными в Европейской фармакопее 6-го изд. **Результаты.** Результаты изучения аэродинамического распределения частиц на единичных ступенях показали статистически достоверное отличие между оригинальным и воспроизведенным дозированными аэрозольными ингаляторами. На всех ступенях, за исключением 5-й (для флутиказона пропионата), 90% доверительные интервалы не укладывались в нормируемый диапазон  $\pm 15\%$  (0,85–1,18). Различия подтвердились при определении таких статистически значимых параметров, как массмедианный аэродинамический диаметр частиц и геометрическое стандартное отклонение от массмедианного аэродинамического диаметра, а также значений фракции мелкодисперсных частиц (ФМЧ) и величины выпущенной дозы. Для салметерола ксинафоата величины ФМЧ составляли 42,06% (оригинальный ингалятор) и 35,53% (воспроизведенный ингалятор), для флутиказона пропионата — 42,94 и 35,44%, соответственно. **Заключение.** Результаты теста на аэродинамическое распределение частиц показали неэквивалентность обоих дозированных аэрозольных ингаляторов, что может обуславливать различия в фармакологических эффектах данных препаратов.

**Ключевые слова:** флутиказон, салметерол, аэродинамическое распределение частиц, импактор нового поколения, эквивалентность, дженерики.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 70–74)

Печатается по: Клин. фармакол. тер., 2012; 21 (4): 77–81. (Clin. Pharmacol. Ther., 2012; 21 (4): 77–81).

L.A. Trukhacheva, N.V. Gorpichenko, S.P. Demytyev

Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Comparative analysis of the *in vitro* equivalence of metered aerosol inhalers conducted by the new generation impactor

**Aim.** To compare *in vitro* the aerodynamic particle size distributions of original and generic inhalers, which contain both fluticasone (FP) and salmeterol (SM). **Material and methods.** The Next Generation Impactor (NGI; Copley Ltd., UK) was used to assess the particle size distribution and aerosol quality of two products to determine the equivalence in the aerosol released from the device. The first formulation was Seretide (SM/FP) 25/250  $\mu\text{g}$ , an original SM/FP fixed combination developed by GlaxoSmithKline. The second formulation tested was Tevacomb 25/250  $\mu\text{g}$  (SM/FP), the generic SM/FP fixed combination produced by Cipla. The mass of FP and SM recovered from each stage of impactor was quantified via high performance liquid chromatography (HPLC). The impactor results were statistically evaluated by log transformation of the single data NGI. **Results.** Statistically significant differences were seen between the deposition profile of Seretide and Tevacomb obtained using the NGI. Evaluating the single stages results in estimation of nonequivalence for all stages except stage 5 (FP) since their confidence intervals (CI) were out of the range of the tight conventional bioequivalence limits of  $\pm 15\%$  (0,85–1,18). Also differences were observed by number of parameters, including the fine particle dose (FPD), emitted dose (ED), mass median aerodynamic diameter (MMAD), and geometric standard deviation (GSD) of SM and FP. **Conclusion.** These *in vitro* findings suggest that the particle size distributions of the generic formulation Tevacomb is not equivalent to that of the original product Seretide.

**Key words:** fluticasone, salmeterol, aerodynamic particle size distribution, next generation impactor, equivalence, generic products.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 70–74)

На протяжении последних 20–30 лет одной из наиболее обсуждаемых в фармацевтическом сообществе остается проблема взаимоотношений оригинальных (инновационных) и воспроизведенных (дженериков) лекарственных препаратов. Дискуссии продолжаются по многим пунктам, начиная от собственно определения понятий «дженерик» и «оригинальный препарат» и заканчивая их эквивалентностью и взаимозаменяемостью.

В настоящее время существует несколько общепризнанных, в том числе в Российской Федерации, нормативных документов, которыми руководствуются при оценке эквивалентности лекарственных средств [1–3]. В руководстве Европейского агентства по лекарствам (EMA) [4] для оценки эквивалентности двух препаратов предлагается трехступенчатый подход (рис. 1). Первый этап подтверждения эквивалентности ингаляционных лекарственных препаратов предполагает исследование *in vitro* эквивалентности аэродинамического распределения мелкодисперсных частиц. При подтверждении эквивалентности на данном этапе считается возможным не проводить дальнейшие исследования *in vivo*.

Целью настоящего исследования было сравнение аэродинамического распределения частиц комбинированных ингаляционных лекарственных средств для подтверждения возможной эквивалентности препаратов *in vitro* в соответствии с рекомендациями [4, 5]. Исследуемые препараты используются для лечения обструктивных заболеваний легких и содержат в качестве действующих веществ флутиказона пропионат и салметерола ксинафоат. Флутиказона пропионат — это один из самых эффективных ингаляционных глюкокортикостероидов с благоприятным профилем безопасности [6], а салметерола ксинафоат считается одним из наиболее селективных агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов [7]. Два препарата обладают синергизмом действия, а эффективность терапии бронхиальной астмы комбинированным препаратом выше применения двух компонентов по отдельности [8].

На российском фармацевтическом рынке представлены только два препарата указанного состава: оригинальный Серетид (ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз, Польша), зарегистрированный в 2000 г., прошедший

**Таблица 1.** Депонирование частиц аэрозоля в респираторном тракте в зависимости от диаметра частиц

Диаметр частиц	Область депонирования в дыхательном тракте
> 4,7	Ротоглотка
3,3–4,7	Трахея и главные бронхи
2,1–3,3	Вторичные бронхи
1,1–2,1	Терминальные бронхи
< 1,1	Альвеолы

клинические исследования и имеющий патентную защиту, и воспроизведенный аналог Тевакомб (Ципла ЛТД, Индия), зарегистрированный в 2010 г. Показатель «аэродинамическое распределение частиц», по которому сравнивали исследуемые препараты, определяет, в какие отделы дыхательных путей будут распределяться частицы аэрозоля после ингаляции препарата (табл. 1). Считается, что для оседания в легких и, соответственно, проявления надлежущего терапевтического эффекта размер частиц аэрозоля должен находиться в диапазоне от 1 до 5 мкм. Частицы с размерами ниже 5 мкм обычно относят к фракции мелкодисперсных частиц (ФМЧ). Для оценки аэродинамических характеристик исследуемых препаратов использовали импактор нового поколения Next (Copley Scientific Limited, Англия), который был разработан специально для задач фармацевтической индустрии и имеет ряд преимуществ перед другими импакторами, в частности он характеризуется низкими межступенчатыми потерями, удобным извлечением частиц аэрозоля с собирательных поверхностей, а также частичной автоматизацией процесса [9]. Прибор описан в ведущих фармакопеех [10, 11] и считается импактором выбора при анализе фармацевтических аэрозолей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектами для исследования были следующие: аэрозоль для ингаляций дозированных Серетид. Действующие вещества: салметерола ксинафоат и флутиказона пропионат; производство ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз,

**Рис. 1.** Алгоритм оценки эквивалентности ингаляционных препаратов



Польша. Состав: салметерола ксинафоат в пересчете на салметерол — 25 мкг/доза, флутиказона пропионат — 250 мкг/доза, 1,1,1,2-тетрафторэтан — до 75,0 мг/доза.

*Аэрозоль для ингаляций дозированный Тевакомб.* Действующие вещества: салметерола ксинафоат и флутиказона пропионат; производство Ципла Лтд., Индия. Состав: салметерола ксинафоат в пересчете на салметерол — 25 мкг/доза, флутиказона пропионат — 250 мкг/доза, этанол — 1,56 мг/доза, лецитин — 0,017 мг/доза, 1,1,1,2-тетрафторэтан — 76,4 мг/доза.

Анализ аэродинамических свойств испытуемых препаратов на импакторе проводился согласно методикам Европейской фармакопеи 6-го изд., раздел 2.9.18. «Ингаляционные препараты: оценка аэродинамических свойств мелкодисперсных частиц» [10], а также Фармакопеи США [11] (разделы 1151 «Фармацевтические формы — аэрозоли» и 601 «Аэрозоли, дозированные ингаляторы и ингаляторы сухого порошка»).

В качестве импакционного устройства использовали каскадный 7-ступенчатый импактор нового поколения Next. Скорость потока воздуха через импактор устанавливали на уровне  $30 \pm 1$  л/мин. Время ввода дозы аэрозоля составляло 8 с. Количество активаций аэрозоля — 10 доз. Объем воздуха, проходящего за время ввода дозы, составлял 4 л. Собирательная поверхность не модифицировалась. В качестве растворителя для извлечения действующих веществ со ступеней использовался метанол. Для контроля наличия в системе критического потока фиксировали значение отношения P3/P2. К фракции мелкодисперсных частиц относили частицы с диаметром < 5 мкм. Испытания проводились для 6 образцов каждого из анализируемых препаратов.

Количественное определение концентрации действующих веществ исследуемых препаратов на ступенях импактора проводилось с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. За основу были взяты методики количественного анализа флутиказона пропионата и салметерола ксинафоата, описанные в Европейской фармакопее 6-го изд. [10].

Использовали стандартные образцы и реактивы соответствующей градации чистоты, отвечающие требованиям Европейской фармакопеи.

Обработку импакционных данных проводили с помощью программного обеспечения Copley Citdas version 2.00 (Copley Scientific Limited, Англия). Результаты обрабатывали статистически с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2002. Для статистической оценки было выбрано логарифмическое преобразование в качестве общепринятого и утвержденного метода [12], основанного на расчете доверительного интервала разницы двух средних. В руководстве ЕМА [4] в качестве достаточного критерия для подтверждения эквивалентности ингаляционных препаратов рекомендуется для каждой единичной ступени импактора определение доверительного интервала разницы средних, который должен составлять  $\pm 15\%$  (0,85–1,18), доверительная вероятность 90%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты изучения аэродинамического распределения частиц испытуемых препаратов, а также основные показатели, характеризующие распределение, приведены в табл. 2–4.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из табл. 1, частицы размером более 5 мкм в основном осаждаются в ротоглотке. При моделировании вдоха с помощью импактора нового поколения такие частицы задерживаются на индукционном порте, а также на 1-й и 2-й ступенях импактора, на которых оседают частицы, имеющие средний минимальный аэродинамический диаметр более 5 мкм (табл. 5). Таким образом, считается, что на верхних ступенях импактора осаждаются в основном нереспираторная фракция частиц, ответственная в большей мере за безопасность и побочные эффекты препарата, чем за его эффективность. На 3–5-й ступенях импактора нового поколения задерживаются частицы размером от 1,36 до 6,4 мкм. Эта фракция частиц относится к респираторной. Считается, что именно она отвечает за эффективное действие препарата при попадании в легкие. На нижних 6–7-й ступенях и собирательном фильтре накапливаются частицы размером менее 1,36 мкм. Такой размер соответствует частицам, которые оседают в альвеолах либо выдыхаются пациентом.

**Таблица 2.** Аэродинамическое распределение частиц флутиказона пропионата по отдельным ступеням импактора

Ступень импактора	Оригинальный ДАИ, мкг/доза	Воспроизведенный ДАИ, мкг/доза	D, мкг	Отношение	Нижний предел ДИ	Верхний предел ДИ	Эквивалентность
Индукционный порт	106,50	138,46	31,96	1,30	1,27	1,33	Нет
1	7,96	3,9	4,06	0,50	0,42	0,59	Нет
2	10,00	1,91	8,09	0,19	0,17	0,23	Нет
3	28,03	7,08	20,95	0,25	0,22	0,29	Нет
4	51,53	31,20	20,33	0,61	0,57	0,64	Нет
5	27,81	32,28	4,47	1,16	1,13	1,20	Да
6	5,91	11,00	5,09	1,86	1,81	1,92	Нет
7	1,13	2,74	1,61	2,42	2,35	2,49	Нет
Фильтр	0,36	0,92	0,56	2,60	2,41	2,79	Нет

Примечание. ДИ — доверительный интервал, ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор..

**Таблица 3.** Аэродинамическое распределение частиц салметерола ксинафоата по отдельным ступеням импактора

Ступень импактора	Оригинальный ДАИ, мкг/доза	Воспроизведенный ДАИ, мкг/доза	D, мкг	Отношение	Нижний предел ДИ	Верхний предел ДИ	Эквивалентность
Индукционный порт	9,97	12,32	2,35	1,24	1,21	1,26	Нет
1	0,81	0,34	0,47	0,43	0,36	0,51	Нет
2	1,03	0,15	0,88	0,15	0,13	0,18	Нет
3	2,85	0,53	2,32	0,19	0,17	0,21	Нет
4	4,98	2,46	2,52	0,49	0,46	0,53	Нет
5	2,35	3,01	0,66	1,28	1,21	1,35	Нет
6	0,45	1,22	0,77	2,69	2,60	2,78	Нет
7	0,09	0,35	0,26	3,77	3,65	3,89	Нет
Фильтр	0,03	0,12	0,09	3,74	3,51	3,99	Нет

Примечание. ДИ — доверительный интервал, ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор.

**Таблица 4.** Показатели, характеризующие распределение частиц действующих веществ в изучаемых дозированных аэрозолях (ДАИ)

Показатели	Салметерол		Флутиказон	
	Оригинальный ДАИ	Воспроизведенный ДАИ	Оригинальный ДАИ	Воспроизведенный ДАИ
Массмедианный аэродинамический диаметр частиц, мкм	3,5 ± 0,06	2,1 ± 0,07	3,4 ± 0,06	2,2 ± 0,07
Геометрическое стандартное отклонение от массмедианного диаметра	1,9 ± 0,02	1,7 ± 0,03	1,9 ± 0,03	1,7 ± 0,01
ФМЧ, %	42,06 ± 0,71	35,53 ± 0,64	42,94 ± 0,59	35,441 ± 0,71
Выпущенная доза (мкг)	23,46 ± 0,57	20,06 ± 0,64	250,05 ± 4,23	225,415 ± 5,23

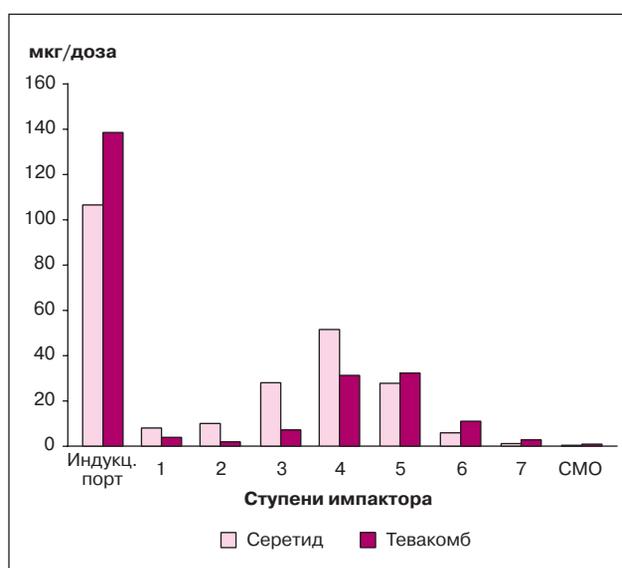
Примечание. M ± SD, ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор, ФМЧ — фракции мелкодисперсных частиц.

**Таблица 5.** Средний минимальный диаметр частиц, осаждающихся на каждой ступени импактора нового поколения Next (при 30 мл/мин) [10]

Ступень	1	2	3	4	5	6	7
Средний минимальный диаметр частиц, мкм	11,70	6,40	3,99	2,30	1,36	0,83	0,54

При анализе испытуемых препаратов было показано, что большая часть действующих веществ теряется в индукционном порте импактора. Причем при анализе распределения частиц флутиказона пропионата после ингаляции оригинального ДАИ эта фракция оказалась практически на 30% меньше, чем после ингаляции дженерика. В то же время количество частиц, осевших на ступенях импактора 1, 2, 3 и 4, после ингаляции оригинального ДАИ было значительно больше, чем после ингаляции воспроизведенного препарата (на 50, 19, 25 и 40%, соответственно). На 5–7-й ступенях ситуация меняется на противоположную, а значения масс частиц, осевших на каждой из ступеней, после ингаляции дженерика больше, чем после применения оригинального препарата.

Таким образом, сравнение данных по всем ступеням импактора показывает существенные отличия между испытуемыми препаратами (см. табл. 2 и 3, рис. 2). И если неэквивалентность на 1, 2, 6 и 7-й ступенях может быть обусловлена малыми абсолютными значениями, то различия на 3, 4 и 5-й ступенях импактора, которые считаются самыми значимыми и задерживают респираторную фракцию частиц, подтверждают неэквивалентность препаратов.

**Рис. 2.** Профиль распределения частиц флутиказона пропионата на ступенях импактора нового поколения для испытуемых препаратов

Примечание. СМО — сборник с микроотверстиями.

Результаты статистической обработки, проведенной согласно рекомендациям ЕМА [4], также свидетельствуют о неэквивалентности аэродинамического распределения частиц исследуемых комбинированных аэрозолей. Лишь на одной стадии (5-я ступень, распределение флутиказона пропионата) доверительный интервал оказался в допустимом диапазоне 0,85–1,18, в остальных случаях найденные доверительные интервалы находились за его пределами (см. табл. 2, 3).

Как и ожидалось, различия между оригинальным и воспроизведенным препаратом подтвердились при определении таких параметров, как массмедианный аэродинамический диаметр частиц, характеризующий средний геометрический диаметр частиц аэрозоля, и геометрическое стандартное отклонение от массмедианного аэродинамического диаметра (см. табл. 4). Средний массмедианный аэродинамический диаметр при распределении действующих веществ воспроизведенного ДАИ составил 2,2/2,1 мкм (флутиказона пропионат/салметерол), а геометрическое стандартное отклонение от массмедианного аэродинамического диаметра — 1,7. Это значит, что 50% частиц имеют размер в диапазоне от 0 до 2,2/2,1 мкм (максимально), а 84,13% частиц — от 0 до 3,9/3,8 мкм (максимально). Средний массмедианный аэродинамический диаметр при распределении действующих веществ оригинального ДАИ составил 3,4/3,5 мкм (флутиказона пропионат/салметерол), а геометрическое стандартное отклонение от массмедианного аэродинамического диаметра — 1,9. Это означает, что 50% частиц имеют размер в диапазоне от 0 до 3,4/3,5 мкм (максимально), а 84,13% — от 0 до 5,3/5,4 мкм (максимально).

Одной из причин различий в аэродинамическом распределении частиц аэрозоля может быть состав изученных препаратов. В препарате Тевакомб, в отличие от Серетиды, содержатся вспомогательные вещества лецитин, являющийся поверхностно-активным агентом, и этиловый спирт, используемый как соразстворитель. Известно, что оба эти вещества, особенно этанол, способны существенно влиять на эффективность высвобождения аэрозоля. Так, например, этанол применяется для улучшения растворимости поверхностно-активных веществ и получения более стабильных суспензий во многих ингаляционных формах. Н. Smyth и соавт. [13] изучали влияние концентрации этилового спирта на содержание действующего вещества в выпущенной дозе. Оказалось, что процентное содержание этанола менее 10% приводило к снижению дозирующей способности ингалятора, в то время как содержание спирта более 20% способствовало увеличению размера капель аэрозоля.

Аэродинамическое распределение частиц является одним из наиболее важных критериев, которые рекомендуются определять при изучении качества аэрозольных лекарственных средств, а также при проведении исследований на эквивалентность фармацевтических аэрозолей. Тест на аэродинамическое распределение частиц признается достаточно информативной моделью вдоха дозы аэрозольного препарата пациентом. Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали неэквивалентность *in vitro* изученных препаратов по данному показателю, что может обуславливать различия в их фармакологических эффектах.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
2. EMEA, The rules governing medicinal products in the European Union. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. 1998; 3C: 231–244.
3. WorldHealth Organization, 1996, WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-fourth report. *WHO Technical Report Series No. 863*, Geneva. 1996. P. 114–154.
4. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for treatment of asthma in children and adolescents. January 22, 2009. Available at: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/415100enfin.pdf>
5. Health Canada: Guidance to establish equivalent or relative potency of safety and efficacy of a second entry short-acting beta2-agonist metered dose inhaler (April 1999). Available at: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applicdemande/guide-ld/inhal-aerosol/mdi\\_bad-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applicdemande/guide-ld/inhal-aerosol/mdi_bad-eng.php) (Accessed August 3, 2011).
6. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. *Respir. Med.* 1997; 91: 22–28.
7. Johnson M. The pharmacology of salmeterol. *Life Sciences*. 1993; 52: 2131–2143.
8. Elkout H. A retrospective observational study comparing rescue medication use in children on combined versus separate long-acting beta-agonists and corticosteroids. *Arch. Dis. Child.* 2010; 95 (10): 817–821.
9. Marple V., Roberts D., Romay F. Design of the next generation pharmaceutical impactor. *Drug Delivery to the Lungs*. 2000, 11, 127–130.
10. European Pharmacopoeia 5.0: Chapter 2.9.18. Preparations for inhalation: Aerodynamic assessment of fine particles.
11. United States Pharmacopoeia: General Chapter < 601 > Aerosols, nasal sprays, metered dose inhalers and dry powder inhalers. *USP*. 34: 218.
12. Weda M., Geuns E., Vermeer R., Buiten N. et al. Equivalence testing and equivalence limits of metered dose inhalers and dry powder inhalers measured by *in vitro* impaction. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000; 49: 295–302.
13. Smyth H., Beck V., Williams D., Hickey A. The Influence of formulation and spacer device on the *in vitro* performance of solution chlorofluorocarbon-free propellant-driven metered dose inhalers. *AAPS PharmSciTech.* 2004; 5 (1): 235–241.

А.В. Закрепина<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Институт коррекционной педагогики РАО, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии, Москва, Российская Федерация

## Изучение особенностей психической деятельности детей с тяжелой черепно-мозговой травмой как начальный этап реабилитации средствами образования

### Контактная информация:

Закрепина Алла Васильевна, кандидат педагогических наук, заведующая лабораторией кооррекционно-развивающего обучения и воспитания детей с нарушением интеллекта Института коррекционной педагогики РАО

Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 8 корп. 1, тел.: (499) 245-06-05

Статья поступила: 09.04.2012 г., принята к печати: 20.08.2012 г.

В статье представлены результаты исследования, направленного на разработку начального этапа работы педагога-дефектолога с детьми, перенесшими тяжелую черепно-мозговую травму. Впервые в качестве объекта интегрального исследования психической деятельности выступают дети с механическим повреждением черепа и/или внутричерепных образований (головного мозга, мозговых оболочек, сосудов, черепных нервов). Определены значимые показатели для педагогической оценки функционирования их психической деятельности. Показана необходимость дифференцирования средств восстановительного обучения на основе учета индивидуально-типологических особенностей их психической деятельности в условиях стационарной реабилитации.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма (ЧМТ), изучение психической деятельности, типологические особенности детей с ЧМТ, восстановительное обучение при ЧМТ.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 75–79)

По данным Всемирной организации здравоохранения, отмечается ежегодный прирост показателей (2%), свидетельствующих об увеличении общего количества людей с последствиями черепно-мозговых травм (ЧМТ); от 30 до 51% связано с детской инвалидизацией [1, 2]. По данным разных источников, известно, что повышенный уровень детского травматизма связан как со стремительной урбанизацией населения и увеличением темпа использования достижений автомобильной промышленности, так и с условиями организации жизнедеятельности детей в семьях, вовлечением их в поток социальных и бытовых событий, организуемых взрослыми.

Клинические исследования показывают, что повреждения мозга, обусловленные тяжелой ЧМТ (ТЧМТ), в большом количестве случаев глубоко инвалидизируют людей. Как показывает анализ последствий при тяжелых ЧМТ, социально-трагичным для любой категории лиц, пострадавших от травмы, является потеря общественно-го и личного опыта, а конкретно, социальных навыков, которые обеспечивали социальную жизнь, позволяли накапливать знания и житейский опыт. Именно поэтому одна из важнейших задач реабилитации пациентов с тяжелой ЧМТ заключается не только в сохранении или возвращении соматического и неврологического здоровья, что во многом является сущностью клинических

A.V. Zakrepina<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> FSCI RAE Correctional Pedagogy Institute, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Emergency Pediatric Surgery and Traumatology Research Institute, Moscow, Russian Federation

## Study of psychic activity peculiarities of children with severe craniocerebral injury as the initial stage of rehabilitation using means of education

The article shows the results of the study intended for the development of the initial stage of work of a pediatrician-defectologist with children having suffered a severe craniocerebral injury. For the first time children with mechanical cranial injury and/or injuries of intracranial masses (brain, meninx, vessels, cerebral nerves) act as the object of an integral psychic activity study. Significant indicators for the pedagogic evaluation of their psychic activity functioning are defined. The necessity of differentiation of the rehabilitation training means with regard for individual typological peculiarities of their psychic activity in the conditions of a stationary rehabilitation is shown.

**Key words:** craniocerebral injury (CCI), psychic activity study, typological peculiarities of children with CCI, rehabilitation training in the conditions of CCI.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 75–79)

мероприятий, но и в восстановлении психофизического здоровья средствами образования для обеспечения социальной активности и плодотворной деятельности.

В литературных источниках обоснована системная организация психофизических возможностей организма при поражениях мозга [3–5], определены особенности механизмов нарушенных функций при ЧМТ у взрослых и детей [5–9]. В многочисленных трудах отечественных ученых-психологов экспериментально доказано влияние обучающих техник, направленных на формирование путей компенсации разного рода нарушений вследствие травмы мозга [5, 6, 10, 11].

В опыте междисциплинарного подхода указывается на необходимость согласованности в действиях команды специалистов [12–17], что учитывается и в отечественной системе помощи пациентам с тяжелой ЧМТ (опыт лечения и сопровождения пациентов с ТЧМТ в НИИ неотложной детской хирургии и травматологии).

При разносторонности научных исследований и экспериментальных данных, посвященных изучению особенностей и механизмов нарушений при ЧМТ, в тяжелых случаях остается проблематичной область реабилитации детей средствами образования. Это касается оценки состояния психической деятельности ребенка с тяжелой ЧМТ в ранние периоды реабилитации, дифференциации методов и приемов для активизации социального и познавательного развития на начальных этапах оказания комплекса реабилитационной помощи.

Все вышесказанное определяет актуальность данного исследования, подчеркивает его научно-практическую значимость.

**Организация исследования.** Экспериментальная работа проводилась с 2006 по 2011 г. на базе Научно-исследовательского института травматологии и детской хирургии (нейрохирургическое отделение и отделение восстановительного лечения и реабилитации).

Констатирующий эксперимент был направлен на изучение особенностей психической деятельности детей с тяжелой черепно-мозговой травмой, выявление наиболее значимых показателей и ярко выраженных корреляций в активности структурных элементов их психической деятельности, что позволило дифференцировать первичный статус функционирования их психики. В итоге было определено 8 показателей, выделенных на основе анализа *данных в норме о нервно-психическом развитии детей* (а именно, чувствительная и двигательная сфера и др.), *клинических данных в оценке тяжести нарушений сознания по шкале ком Глазго* (оцениваемого у пациентов по факту его проявления: с возможностью открытия глаз, двигательных и речевых собственных реакций, а также понимания простой инструкции), данных психолого-педагогического изучения отклоняющегося от нормы развития (в социальной, физической и познавательной сфере): это общие движения, мелкая моторика, открытие глаз, коммуникация и речь, способы усвоения общественного опыта и др.); определена значимость каждого из них в структуре психической деятельности, охарактеризовано две выборки пациентов ( $n = 18$ ,  $n = 12$ ) (см. результаты исследования).

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группу для изучения составили 30 детей, которые перенесли тяжелые сочетанные черепно-мозговые травмы, за 1 год, 6 мес и 3 мес до начала занятий; получали лечение в НИИ неотложной детской хирургии и травматологии (НИИ НДХ и Т) более 3 мес. Малое количество детей для исследования обосновано целенаправленным отбором наиболее тяжелых случаев, которые из прак-

тики катamnестических сведений о сочетанных тяжелых ЧМТ в большинстве своем приводят к глубокой инвалидизации. Возраст детей — от 5 до 15 лет. Средний возраст составил  $9,21 \pm 3,94$  года. У всех обследованных детей была сочетанная травма, полученная в результате дорожно-транспортного происшествия. Открытая черепно-мозговая травма была у 18 детей (60%). У 24 из 30 детей были явления шока в остром периоде травмы с явлениями артериальной гипотензии. Признаки гипоксии отмечались у 18 детей (60%). В исследовании использованы клинические, психолого-педагогические и статистические методы изучения. С помощью *клинических методов* проведены оценка механизма травмы, анализ влияния на исход вторичных повреждающих факторов, прежде всего шока, гипотонии, анемии, выраженной гипоксии вследствие травмы грудной клетки и др. Стандартизированный протокол исследований включал в себя анамнестические сведения, оценку в динамике клинических показателей, рентгенографические исследования и компьютерно-томографические данные.

**Психолого-педагогические методы исследования** включали изучение медицинских карт стационарного больного, психолого-педагогическое обследование ребенка, динамическое наблюдение за его поведением в процессе организации восстановительных (обучающих) занятий. Результаты позволили получить сведения о состоянии психической деятельности детей, которые учитывались при разработке индивидуальных обучающих программ восстановления.

Первичное психолого-педагогическое обследование детей проводилось по назначению лечащего врача с момента начала их лечения в условиях нейрохирургического отделения с использованием средств интенсивной терапии (после реанимационного отделения) через 3 мес у 16 детей, 5–13 мес у 14 детей с ТЧМТ, поступивших на лечение в НИИ НДХ и Т из регионов РФ. Повторное психолого-педагогическое обследование проводилось после серии диагностических занятий (10–12), направленных на выявление потенциальных возможностей детей к восстановительному обучению и оценку статуса психической деятельности в динамике восстановления. Методики обследования включали задания на выявление уровня социального и сенсорного развития, произвольной/произвольной активности двигательной сферы, наличие навыков самообслуживания.

**Статистические методы исследования.** Для обработки результатов исследования применялся комплекс математико-статистических процедур. Процедура факторного анализа использовалась для изучения латентной структуры психической деятельности детей с тяжелой ЧМТ, т.е. для определения содержательно-структурных компонентов явления с последующим вращением матрицы по типу Varimax normalized. Процедура корреляционного анализа по Спирмену была направлена на обнаружение связей между показателями, определяющими активную структуру психической деятельности. Кластерный анализ позволил выделить индивидуально-типологические варианты групп детей с тяжелой ЧМТ с учетом уровня активности их психической деятельности. Сравнительный анализ был использован для обработки данных по двум зависимым выборкам на основе замеров первичного и вторичного обследований.

**Психолого-педагогические данные о детях.** Анализ записей из медицинских карт позволил получить информацию о времени наступления травмы, ее тяжести, даты поступления ребенка и продолжительности периода лечения в НИИ неотложной детской хирургии и травматоло-

гии, назначенном комплексе используемых лечебно-восстановительных мероприятий, последствиях травмы и др.

У всех детей отмечались нарушения в социально-бытовой сфере: отсутствие или затрудненность коммуникативных средств общения, навыков самообслуживания и опрятности, понимания и выполнения инструкции взрослого, зрительно-моторной координации и активных движений. Сведения о проведении с детьми специальных педагогических занятий на этапе ранней реабилитации (в ближайшие сроки после травмы) отсутствовали.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Клинические данные.** У 24 из 30 детей были явления шока в остром периоде травмы с эпизодами артериальной гипотензии. Признаки гипоксии отмечались у 18 детей (60%). Уровень комы по шкале комы Глазго варьировал от 4 до 6 баллов, что соответствовало глубокой и умеренной коме (средний балл составил  $4,8 \pm 0,7$ ). Длительность комы у всех детей была в пределах от 9 сут до 3 нед с последующим выходом в транзитное вегетативное состояние длительностью от 1 до 5 мес (у 18 детей). Исходы через 6 мес после травмы у 19 детей оценивались как «глубокая инвалидизация», 3 ребенка оставались в вегетативном состоянии. Важным фактором развития тяжелых последствий ЧМТ явилось не только тяжелое первичное повреждение мозга, но и воздействие вторичных повреждающих факторов, таких как гипоксия, гипотония, септические осложнения, нейроциркуляторные нарушения в виде развития посттравматической гидроцефалии, менингитов и вентрикулитов (у 18 больных).

**Данные первичного педагогического обследования.** Для фиксации результатов первичного психолого-

педагогического обследования детей использовалась 4-балльная оценка (0, 1, 2, 3) основных показателей активности психической деятельности. Корреляционный анализ позволил выявить очевидные взаимосвязи между показателями (табл. 1).

Очевидно, что уровень активности психической деятельности обеспечивают группирующие структуры.

Факторный анализ позволил представить структуру психической деятельности детей с тяжелой ЧМТ в зависимости от влияния значимых факторов в момент первичного обследования (общие движения, открытие глаз, ориентировочные реакции и т.д.; табл. 2).

В первый фактор (Factor 1) с большей долей объяснимой дисперсии включены преимущественно показатели сенсомоторного и коммуникативного уровня. Первый фактор свидетельствует об элементарном потенциале сознательной деятельности детей с тяжелой ЧМТ, а также начальном этапе восстановления их чувственной сферы, когда происходит переход к осязаемым реакциям и восприятию предметов окружающего мира. Второй фактор (Factor 2), неярко выраженный, включал собственные (активные) действия: например, при приеме пищи — питание с ложки, питье из чашки. На наш взгляд, воздействие первого фактора в большей степени обеспечено минимальной сохранностью физиологических функций (физиологическим коридором), второй фактор проявлялся на основе оставшегося преморбидного опыта.

**Результаты описательной статистики** позволили отметить максимально и минимально выраженные показатели активности психической деятельности. По пяти показателям (общие движения, мелкая моторика рук,

**Таблица 1.** Корреляционные взаимосвязи между показателями в общей выборке (первичное обследование,  $n = 30$ )

Показатели	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Общие движения	1,000	0,261	0,334	<b>0,492</b>	<b>0,504</b>	<b>0,523</b>	<b>0,566</b>	<b>0,618</b>
2. Мелкая моторика рук		1,000	0,198	0,204	0,370	0,046	0,257	0,253
3. Открытие глаз			1,000	<b>0,579</b>	0,329	0,259	0,450	0,222
4. Ориентировочные реакции				1,000	<b>0,630</b>	<b>0,534</b>	<b>0,466</b>	0,369
5. Действия с предметами					1,000	0,654	<b>0,486</b>	<b>0,669</b>
6. Речь, коммуникации						1,000	<b>0,668</b>	<b>0,578</b>
7. Способы усвоения общественного опыта							1,000	<b>0,498</b>
8. Навыки самообслуживания								1,000

Примечание. Жирным шрифтом выделены наиболее значимые корреляции.

**Таблица 2.** Факторное отображение структурных компонентов психической деятельности, первичное обследование

Показатели	Factor 1	Factor 2
Общие движения	<b>0,535</b>	<b>0,751</b>
Мелкая моторика рук	-0,182	<b>0,824</b>
Открытие глаз	<b>0,778</b>	-0,097
Ориентировочные реакции	<b>0,898</b>	0,099
Действия с предметами	<b>0,725</b>	0,441
Речь, коммуникация	<b>0,780</b>	0,374
Способы усвоения общественного опыта	<b>0,637</b>	0,471
Навыки самообслуживания	0,392	<b>0,675</b>
Собственное значение фактора	3,425	2,274
Доля объяснимой дисперсии, %	42,8	28,4

Примечание. Жирным шрифтом выделены значимые факторные нагрузки.

открытие глаз, ориентировочные реакции, действия с предметами) была получена максимальная выраженность, и лишь по трем показателям (речь, способы усвоения общественного опыта, навыки самообслуживания) — минимальная (табл. 3).

По результатам кластерного анализа были выделены 2 группы детей (табл. 4):

- первый тип — группа детей с отсутствием минимальных признаков активной психической деятельности ( $n = 18$ );
- второй тип — группа детей с минимальными проявлениями психической деятельности, наличием минимальных произвольных действий ( $n = 12$ ).

Различия между выделенными типами групп детей были определены относительно характера проявления познавательно-ориентировочной деятельности, наблюдавшиеся, прежде всего, в моторной функции — произвольной или произвольной, на основе оценки реакций ребенка на разные стимулы: слуховые, зрительные, тактильные; способах выполнения элементарной инструкции (самостоятельно или при помощи взрослого). Критерием разделения групп детей на типы служила суммарная оценка активности их психической деятельности, качественно характеризуемая как *пассивная* (у группы детей первого типа) и *активно-пассивная* (у группы детей второго типа). В качестве основных дифференцирующих признаков выступили следующие показатели: общие движения, ориентировочные реакции, действия с предметами, речь, способы усвоения социального опыта и навыки самообслуживания, при этом такие переменные, как «мелкая моторика рук» и «открытие глаз», приблизительно одинаково проявлялись у данных типов.

На основании анализа эмпирических данных кратко представим характеристики выделенных типов.

**Первый тип** ( $n = 18$ ) условно был квантифицирован как *пессимистический*, имевший в прогностическом плане меньший внутренний ресурс для дальнейшего развития и реабилитационных (обучающих) процедур. Суммарная оценка активности психической деятельности детей этого типа качественно характеризовалась как пассивная и количественно составила не более 8 баллов. *Актуальный уровень* психического функционирования соотносился с его минимальным значением, для которого было характерно наличие вегетативных ответных функций на разнообразные методы воздействия, а определен он был как *зона активных социальных воздействий со стороны взрослого и безусловно-рефлекторных ответных реакций ребенка*. Для группы детей первого типа было характерно отсутствие отчетливых коммуникативных реакций на невербальные и вербальные раздражители, произвольных и произвольных движений, навыков самообслуживания. У всех детей в первые месяцы после травмы прием пищи осуществлялся через зонд, у 8 из них дыхание проводилось через трахеостому.

Приведем пример из наблюдения за ребенком в ходе первичного обследования.

Большой И., 10 лет. Вегетативное состояние более 6 мес. При обращении к нему по имени не наблюдаются изменения в поведении. При резком звуке — закрывает глаза. При касании рукой педагогом его лица и ушей отмечаются реакции открывания/закрывания глаз, при касании лица предметом — гримасы недовольного лица, напряжение в мышцах губ и щек, зажмуривание глаз.

**Второй тип** ( $n = 12$ ) условно был квантифицирован как *более оптимистичный для реабилитации и социальной реинтеграции*, и, соответственно, для коррекционного обучения. Суммарная оценка активности психической деятельности группы детей второго типа качественно

Таблица 3. Описательная статистика в общей группе (первичное обследование,  $n = 30$ )

Показатели	Среднее значение (M)	Стандартное отклонение (SD)	Асимметрия (A)	Экцесс (Ex)
1. Общие движения	1,80	± 0,61	0,12	-0,30
2. Мелкая моторика рук	1,70	± 0,47	-0,92	-1,24
3. Открытие глаз	1,50	± 0,63	-0,00	-0,13
4. Ориентировочные реакции	0,83	± 0,53	-0,19	0,46
5. Действия с предметами	0,67	± 0,61	0,29	-0,55
6. Речь, коммуникации	0,43	± 0,68	1,32	0,56
7. Способы усвоения общественного опыта	0,13	± 0,35	2,27	3,39
8. Навыки самообслуживания	0,47	± 0,63	1,02	0,11
9. Итоговый показатель	7,53	± 3,28	1,02	0,96

Таблица 4. Применение F-критерия Фишера для выделения кластерных групп

Показатели	Межгрупповая сумма квадратов	Внутригрупповая сумма квадратов	F-критерий	p, уровень значимости
1. Общие движения	4,050	6,750	16,800	0,000
2. Мелкая моторика рук	0,356	5,944	1,675	0,206
3. Открытие глаз	1,250	10,250	3,415	0,075
4. Ориентировочные реакции	2,222	5,944	10,467	0,003
5. Действия с предметами	5,000	5,667	24,706	0,000
6. Речь, коммуникации	6,422	6,944	25,894	0,000
7. Способы усвоения общественного опыта	0,800	2,667	8,400	0,007
8. Навыки самообслуживания	7,606	3,861	55,154	0,000

характеризовалась как *активно-пассивная* и количественно составила более 8 баллов. *Актуальный уровень* психического функционирования этих детей проявлялся в виде элементарных произвольных ответных реакций и определялся преимущественно в зоне активных социальных воздействий со стороны взрослого.

Больная В., 9 лет. Вегетативное состояние около 3 мес. При обращении по имени — широко раскрывает глаза, взгляд не фиксирует, не следит за взрослым. При зрительном и звуковом предъявлении предмета — не фиксирует взор, не поворачивает голову на звук. Вместе с тем отмечаются произвольные многократные повороты головы из стороны в сторону после воздействия раздражителей. При касании рукой лица девочки наблюдается прекращение самопроизвольного моргания. При касании лица гладкой стороной предмета — пытается отвернуть голову от предмета.

Результаты констатирующей фазы диагностического изучения психической деятельности детей свидетельствовали об отличии показателей по их значимости в двух группах испытуемых, что послужило обоснованием к дифференцированию средств реабилитации на этапе диагностического обучения с целью осуществления контроля над темпом возобновления психической деятельности, выявления у детей потенциальных возможностей к восстановительному обучению. Так, для группы детей с более низкими средними показателями (первый тип) показаны средства активизации физического развития, а также ориентировочно-поисковых реакций, что потенциально воздействует на зону актуального уровня функционирования психической деятельности. Для группы детей с более высокими средними показателями (второй тип) показаны средства активизации физических, когнитивных и социально-эмоциональных способностей с опорой на сохраненные коммуникативные возможности детей.

С учетом данных констатирующего эксперимента о максимальной выраженности пяти показателей в активности психической деятельности детей из групп обоих типов с тяжелой ЧМТ (общие движения, мелкая моторика рук, открытие глаз, ориентировочные реакции, действия с предметами) были разработаны две диагностические программы обучения.

В одной программе (для детей первого типа) акцент сделан на активизацию чувствительных областей и ори-

ентировочных реакций. Коррекционно-педагогическая работа направлена на восстановление *навыка ориентировочно-поискового характера*, задающего тон поведенческим реакциям на присутствие взрослого, на предметы, их расположение в пространстве.

В другой программе (для детей второго типа) акценты сделаны на активизацию ориентировочно-поисковых действий и увеличение объема произвольной, а затем произвольной двигательной активности. Коррекционно-педагогическая работа направлена на активизацию *общих движений и отдельных действий*, восприятие и понимание инструкции взрослого.

После диагностического обучения *социальные достижения детей первого типа* проявлялись в способности реагировать (мимикой, изменением положения тела и др.) на присутствие взрослого и его воздействия. У детей *второго типа* социальные достижения характеризовались сенсомоторной активностью и координацией, появлением элементарных способов усвоения общественного опыта, возросшим эмоционально-положительным настроением на общение с близкими взрослыми, а также интересом к предметно-бытовому миру.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование средств образования на начальном этапе реабилитации детей с тяжелой черепно-мозговой травмой требует изучения особенностей функционирования их психической деятельности; выявление ее статуса, соотносимого с индивидуальнотипологическими вариантами различий в социальной, познавательной и физической сфере. Данные описательной статистики и сравнительного анализа служат доказательством необходимости выбора дифференцированных средств обучения для групп детей с учетом первичного статуса функционирования их психической деятельности. Выделение максимально выраженных показателей в оценке функционирования психической деятельности детей с травмой мозга, а также значимых корреляций в показателях ее активности может служить основой для разработки содержания диагностического обучения и конкретизации, целенаправленных коррекционно-педагогических задач в дальнейшем их сопровождении.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Немкова С.А. Реабилитация с использованием космических технологий у детей с последствиями черепно-мозговой травмы. М.: Медпрактика. 2003.
2. Немкова С.А. Эффективность в комплексной реабилитации детей и подростков с последствиями черепно-мозговой травмы при использовании динамической проприоцептивной коррекции. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2003. 48 с.
3. Анохин П.К. Системные механизмы высшей нервной деятельности. М.: Наука. 1979.
4. Бехтерева Н.П. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека. Л.: Медицина. 1974.
5. Лурья А.Р. Восстановление функции мозга после военной травмы. М.: Медгиз. 1948.
6. Запорожец А.В. Развитие произвольных движений. М.: Изд-во Академии педагогических наук. 1960.
7. Зейгарник Б.В. Психологический анализ постконтузионных нарушений слуха и речи. В кн.: Перельман Л.Б. Реактивная постконтузионная глухонмота. Ее распознавание и лечение. М.: Медгиз. 1943.
8. Перельман Л.Б. Реактивная постконтузионная глухонмота. Ее распознавание и лечение. М.: Медгиз. 1943.
9. Симерницкая Э.Г. Мозг человека и психические процессы в онтогенезе. М.: МГУ. 1985.

10. Геллерштейн С.Г. Восстановительная трудовая терапия в системе работы эвакогоспиталей. М.: Медгиз наркомздрава СССР. 1945.
11. Леонтьев А.Н., Запорожец А.В. Восстановление движений. М.: Советская наука. 1945.
12. Abreu B.C., Zhang L., Seale G., Primeau L., Jones J.S. Interdisciplinary meetings: investigating the collaboration between persons with brain injury and treatment teams. *Brain Inj.* 2002; 16 (8): 691–704.
13. Finset A., Krogstad J.M., Hansen H., Berstad J., Haarberg D., Kristansen G., Saether K., Wang M.D. Team development and memory training in traumatic brain injury rehabilitation: two birds with one stone. *Brain Inj.* 1995; 9 (5): 495–507.
14. Greenwood R., Heslin J., Powell J. Community-based rehabilitation after severe traumatic brain injury: A randomized controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, psychiatry.* 2002; 72 (2): 193–202.
15. Jorgensen H.S. Current status and organization in Denmark and abroad. *Ugeskr Laeger.* 1997; 159 (26): 4089–4092.
16. Semlyen J.K., Summers S.J., Barnes M.P. Traumatic brain injury: efficacy of multidisciplinary rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998; 79 (6): 678–683.
17. Turner-Stokes L., Disler P.B., Nair A., Wade D.T. Multi-disciplinary rehabilitation for acquired brain injury in adults of working age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 20 (3): CD004170.

С.А. Немкова<sup>1,2</sup>, О.И. Маслова<sup>1</sup>, Г.А. Каркашадзе<sup>1</sup>, Ю.Н. Курбатов<sup>2</sup>, И.В. Подкорытова<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## Использование полипептидного стимулятора в комплексном лечении когнитивных нарушений у детей с заболеваниями центральной нервной системы

### Контактная информация:

Немкова Светлана Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, старший научный сотрудник отделения когнитивной педиатрии НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (985) 921-64-18, e-mail: nemkova-sa@yandex.ru

Статья поступила: 22.03.2012 г., принята к печати: 20.08.2012 г.

В статье приведены результаты обзора исследований, посвященных применению полипептидного ноотропного и нейрометаболического стимулятора в комплексной коррекции когнитивных нарушений у детей с заболеваниями центральной нервной системы. Показано, что ведущим свойством данного препарата является когнитивно-модулирующий эффект в сочетании с ноотропным, нейротрофическим, нейропротекторным, репаративным, антиконвульсивным, а также антиоксидантным, метаболическим и антистрессорным действием, что определяет его высокие терапевтические свойства в комплексной коррекции когнитивных нарушений при различных заболеваниях центральной нервной системы у детей.

**Ключевые слова:** нейрометаболический и ноотропный стимуляторы, детский церебральный паралич, когнитивные нарушения, умственная отсталость.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 80–85)

Коррекция когнитивных нарушений у детей является одной из наиболее актуальных задач современной неврологии и педиатрии, поскольку в РФ проживает 165 974 детей-инвалидов по нарушениям когнитивных функций (включая умственную отсталость, речевые расстройства, другие психологические расстройства) — 32,8% общего количества детей-инвалидов [1]. Детская инвалидность в мире увеличивается ежегодно на 10%, при этом в ее структуре преобладают болезни нервной системы — 19,5%, психические расстройства — 14,3% и врожденные аномалии — 21% [1, 2].

Понятие «когнитивные функции» включает в себя восприятие, внимание, память, зрительно-моторную координацию, аналитико-синтетические процессы, интеллектуальное и речевое развитие [3–5]. Когнитивные нарушения — это собирательное обозначение различных нарушений высших церебральных функций вследствие расстройства процессов получения, переработки и анализа информации [3–5].

Когнитивные нарушения в детском возрасте могут быть обусловлены как перинатальной патологией, так и экзогенными влияниями при черепно-мозговой

S.A. Nemkova<sup>1,2</sup>, O.I. Maslova<sup>1</sup>, G.A. Karkashadze<sup>1</sup>, Y.N. Kurbatov<sup>2</sup>, I.V. Podkorytova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Childrens Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

## The polypeptide stimulator application in complex treatment of cognitive disorders in children with diseases of the central nervous system

The results of the review of studies on the polypeptide nootropic neurometabolic stimulator in a complex correction of cognitive impairment in children with diseases of the central nervous system are given in the article. It is shown that cognitive-modulating effect is the leading feature of the drug, and in a combination with nootropic, neurotrophic, neuroprotective, reparative and anticonvulsive effects, as well as antioxidant, anti-stress and metabolic actions, which determines its high therapeutic efficacy in a complex correction of cognitive impairment in various central nervous system diseases in children.

**Key words:** neurometabolic nootropic stimulator, infantile cerebral paralysis, cognitive impairment, mental retardation.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 80–85)

травме, нейроинфекции, психо- и соматогенных расстройств. В основе этиопатогенетических механизмов когнитивных нарушений лежит действие гипоксически-ишемических, травматических, токсических и инфекционно-аллергических факторов, приводящих как к непосредственному повреждению центральной нервной системы (ЦНС), так и сопутствующим нарушениям проницаемости гематоэнцефалического барьера, иммунологическим, нейрометаболическим и нейротрофическим расстройствам. Разнообразие когнитивных нарушений определяет необходимость разработки и внедрения в практику лекарственных средств, влияющих на различные звенья патогенеза формирования когнитивного дефицита у детей, и открывает новые перспективы их медико-социальной реабилитации [2, 4, 6].

В последние годы при лечении заболеваний нервной системы у детей активно применяют полипептиды коры головного мозга скота (Кортексин, Герофарм, Россия) [7–9].

Препарат принадлежит к фармакологической группе 9.7 — Ноотропы (нейрометаболические стимуляторы); представляет собой комплекс низкомолекулярных пептидов, выделенных из коры головного мозга крупного рогатого скота (телят) и свиней, не достигших 12-месячного возраста, с использованием метода уксуснокислой экстракции. По АТХ-системе (анатомо-терапевтическо-химической) классификации препарат относится к рубрике N06BX — Другие психостимуляторы и ноотропные препараты. Среди пептидных препаратов X-классов (цитогены, цитамин, цитомедины) изучаемый пептид относится к цитомединам, которые представляют собой высокоочищенную вытяжку ядерных белков. Это инновационный препарат: его субстанция и лекарственные формы защищены патентами Российской Федерации (РФ № 21047026, 22759246, 2195297) и других стран [9]. С целью получения фракции полипептидов с молекулярной массой, не превышающей 10 000 Да (10 кДа), полученный экстракт подвергается многоступенчатой очистке и многократной фильтрации, что обеспечивает инфекционную и антигенную безопасность (отсутствие инфекционных агентов, нуклеиновых кислот, амилоидов, проонкогенов и других нежелательных примесей) [7–9].

Кортексин содержит не только нейропептидные субстанции, но и аминокислоты, витамины и минеральные вещества, что объясняет его высокую нейрхимическую активность, при этом 20 аминокислот сбалансированы по стимулирующему и тормозящему действию. В его состав входят (в нмоль/мг): аспарагиновая кислота (446), глицин (298), серин (268), треонин (212), глутаминовая кислота (581), пролин (187), аланин (386), валин (240), изолейцин (356), тирозин (109), фенилаланин (162), гистидин (116), лизин (253), аргинин и другие аминокислоты (202). Баланс между возбуждающими (глутамат, глутамин, аспартат) и тормозящими аминокислотами (глицин, таурин, фрагменты ГАМК, серин) обеспечивает как оптимальные ноотропные, так и противосудорожные свойства изучаемого препарата. Аминокислотный состав представлен L-формами, то есть левовращающимися молекулярными структурами (в отличие от аминокислот, синтезированных химическим путем), что позволяет им легче встраиваться в метаболизм нейрона и обеспечивать высокую биодоступность препарата в сочета-

нии с минимумом побочных эффектов. Стабилизатором выступает свободная аминокислота глицин, роль которой в нормализации когнитивных функций доказана.

В состав также входит ряд макро- и микроэлементов (в мкг/10 мг): медь — 0,2129, железо — 2,26, кальций — 22,93, магний — 8,5, калий — 19,83, натрий — 643,2, сера — 152,65, фосфор — 91,95, цинк — 4,73, молибден — 0,0203, кобальт — 0,0044, марганец — 0,0061, селен — 0,0745, алюминий — 0,3104, литий — 0,0340. Микроэлементы участвуют в поддержании активности более 1000 внутриклеточных белков и ферментов, регулирующих процессы нейроклеточной динамики и апоптоза, обеспечивая механизмы нейропротекции.

В препарате представлен комплекс витаминов, а именно: водорастворимые тиамин (витамин В<sub>1</sub>), рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>), ниацин (витамин В<sub>3</sub>), витамин РР, никотиновая кислота, а также жирорастворимые — ретинол (витамин А), альфа-токоферол (витамин Е).

Ноотропный стимулятор выпускается в виде лиофилизата во флаконах по 10 мг. Содержимое флакона перед инъекцией растворяют в 1,0–2,0 мл 0,5% раствора новокаина, воды для инъекций или изотонического раствора хлорида натрия.

В 2009 г. была зарегистрирована новая форма препарата — «Кортексин для детей», лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, содержащий 5 мг водорастворимых полипептидных фракций с молекулярной массой не более 10 000 Да вместо 10 мг, присутствующих в стандартной форме, а также глицин (6 мг) как стабилизатор.

Детям с массой тела до 20 кг препарат назначают в дозе 0,5 мг/кг, а с массой тела более 20 кг — в дозе 10 мг. Продолжительность курса обычно составляет 10 дней.

В настоящее время данный ноотропный стимулятор нашел широкое применение в комплексном лечении энцефалопатий различной этиологии, сопровождающихся снижением когнитивных функций, что обусловлено непосредственным влиянием препарата на метаболизм нервных клеток, нормализацией мозгового и системного кровообращения, снижением проявлений судорожного синдрома [7–10].

Имеется положительный опыт применения препарата в остром периоде перинатальной церебральной патологии, при тяжелой черепно-мозговой травме, инфекционных менингоэнцефалитах [11]. Показано, что его использование в комплексной терапии критических состояний у детей сокращает длительность интенсивной терапии и сроки пребывания больных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, средний срок стационарного лечения и этап первичной неврологической реабилитации, что существенно улучшает прогноз восстановления когнитивных функций и неврологического статуса пациента в целом [12–14].

Накоплен значительный опыт применения полипептидного препарата в реабилитации детей первых лет жизни с последствиями перинатального поражения ЦНС, который свидетельствует о значительном улучшении двигательных и когнитивных функций, а также речевого и речевого развития [15, 16].

Так, например, изучена эффективность восстановительного лечения препаратом у 67 детей в возрасте

от 3 мес до 3 лет с нарушениями развития психоневрологических функций перинатального генеза и отмечено достоверно более интенсивное формирование функций зрительного, слухового восприятия, импрессивной речи и коммуникативных функций [8].

Клиническое и психологическое обследование 96 пациентов в возрасте 1–15 лет с церебральной патологией различного генеза (последствия черепно-мозговой травмы, нейроинфекции, перинатального поражения ЦНС) при использовании в комплексном лечении Кортексина показало хороший клинический эффект в виде улучшения самочувствия, повышения успеваемости в школе, улучшения интегративных функций мозга у 70,2% пациентов, удовлетворительный результат достигнут у 22,4% [7]. В контрольной группе удовлетворительные и «без изменений» результаты отмечались в 2 раза чаще. Оценивалась функция внимания по данным корректурной пробы Бурдона до и после лечения, также определялись такие параметры, как вработываемость и устойчивость. Отмечено достоверное улучшение функции внимания по данным корректурной пробы: увеличилось количество просмотренных знаков за отведенный отрезок времени (до лечения  $1222 \pm 82,3$ , после лечения  $1700,2 \pm 83,4$ , после лечения в контрольной группе без использования препарата  $1487,4 \pm 103,1$ ) и уменьшилось количество ошибок (до лечения  $15,6 \pm 1,93$ , после лечения  $5,68 \pm 0,85$ , в контрольной группе —  $8,1 \pm 1,7$ ). В ходе лечения и после его окончания регистрировались изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ): у больных основной группы показатели улучшились на 76% (в контрольной — на 50%), что выразилось в повышении регулярности и зональных различий  $\alpha$ -ритма, значительном уменьшении или исчезновении гиперсинхронных  $\Theta$ -высышек как в покое, так и при функциональных нагрузках [7]. Известно, что в патогенезе декомпенсации отдаленных последствий приобретенных энцефалопатий ведущая роль принадлежит гипоксическим процессам, которые служат причиной структурных нарушений мембраны клеток мозга и изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера, в результате чего креатинфосфокиназа (КФК-ВВ) проникает в сыворотку крови мозговой фракции. Под влиянием лечения полипептидным стимулятором у 62,2% обследованных было выявлено отчетливое снижение содержания КФК-ВВ, степень накопления которой служит показателем патологического состояния ЦНС, что было достоверно ниже, чем при традиционном лечении. Это позволило сделать предположение о нейропротекторном действии изучаемого препарата, который способствует метаболической поддержке пострадавшего нейрона и восстановлению нарушенных функций головного мозга [7].

При обследовании 135 детей (в возрасте от 1 мес до 5 лет) с последствиями перинатального поражения ЦНС отмечена выраженная положительная нейрофизиологическая динамика на фоне использования полипептидного стимулятора, при этом в результате 5-летнего лечения с его применением полная компенсация двигательных и когнитивных нарушений наблюдалась у 74%, а без него — у 9,6% пациентов [15].

Проведено сравнительное изучение влияния полипептидного стимулятора Кортексина в сочетании с кинезитерапией на нарушенные двигательные и когнитивные функции у 118 пациентов с ДЦП в возрасте от 1 года

до 18 лет. У 73 больных основной группы применялась реабилитация методом кинезитерапии в комплексе с лечением полипептидным стимулятором, у 45 больных группы сравнения — только кинезитерапия. Отмечено существенное положительное влияние препарата к концу двухмесячного курса лечения: улучшились не только двигательные возможности, но и показатели когнитивной деятельности (слухоречевая память, внимание, предметная деятельность) [17].

В ходе наблюдения 25 детей с ДЦП в возрасте 6–15 лет выявили, что на фоне лечения указанным полипептидным стимулятором (5 курсов по 10 инъекций с интервалами по 3 мес) значительно увеличился объем двигательной активности, набор моторных навыков, улучшилась зрительно-моторная координация, нормализовался цикл «сон-бодрствование», улучшился эмоциональный фон, уменьшились нарушения со стороны артикуляционного аппарата. Выявлен кумулятивный эффект препарата: при повторных курсах терапии его положительное влияние сохранялось на протяжении от 6 до 18 мес [9].

При обследовании 22 больных ДЦП в возрасте 11–18 лет в процессе комплексной реабилитации с курсовым применением полипептидного стимулятора в течение 20 дней (курсовая доза 200 мг) отмечали значительное улучшение самочувствия, поведения, коммуникабельности и интегративных функций у 62,1% пациентов, умеренное улучшение в виде снижения выраженности субъективных проявлений — у 33,3% обследованных [18].

Изучив результаты применения полипептидного стимулятора у 33 пациентов в возрасте 14–18 лет с неврастенией (лечебный курс состоял из 10 инъекций по 10 мг ежедневно или через день), у 78,8% из них отмечали выраженное улучшение психического состояния: улучшение внимания и памяти, снижение утомляемости, у 62,1% уменьшились головные боли и показатели реактивной тревожности. При визуальной оценке ЭЭГ регистрировалось уменьшение низкочастотных колебаний, особенно в передних областях, и увеличение мощности  $\alpha$ -ритма в теменно-затылочных отведениях [19].

При исследовании динамики интеллектуально-мнестического состояния у 23 детей в возрасте 10–11 лет с депрессивным синдромом в ходе лечения трициклическими антидепрессантами, транквилизаторами и нейролептиками в сочетании с изучаемым препаратом выявлено снижение выраженности депрессивных проявлений у 93,4% пациентов (в группе сравнения — у 92,2%), а также статистически значимое улучшение когнитивных функций (в группе сравнения изменений не выявлено) [20].

Отмечена высокая эффективность полипептидного стимулятора и при лечении когнитивных нарушений у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [21, 22].

Анализ результатов лечения (курс 10 инъекций по 10 мг ежедневно или через день) 163 детей в возрасте 5–15 лет, страдающих СДВГ, показал клиническое улучшение показателей, снижение гиперактивности, а также повышение внимания у 72,3% (в контрольной группе [ $n = 45$ ], получавшей 30-дневную терапию пираретамом, — у 57,8%), наиболее выраженное у пациентов с резидуально-органическим и церебрастеническим вариантами заболевания. Отмечалась положительная

ЭЭГ-динамика в виде уменьшения низкочастотных колебаний, особенно в передних областях, увеличения количества  $\beta$ -волн в лобных областях, возрастания представленности  $\alpha$ -активности в затылочных областях [21].

При оценке эффективности изучаемого ноотропа методом когнитивных вызванных потенциалов при СДВГ у 30 детей в возрасте 5–16 лет наблюдалась положительная динамика в виде улучшения внимания и памяти у 93,3% пациентов [22].

Специфические расстройства развития речи являются одним из наиболее распространенных состояний детского возраста. Проведенные исследования показали высокую эффективность Кортексина и в коррекции речевых расстройств у детей [23, 24].

Изучая результаты его применения у 48 детей со специфическими расстройствами речи, исследователи отмечали положительный результат (в виде улучшения речевой активности, понимания обращенной речи, снижения количества грамматических ошибок, астенических проявлений, а также повышения внимания и усидчивости) у 62,5% пациентов, страдающих расстройством экспрессивной и импрессивно-рецептивной речи, но при этом значимого улучшения звукопроизношения не наблюдалось. В подгруппе с нарушением развития преимущественно экспрессивной речи положительная динамика отмечалась в 65,5% случаев (в виде повышенной активности использования словарного запаса, улучшения грамматического строя речи, увеличения количества слогов в повторяемых фразах). В подгруппе со специфическим расстройством артикуляции наблюдалось улучшение речевой активности у 66,7% детей. Кроме улучшения речевой функции отмечалась положительная динамика таких коморбидных состояний, как дефицит внимания, гиперактивность, тики, энурез. Данные ЭЭГ свидетельствовали об увеличении мощности  $\alpha$ -ритма в теменно-затылочных отведениях и снижении мощности колебаний  $\Theta$ -диапазона в проекции центрально-лобных отделов коры головного мозга [23].

Оценены также результаты лечения речевых расстройств при ДЦП в сочетании с рефлексотерапией. В амбулаторных условиях лечение получили 78 детей с ДЦП в возрасте от 2 до 7 лет. Все дети имели речевые нарушения различной степени выраженности: от тяжелого психоречевого дефекта до асинергии мышц речевого аппарата. Для лечения применили курсы микротоковой рефлексотерапии (МТРТ) по авторской методике в сочетании с курсом Кортексина. В 1-ю (основную) группу вошли 40 пациентов, получивших лечение МТРТ в сочетании с изучаемым препаратом; во 2-ю группу (контрольную) — 38 больных, получивших только МТРТ. Рефлексотерапия проводилась курсами по 15 процедур с перерывами 1 мес после 1-го курса и 2 мес после 2-го курса. Лечение ноотропом проводилось курсами: 10 инъекций по окончании 1-го и 3-го курсов МТРТ. Оценка состояния пациентов проводилась до начала терапии и по окончании 6-месячной лечебной программы. Анализ результатов комплексного лечения показал его высокую эффективность в восстановлении речевых функций у детей с ДЦП по отношению к пациентам группы сравнения [24].

При исследовании эффективности использования полипептидного стимулятора (курс 10 дней по 10 мг еже-

дневно) у 20 детей в возрасте 5–6 лет, страдающих специфическими расстройствами экспрессивной речи, отмечали более выраженную положительную динамику (статистически значимое улучшение различных видов памяти и внимания) по сравнению детьми (группа сравнения,  $n = 20$ ), получавшими сосудистую и витаминотерапию [25].

При использовании полипептидного стимулятора в комплексном лечении детей с гидроцефалией выявлена его эффективность как для коррекции интеллектуально-мнестических расстройств, так и в целях профилактики эпилепсии [26, 27].

Одной из актуальных проблем неврологии является эпилепсия, которая нередко протекает на фоне задержки психомоторного развития, нарушения когнитивных функций, когда наряду с базовой антиконвульсантной терапией присутствует необходимость назначения препарата, обладающего церебропротективным и нейротропным действием, а также не вызывающего повышения судорожной активности [28–33].

После курса лечения у всех детей с эпилепсией отмечена ремиссия; улучшились показатели памяти, внимания у 40–50% детей; отмечена положительная динамика психомоторного и речевого развития [28].

При изучении эффективности ноотропа у детей, страдающих генерализованной эпилепсией (обследован 21 ребенок в возрасте 10–11 лет, курсы препарата по 10 дней в возрастных дозировках), отмечали, что ни у одного пациента не произошло рецидива приступов, при этом память и психоречевое развитие улучшились у 70% пациентов [34].

В качестве средства ноотропной терапии у больных с эпилепсией Кортексин назначают пациентам со стойкой ремиссией, а также с сохраняющимися приступами, но в период после второго месяца с момента последней смены противосудорожной терапии когнитивные расстройства чаще всего имеют дозозависимый транзиторный или более продолжительный характер, однако могут развиваться и хронические побочные эффекты антиэпилептических препаратов со стабильным, и в некоторых случаях прогрессирующим нарушением когнитивных функций. Часто вызывает затруднение дифференцировка ятрогенных нарушений когнитивных функций от влияния самого заболевания и других факторов [35].

В лечении первичной головной боли напряжения при использовании полипептидного стимулятора у детей в возрасте 7–16 лет отмечено уменьшение ее частоты и интенсивности, а также улучшение когнитивных функций [36].

В результате проведенных исследований показано, что когнитивно-модулирующий эффект является ведущим свойством препарата Кортексин и обусловлен сочетанием ноотропного, нейротрофического, нейропротекторного эффектов, а также его антиоксидантного, метаболического и антистрессорного действия [2, 7, 9].

Представленные данные подтверждают высокую терапевтическую эффективность полипептидного стимулятора в комплексной коррекции когнитивных нарушений при различных заболеваниях центральной нервной системы у детей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Намазова-Баранова Л.С., Сухарева Л.М., Ильин А.Г., Рапопорт И.К. и др. Стратегия «Здоровье и развитие подростков России» (гармонизация Европейских и Российских подходов к теории и практике охраны и укрепления здоровья подростков). М., 2010. 108 с.
2. Немкова С.А., Намазова-Баранова Л.С., Маслова О.И., Заваденко, Н.Н., Холин А.А., Каркашадзе Г.А., Мамедьяров А.М., Нестеровский Ю.Е., Говорун С.В. Детский церебральный паралич: Диагностика и коррекция когнитивных нарушений. Учебно-методическое пособие. М.: *Союз педиатров России*. 2012. 45 с.
3. Wilson R., Kell F. The MIT Encyclopedia of the cognitive sciences (MITECS). MIT Press. 1999. 1096 p.
4. 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.
5. Current issues in applied memory research. *Psychology Press*. 2010. 280 p.
6. Завидова С.С., Намазова-Баранова Л.С., Тополянская С.В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: Проблемы и достижения. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 1: 6–14.
7. Платонова Т.Н. Использование Кортиксина в комплексном лечении заболеваний нервной системы у детей. *Terra medica*. 2000; 4: 50–53.
8. Клейменова И.С. Эффективное лечение нарушений развития психоневрологических функций у детей раннего возраста. Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. СПб.: *Наука*. 2007. С. 159–165.
9. Студеникин В.М., Пак Л.А., Шелковский В.И. и др. Применение Кортиксина в детской неврологии: Опыт и перспективы. *Фарматека*. 2008; 14: 23–29.
10. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств». Изд. 20-е, перераб. и доп. М.: *РЛС-Медиа*. 2012. 1368 с.
11. Шмаков А.Н., Касымов В.А., Кохно В.М. Адьюванты интенсивной терапии острой церебральной недостаточности новорожденных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 2: 60–63.
12. Кузнецова А.В., Большакова Л.А., Бабинцева А.А. и др. Эффективность Кортиксина в комплексной терапии недоношенных новорожденных в критическом состоянии, обусловленном поражением ЦНС и респираторного тракта перинатального генеза. *Неврологический вестник*. 2008; 40 (3): 38–41.
13. Никерова Т.В., Глухов Б.М., Васюнин А.В. и др. Эффективность Кортиксина в лечении церебральной ишемии у новорожденных детей / Материалы I Сибирского конгресса «Человек и лекарство». Красноярск. 2003; 1: 125.
14. Белоусова Т.В., Рязина Л.А. Основы реабилитации и терапии в остром периоде перинатальной церебральной патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 11 (2): 31–35.
15. Громада Н.Е. К лечению отдаленных последствий перинатального поражения ЦНС. Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. СПб.: *Наука*. 2007. С. 149–151.
16. Правдухина Г.П., Скоромец А.П., Голочалова С.А. Влияние Кортиксина на динамику неврологических и нейроиммунологических изменений у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. *Бюллетень Сибирской медицины*. 2008; 2: 125–128.
17. Исанова В.А., Исмагилов М.Ф. Кортиксин в комплексной реабилитации больных детским церебральным параличом. *Неврологический вестник*. 2008; 15 (4): 125–127.
18. Иванникова Н.В., Эсаулова И.В., Авдоница В.Ю. и др. Кортиксин в комплексной абилитации и реабилитации детей с ограниченными возможностями (Спецвыпуск). *Terra Medica*. 2004. С. 7–8.
19. Чутко Л.С., Кропотов Ю.Д., Сурушкина С.Ю. и др. Применение Кортиксина при неврастении у подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006; 2: 50–51.
20. Иванова Т.И., Крахмалева О.Е., Дворкина Т.В. Опыт использования препарата Кортиксин в коррекции когнитивного дефицита у детей с депрессивными расстройствами. Сборник работ Российской конференции с международным участием «Когнитивные расстройства: современные аспекты диагностики и лечения». М., 2005. С. 174–175.
21. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Ливинская А.М. и др. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: Клиническая типология и подходы к лечению. *Педиатрия*. 2009; 87 (2): 79–81.
22. Козырева Е.А., Одинцова Г.В. Оценка эффективности Кортиксина методом когнитивных вызванных потенциалов при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью у детей. Материалы 2-го Балтийского Конгресса по детской неврологии. Санкт-Петербург. 2009. С. 51–52.
23. Чутко Л.С., Ливинская А.М., Никишена И.С. и др. Нейропротекция резидуально-органического поражения головного мозга с проявлением специфических расстройств речи у детей. Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. СПб.: *Наука*. 2007. С. 166–171.
24. Уханова Т.А., Горбунов Ф.Е., Иванова В.В. Лечение речевых расстройств при детском церебральном параличе сочетанием рефлексотерапии с Кортиксином. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 8: 19–22.
25. Онопричук Е.И., Треймут Ю.А., Иванова Н.В. Специфические расстройства речи у детей, эффективность Кортиксина. Кортиксин — пятилетний опыт отечественной неврологии. СПб.: *Наука*. 2005. С. 42–48.
26. Принципы реабилитации интеллектуально-мнестических функций у детей с гидроцефалией (пособие для врачей). М., 2006. 44 с.
27. Симптоматическая эпилепсия при врожденной гидроцефалии у детей. Методические рекомендации. М., 2005. 32 с.
28. Гузева В.И., Трубочева А.Н. Применение Кортиксина в комплексном лечении эпилепсии у детей. *Terra Medica*. 2003; 2: 19–21.
29. Студеникин В.М., Шелковский В.И., Балканская С.В. Локализационно-обусловленные формы эпилепсии у детей и их лечение. *Лечащий врач*. 2008; 5: 29–33.
30. Калинин В.В., Железнова Е.В., Соколова Л.В. и др. Когнитивные и психотропные эффекты препарата Кортиксин при лечении больных эпилепсией. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2009; 11 (3): 50–54.
31. Zelnik N., Konopnicki M., Bennett-Back O. et al. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy. *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2010; 14 (1): 67–72.
32. Mert G.G., Incecik F., Altunbasak S. et al. Factors affecting epilepsy development and epilepsy prognosis in cerebral palsy. *Pediatr. Neurol*. 2011; 45 (2): 89–94.
33. Головкин В.И. Кортиксин в лечении эпилепсии. В кн.: Кортиксин — пятилетний опыт в отечественной неврологии. Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. СПб.: *Наука*. 2005. С. 107–113.
34. Федунцова Г.В., Сысоева Е.Н. Опыт применения Кортиксина при симптоматической эпилепсии у детей. *Главный врач*. 2008; 4 (16): 32.
35. Королева Н.Ю., Воронкова К.В., Тарабрин П.П. Нарушение когнитивных функций у больных с эпилепсией, влияние антиэпилептической терапии и коррекция нарушений. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2010; 4: 41–46.
36. Пак Л.А. Клиническое значение оксида азота при первичных головных болях у детей. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2006. 26 с.



В.В. Черников<sup>1</sup>, С.А. Красовский<sup>2</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Российская Федерация

## Новый шаг в улучшении качества жизни больных муковисцидозом: тобрамицин для ингаляционного введения

### Контактная информация:

Черников Владислав Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем охраны здоровья детей ФГБУ НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (495) 967-14-20, e-mail: vladfirst1@gmail.com

Статья поступила: 13.06.2012 г., принята к печати: 20.08.2012 г.

Статья посвящена моногенной полисистемной болезни — муковисцидозу, тяжесть течения которой и прогноз во многом определяются степенью поражения легких, а также инфицированием и развитием хронического воспалительного процесса в дыхательных путях. Авторы демонстрируют нарушение качества жизни у детей с муковисцидозом, а также рассматривают пути решения вопросов приверженности к терапии, что имеет немаловажное значение для эффективности лечения. На примере собственного исследования и международного опыта показана эффективность ингаляционного метода доставки лекарственного средства в патологический очаг.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, наследование, течение, приверженность к терапии, антибактериальная терапия, лекарственные формы тобрамицина, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 86–91)

Муковисцидоз (МВ) — самое частое моногенное заболевание, путь наследования — аутосомно-рецессивный. Частота этой патологии существенно варьирует в разных странах, нациях и популяциях. В Российской Федерации, по данным, полученным в результате неонатального скрининга, частота МВ составляет 1:10 000 новорожденных [1], что несколько меньше, чем частота в большинстве стран Западной Европы, Северной Америки и Австралии — 1:2000–5000. Несмотря на это, количество людей с подтвержденным МВ в России составляет почти 3000, а число недиагностированных случаев, по оценкам экспертов [2], может быть в несколько раз больше.

Мутация в гене трансмембранного регулятора муковисцидоза влечет за собой дисфункцию хлорного канала, расположенного в апикальной поверхности мембран экзокринных желез, нарушение же транспорта

ионов хлора приводит к формированию патологически вязкого обезвоженного секрета. Дальнейший сценарий патогенеза в разных органах несколько различается: в бронхолегочной системе определяющим становится присоединение инфекционного фактора; в поджелудочной железе — картина хронического фиброзно-кавернозного панкреатита; в печени — канальцевый холестаз, в ряде случаев с развитием цирроза; в семявыносящих протоках — их облитерация.

Несмотря на то, что МВ является мультисистемной патологией, тяжесть заболевания, инвалидизация и смертность, безусловно, определяются степенью поражения бронхолегочной системы [3–6]. Инфицирование дыхательных путей патогенной микрофлорой носит характер хронического; если в детском возрасте доминирующей микрофлорой является *Staphylococcus aureus*, то с возрастом все большую роль начинает приобретать

V.V. Chernikov<sup>1</sup>, S.A. Krasovskiy<sup>2</sup><sup>1</sup> Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russian Federation

## New step in the life quality improvement of patients with mucoviscidosis: tobramycin for anapnotherapy

This article is dedicated to a monogenic polysystemic disease — mucoviscidosis; its course severity and prognosis are to a large extent determined by the degree of lung affection, infection and chronic inflammatory process development in the airways. The authors show the derangement of the quality of life in children with mucoviscidosis and examine approaches to the therapy adherence issues, which is important for the treatment effectiveness. On the example of their own study and international experience they show the effectiveness of the inhalation technique of the drug delivery to a pathological nidus.

**Key words:** mucoviscidosis, inheritance, course, therapy adherence, antibacterial therapy, tobramycin dosage forms, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 86–91)

грамотрицательная флора, в частности *Pseudomonas aeruginosa* (определяется в мокроте у 70% взрослых, больных МВ). Инфицирование дыхательных путей синегнойной палочкой зачастую сопряжено с ухудшением общего прогноза вследствие развития более интенсивного микробно-воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхиального дерева.

В связи с этим терапия, направленная на эрадикацию синегнойной палочки при первичном ее высеве или на постоянное подавление ее роста при хроническом инфицировании, является важнейшей составляющей частью комплексного ведения больных МВ. В арсенале врачей имеется пероральная, внутривенная и ингаляционная противосинегнойная терапия. Преимущества ингаляционной антибактериальной терапии перед системным введением очевидны: топическое действие, создание значительно более высоких концентраций в дыхательных путях, минимизация токсических эффектов, простота использования.

Постоянное увеличение продолжительности жизни — это результат успехов в лечении муковисцидоза. Так, в большинстве развитых стран медиана выживаемости приближается к 40-летнему рубежу или превышает его, что приводит к прогредиентному росту доли взрослых пациентов, численность которых в ряде стран стала доминировать над количеством пациентов детского возраста.

Именно активному применению ингаляционной антибактериальной терапии зарубежные и отечественные специалисты отводят важнейшее место в улучшение прогноза и выживаемости больных МВ [7, 8]. В настоящее время применяются два препарата тобрамицина, специально предназначенные для ингаляций, оба широко используются в Европе, США и Канаде — Тоби (Novartis, Швейцария) и Брамитоб (Chiesi Farmaceuti SpA, Италия). Эти препараты применяются в базисной терапии взрослых и детей, больных муковисцидозом, с инфицированием дыхательных путей *P. aeruginosa*. В РФ оба препарата были зарегистрированы в мае 2008 г.

Клиническая эффективность ингаляционного тобрамицина при лечении больных муковисцидозом, инфицированных *P. aeruginosa*, была изучена как в краткосрочных, так и в долгосрочных клинических исследованиях. Анализ результатов продемонстрировал достоверное улучшение показателей легочной функции [9–13].

Проведенные исследования показали, что ингаляционный тобрамицин хорошо переносится пациентами. В отличие от парентеральных препаратов ингаляционные формы не обладали нефро- или ототоксичностью. Не было отмечено повышения уровня креатинина или ухудшения результатов аудиометрии по сравнению с плацебо [12–15]. Этот результат соответствовал низкому уровню концентрации тобрамицина в плазме после ингаляции (< 1 мг/л), что значительно ниже, чем концентрация, вызывающая системное токсическое действие (> 10–12 мг/л) [16]. Наиболее распространенными неблагоприятными явлениями, связанными с применением ингаляционного тобрамицина, были изменение голоса и звон в ушах [13, 17]. Побочные

эффекты были описаны у большего процента пациентов, получавших долгосрочную прерывистую терапию, по сравнению с плацебо. У некоторых пациентов после ингаляции может возникнуть бронхоспазм, связан он с конкретными свойствами используемой лекарственной формы (например, pH, консерванты, осмолярность); его развитие можно предотвратить одновременным использованием бронходилататора (например, сальбутамола) [18, 19].

Известно, что любое хроническое заболевание снижает качество жизни ребенка, а также семьи, в которой он воспитывается [20]. Качество жизни — многогранное понятие, которое охватывает физическое, психологическое и социальное благополучие так, как его воспринимает сам пациент [21]. Согласно определению А. А. Новика с соавт., «качество жизни ребенка — это интегральная характеристика здоровья ребенка, основанная на его субъективном восприятии» [22]. В последнее время это понятие стало неотъемлемой частью здравоохранения и прочно вошло в клинические и медико-социальные исследования. В отечественной и зарубежной педиатрии показатель качества жизни активно используется в популяционных исследованиях для осуществления индивидуального мониторинга различных контингентов детей, с целью оценки эффективности лечения, профилактических и реабилитационных мероприятий, прогноза заболевания, а также определения комплексного влияния хронической патологии на ребенка [23, 24].

Было доказано, что качество жизни людей с хронической патологией по всем параметрам ниже, чем у здоровых [25]. Существуют особенности нарушения этого показателя в зависимости от нозологии: как по степени снижения, так и по нарушению отдельных составляющих качества жизни [26]. Кроме того, установлено, что качество жизни в период обострения болезни значительно ухудшается по сравнению с ремиссией, а также зависит от частоты обострений [27].

В современном мире средняя продолжительность жизни больного МВ составляет около половины продолжительности жизни обычного индивидуума из условно здоровой популяции. В настоящее время одной из главных задач следует считать не только дальнейшее увеличение продолжительности жизни при МВ, но и улучшение качества прожитых больным лет, приближение его к полноценной жизни.

Качество жизни больных МВ было исследовано в серии работ, приведших к созданию ряда анкет для пациентов [28]. Установлено, что показатели качества жизни взрослых и детей, больных МВ, снижены в основном за счет ограничения жизнеспособности, физической и социальной активности на фоне негативного восприятия своего здоровья в целом; наиболее уязвимой категорией оказались подростки 14–18 лет [29]. В двух исследованиях оценивалось влияние ингаляционного тобрамицина на качество жизни у больных муковисцидозом с инфекцией *P. aeruginosa*. В США 520 пациентам или их родителям был задан вопрос: улучшилось, ухудшилось или осталось без изменений их состояние после 3 циклов ингаляций препарата (тобра-

мицина или плацебо). Улучшение качества жизни было более выраженным в группе пациентов, получавших терапию ингаляционным тобрамицином, по сравнению с плацебо ( $p < 0,05$ ) [30]. Аналогичные результаты получены и в исследовании на небольшой ( $n = 20$ ) группе пациентов [31].

В настоящее время вместо термина «compliance» — приверженность лечению (то есть степень соответствия между поведением пациента и рекомендациями врача, как правило, относительно приема фармпрепаратов) — врачи предпочитают использовать более широкое понятие «adherence to therapy» — приверженность терапии (соблюдение всех указаний врача). Проблема приверженности пациента терапии существует столько же, сколько и практическая медицина и означает, что пациент принимает лекарство вовремя и в необходимой, предписанной врачом дозе.

Только 1/3 пациентов с хроническими заболеваниями привержена терапии полностью (табл.) [32, 33].

Примерно 7% пациентов с МВ, получающих  $\geq 4$  курсов раствора тобрамицина в год, сохраняют приверженность терапии [34].

Имеется обратная зависимость между такими показателями, как количество принимаемых препаратов и приверженность к лечению. Это связано с тремя основными причинами:

- субъективным неприятием больного, включая страх относительно большого количества препаратов и, соответственно, некорректный их прием;
- большей стоимостью терапии, являющейся многокомпонентной;
- сложностью режима приема и, соответственно, большей вероятностью отклонений (например, при увеличении количества принимаемых таблеток в день от одной до четырех вероятность соблюдения приверженности снижается вдвое).

Основными «барьерами» в приверженности к терапии у пациентов с МВ являются [35]:

- большое количество препаратов (18%);
- длительность терапии (38%);
- невнимательность, в частности, забывают принимать препараты (53%).

Терапия пациентов с МВ включает: ингаляционные, внутривенные и пероральные антибактериальные препараты, бронходилататоры, препараты ДНазы, панкреатические ферменты, диету, кинезитерапию, школы для детей/подростков/взрослых. Таким образом, зачастую временной объем повседневной терапии составляет около 2 часов, что, безусловно, отражается на качестве жизни пациентов. Основное время терапии занимает физиотерапия, ингаляции через небулайзер препара-

тов, а также время на установку, чистку и дезинфекцию небулайзеров [36]. Одна ингаляция раствора тобрамицина через небулайзер занимает 15–20 мин, а его 2-кратный прием в сутки и последующая стерилизация ингалятора (после каждого использования) являются главной причиной, ограничивающей его применение и уменьшающей число больных, строго соблюдающих режим лечения [37].

Установлено, что большинство пациентов не чистят небулайзеры должным образом. Так, в исследовании A. S. Melani et al. было выявлено, что только 30% пациентов чистят небулайзеры после каждого использования, тогда как более 1/3 пациентов не чистят их совсем [38]. В других исследованиях также было показано, что более 60% пациентов обрабатывают их реже 1 раза в неделю или не обрабатывают вовсе [39–41]. Все это приводит к высокой обсемененности небулайзеров, в частности *Pseudomonas spp.* [41], одновременно с этим увеличивает число инфекционных осложнений, способствует более быстрому прогрессированию заболевания и снижает качество жизни пациентов с МВ.

Уменьшение времени ингаляции, устранение необходимости в сборке/разборке, чистке и последующей стерилизации ингаляционного устройства, отсутствие необходимости в хранении препарата в условиях холодильника, а также увеличение компактности устройства может значительно улучшить приверженность к ингаляционной терапии.

Учитывая все вышеперечисленное, основной задачей последних лет стала разработка портативного ингалятора для доставки антибиотиков в дыхательные пути.

Ингаляционный порошок тобрамицин Тоби Подхалер является инновационной формой доставки лекарственного вещества непосредственно в легкие пациентов с МВ, то есть в очаг синегнойной инфекции. Препарат помещен в капсулы по 28 мг в каждой. Капсула устанавливается в портативный порошок ингалятор (Подхалер), с помощью кнопки в ней производится прокол, порошок попадает в само устройство, после чего пациент делает вдох. Необходимо вдохнуть четыре капсулы за один прием: таким образом, доза составляет 112 мг. Инновационный ингалятор позволяет почти в четыре раза повысить эффективность процесса ингаляции и снизить дозировку антибиотика. Было продемонстрировано, что при использовании раствора тобрамицина только 9,2% вещества распределялось в легких, а при использовании порошкообразной формы — 34,2% (80 мг порошковой формы), что составляет 27,3 и 27,4 мг вещества, соответственно. Таким образом, можно говорить о полной эквивалентности доз обеих форм [42].

**Таблица.** Пациенты, приверженные к терапии в зависимости от болезни (%)

Болезни	Число пациентов, %
Муковисцидоз	57 (33–94)
Эпилепсия	32
Бронхиальная астма	12–66
Терминальная почечная недостаточность (пациенты на диализе)	58

Препарат назначается с 6-летнего возраста, хранится при комнатной температуре, среднее время ингаляции составляет 4,9 мин, а порошковый ингалятор не требует чистки и дезинфекции.

В многоцентровом международном исследовании EVOLVE порошкообразный тобрамицин сравнивали с плацебо в течение трех 28-дневных курсов лечения с 28-дневным интервалом [43]. В исследовании участвовало 140 больных МВ. Уже к 28-му дню терапии прирост объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) по сравнению с исходным в группе, получавшей исследуемый препарат, был значительно выше, чем в группе плацебо, с разницей между группами 13,3%. После перевода группы плацебо на активную терапию эта разница исчезла. Препарат также снизил плотность обсемененности мокроты *P. aeruginosa* в основной группе как для мукоидных штаммов (на 2,61 log<sub>10</sub> колониеобразующих единиц (КОЕ)/г по сравнению с 0,43 log<sub>10</sub> КОЕ/г в группе плацебо), так и для немukoидных (на 1,91 по сравнению с 0,15 log<sub>10</sub> КОЕ/г, соответственно). Доля больных, нуждавшихся в других антибиотиках с антисинегнойной активностью, уже после 1-го курса терапии была достоверно ниже в группе, получавшей порошковую форму тобрамицина (13 по сравнению с 18%). В группе активной терапии во время 1-го курса не возникало потребности в госпитализации, а в группе плацебо частота госпитализаций составила 12,2%. Частота побочных эффектов в исследовании была значительно выше в группе плацебо (75,5%), чем в основной группе (50%). Больные, получавшие изучаемый препарат, чаще всего жаловались на кашель (13%), обострения легочной патологии (11%), боли в горле (11%), одышку (15,6%), лихорадку (15,6%) [43].

Другое открытое рандомизированное исследование (EAGER) было направлено на сравнение эффективности и безопасности раствора тобрамицина в дозе 300 мг/5 мл 2 раза в день с компрессорным небулайзером и порошковой формы в дозе 4 капсулы по 28 мг 2 раза в день с ингалятором Т-326 (3 курса по 28 дней с 28-дневными интервалами) [44]. В исследовании участвовало 553 больных МВ старше 6 лет. Повышение ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с исходным уровнем во время курсов лечения и снижение этого показателя во время перерывов были сходными в обеих группах. Доля больных, получавших другие антипсевдомонадные антибиотики, была недостоверно выше в группе, получавшей порошкообразный препарат (64,9%), по сравнению с группой сравнения (54,5%); число больных, госпитализированных по поводу респираторной патологии, было одинаковым в обеих группах (24,4 и 22,0%, соответственно). Плотность обсе-

менности мокроты *P. aeruginosa* снижалась во время каждого лечебного цикла, причем к концу исследования этот эффект не уменьшился. По завершении 3-го курса плотность обсемененности мокроты *P. aeruginosa* уменьшилась в большей степени у пациентов, получавших порошковую форму препарата, по сравнению с растворимой формой: для мукоидных (-1,6 и -0,92 log<sub>10</sub>, соответственно) и для немukoидных штаммов (-1,77 и -0,73 log<sub>10</sub>, соответственно), хотя число больных с отсутствием роста *P. aeruginosa* в мокроте к концу 3-го цикла было небольшим (11,6 и 9,9%, соответственно), что характерно для персистирующей инфекции. Побочные эффекты в группе пациентов, использовавших порошковый тобрамицин, были несколько чаще [43, 44]. Больные жаловались на кашель (48,4%), обострения легочной патологии (33,8%), боли в горле (11,0%), одышку (15,6%), лихорадку (15,6%), дисфонию (13,6%) и нарушение вкуса. Следует отметить, что доля больных, у которых развились побочные эффекты, во время первого курса лечения была выше, чем во время последующих курсов, что свидетельствует об ослаблении нежелательных реакций ингаляционного тобрамицина с течением времени или об адаптации организма [44].

В исследовании EAGER также оценивали мнение больных о лечении данным препаратом по вопроснику TSQM. За период исследования оценка пациентами эффективности лечения значительно повысилась: до 74,8 баллов в группе пациентов, получавших порошковую форму, и 65,4 — в группе больных, получавших раствор, с достоверной разницей между группами 9,36 баллов. Лечение препаратом Тоби Подхалер занимало достоверно меньше времени, чем лечение традиционной растворимой формой (5,6 по сравнению с 19,7 мин без учета затрат времени на обработку ингалятора). Дополнительные вопросы, касающиеся удобства использования и обслуживания ингаляционных устройств, показали существенное преимущество порошкового ингалятора. Таким образом, новая форма была признана более удобной в использовании. Оценка побочных эффектов пациентами по вопроснику TSQM не различалась между группами, получавшими разные лекарственные формы ингаляционного тобрамицина: 92,1 и 92,6 балла [44].

По результатам проведенных исследований, новая порошкообразная форма препарата тобрамицин подтвердила свою эффективность при почти полном отсутствии необходимости в обработке ингалятора, что позволяет еще больше снизить затраты времени на лечение, улучшает исходы заболевания у больных МВ и повышает их качество жизни.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кусова З.А., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Особенности массового скрининга новорожденных на муковисцидоз. *РМЖ*. 2010; 5: 265–270.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Шерман В.Д. Перспективы ранней диагностики и адекватного лечения детей, больных муковисцидозом в РФ. Материалы IX Национального конгресса по муковисцидозу «Муковисцидоз у детей и взрослых-2009». М.: ЗАО «Рекламно-издательская группа МераПро». 2009. С. 7–12.
3. Davis P.B., Drumm M., Konstan M.V. Cystic Fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med*. 1996; 154 (5): 1229–1256.
4. Cystic fibrosis foundation, patient registry 2010. *Annual Report, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md, USA*. 2011. URL: <http://www.cff.org>
5. Namazova-Baranova L.S., Surkov A.N., Tomilova A.Yu., Simonova O.I., Torshkoeva R.M. Capabilities of liver ultrasound elastography in children with cystic fibrosis. The 35th European Cystic Fibrosis Conference, 2012.

6. Canadian cystic fibrosis patient data registry report. 2009. URL: <http://www.cysticfibrosis.ca>
7. Красовский С. А., Черняк А. В., Амелина Е. Л., Никонова В. С., Воронкова А. Ю. Динамика выживаемости больных муковисцидозом в Москве и Московской области за периоды 1992–2001 и 2002–2011 гг. *Пульмонология*. 2012; 3: 79–86.
8. George P.M., Bilton D., Hodson M.E. et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ*. 2011; 342: 1008.
9. Ramsey B.W., Dorkin H.L., Eisenberg J.D. et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1740–1746.
10. Lenoir G., Antypkin Y.G., Miano A. et al. Efficacy, safety, and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr Drugs*. 2007; 9: 11–20.
11. Hodson M.E., Gallagher C.G., Govan J.R.W. A randomized clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2002; 20: 658–664.
12. Ramsey B.W., Pepe M.S., Quan J.M. et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1999; 340: 23–30.
13. Chuchalin A., Gyurkovics K., Bartnicka M.T. et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Pediatr Drugs*. 2007; 9: 21–31.
14. Moss R.B. Administration of aerosolized antibiotics in cystic fibrosis patients. *Chest*. 2001; 120: 107–113.
15. Moss R.B. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002; 121: 55–63.
16. AHFS drug information 2006. Tobramycin sulfate. URL: [http://www.ashp.org/ahfs/first\\_rel/Revised-tobramycin\\_oct2006pdf](http://www.ashp.org/ahfs/first_rel/Revised-tobramycin_oct2006pdf) [accessed 1 Nov 2007].
17. Murphy T.D., Anbar R.D., Lester L.A. et al. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2004; 38: 314–320.
18. Nikolaizik W.H., Trociewicz K., Ratjen F. Bronchial reactions to the inhalation of high-dose tobramycin in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2002; 20: 122–126.
19. Ramagopal M., Lands L.C. Inhaled tobramycin and bronchial hyperactivity in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 29: 366–370.
20. Goldbeck L., Melches J. Quality of life in families of children with congenital heart disease. *Qual Life Res*. 2005; 14 (8): 1915–1924.
21. Thwaites R. M. A., Price M. S. Уменьшение бремени бронхиальной астмы: улучшение качества жизни пациентов. *Пульмонология*. 1998; 3: 19–23.
22. Новик А. А., Ионова Т. И. Исследование качества жизни в педиатрии. М.: Издание Российской академии естественных наук. 2008. 104 с.
23. Bisegger C., Cloetta B., von Rueden U. Health-related quality of life: gender differences in childhood and adolescence. *Soz Präventivmed*. 2005; 50 (5): 281–291.
24. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю., Винярская И. В. Изучение качества жизни в педиатрии. Серия «Социальная педиатрия», вып. 10. М.: Союз педиатров России. 2012. 272 с.
25. Михайлова Т. Л., Румянцев В. Г., Кольченко И. И. и др. Качество жизни больных с синдромом раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002; 12 (6): 70–75.
26. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Нева, М.: ОЛМА-ПРЕСС. 2002. 321 с.
27. Новик А. А., Денисов Н. Л., Ионова Т. И. и др. Качество жизни больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Материалы конференции «Исследование качества жизни в медицине». СПб., 2000. С. 97–98.
28. Weiner J.R., Toy E.L., Sacco P., Duh M.S. Costs, quality of life and treatment compliance associated with antibiotic therapies in patients with cystic fibrosis: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9: 751–766.
29. Девайкина М. Е. Динамика выживаемости и состояние качества жизни больных муковисцидозом под влиянием терапевтических комплексов и системы диспансерного наблюдения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург. 2003. 22 с.
30. Quittner A.L., Buu A. Effects of tobramycin solution for inhalation on global ratings of quality of life in patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 33: 269–276.
31. Hill D.M., Fukushima L.K., Hsu E., Woo M.S. Obstacles to use of high-dose aerosolized tobramycin in eligible cystic fibrosis patients. In: *American Thoracic Society Conference*, 2005.
32. Dodd M.E., Webb A.K. Understanding non-compliance with treatment in adults with cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 2000; 93 (Suppl. 38): 2–8.
33. Abbot J., Gee L. Contemporary psychosocial issues in cystic fibrosis: treatment adherence and quality of life. *Disability and Rehabilitation*. 1998; 20 (6–7): 262–271.
34. Geller D.E., Madge S. Technological and behavioral strategies to reduce treatment burden and improve adherence to inhaled antibiotics in cystic fibrosis. *Respiratory Medicine*. 2011; 105: 2, 24–31.
35. Dziuban E. J., Saab-Abazeed L., Chaudhry S.R., Streetman D.S., Nasr S.Z. Identifying barriers to treatment adherence and related attitudinal patterns in adolescents with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2010; 45: 450–458.
36. Sawicki G.S., Sellers D.E., Robinson W.M. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros*. 2009; 8: 91–96.
37. Geller D.E., Weers J., Heuerding S. Development of an inhaled dry powder formulation of tobramycin using PulmoSphere technology. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2011; 24 (4): 175–182.
38. Melani A.S., Sestini P., Aiolfi S. et al. GENebu Project: home nebulizer use and maintenance in Italy. *Eur Respir J*. 2001; 18: 758–763.
39. Saiman L., Siegel J. Cystic fibrosis foundation consensus conference on infection control participants. *Am J Infect Control*. 2003; 31: 1–62.
40. Lester M.K., Flume P.A., Gray S.L., Anderson D., Bowman C.M. Nebulizer use and maintenance by cystic fibrosis patients: a survey study. *Respir Care*. 2004; 49 (12): 1504–1508.
41. Blau H., Mussaffi H., Mei Zahav M. et al. Microbial contamination of nebulizers in the home treatment of cystic fibrosis. *Child Care Health Dev*. 2007; 33: 491–495.
42. Geller D., Weers J., Heuerding S. Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere technology. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2011; 24: 1–8.
43. Konstan M.W., Geller D.E., Minic P. et al. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial. *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46 (3): 230–238.
44. Konstan M.W., Flume P.A., Kappler M. et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial. *J Cyst Fibros*. 2011; 10 (1): 54–61.

**Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.**

# Ксолар

омализумаб

Антитела к IgE для достижения  
контроля над бронхиальной астмой<sup>1,2</sup>

Цель терапии бронхиальной астмы –  
достижение контроля над заболеванием<sup>2</sup>

## Блокируя IgE,

Вы можете кардинально изменить  
жизнь Ваших пациентов  
с атопической бронхиальной астмой<sup>3</sup>

### КСОЛАР / XOLAIR® КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ.

Лекарственная форма. Омализумаб. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. 1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК). Показания. Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Дозы и способ применения. В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Противопоказания. Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. Предосторожности. Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения Ксоларом не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у больных с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с сахарным диабетом, с риском развития гельминтных инфекций, при развитии системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции), при беременности и в период лактации. Побочное действие. В ходе клинических исследований редко отмечались следующие серьезные нежелательные явления: ангионевротический отек, анафилактические реакции и другие аллергические реакции, бронхоспазм. На фоне терапии Ксоларом в клинической практике наблюдались следующие серьезные нежелательные явления (отдельные сообщения): аллергический гранулематозный ангина, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сывороточная болезнь. Очень часто: гипертермия (у детей), головная боль (часто – у взрослых и подростков). Часто: боль в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в верхней половине живота у детей). Иногда: головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы» крови к лицу, фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, повышенная фоточувствительность, увеличение массы тела, повышенная утомляемость, отек рук, гриппоподобный синдром. Редко: паразитарные инфекции, отек гортани появление антител к препарату. При применении Ксолара в клинической практике отмечались: алопеция, артралгия, миалгия и отек суставов.

#### Форма выпуска.

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем – вода для инъекций. Один флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой с растворителем и с инструкцией по применению в картонной пачке.

Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению.  
НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ. ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

1. Инструкция лекарственного средства ЛСР-000082-040210

2. Global Initiative for Asthma (GINA) 2010, ginasthma.org

3. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy: INNOVATE. Allergy 2005;60:309–16.

000 «Новартис Фарма», 115035 ул. Садовническая д. 82 стр. 2  
Тел. 8-495-967-12-70, факс 8-495-967-68-91

www.novartis.ru

 NOVARTIS

И.Т. Корнеева, С.Д. Поляков, Л.К. Катосова, С.Г. Губанова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

## Профилактика заболеваний верхних дыхательных путей у юных спортсменов препаратами растительного происхождения

### Контактная информация:

Корнеева Ирина Тимофеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением спортивной медицины НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-28-79, e-mail: irina-korneeva@yandex.ru

Статья поступила: 19.03.2012 г., принята к печати: 20.08.2012 г.

В работе представлены результаты обследования 83 юных спортсменов в возрасте 10–16 лет с целью диагностики их состояния здоровья. Среди нозологических форм заболеваний у детей и подростков, занимающихся водными видами спорта, чаще всего диагностируются заболевания верхних дыхательных путей. Санация ротоглотки лекарственными растительными препаратами значительно уменьшает носительство условно-патогенной микрофлоры у юных пловцов, что позволяет снизить риск заболеваемости респираторными инфекциями и повысить переносимость высоких по объему и интенсивности нагрузок у юных спортсменов на всех этапах спортивного совершенствования.

**Ключевые слова:** юные спортсмены, препараты растительного происхождения, заболевания верхних дыхательных путей.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 92–97)

### ВВЕДЕНИЕ

Современный спорт отличается острейшей борьбой, невиданным ростом физических возможностей человека. Высокий уровень спортивных достижений предъявляет особые требования к качеству подготовки спортсменов.

В течение многих лет было показано, что на высоте спортивной формы резко увеличивается количество острых и обострений хронических заболеваний. Если заболеваемость у спортсменов в переходном периоде принять за «1» в относительно «мягких» тренировочных нагрузках, то в соревновательном периоде она увеличивается в 5–10 раз, а непосредственно перед соревнованием — и в 25 раз. Известно, что накануне и в период крупнейших соревнований до 40% спортсменов имели

те или иные заболевания, что, естественно, снижает их потенциал и возможности достижения наилучших результатов [1–4].

Высокие нагрузки, выполняемые с целью достижения спортивных максимальных результатов, нередко превышают компенсаторные возможности и оказывают повреждающее воздействие на организм спортсменов. При этом очень часто наблюдается нарушение эффективности функционирования системы иммунитета и снижение резистентности к инфекционным заболеваниям.

Наибольший уровень заболеваемости отмечается у представителей зимних и циклических видов спорта, тренирующихся на выносливость; заболеваемость увеличивается по мере роста спортивного мастерства и особенно высока в состоянии спортивной формы [4, 5].

I.T. Korneeva, S.D. Polyakov, L.K. Katosova, S.G. Gubanova

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

## Prevention of upper respiratory tract infections with herbal drugs in young athletes

The results of observations of 83 young sportsmen at the age of 10–16 years in order to diagnose their health condition are given in the work. Among the clinical diseases entities in children and adolescents engaged in water sports, upper respiratory tract infections are the most common. Oropharyngeal sanitation with herbal medicines significantly reduces the opportunistic microflora carriage in young swimmers, thereby reducing the risk of respiratory infections and improving the tolerability of high volume and intensity of stress for young athletes on all stages of athletic perfection.

**Key words:** young athletes, herbal drugs, upper respiratory tract infections.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 92–97)

Среди нозологических форм ЛОР-заболеваний у детей и юношей, занимающихся водными видами спорта, чаще всего диагностируются следующие заболевания: хронический тонзиллит (до 50%) и аденоиды (до 37%); на втором месте по распространенности находятся хронические риниты (до 25%), синуситы (до 10%), а также хронические евстахиит (до 5%) и экзема наружного слухового прохода (до 7%). Остальные заболевания встречаются намного реже. У юных спортсменов, занимающихся зимними видами спорта, хронический тонзиллит наблюдается в 45–46% случаев, хронический ринит — до 41–42%, аденоиды — до 25%.

В настоящее время в практике медицинских дисциплин, занимающихся вопросами адаптации организма, принято оценивать формы заболевания по степени их компенсации в целостном организме человека. Получены данные, свидетельствующие, что у юных спортсменов значительно уменьшено количество неблагоприятно протекающих (по сравнению с детьми, не занимающихся физкультурой и спортом) форм заболеваний ЛОР-органов. Причиной высокой компенсации имеющихся заболеваний является, с одной стороны, спортивный отбор (отсев лиц с заболеваниями, так как последние лимитируют спортивную работоспособность), с другой — оздоравливающее воздействие регулярной спортивной тренировки за счет расширения функциональных резервов организма и сопутствующего закалывания [1–4].

Результаты корреляционного анализа позволили установить, что существует целый ряд закономерных связей и тенденций, свойственных всем группам юных спортсменов. Так, наиболее достоверной оказалась взаимосвязь хронической заболеваемости органов уха, горла, носа и квалификации ( $r = 0,8$ ); выявилась связь с полом спортсмена — девочки болеют чаще, чем мальчики. Выявлена также высокая вероятность возникновения перетренированности, физического перенапряжения, так называемого синдрома перенапряжения миокарда ( $r > 0,79$ ) при наличии очагов хронической инфекции в органах уха, горла, носа, особенно хронического тонзиллита. Общей тенденцией для всех групп спортсменов является также наличие связи с заболеваниями других органов и систем ( $r = 0,61$ ).

В то же время наряду с общими закономерностями имеется целый ряд различий, свойственных тем или иным видам спорта и обусловленных спецификой тренировочного процесса. Так, при занятиях зимними видами спорта и плаванием возрастают требования к слизистым оболочкам верхних дыхательных путей, особенно при выключении носового дыхания. Среди причин заболеваемости органов уха, горла, носа у пловцов определенное значение имеет микроклимат водного бассейна (как открытого, так и закрытого), положение тела при плавании, выключение носового дыхания и пр. Все это приводит к нарушению нормальных взаимоотношений между внешней средой и верхними дыхательными путями, причем как непосредственно, так и за счет рефлекторных механизмов (вдыхание воздуха повышенной влажности, попадание хлорированной воды в ротоносоглотку, слуховую трубу и наружный слуховой проход и т.д.) [1–4].

Факторами, провоцирующими проявление этих заболеваний, являются воздействие предельных физических и психических нагрузок, водная среда и переохлаждение. Несвоевременное и часто не до конца доведенное лечение острых и вялотекущих заболеваний ЛОР-органов приводит к появлению очагов хронической инфекции, что имеет существенное значение в развитии патологических состояний сердца у спортсменов [4, 5]. Выраженные нарушения микробиоценоза носоглотки снижают резистентность к патогенным возбудителям, поддерживают длительный воспалительный процесс, способствуют нарушению целостности эпителиального барьера и развитию хронической интоксикации [6]. Преимущественная локализация очагов хронической инфекции у спортсменов в области ЛОР-органов требует активного исследования причин возникновения данных заболеваний и поиска путей их коррекции [4, 5].

В спортивной практике известны попытки разработать принципы лечения и профилактики заболеваний ротоглотки с применением ирригационной терапии, антибактериальных средств, иммуномодуляторов и иммуностимуляторов. При этом следует отметить незаслуженно малую частоту применения фитопрепаратов [4, 7–13].

Фитотерапию применяют для лечения заболеваний ЛОР-органов сотни лет. В наши дни привычные отвары и настои трав стали уступать место современным препаратам, создаваемым на высокотехнологичном оборудовании, с учетом последних научных разработок. Известным представителем группы растительных лекарственных препаратов как эффективных средств наиболее «мягкого» действия является Синупрет (Bionorica AG, Германия) [7–9, 12].

Синупрет эффективно применяют в лечении ринита, острого и хронического синусита и других заболеваний верхних дыхательных путей, а также воспалительных заболеваний среднего уха, поскольку он обладает выраженным секретолитическим и противовоспалительным действием. Помимо этого, препарат проявляет антивирусные и иммуномодулирующие свойства. Это растительный комплекс, в состав которого входят следующие активные компоненты: корень генцианы, цветки первоцвета и бузины, оказывающие секретолитическое и бронходилатационное действие, тем самым положительно влияя на мукоцилиарный клиренс; трава щавеля обладает противовоспалительным, секретолитическим и иммуномодулирующим действием, а трава вербены оказывает отхаркивающее, противовоспалительное, жаропонижающее, секретолитическое и противовирусное действие.

С целью изучения эффективности препаратов растительного происхождения для профилактики заболеваний верхних дыхательных путей у юных спортсменов выполнено простое сравнительное исследование. Критериями эффективности лечения являлись динамика состояния слизистых оболочек придаточных пазух носа, степень колонизации слизистой оболочки носоглотки условно-патогенной микрофлорой. Обследовано 83 спортсмена в возрасте 10–16 лет, занимающихся спортивным плаванием, из них 44 мальчика и 39 девочек, находящихся под наблюдением в отделе лечебной физкультуры и спортив-

**Таблица 1.** Общая характеристика обследованных юных пловцов

Возраст, лет	Число детей	Мальчики	Девочки
10–12	38	20	18
13–16	45	24	21

**Таблица 2.** Распределение обследованных юных пловцов по стажу и квалификации

Группы	Стаж		Спортивная квалификация	
	2–4 года	5–6 лет	Массовые разряды	I разряд и выше
10–12 лет	24	22	24	16
13–16 лет	9	28	10	33

ной медицины НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Российской АМН (табл. 1).

Все обследованные дети были распределены на 2 возрастно-половые группы: 10–12 и 13–16 лет. В исследование включали детей с нормальными морфометрическими показателями физического развития (соответствовали средним половозрастным нормам).

Занятия плаванием проводились 5–6 раз в неделю по 1–2 тренировки в день продолжительностью 1,5–2,5 ч каждая. Тренировочный процесс характеризовался большими физическими нагрузками и высокой двигательной активностью. Спортивный стаж колебался от 2 до 6 лет, в большинстве случаев (73,4%) — от 3 до 5 лет. Спортивная квалификация: массовые разряды — 34 ребенка, 1-й разряд и выше — 49 детей (табл. 2).

У 24 юных спортсменов ранее был установлен диагноз «Хронический гайморит», у 18 — «Хронический гайморит в сочетании с аллергическим ринитом» в стадии клинической ремиссии.

Исследование включало осмотр отоларингологом, клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования.

Исследуемый фитопрепарат назначался по следующей схеме: профилактический курс — по 1 драже 3 раза в течение 3 нед у спортсменов, не имеющих хронических заболеваний носоглотки; в случае наличия хронических процессов носоглотки в стадии клинической ремиссии профилактический курс составлял по 2 драже 3 раза в течение 3 нед. После 21-дневного курса применения препарата проводили повторное обследование.

**Клинические методы** включали сбор спортивного анамнеза, анамнеза жизни, физикальный осмотр больного ребенка, общеклиническое обследование (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, иммунологические исследования, ультразвуковое исследование придаточных пазух носа, электрокардиографию).

Ультразвуковое исследование околоносовых пазух и определение толщины слизистых оболочек проводили при помощи аппарата «Sin 320».

**Исследование условно-патогенной микрофлоры ротоглотки.** Посев мазков производился на питательные среды: кровяной агар с добавлением 5% лошадиной сыворотки и шоколадный агар. Идентификацию *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* осуществляли методами классической микробиологии и с помощью диагностических систем.

Особое значение принадлежит количественной оценке роста различных видов микроорганизмов, выросших при первичном посеве на плотных питательных средах. Для ориентировочной оценки количественного роста микроорганизмов в ассоциации пользовались следующими критериями по уровням обсемененности:

- **I. Единичный:** рост единичных колоний (до 25 колоний);
- **II. Умеренный:** рост множества сосчитываемых колоний (не менее 50);
- **III. Обильный:** сплошной рост (не поддающийся подсчету) колоний.

II и III уровни роста обычно свидетельствуют об этиологической роли данного микроорганизма в развитии воспалительного заболевания, единичный — о носительстве или контаминации.

**Статистическая обработка результатов исследований.** Результаты исследований были проведены с использованием прикладных пакетов Statistica 6.0, Microsoft Excel для Windows.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Динамика толщины слизистой оболочки околоносовых пазух

При проведении ультразвуковых исследований до начала профилактического курса в 24,2% случаев был выявлен отек слизистых оболочек верхнечелюстных пазух и в 16,5% наблюдений — признаки верхнечелюстного синусита (рис. 1).

После проведения профилактического курса препаратом Синупрет выявлена положительная динамика состояния слизистых оболочек: уменьшение частоты случаев отека слизистых оболочек верхнечелюстных пазух с 24,2 до 8,4% и признаков верхнечелюстного синусита — с 16,5 до 5,5% (рис. 2).

## 2. Динамика степени колонизации слизистой оболочки носоглотки условно-патогенными микроорганизмами

В начале исследования проведенный бактериологический анализ позволил установить частоту контаминации условно-патогенных микроорганизмов из носоглотки юных пловцов. Полученные данные сравнили с показателями, определенными для школьников 10–16 лет, не занимающихся спортом постоянно.

Установлено, что в группе юных пловцов частота носительства условно-патогенной микрофлоры выше. При этом статистически значимо чаще выделяются *H. influenzae* и *H. parainfluenzae*, *S. pneumoniae* выявлен только в 4,5% случаев (табл. 3).

Высокая частота контаминации слизистой оболочки носоглотки условно-патогенными микроорганизмами свидетельствует о том, что юные пловцы входят в группу риска по заболеваемости ЛОР-органов. Это же подтверждает высокая частота у них острых и обострений хронических ЛОР-заболеваний, составившая, по данным анамнеза, 4–6 раз в год, что превышает среднестатистические данные по школьникам того же возраста в 1,5–2 раза. При этом часто встречались заболевания верхних дыхательных путей: ангина (30,4%), ринит (43,5%), фарингит (34,8%), трахеит (21,7%), а также отиты (30,4%) и обострения хронических заболеваний (ринит, тонзиллит, отит, синусит) — 2–4 раза в год.

Обращает на себя внимание более высокая, по сравнению со старшей группой, частота контаминации детей в группе 10–12 лет *S. aureus*, *S. haemolyticus* и *H. influenzae*. В группе пловцов 10–12 лет также обнаружен вид *S. pneumoniae* в 4,92% случаев, в старшей группе этот микроорганизм не обнаружен.

Уровень носительства *H. parainfluenzae* у 13–16-летних спортсменов, наоборот, был вдвое выше (рис. 3).

*S. pyogenes*, *Candida*, *Neisseria* выделены в обеих группах в незначительном количестве. Таким образом, частота носительства условно-патогенной микрофлоры в ротоглотке в группе юных пловцов в возрасте 10–12 лет выше, чем в группе 13–16-летних.

В зависимости от степени роста условно-патогенной микрофлоры выделено три уровня: единичный, умеренный, обильный. В начале исследования была определена степень обсемененности слизистой оболочки носоглотки юных спортсменов четырьмя наиболее часто встречающимися микроорганизмами: *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *H. influenzae* и *H. parainfluenzae* (табл. 4).

В группе спортсменов в возрасте 10–12 лет, несмотря на значительную частоту контаминации слизистых оболочек, преобладал единичный уровень обсемененности, за исключением *H. parainfluenzae* (преобладание умеренной обсемененности). Однако, необходимо отметить не преобладающую, но достаточно высокую частоту обильной обсемененности *S. aureus* и *H. influenzae*.

Рис. 1. Отек слизистых оболочек верхнечелюстной пазухи

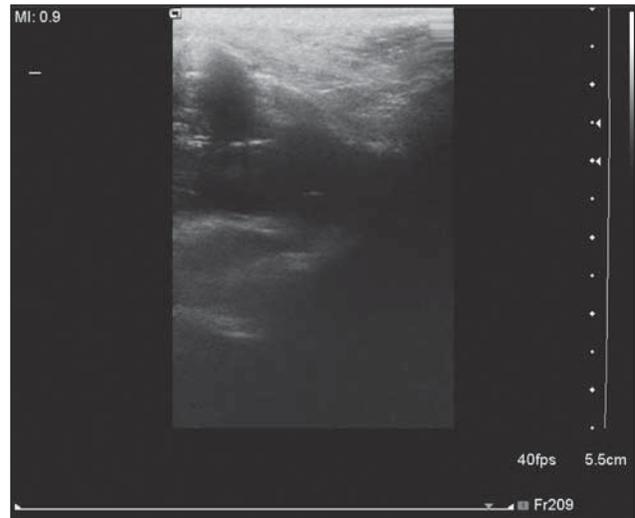


Рис. 2. Динамика ультразвуковой картины состояния слизистой оболочки придаточных пазух носа

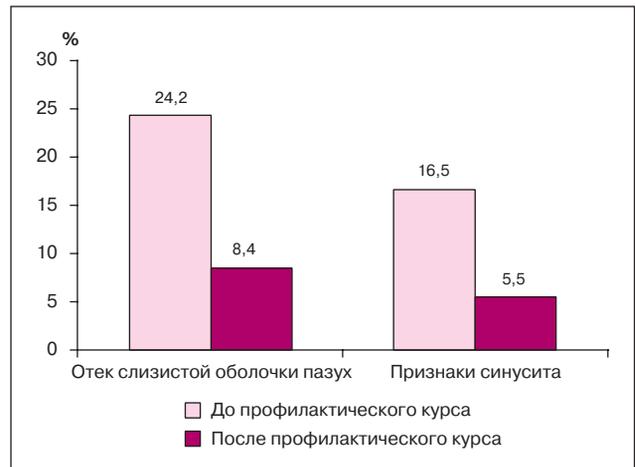


Рис. 3. Частота носительства условно-патогенной микрофлоры у пловцов в возрасте 10–12 и 13–16 лет

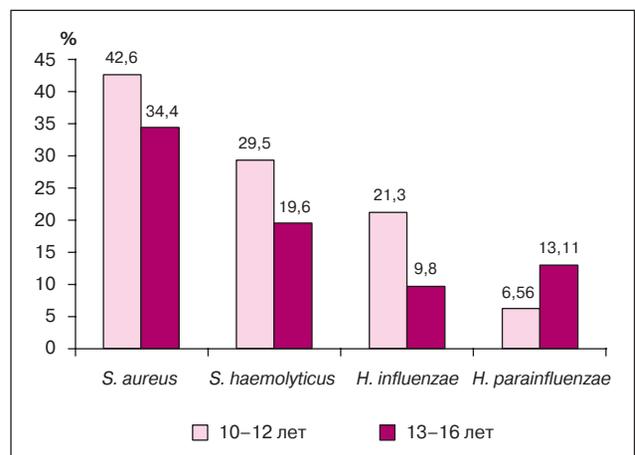


Таблица 3. Частота выделения условно-патогенной микрофлоры из зева юных пловцов в возрасте 10–16 лет (в %)

Показатель	<i>H. influenzae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. aureus</i>	<i>H. parainfluenzae</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>Candida</i>
Юные пловцы	59,1	4,5	4,5	72,7	22,7	63,6	9,1

**Таблица 4.** Уровень обсемененности слизистой оболочки носоглотки у юных пловцов в возрасте 10–16 лет

Вид	Возраст, лет	Частота различных уровней обсемененности (%)		
		Единичный	Умеренный	Обильный
<i>S. aureus</i>	10–12	52,38	19,05	28,57
	13–16	34,62	42,30	23,08
<i>S. haemolyticus</i>	10–12	58,34	33,33	8,33
	13–16	61,11	27,78	11,11
<i>H. influenzae</i>	10–12	50,00	16,67	33,33
	13–16	7,69	30,77	61,54
<i>H. parainfluenzae</i>	10–12	37,50	50,00	12,50
	13–16	–	50,00	50,00

В группе спортсменов в возрасте 13–16 лет высокая степень обсемененности наиболее часто встречалась в случае контаминации *H. influenzae* и *H. parainfluenzae*. Достаточно часто наблюдали высокую степень обсемененности *S. aureus*.

Таким образом, на основании полученных данных можно отметить высокий риск заболеваемости юных спортсменов инфекциями, вызываемыми *S. aureus*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*. В группе спортсменов с выявленной ЛОР-патологией наиболее часто выделяется *H. influenzae* и *H. parainfluenzae*. Очевидно, что именно эти микроорганизмы связаны с заболеваниями ЛОР-органов у юных пловцов.

Полученные данные диктуют необходимость уделять особое внимание санации верхних дыхательных путей и своевременной профилактике заболеваний носоглотки у подростков, занимающихся спортом.

При повторных микробиологических исследованиях, после курса приема фитопрепарата, получены следующие результаты: носительство патогенных бактерий снизилось на 32,1% по сравнению с первоначальным уровнем; на 27,2% уменьшилась частота обнаружения обильной микрофлоры, одновременно снизилось коли-

чество видов бактерий, персистирующих в ротоглотке (табл. 5, 6).

Таким образом, положительный эффект применения препарата растительного происхождения получен у большинства спортсменов — уменьшение частоты выявления и титра условно-патогенной микрофлоры ротоглотки и нормализация состояния слизистых оболочек околоносовых пазух.

Следовательно, санация ротоглотки препаратами растительного происхождения значительно уменьшает носительство условно-патогенной микрофлоры в организме юных пловцов, что позволяет снизить риск заболеваемости респираторными инфекциями, т.е. повысить качество учебно-тренировочного процесса и физическую работоспособность.

### ВЫВОДЫ

Санация носоглотки препаратом растительного происхождения (Синупрет) значительно уменьшает носительство условно-патогенной микрофлоры в организме юных пловцов, что позволяет снизить риск заболеваемости респираторными инфекциями.

Профилактические программы с использованием препаратов растительного происхождения позво-

**Таблица 5.** Частота носительства условно-патогенной микрофлоры во время профилактического курса фитопрепаратом у юных пловцов 10–16 лет (в %)

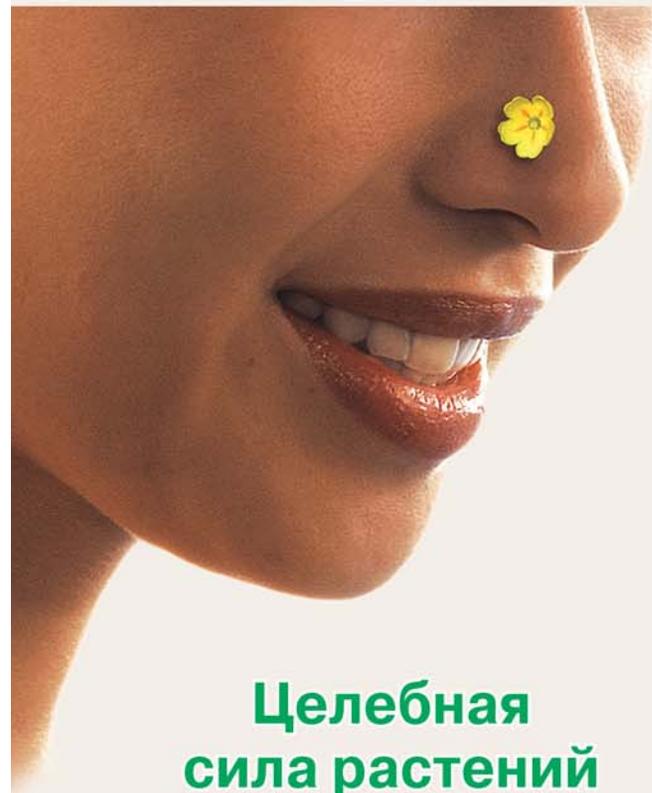
Исходное исследование			Повторное исследование		
един.	умерен.	обил.	един.	умерен.	обил.
45,28	24,53	30,19	69,44	22,22	8,33

**Таблица 6.** Частота встречаемости бактерий, одновременно персистирующих в ротоглотке (в %)

Исходное исследование			Повторное исследование		
един.	умерен.	обил.	един.	умерен.	обил.
2	8	10	7	10	3



# Синупрет®



## Целебная сила растений против затяжного насморка и гайморита

- Устраняет отек и воспаление
- Обладает противовирусным действием
- Предупреждает развитие осложнений

РЕКОМЕНДОВАНО:



Растительный  
лекарственный препарат  
Рег. уд. П № 014247/01 от 28.03.07  
П № 014247/02 от 28.03.07



**BIONORICA®**  
The phytonceering company

БИОНОРИКА, Германия

Тел./факс: (495) 502-90-19  
<http://www.bionorica.ru>  
e-mail: [bionorica@co.ru](mailto:bionorica@co.ru)

лят повысить переносимость высоких по объему и интенсивности нагрузок юных спортсменов с заболеваниями ЛОР-органов, то есть повысят качество учебно-тренировочного процесса и физическую работоспособность.

Результаты выполненного исследования свидетельствуют о целесообразности использования препарата Синупрет у спортсменов для профилактики заболеваний ЛОР-органов; этот препарат может быть рекомендован для широкого применения в детской спортивной практике.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Геселевич В.А. Актуальные вопросы спортивной медицины: Избранные труды. М.: Сов. спорт. 2004. 232 с.
2. Граевская Н.Д. Спорт и здоровье. Теория и практика физической культуры. 1996; 4: 49–54.
3. Исследование причин и профилактика заболеваемости у юных спортсменов на этапах годового цикла подготовки. Челябинск: Физическая культура. 2007. URL: <http://www.allbest.ru>
4. Левандо В.А. Заболевания верхних дыхательных путей и органа слуха у спортсменов. М.: ФиС. 1986. С. 26–29.
5. Корнеева И.Т., Поляков С.Д., Гоготова В.Л. Состояние здоровья юных пловцов. Журнал Российской ассоциации по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов. 2006; 1 (18): 16–17.
6. Намазова-Баранова Л.С., Харит С.М., Тузанкина И.А., Кожевникова Т.Н., Таранушенко Т.Е., Алексеева А.А. Результаты многоцентрового исследования применения препарата пидотимод для профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. Вопросы современной педиатрии. 2010; 9 (2): 40–44.
7. Корнеева И.Т., Поляков С.Д., Гоготова В.Л., Маянский Н.А. Профилактика и лечение фитопрепаратами ЛОР-заболеваний у спортсменов. Материалы научно-практ. конференции педиатров России с международным участием 20–22 сентября 2011. Фармакотерапия и диетология в педиатрии. 2011. С. 96.
8. Корнеева И.Т., Поляков С.Д., Катосова Л.К. и др. Возможности современной фитотерапии при лечении спортсменов с заболеваниями ЛОР-органов. I Всероссийский конгресс с международным участием «Медицина для спорта — 2011» 19–20 сентября. 2011. С. 216–217.
9. Корнеева И.Т., Поляков С.Д., Катосова Л.К. и др. Возможности современной фитотерапии в детской спортивной практике. Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием 16–18 июня 2011. Спортивная медицина. Здоровье и физическая культура. 2011. С. 139–141.
10. Профилактика и реабилитация в медицине и спорте. Материалы обл. научно-практ. конференции 6 апреля 2001 г. Под ред. А.Ю. Хребтовой. Челябинск: УралГАФК. 2001. 66 с.
11. Реабилитация детей и подростков с заболеваниями органов дыхания, пищеварения, почек, сердечно-сосудистой системы и аллергическими болезнями в условиях поликлиники: Учебно-методическое пособие. Под общей ред. В.Ф. Жерносека. Минск: БелМАПО. 2007. 199 с.
12. Смирнова Г.И. Опыт применения Синупрета и Тонзилгона Н для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей. Детский доктор. 2001; 1: 25–29.
13. Современные подходы к лечению и реабилитации часто и длительно болеющих детей: Медицинская технология. М.: Агентство медицинского маркетинга. 2006. 46 с.

# Всероссийская научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» с международным участием

17–19 сентября 2012 г., Красноярск



Во время открытия конференции в Государственном театре оперы и балета



Профессор Йонг Янг, Китай



Выступление ансамбля танца «Енисейские зори»

17–19 сентября 2012 г. в Красноярске прошла Всероссийская научно-практическая конференция Союза педиатров России с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии».

Активную поддержку проведению конференции оказали Министерство здравоохранения Красноярского края и Красноярский государственный медицинский университет.

В мероприятии приняли участие свыше 1400 делегатов более чем из 28 территорий и 4 иностранных государств (Армения, Китай, Нидерланды, Япония).

Открыл конференцию в Государственном театре оперы и балета министр здравоохранения Красноярского края В. Н. Янин. Приветствие гостям и участникам Конференции прислала министр здравоохранения Российской Федерации В. И. Скворцова. С пожеланиями успешной работы выступили первый заместитель Губернатора Красноярского края — председатель Правительства Красноярского края В. П. Томенко, ректор Красноярского государственного медицинского университета им. В. Ф. Войно-Ясенецкого профессор И. П. Артюхов, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации, заместитель директора Научного центра здоровья детей РАМН, член-корреспондент РАМН Л. С. Намазова-Баранова, вице-президент Всемирной ассоциации анестезиологов-реаниматологов, профессор, директор Университетского медицинского центра Leo H. D. J. Booij (Неймеген, Нидерланды).

Большая группа красноярских медиков была награждена грамотами Союза педиатров России, а несколько медицинских учреждений — почетными дипломами ЮНИСЕФ (UNICEF). Завершилось торжественное открытие выступлением ансамбля танца «Енисейские зори», солистов оперы и балета, детского хореографического коллектива «Кедровые орешки». А в финале прозвучал гимн Союза педиатров России, родившийся на красноярской земле (авторы — профессор М. Ю. Галактионова, С. Пучинин).

Научная программа Конференции была насыщенной и разнообразной, проходила сразу на 6 площадках: два пленарных заседания, X Форум «Дети и лекарства», VI Форум «Питание и здоровье детей», III Форум «Актуальные проблемы детской хирургии, анестезиологии-реаниматологии», Форум детских медицинских сестер, 6 пре-конгресс мастер-классов, 14 школ специалистов, 56 симпозиумов, Межрегиональный форум экспертов «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции — вклад в развитие здорового поколения». Специально для обсуждения вопросов борьбы с пневмококковой инфекцией прибыли известные в этой области специалисты из Китая — проф. Yonghong Yang, Xuzhuang Shen, Yao Kaihu (Пекин, КНР).

Почти все делегаты конференции (1179) участвовали в школах повышения квалификации, по окончании которых получили соответствующие сертификаты.

В традиционном Конкурсе молодых ученых приняли участие 20 человек. Впервые работы были представлены не в виде постеров, а в виде презентаций.



Во время очередного мастер-класса



На симпозиуме «Лучевая диагностика в педиатрии — настоящее и будущее»



А.Н. Обедин: сепсис в педиатрии и детской хирургии



Член-корр. РАМН Л.С. Намазова-Баранова отвечает на вопросы о терапии бронхиальной астмы



Красноярская пациентка не упустила возможности встретиться со своим московским лечащим врачом из Научного центра здоровья детей РАМН доктором Т.В. Маргиевой



Участники конкурса молодых ученых — фото на память

Победителями стали:

**1 место:**

- Магеря А. (ординатор) — «Опыт выхаживания детей с ЭНМТ (по материалам РАО ККДБ)»

**2 место:**

- Волынкина А. (ординатор) — «Особенности формирования постоянного прикуса у детей 4–13 лет»

**3 место:**

- Коньков Н. (врач) — «Использование метода когерентного анализа в компьютерной электроэнцефалографии у детей раннего возраста с симптоматической эпилепсией»

**Поощрительные призы:**

- Мазур Ю. (ассистент) — «Оценка распространенности потребления табака у подростков с анализом влияния курения на функцию внешнего дыхания и успеваемость».
- Моргун А. (ассистент) — «Дифференцировка и поведение нейральных стволовых клеток эмбрионального мозга в культуре *in vivo*».



Двойная радуга над Енисеем в дни работы Конференции

В очередной раз на стенде Союза педиатров России можно было бесплатно получить последние номера журналов («Вопросы современной педиатрии», «Педиатрическая фармакология», «Вопросы диагностики в педиатрии») и научные материалы.

А еще Красноярск порадовал хорошей погодой, величественным Енисеем, невероятным зрелищем Красноярской ГЭС, хлебом-солью от жителей Дивногорска — строителей электростанции, и удивил радугой — в сентябре.

# Резолюция Форума экспертов с международным участием «Российские эксперты против рака шейки матки»

в рамках XX Международного конгресса акушеров  
и гинекологов (FIGO) (11 октября, 2012 г., Рим, Италия)

В работе Форума приняли участие 17 российских экспертов (акушеры-гинекологи, педиатры, онкологи, эпидемиологи) из различных субъектов Российской Федерации (РФ).

Форум также поддержали иностранные эксперты: Лутц Гизман (Германия) — профессор, руководитель подразделения канцерогенеза и модификаций генома Центра исследования рака; Санджой Датта (Бельгия) — директор отдела научных исследований и клинических испытаний вакцин против ВПЧ-инфекции и гепатита А компании «ГлаксоСмитКляйн».

В последние годы государственная политика России в сфере здравоохранения приобретает все более выраженную профилактическую направленность. Раздел вакцинопрофилактики был включен в приоритетный национальный проект «Здоровье» с момента его формирования в 2006 г., а необходимость расширения Национального календаря прививок была обозначена в поручении Президента России Д. А. Медведева по итогам состоявшегося 30 мая 2011 г. заседания по модернизации здравоохранения РФ.

Участники Форума обсудили значимость вопросов профилактической медицины и необходимость обеспечения доступности для российских девочек и женщин вакцинации против серьезной онкогинекологической патологии — рака шейки матки (РШМ).

Значительная роль в решении этой задачи должна быть отведена профессиональным ассоциациям врачей, которые являются коллегиальными органами формирования передовых подходов к решению вопросов современной профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний. Профессиональные рекомендации таких ассоциаций должны учитываться органами государственной власти.

На рассмотрение участников Форума были представлены рекомендации по профилактике РШМ ведущих профессиональных ассоциаций/организаций мира: Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Европейского центра контроля заболеваний (ECDC), Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), Американского онкологического общества (ACS), Общества онкогинекологов (SGO), Европейского общества специалистов в области онкогинекологии

(ESGO), Национального объединенного заключения SOGC-GOC-SCC, Американского колледжа акушеров-гинекологов (ACOG).

Участники Форума обсудили российский опыт реализации программ вакцинопрофилактики РШМ на примере Санкт-Петербурга, Новосибирска, Томска.

Проведенная работа и единое мнение экспертов, представленные в резолюции, могут стать основой создания российскими профессиональными ассоциациями врачей различной специализации рекомендаций по вакцинопрофилактике РШМ. Реализация данных рекомендаций позволит снизить показатели заболеваемости и смертности от РШМ и улучшить качество жизни.

## Участники Форума по итогам обсуждений и дискуссий отметили:

1. Вакцины против ВПЧ — одно из важнейших достижений науки, которое должно быть частью согласованной стратегии и тактики борьбы с раком шейки матки наряду с программами скрининга.
2. Вакцинация наиболее целесообразна для девочек в возрасте 9–13 лет, т.е. до начала половой жизни. Для включения в Национальный календарь прививок следует рекомендовать возрастную когорту 12–13 лет.
  - Проведение плановой иммунизации данной когорты детей с достижением высокого уровня привитости (> 70%) наиболее эффективно и экономически обосновано для государства.
  - Включение в национальный календарь и региональные программы/календари иммунизации против РШМ подростков старшего возраста и молодых женщин может быть перспективным направлением развития в последующие годы.
3. Врачи-эпидемиологи с привлечением других специалистов (онкологов, иммунологов, педиатров, акушеров-гинекологов) должны быть активно вовлечены в процессы обоснования эпидемиологической, социальной и экономической значимости региональных программ вакцинопрофилактики РШМ с последующим мониторингом их эффективности.

4. Необходимо активизировать роль педиатров, акушеров-гинекологов, онкологов, иммунологов и средних медицинских работников по просветительской работе с родителями и подростками по вопросам вакцинации против РШМ.
4. Необходимо усилить взаимодействие здравоохранения с учреждениями системы образования по формированию мотивации к вакцинопрофилактике РШМ.
5. Для активного внедрения вакцинопрофилактики РШМ в практику целесообразно создание и реализация образовательных программ для медицинских работников различных специализаций.

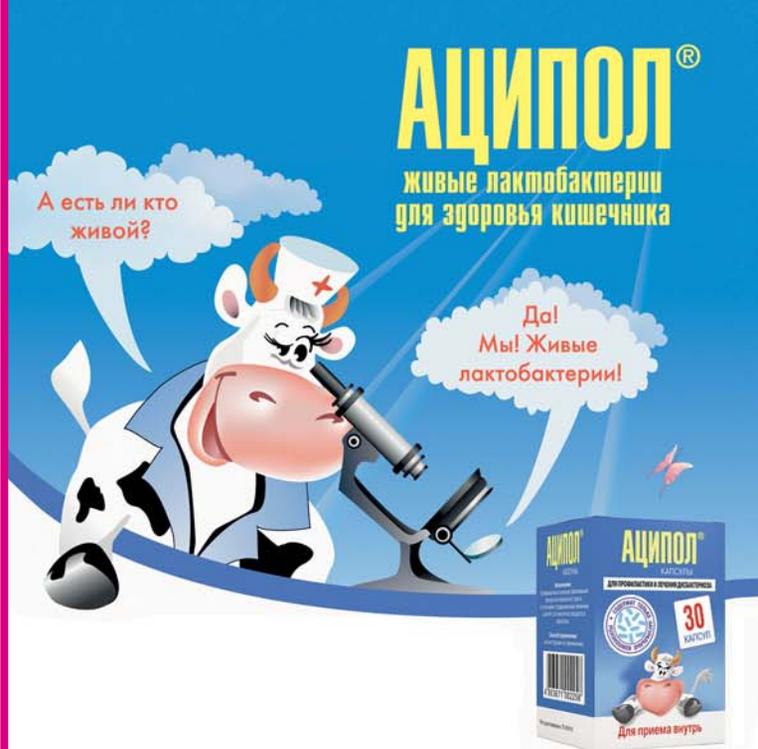
#### Участники Форума рекомендовали

#### 1. Руководителям и членам профессиональных ассоциаций врачей:

- 1.1. Активизировать проведение образовательно-информационных программ по безопасности и эффективности вакцин для профилактики РШМ для медицинского сообщества и населения.
- 1.2. Использовать опыт отдельных регионов для внедрения программ профилактики РШМ во всех субъектах РФ путем включения в программы «Онкологические заболевания», «Развитие службы родовспоможения и детства», «Здоровый город» и др.
- 1.3. Подготовить рекомендации экспертов в соответствующих областях (педиатры, акушеры-гинекологи, онкологи, иммунологи, эпидемиологи) по вопросам вакцинопрофилактики РШМ.
- 1.4. Публиковать в специализированных научных журналах, на интернет-сайтах ассоциаций/обществ последние научные достижения и практический опыт России по вопросам первичной профилактики РШМ.

#### 2. Руководителям органов и учреждений здравоохранения и Роспотребнадзора, директорам НИИ соответствующего профиля, ректорам высших медицинских образовательных учреждений, директорам средних специальных профессиональных учреждений медицинского образования, главным специалистам субъектов Российской Федерации (акушерам-гинекологам, педиатрам, эпидемиологам, онкологам):

- 2.1. В учебные программы до- и последипломного образования медицинских вузов и средних профессиональных медицинских учреждений России включить вопросы первичной профилактики РШМ.
- 2.2. Организовать социальную мобилизацию населения на вакцинопрофилактику РШМ.
- 2.3. Способствовать созданию национальной программы вакцинопрофилактики РШМ, с включением вакцинации в Национальный календарь прививок в ближайшие годы, как инструмент реализации демографической политики страны.



- Содержит 10 миллионов ЖИВЫХ лактобактерий, не ослабленных различными способами обработки, что обеспечивает БЫСТРОЕ наступление терапевтического эффекта
- Полисахарид кефирного грибка - способствует росту собственной микрофлоры
- Доказанная эффективность при дисбактериозе любого происхождения
- Эффективен при диарее, вызванной применением антибактериальных препаратов
- Для детей с 3-х месяцев и взрослых

# АЦИПОЛ® – ЖИВЫЕ лактобактерии ПРОТИВ дисбактериоза!



[www.pharmstandart.ru](http://www.pharmstandart.ru)  
[www.acipol.ru](http://www.acipol.ru)

**От редакции**

Уважаемые коллеги! Предлагаем вашему вниманию главы из Карманного справочника ВОЗ по оказанию стационарной помощи детям.

# Сортировка и неотложные состояния

Сортировка — это процесс быстрой оценки состояния детей при их поступлении в больницу для выявления (схема 1):

- тех из них, у кого имеются **неотложные признаки** и кому в связи с этим необходимы срочные вмешательства по жизненным показаниям;
- тех, у кого есть **приоритетные признаки**, свидетельствующие о необходимости уделить первоочередное внимание среди тех, кто ожидает своей очереди, и провести без задержки необходимые лечебно-диагностические мероприятия;
- **несрочные** случаи, где нет ни экстренных, ни приоритетных признаков.

К **неотложным признакам** относятся следующие:

- асфиксия;
- тяжелая дыхательная недостаточность;
- центральный цианоз;
- симптомы шока (холодные руки; капиллярное наполнение более 3 с; слабый частый пульс);
- кома;

- судороги;
- признаки тяжелого обезвоживания у ребенка с диареей (заторможенность, запавшие глаза, очень медленное разглаживание кожной складки после сжатия — любые два признака из указанных выше).

Дети с неотложными признаками нуждаются в **экстренном лечении** для предотвращения смертельного исхода.

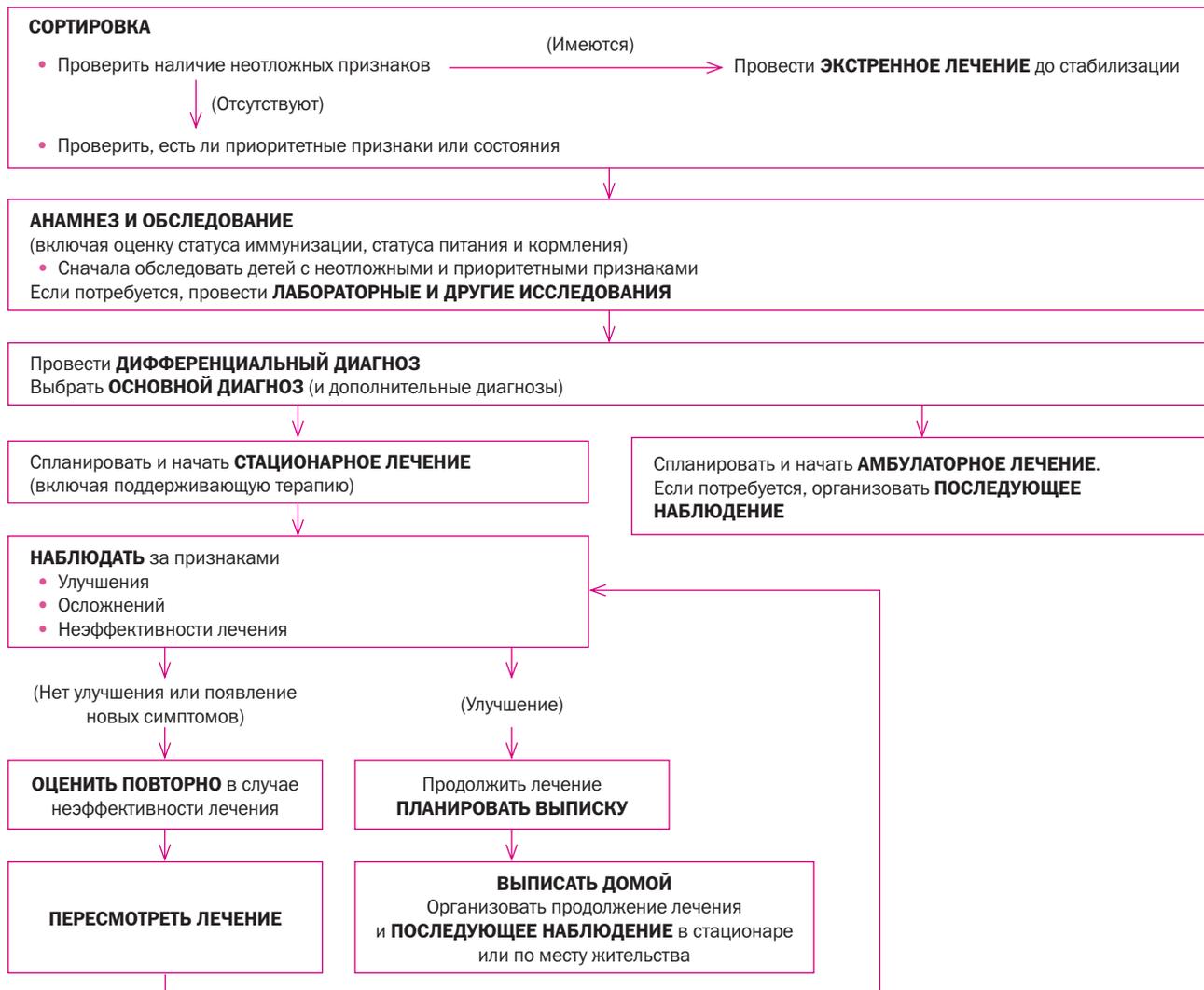
Приоритетные признаки свидетельствуют о том, что у пациента имеется риск летального исхода. Таких детей необходимо более детально **обследовать без лишнего промедления**.

## 1.1 КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭТАПОВ ЭКСТРЕННОЙ СОРТИРОВКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Процесс экстренной сортировки, диагностики и лечения обобщено показан на схемах 2 и 3.

Сначала проверьте наличие **неотложных признаков**, разделив этот процесс на два следующих этапа:

**Схема 1.** Этапы ведения больных детей в стационаре: обобщение ключевых элементов



- **Этап 1.** Если есть проблемы с проходимость дыхательных путей или дыханием, немедленно начните лечение для восстановления дыхательной функции.
- **Этап 2.** Быстро проверьте наличие у ребенка каких-либо из следующих расстройств: шок, нарушения сознания, судороги, диарея с тяжелым обезвоживанием.

#### При обнаружении неотложных признаков

- Вызовите опытного профессионального медработника для оказания помощи, если таковой есть, но в любом случае не откладывайте начало лечения. Сохраняйте спокойствие и позовите на помощь коллег, поскольку больному ребенку может понадобиться одновременное проведение нескольких лечебно-диагностических вмешательств. Наиболее опытный медицинский работник должен продолжить обследование ребенка для выявления всех источников проблем и определения лечебной тактики.
- Выполните срочные лабораторные исследования (уровень глюкозы в крови, мазок крови, гемоглобин [Hb]). Отправьте пробу крови на определение группы и перекрестную совместимость, если ребенок в состоянии шока, или имеются внешние признаки тяжелой анемии, или имеется значительное кровотечение.
- После проведения экстренных лечебно-диагностических мероприятий сразу же приступайте к более углубленной диагностике и лечению основного состояния.

#### Если неотложных признаков нет, проверьте наличие приоритетных признаков:

- возраст до **Д**вух месяцев;
- расстройство **Д**ыхания;
- Температура: ребенок очень горячий;
- Травма или другое срочное хирургическое состояние;
- ребенок поступил по срочному **Н**аправлению из другого медицинского учреждения;
- Нарушение питания: видимые признаки тяжелого истощения;
- **Б**ледность (выраженная);
- **Б**оль (сильная);
- ребенок **Б**еспокоен, раздражителен или, напротив, заторможен;
- **О**травление;
- **О**жоги (значительные);
- **О**течность обеих стоп.

Этот перечень можно запомнить с помощью формулы

2ДТН + 3БО

Такие дети нуждаются в срочном обследовании (недопустимо ожидание в очереди) для определения необходимых лечебных мер. Переведите ребенка с приоритетными признаками в начало очереди. Если у ребенка травма или другая хирургическая проблема, по возможности обеспечьте оказание хирургической помощи.

Схема 2. Сортировка всех поступающих детей

## НЕОТЛОЖНЫЕ ПРИЗНАКИ

Если какой-либо признак присутствует, проведите необходимые лечебные вмешательства, позовите на помощь опытных сотрудников, возьмите кровь для лабораторного исследования (глюкоза, мазок на малярию, Hb)

### ДИАГНОЗ

### ЛЕЧЕНИЕ

Не поворачивайте шею, если возможна травма шейного отдела позвоночника

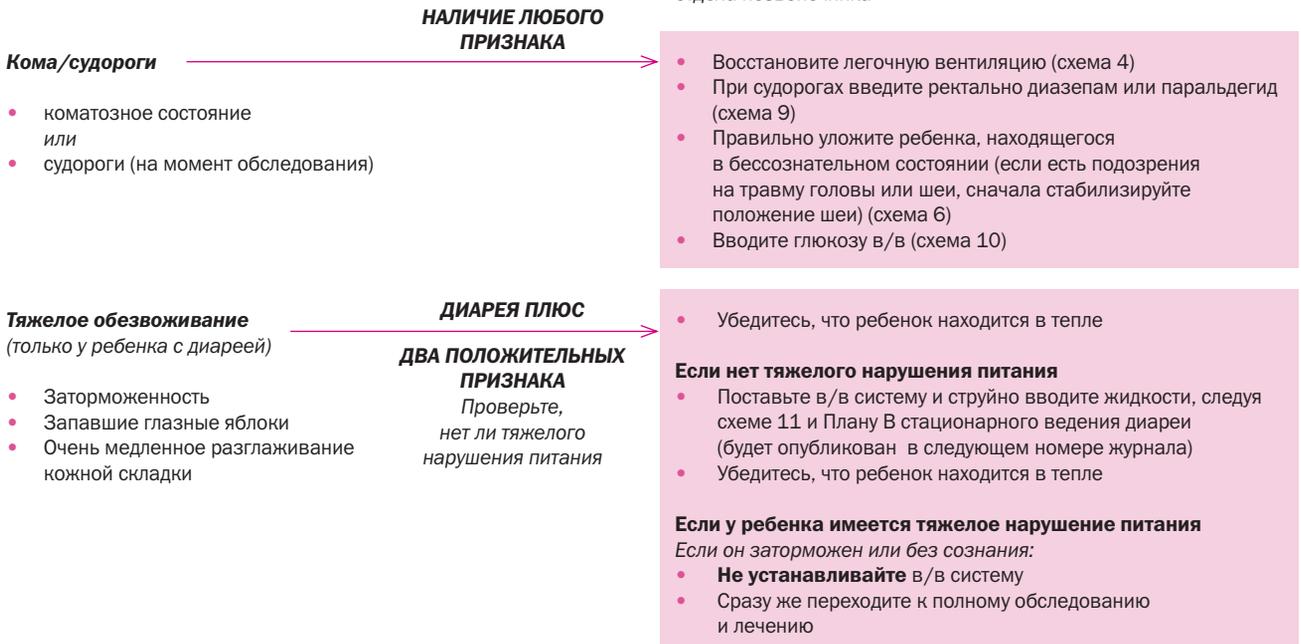


## НЕОТЛОЖНЫЕ ПРИЗНАКИ

Если какой-либо признак присутствует, проведите необходимые лечебные вмешательства, позовите на помощь опытных сотрудников, возьмите кровь для лабораторного исследования (глюкоза, мазок на малярию, Hb)

### ДИАГНОЗ

### ЛЕЧЕНИЕ



## ПРИОРИТЕТНЫЕ ПРИЗНАКИ

Этим детям требуется безотлагательное проведение необходимых лечебно-диагностических вмешательств

- возраст до 2 мес
- расстройство дыхания
- очень высокая температура тела
- травма или другое срочное хирургическое состояние
- ребенок поступил по срочному направлению из другого медицинского учреждения
- нарушение питания: видимые признаки тяжелого истощения
- бледность (выраженная)
- боль (сильная)
- ребенок беспокоен, раздражителен или, напротив, заторможен
- отравление (в анамнезе)
- ожоги (значительные)
- отечность обеих стоп

*Примечание.* Если у ребенка имеется травма или другое неотложное хирургическое состояние, вызовите хирурга или окажите помощь в соответствии с руководствами по хирургии

## НЕСРОЧНЫЕ СЛУЧАИ

Продолжайте обследование и лечение по показаниям

Схема 3. Оказание помощи грудному ребенку при аспирации инородного тела



Похлопывание по спине

- Положите ребенка на руку или бедро, опустив его голову вниз
- Ударьте 5 раз по спине ребенка основанием ладони

**Схема 3.** Оказание помощи грудному ребенку при аспирации инородного тела (продолжение)



**Толчкообразные  
надавливания  
на грудную клетку**

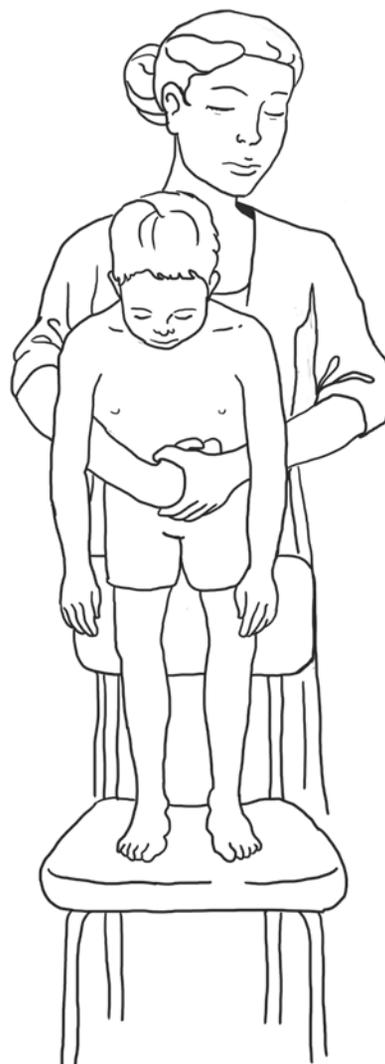
- Если препятствие остается, переверните младенца и надавите 5 раз толчкообразным движением двух пальцев на грудную клетку младенца по средней линии, в точке на ширину пальца ниже уровня сосков (см. на рисунке)
- Если препятствие остается, проверьте, нет ли инородного тела в ротовой полости
- При необходимости повторите последовательно всю процедуру, начиная с похлопывания по спине

**Схема 3.** Оказание помощи ребенку старше 1 года при аспирации инородного тела



**Похлопывание  
по спине  
для удаления  
инородного тела  
из дыхательных  
путей ребенка**

- Похлопайте ребенка по спине основанием ладони 5 раз в положении ребенка сидя, на коленях или лежа
- Если препятствие остается, встаньте позади ребенка и обхватите руками его туловище; сожмите одну руку в кулак сразу ниже грудины ребенка; наложите другую руку на кулак и резко нажмите на живот в направлении косо вверх (см. рисунок); повторите эту процедуру (прием Геймлиха) 5 раз
- Если препятствие остается, проверьте, нет ли инородного тела в ротовой полости
- При необходимости повторите последовательно всю процедуру, начиная с похлопывания по спине



**Прием Геймлиха  
для удаления  
инородного тела  
из дыхательных путей  
ребенка более  
старшего возраста**

**Схема 4.** Восстановление легочной вентиляции у ребенка с обструктивным нарушением дыхания (или у которого только что произошла остановка дыхания) без подозрения на травму шеи

## МЛАДЕНЕЦ



### Ребенок в сознании

1. Осмотрите ротовую полость, удалите имеющиеся инородные тела
2. Удалите слизистые выделения из глотки
3. Придайте ребенку наиболее комфортное положение

*Нейтральное положение головы, способствующее открытию дыхательных путей у младенца*

## РЕБЕНОК БОЛЕЕ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА



### Ребенок без сознания

1. Запрокиньте голову, как это показано на рисунке
2. Осмотрите ротовую полость, удалите имеющиеся инородные тела
3. Удалите слизистые выделения из глотки
4. Проверьте проходимость дыхательных путей, наблюдая за движениями грудной клетки, прислушиваясь к звукам дыхания и ощущая движение воздуха при дыхании

*Запрокидывание головы для открытия дыхательных путей у ребенка более старшего возраста*



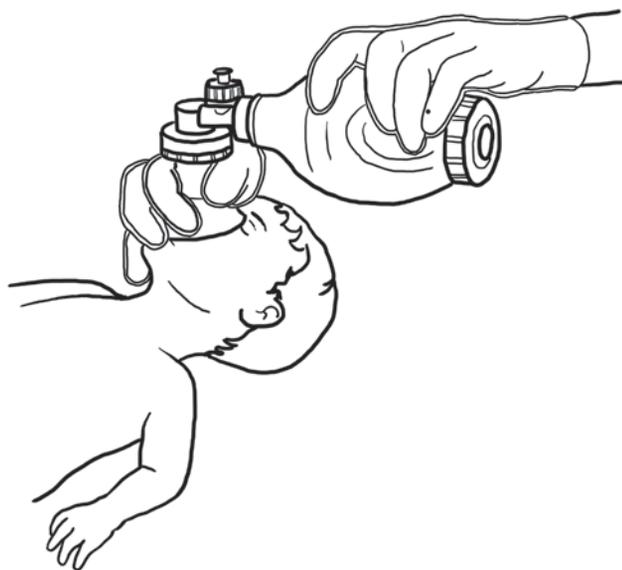
*Определяйте наличие дыхания визуально, на слух и путем осязания (движение воздуха)*

**Схема 4.** Восстановление легочной вентиляции у ребенка с обструктивным нарушением дыхания (или у которого только что произошла остановка дыхания) при подозрении на травму шеи или шейного отдела позвоночника



1. Стабилизируйте шею, как показано на схеме 6.
2. Осмотрите ротовую полость, удалите имеющиеся инородные тела
3. Удалите слизистые выделения из глотки
4. Проверьте проходимость дыхательных путей, наблюдая за движениями грудной клетки, прислушиваясь к звукам дыхания и ощущая движение воздуха при дыхании

**Выведите вперед нижнюю челюсть, не запрокидывая голову. Для этого, расположив IV и V пальцы позади угла челюсти, продвиньте ее вперед и вверх так, чтобы дно челюсти оказалось под углом 90° к телу.**



**Если ребенок по-прежнему не дышит после вышеуказанных процедур, проведите вентиляцию легких с помощью дыхательного мешка и маски (ручного аспиратора)**

**Схема 5.** Как давать кислород

Давайте кислород через назальную вилку или назальный катетер.

**Назальная вилка**

- Введите вилку в ноздри и зафиксируйте ее клейкой лентой

**Назальный катетер**

- Используйте размер трубки 8 (по шкале Шарьера)
- Измерьте зондом расстояние между краем ноздри до внутренней границы брови
- Введите катетер на эту глубину
- Зафиксируйте клейкой лентой



Начинайте подачу кислорода со скоростью 1–2 л/мин

**Схема 6.** Как положить ребенка, находящегося без сознания



**Если нет подозрения на травму шеи:**

- Положите ребенка на бок для уменьшения риска аспирации
- Шея должна быть слегка вытянута, зафиксируйте это положение, заложив одну руку под щеку
- Согните ногу для стабилизации положения тела

**Если есть подозрение на травму шеи:**

- Зафиксируйте шею ребенка в положении лежа на спине
- Для этого зафиксируйте лоб и подбородок ребенка при помощи клейкой ленты к краям жесткой доски для сохранения данного положения
- Шея ребенка не должна двигаться, для этого необходимо поддерживать голову (например, зафиксировать литровые пакеты для в/в жидкости с каждой стороны)
- Если у ребенка рвота, поверните его на бок, но при этом голова должна оставаться на одной линии с телом

**Схема 7.** Как быстро вводить в/в жидкости ребенку при шоке, но без тяжелого нарушения питания

- Если ребенок сильно истощен, то объем жидкостей и скорость вливания должны быть другими, поэтому проверьте, нет ли у ребенка тяжелого нарушения питания
- Шок у ребенка без тяжелой недостаточности питания — схема 7
- Шок у ребенка с тяжелым нарушением питания — схема 8
- Установите в/в систему (и возьмите кровь для экстренного лабораторного исследования)
- Начиная вводить раствор Рингера лактат\* или нормальный солевой раствор: убедитесь в том, что вливание проходит нормально
- Введите через систему 20 мл/кг как можно быстрее (струйно)

Возраст/масса тела	Объем раствора Рингера лактата или нормального солевого раствора (20 мл/кг)
2 мес (< 4 кг)	75 мл
2–< 4 мес (4–< 6 кг)	100 мл
4–< 12 мес (6–< 10 кг)	150 мл
1–< 3 лет (10–< 14 кг)	250 мл
3–< 5 лет (14–19 кг)	350 мл

Оцените состояние ребенка вновь после вливания соответствующего объема	
Оцените состояние после 1-го вливания	Если нет улучшения, повторите вливание 20 мл/кг как можно быстрее
Оцените состояние после 2-го вливания	Если нет улучшения, повторите вливание 20 мл/кг как можно быстрее
Оцените состояние после 3-го вливания	Если нет улучшения, проведите переливание крови в дозе 20 мл/кг в течение 30 мин (если шок обусловлен неукротимой диареей, вместо гемотрансфузии повторите введение раствора Рингера лактата или нормального солевого раствора)
Оцените состояние после 4-го вливания	Если нет улучшения, воспользуйтесь рекомендациями по лечению конкретных заболеваний. К этому времени у вас уже должен быть предварительный диагноз
После наступления улучшения на любом этапе (замедление пульса, более быстрое капиллярное наполнение) переходите к мероприятиям по схеме 11	

*Примечание.* \* — выбор внутривенного раствора при реанимационных мероприятиях и в качестве поддерживающего лечения:  
 А. Реанимационные мероприятия: при тяжелой дегидратации или при наличии признаков шока нужно вводить изотонические внутривенные растворы, такие как хлорид натрия 0,9% или раствор Рингера.  
 Б. Поддерживающее лечение: для детей, которые нуждаются во внутривенных растворах в качестве поддерживающего лечения, используются раствор Рингера лактат с 5% глюкозой, раствор натрия хлорида 0,45% с глюкозой 5%, раствор натрия хлорида 0,45% с глюкозой 2,5%, раствор натрия хлорида 0,9% с глюкозой 5% (сильная рекомендация, низкий уровень доказательности).  
 В. Растворы с низким содержанием натрия, такие как раствор натрия хлорида 0,18% с глюкозой 4% или 5% глюкоза с водой, не должны использоваться в связи с высоким риском гипонатриемии, которая ведет к отеку головного мозга.

**Схема 8.** Как давать в/в жидкости ребенку при шоке в сочетании с тяжелым нарушением питания

Проводите данное лечение только в том случае, если у ребенка есть признаки шока и **он заторможен или потерял сознание**

- Установите систему в/в (и возьмите кровь для экстренного лабораторного исследования)
- Взвесьте ребенка (или ориентировочно оцените массу тела без взвешивания) для расчета необходимого объема жидкости
- Введите в/в 15 мл/кг жидкостей в течение 1 ч. Используйте один из следующих растворов (в порядке предпочтения и в соответствии с наличием):
  - раствор Рингера лактата с 5% глюкозой (декстрозой);
  - полунормальный солевой раствор с 5% глюкозой (декстрозой);
  - раствор Дарроу половинной концентрации с 5% глюкозой (декстрозой);
  - при отсутствии перечисленных выше препаратов — раствор Рингера лактата

Масса тела	Объем в/в жидкостей тела Вводить в течение 1 ч (15 мл/кг)	Масса тела	Объем в/в жидкостей Вводить в течение 1 ч (15 мл/кг)
4 кг	60 мл	12 кг	180 мл
6 кг	90 мл	14 кг	210 мл
8 кг	120 мл	16 кг	240 мл
10 кг	150 мл	18 кг	270 мл

- Подсчитывайте пульс и частоту дыхания в начале и через каждые 5–10 мин.
- Если есть признаки улучшения (частота пульса и дыхания уменьшаются):*
- повторите в/в вливание 15 мл/кг в течение 1 ч;
  - переходите на оральную или назогастральную регидратацию препаратом ReSoMal в дозе 10 мл/кг/ч в течение до 10 ч;
  - возобновляйте кормление смесью F-75.
- Если состояние ребенка не улучшается после первого вливания 15 мл/кг в/в, следует предполагать развитие септического шока:*
- вводите поддерживающие в/в жидкости (4 мл/кг/ч), ожидая доставки крови для гемотрансфузии;
  - когда получите кровь, медленно перелейте свежую цельную кровь 10 мл/кг в течение 3 ч (при сердечной недостаточности используйте эритроцитную массу);
  - затем возобновляйте кормление смесью F-75;
  - начинайте лечение антибиотиками.
- Если состояние ребенка ухудшается во время в/в регидратации (частота дыхания увеличивается на 5 дыхательных движений в 1 мин или пульс на 15 уд./мин), прекратите вливание, потому что дальнейшее поступление в организм жидкостей может ухудшить состояние ребенка.*

**Схема 9.** Как вводить диазепам (или паральдегид) ректально

- Наберите дозу из ампулы в туберкулиновый (1 мл) шприц. Дозу определяйте исходя из массы тела ребенка, если это возможно. Затем снимите иглу.
- Введите шприц в прямую кишку на глубину от 4 до 5 см и введите раствор.
- Сведите ягодицы вместе и держите так в течение нескольких минут.

Возраст/масса тела	Диазепам, ректально р-р 10 мг/2 мл	Паральдегид, ректально
	Доза 0,1 мл/кг	Доза 0,1 мл/кг
от 2 нед до 2 мес (< 4 кг)*	0,3 мл (1,5 мг)	1,0 мл
2–< 4мес (4–< 6 кг)	0,5 мл (2,5 мг)	1,6 мл
4–< 12 мес (6–< 10 кг)	1,0 мл (5 мг)	2,4 мл
1–< 3 лет (10–< 14 кг)	1,25 мл (6,25 мг)	4 мл
3–< 5 лет (14–19 кг)	1,5 мл (7,5 мг)	5 мл

**Если через 10 мин судороги не прекращаются, введите вторую дозу диазепама ректально** или, при наличии в/в системы, внутривенно (0,05 мл/кг = 0,25 мг/кг).

**Если еще через 10 мин судороги все равно продолжаются, дайте третью дозу диазепама или введите паральдегид ректально (или фенobarбитал в/в или внутримышечно в дозе 15 мг/кг).**

**При высокой лихорадке:**

- Увлажните тело ребенка с помощью губки водой комнатной температуры для уменьшения жара.
- Не давайте оральных препаратов до купирования судорог (опасность аспирации).

**Примечание:**

- для контроля судорог у младенцев < 2-недельного возраста используйте фенobarбитал (р-р 200 мг/мл) в дозе 20 мг/кг;
- при массе тела 2 кг начальная доза 0,2 мл, если судороги продолжаются — через 30 мин еще 0,1 мг;
- при массе тела 3 кг начальная доза 0,3 мл, если судороги продолжаются — через 30 мин еще 0,15 мл.

**Схема 10.** Как давать глюкозу внутривенно

- Установите систему для в/в введения (и возьмите кровь для срочного лабораторного исследования).
- Проверьте уровень глюкозы в крови. Если уровень низкий: < 2,5 ммоль/л (45 мг/дл) у хорошо упитанного или < 3 ммоль/л (54 мг/дл) у ребенка с тяжелым нарушением питания или, если нет возможности экспресс-анализа (Декстротикс):
- Введите в/в (струйно) 5 мл/кг 10% раствора глюкозы\*

Возраст/вес	Объем 10% раствора глюкозы дать как болюсную дозу (5 мл/кг)
До 2 мес (< 4 кг)	15 мл
2–< 4 мес (4–< 6 кг)	25 мл
4–< 12 мес (6–< 10 кг)	40 мл
1–< 3 года (10–< 14 кг)	60 мл
3–< 5 лет (14–< 19 кг)	80 мл

- Повторно проверьте уровень глюкозы в крови через 30 мин. Если он все еще низкий, повторите введение 5 мл/кг 10% раствора глюкозы.
- Покормите ребенка, как только он придет в сознание.  
Если он не может есть без риска аспирации, введите:
  - молоко или раствор сахара через назогастральную трубку; для приготовления раствора сахара: растворите 4 чайных ложки сахара (20 г) в 200 мл чистой воды; или
  - в/в жидкости с содержанием 5–10% глюкозы (декстрозы).

*Примечание.* 50% раствор глюкозы — это то же самое, что и 50% раствор декстрозы, или D50.

Если имеется только 50% раствор глюкозы: растворите 1 часть 50% раствора глюкозы в 4 частях стерильной воды, или растворите 1 часть 50% раствора глюкозы в 9 частях 5% раствора глюкозы.

При использовании Декстротикса — см. инструкцию на упаковке. Обычно полоски следует хранить в оригинальной упаковке при температуре 2–3°C, избегая воздействия прямого солнечного света и высокой влажности. При проведении экспресс-анализа каплю крови помещают на тестовую полоску (покрыть всю площадь реагента). Через 60 с кровь осторожно смывают каплями холодной воды, а цвет визуально сравнивают со шкалой на флаконе или оценивают с помощью специального считывающего устройства (детали методики различаются в зависимости от выпускаемых разновидностей экспресс-теста).

\* — сублингвальный сахар может использоваться как средство первой помощи при гипогликемии у детей в ситуациях, когда внутривенное назначение глюкозы невозможно или отсрочено.

**Схема 11.** Оказание экстренной помощи при тяжелом обезвоживании после проведения начальных противошоковых мероприятий

В отношении детей с тяжелым обезвоживанием, но без шока, см. план В ведения диареи.

Если ребенок находится в состоянии шока, сначала следуйте инструкциям, изложенным в схемах 7 и 8. Переходите к данной схеме, когда пульс ребенка станет реже или капиллярное наполнение станет быстрее.

- Дайте 70 мл/кг раствора Рингера лактата или, если его нет, нормальный солевой раствор (при возрасте ребенка < 12 мес — в течение 5 ч, при возрасте от 12 мес до 5 лет — в течение 2,5 ч).

Масса тела	Общий объем в/в жидкостей (объем в 1 ч)	
	Возраст < 12 мес Давать в течение 5 ч	Возраст от 12 мес до 5 лет Давать в течение 2,5 ч
< 4 кг	200 мл (40 мл/ч)	–
4–6 кг	350 мл (70 мл/ч)	–
6–10 кг	550 мл (110 мл/ч)	550 мл (220 мл/ч)
10–14 кг	850 мл (170 мл/ч)	850 мл (340 мл/ч)
14–19 кг	–	1200 мл (480 мл/ч)

Оценивайте состояние ребенка каждые 1–2 часа. Если состояние гидратации не улучшается, увеличьте скорость в/в капельного введения жидкостей.

Также дайте оральный регидратационный состав (ОРС; около 5 мг/кг/ч), как только ребенок сможет пить; это обычно происходит через 3–4 ч у грудных детей, через 1–2 ч — у детей более старшего возраста.

Масса тела	Объем вводимого ОРС раствора (в час)
< 4 кг	15 мл
4–6 кг	25 мл
6–10 кг	40 мл
10–14 кг	60 мл
14–19 кг	85 мл

Вновь оцените состояние грудного ребенка через 6 ч, ребенка более старшего возраста — через 3 ч. Определите степень обезвоживания. Затем выберите подходящий план (А, Б, В в Примечании к схеме 7) для продолжения лечения.

Если можно, наблюдайте за ребенком, по меньшей мере, в течение 6 ч после проведения регидратации, чтобы убедиться, что мать сама может поддерживать гидратацию, давая пить ребенку раствор ОРС.

## 1.2 ПРИМЕЧАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ НЕОТЛОЖНЫХ И ПРИОРИТЕТНЫХ ПРИЗНАКОВ

### Оцените проходимость дыхательных путей и состояние функции дыхания

Затруднено ли дыхание у ребенка? Выявляйте по визуальным признакам и на слух наличие препятствий для дыхания.

Нет ли тяжелой дыхательной недостаточности? Дыхание явно затруднено, в него вовлечена вспомогательная мускулатура (ребенок как бы кивает головой), ребенок дышит очень часто, быстро утомляется. Вследствие нарушения дыхания ребенок не может есть.

Имеется ли центральный цианоз? Язык и слизистая оболочка полости рта приобретают синеватый или багровый цвет.

### Оцените состояние кровообращения (с целью диагностики шока)

Проверьте, не холодные ли у ребенка кисти рук? Если это так, то:

Проверьте, не превышает ли время капиллярного наполнения 3 с. Для этого надавите в течение 3 с на ноготь большого пальца руки или ноги так, чтобы он побелел. Определите время с того момента, как вы отпустите палец, до полного восстановления розового цвета.

Если капиллярное наполнение продолжается более 3 с, проверьте пульс (наполнение и частоту). Если пульс на лучевой артерии имеет хорошее наполнение и не явно учащен, это означает, что ребенок не находится в шоковом состоянии. Если вы не можете нащупать пульс на лучевой артерии ребенка (при возрасте менее 1 года), нащупайте пульс на плечевой артерии или, если младенец лежит, на бедренной. Если не удается прощупать пульс на лучевой артерии ребенка более старшего возраста, определите пульс на сонной артерии. Оценка пульса при диагностике шока имеет первоочередное значение, если в помещении очень холодно.

### Определите наличие судорог, коматозного состояния или других нарушений сознания

Находится ли ребенок в коме? Оцените уровень сознания по шкале AVPU:

<b>A</b> (alert)	активное бодрствование
<b>V</b> (voice)	реагирует на голос
<b>P</b> (pain)	реагирует лишь на боль
<b>U</b> (unconscious)	без сознания.

Если ребенок не активен, попытайтесь привлечь его внимание, разговаривая с ним, или потрясите за руку. Если ребенок не активен, но реагирует на голос, такое состояние обозначается как заторможенность (сомнолентность). При отсутствии реакции на звуковые раздражители спросите мать, не наблюдалась ли у ребенка ненормальная сонливость или трудно ли его было разбудить. Проверьте, реагирует ли ребенок на боль. Если нет, это значит, что ребенок находится в коме (без сознания) и нуждается в экстренном лечении.

Есть ли у ребенка судороги? Наблюдаются ли у ребенка с нарушенным сознанием судорожные, стереотипные движения?

### Оцените состояние ребенка с диареей на предмет возможного тяжелого обезвоживания

Западение глазных яблок. Спросите мать, выглядят ли глаза ребенка более запавшими, чем обычно.

Замедленное расправление кожной складки (более 2 с). Ущипните кожу живота на середине расстояния между пупком и боковой поверхностью туловища, сохраняя сдавление в течение 1 с, затем отпустите и наблюдайте.

### Оцените приоритетные признаки

Оценивая экстренные признаки, вы, возможно, заметите и некоторые приоритетные признаки:

Имеется ли расстройство дыхания (не тяжелое)?

Ребенок заторможен или, напротив, беспокоен и раздражителен?

На последний вопрос вы могли ответить при оценке сознания ребенка на предмет коматозного состояния.

Отметьте другие приоритетные признаки (схема 2).

## 1.3 ПРИМЕЧАНИЯ ПО НЕОТЛОЖНОМУ ЛЕЧЕНИЮ РЕБЕНКА С ТЯЖЕЛЫМ НАРУШЕНИЕМ ПИТАНИЯ

В процессе сортировки всех детей с тяжелыми нарушениями питания квалифицируют как имеющих *приоритетные признаки*, что означает, что они нуждаются в первоочередном оказании лечебно-диагностической помощи.

Часть детей с тяжелыми нарушениями питания попадают в группу с *экстренными признаками*.

- Детям с признаками, касающимися нарушений дыхания, или с *комой/судорогами*, должно быть оказана соответствующая экстренная помощь (см. схемы 2–11).
- Тем, у кого есть признаки тяжелого обезвоживания, но нет шока, **не следует** проводить регидратацию в/в жидкостями по той причине, что тяжелое обезвоживание у крайне истощенных детей правильно оценить трудно и такой диагноз часто ставят ошибочно. Введение в/в жидкостей таким детям обуславливает риск перенасыщения организма жидкостями и смерти от острой сердечной недостаточности. Поэтому регидратацию у этих детей следует проводить орально, используя специальный регидратационный раствор для детей с тяжелым нарушением питания (ReSoMal).
- Если есть признаки шока, следует проверять наличие и других экстренных признаков (*заторможенность или потеря сознания*). Это необходимо потому, что у детей с тяжелым нарушением питания типичные признаки шока могут присутствовать даже тогда, когда шока нет.
  - Если ребенок *заторможен или без сознания*, держите его в тепле и введите в/в 10% р-р глюкозы в дозе 5 мл/кг (см. схему 10), а затем в/в жидкости (см. схему 8).
  - Если ребенок активен, держите его в тепле и дайте 10% р-р глюкозы в дозе 10 мл/кг орально или через назогастральный зонд, далее незамедлительно проводите полное обследование и лечение.

*Примечание.* При введении в/в жидкостей помните, что противошоковые мероприятия у истощенных детей имеют свою специфику; у них часто встречаются как шок в результате обезвоживания, так и септический шок, при чем эти состояния трудно отличить друг от друга, пользуясь лишь клиническими критериями. Обезвоженные дети хорошо реагируют на в/в жидкости (дыхание и частота пульса становятся реже, укорачивается время капиллярного наполнения). При септическом шоке в отсутствие дегидратации положительного эффекта от в/в жидкостей не будет. Объем вводимой жидкости должен регулироваться реакцией ребенка. Избегайте гипергидратации. Определяйте частоту пульса и дыхания в начале и через каждые 5–10 мин, чтобы видеть, происходит улучшение или нет. Не забудьте, что при тяжелом нарушении питания применяют специальные типы в/в жидкостей, вливание следует проводить более медленно.

Все дети с *тяжелым нарушением питания* нуждаются в *срочном обследовании и лечении* для купирования таких серьезных расстройств, как гипогликемия, гипотермия, тяжелая инфекция, тяжелая анемия и поражения глаз с угрозой слепоты. Даже если подобные расстройства и не были отмечены при поступлении в больницу, следует предпринять срочные меры для их профилактики.

**А.А. Модестов**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

## Комментарий к статье Н.Б. Мерзловой, И.А. Серовой, А.Ю. Ягодиной «Особенности организации сестринского процесса при синдроме Дауна у новорожденных»



**Ведущий рубрики:**  
**Модестов Арсений Арсеньевич,**  
доктор медицинских наук,  
профессор, Заслуженный врач РФ,  
заведующий отделом  
постдипломного профессионального  
образования НЦЗД РАМН  
**Адрес:** 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
**тел.:** (499) 134-01-50

112

Статья профессора Н.Б. Мерзловой с коллегами на примере новорожденных с болезнью Дауна поднимает важный для нашего общества вопрос, связанный с трудностью ухода за детьми, страдающими психическими заболеваниями, и показывает роль сестринского персонала в решении вопроса о судьбе ребенка.

Статью я прочел несколько раз. Память возвращала меня на четыре десятилетия назад, когда я, молодой врач-психиатр, возглавлял детский дом для детей-инвалидов по психическому заболеванию в Красноярском крае. Среди 300 его воспитанников всегда было 10–12 детей с болезнью Дауна. Персонал и дети любили этих добрых, безобидных ребятшек. Как правило, они обучались навыкам самообслуживания, были опрятны. В зависимости от глубины интеллектуального дефекта осваивали элементы бытового поведения. Была, правда, одна особенность, которая меня поразила — к ним никогда не приезжали родители.

В этом году в Англии состоялись очередные паралимпийские игры. И во время репортажа о российской команде среди ее участников мелькнуло лицо юноши, страдающего болезнью Дауна. От него не отказались родители, в жизни его встретились терпеливые и мудрые люди, которые помогли ему найти свое место в жизни. Его не постигла участь американской звезды паралимпийского спорта Джессики Лонг, которая на играх 2012 г. в Лондоне получила 8 медалей по плаванию, из них 5 золотых и 2 серебряных. Оказалось, что это русская девочка Таня, от которой 20 лет назад отказались родители, оставили ее в родильном доме. Позже Таню удочерила американская семья. Вот что по этому поводу рассказала в одном из интервью биологическая мать девочки: «Все нянечки, все врачи твердили в один голос: Откажись, откажись от нее. Ты еще молодая, зачем тебе инвалид на руках? Так Таня осталась в роддоме».

Внедрение неонатального скрининга, выявление детей с орфанными болезнями становятся новым вызовом, определяющим отношения между медицинским персоналом, ребенком и его семьей. Эти вызовы требуют не только профессиональных знаний и навыков, но и умения выстраивать отношения с родителями маленьких пациентов на основе психологии общения, знания ситуации, связанной с особенностями выхаживания и медико-социальной реабилитации детей с врожденной генетической патологией в России и за рубежом.

Сегодня ребенка с болезнью Дауна вылечить нельзя, но помочь нужно и должно. В этом многолетнем процессе медицинская сестра занимает важное место — вот основной референ статьи.

Н.Б. Мерзлова, И.А. Серова, А.Ю. Ягодина

Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера, Российская Федерация

## Особенности организации сестринского процесса при синдроме Дауна у новорожденных

### Контактная информация:

Мерзлова Нина Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО ПГМА им. академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ

Адрес: 614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, тел.: (342) 236-21-55, e-mail: nmerzlova@yandex.ru

Статья поступила: 12.06.2012 г., принята к печати: 20.08.2012 г.

Организация сестринского процесса при синдроме Дауна у новорожденных требует нестандартных решений, когда критерием профессиональной компетентности медицинской сестры становятся ее психолого-педагогическая подготовка, наличие личностных качеств, способствующих подлинной коммуникации в общении с детьми и родителями, видение будущего и желание найти выход из безвыходной ситуации. Сестринский процесс с новорожденными с синдромом Дауна осуществляется в экстремальной стрессовой ситуации при лимите времени для принятия решения об отказе или принятии ребенка в семью, при этом важно, чтобы сестринский процесс как метод последовательного систематического осуществления медицинской сестрой профессионального ухода осуществлялся в полном объеме. В статье представлено описание всех этапов сестринского процесса с новорожденными с синдромом Дауна, составлена карта-схема каждого этапа сестринского процесса, дана типология психологической адаптации матерей, родивших ребенка с перинатальной патологией, а также структурированы рекомендации по психологической помощи матерям новорожденных с синдромом Дауна на основе описанных четырех типов адаптации к сложившейся ситуации.

**Ключевые слова:** сестринский процесс, синдром Дауна, эффективность сестринского ухода, проблемы пациента, перинатальная патология, типология психологической адаптации матерей, родивших ребенка с перинатальной патологией.

(Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (5): 113–119)

Потребность в сестринском уходе за новорожденными существенно меняет свое содержание в зависимости от того, здоров или болен малыш, поэтому востребовано знание всех тонкостей сестринского дела в работе с пациентом с конкретной патологией и его окружением. По статистике Всемирной организации здравоохранения, каждый 700-й ребенок в мире рождается с синдромом Дауна, 2500 детей с синдромом Дауна ежегодно рождаются в России; 85% семей отказываются от такого ребенка уже в роддоме. В Москве частота

отказов составляет 50%, в развитых странах Европы и в Америке — не превышает 5%. Продолжительность жизни людей с синдромом Дауна в Европе, по данным на 2009 г., составила 64 года. В нашей стране подобная статистика не ведется.

Интенсивная разработка фундаментальных основ современной коррекционной педагогики [1] и результативность психолого-педагогических исследований, предпринятых в последние годы по проблеме ранней коррекции [2–6], создали предпосылки для перео-

N.B. Merzlova, I.A. Serova, A.U. Yagodina

Academician E.A. Vagner Perm State Medical Academy, Russian Federation

## Peculiarities of the nursing process in infants with Down's syndrome

Nursing process arrangement for infants with Down's syndrome requires nonroutine solutions when nurse's professional capacity criterion is her psychological and pedagogical preparation, personality traits favoring the real communication with children and parents, vision of the future and a desire to find a way out of the impasse. Nursing process for infants with Down's syndrome is put into effect in an extreme stress situation with a time limit on making a decision about whether to take a child in a family or to give it up, while it is also important that the nursing process as a method of consequent systematic professional nursing in corpore. A description of all stages of the nursing process for infants with Down's syndrome is given, a map of each nursing process stage is made, a typology of psychological adaptation of mothers having given birth to children with perinatal pathology is given, recommendations on psychological aid for mothers of the infants with Down's syndrome on the basis of the 4 aforementioned types of adaptation to an existing situation are structured.

**Key words:** nursing process, Down's syndrome, nursing effectiveness, patient's problems, perinatal pathology, typology of the psychological aid for the mothers having given birth to children with perinatal pathology.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2012; 9 (5): 113–119)

смысления особенностей сестринской деятельности при работе с новорожденными с синдромом Дауна. Современная педиатрия делает акцент на изучение качества жизни [7]. Несмотря на распространенность данной болезни, работ, посвященных медико-психологической помощи в период новорожденности семьям, где родился ребенок с синдромом Дауна, немного [8, 9], а работ, посвященных сестринскому делу, вообще не существует.

Выполнение многообразных функций требует от медицинской сестры понимания факторов, влияющих на здоровье людей, причин возникновения и обострения болезней, способов лечения и реабилитации, а также условий, в которых осуществляется медико-социальная помощь [10]. Сестринский процесс — это метод последовательного систематического осуществления медицинской сестрой профессионального ухода. Дети с синдромом Дауна часто рождаются с признаками морфофункциональной незрелости, реже недоношенными. Как следствие, им необходимы такие же условия выхаживания и профилактические мероприятия, как и другим группам незрелых и недоношенных детей.

Первый этап — медицинское сестринское обследование. Цель сестринского обследования — сформировать информационную базу данных о новорожденном с синдромом Дауна в момент поступления в отделение.

Медицинская сестра должна оценить следующие группы параметров:

- состояние основных функциональных систем организма ребенка с синдромом Дауна;
- физическое состояние пациента, включающее оценку и описание различных параметров (внешний вид, состояние сознания, поза, окраска и влажность кожных покровов и слизистых оболочек, наличие отеков). В физикальное обследование также входит измерение роста ребенка, определение массы его тела, измерение температуры, подсчет и оценка числа дыхательных движений, пульса, измерение и оценка артериального давления;
- эмоциональное состояние матери после родов, предварительного оглашения диагноза ребенка, интеллектуальный фон и диапазон ее адаптации к стрессам;
- сведения о здоровье отца и матери до беременности и особенности течения данной беременности;
- социальные данные семьи;
- сведения об окружающей среде и профессиональных вредностях обоих родителей в плане положительного и отрицательного влияния на новорожденного.

Второй этап сестринского процесса — определение проблем пациента, которые наиболее эффективно решаются посредством сестринского ухода, и формулировка сестринского диагноза. Цель второго этапа — определить существующие проблемы пациента, выделить из них приоритетные и потенциальные. В табл. 1 перечислены основные медицинские проблемы, которые могут возникнуть у детей с синдромом Дауна в неонатальном периоде.

**Таблица 1.** Основные нарушения и врожденные пороки развития внутренних органов у детей с синдромом Дауна

Врожденные пороки сердца	Наблюдаются в 50% случаев. Наиболее часто: дефект межжелудочковой перегородки, общий открытый атриовентрикулярный канал и тетрада Фалло. Новорожденных с любым «синим» пороком сердца необходимо немедленно проконсультировать в кардиохирургическом стационаре для определения показаний к экстренной паллиативной операции. У детей с синдромом Дауна симптомы легочной гипертензии при врожденных пороках сердца возникают раньше и чаще, чем у других детей. Часто клинического обследования новорожденного с подозрением на врожденный порок сердца бывает недостаточно (особенно при больших дефектах перегородок без стенозов сосудов), т.к. шумы и другие клинические признаки не выявляются в первые 2 нед жизни ребенка. Именно поэтому необходимо провести электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ) и рентгенографию грудной клетки в неонатальном периоде. ЭхоКГ должна осуществляться специалистом, работающим в области кардиологии. Следует также отметить, что число осложнений в послеоперационном периоде и послеоперационная летальность у детей с синдромом Дауна не отличаются от статистических показателей других групп детей
Апноэ во сне	Строение верхних дыхательных путей при синдроме Дауна отличается сужением носо- и ротоглотки, евстахиевой трубы, наружного слухового прохода за счет гипоплазии средней части лица. В результате во сне может происходить обструкция ротоглотки корнем языка. У детей с синдромом Дауна частота апноэ во сне может составлять до 50%. Синдром обструктивного апноэ во сне проявляется в виде полной остановки или затруднения дыхания во сне, сопровождающегося гиповентиляцией, гипоксемией. Данный синдром плохо диагностируется и довольно часто пропускается. Апноэ во сне часто приводит к вялости, сонливости в дневное время, проблемам с обучением, снижению темпов физического развития и ухудшению поведения. Хроническая гипоксемия и гиповентиляция могут способствовать развитию легочной гипертензии. Дети имеют высокий риск синдрома внезапной смерти. Для профилактики обструктивного апноэ рекомендуется поднимать головной конец кровати на 10 градусов и укладывать ребенка на бок
Патология щитовидной железы	Гипотиреоз — довольно частое состояние (до 8 лет может составлять до 35%). Своевременная диагностика (до 3 мес) с определением уровня Т <sub>3</sub> , Т <sub>4</sub> , ТТГ в крови является обязательной для всех детей с синдромом Дауна
Патология органа зрения	Могут развиваться врожденная катаракта, нистагм, косоглазие, глаукома, кератоконус, блефарит и недостаточность носослезных протоков. Недостаточность или обструкция носослезного канала проявляется частыми конъюнктивитами, слезотечением, при массаже носослезного мешочка выделяется слеза или гной. Консервативная терапия заключается в массаже носослезного мешочка и лечении конъюнктивита антибиотиками местно. В некоторых случаях показано зондирование канала. Глаукома проявляется слезотечением, светобоязнью и блефароспазмом. Наиболее ярким ее симптомом является помутнение роговицы. Небольшое выбухание роговицы, если оно симметрично, является нормой для новорожденных, асимметрия же характерна для глаукомы. Необходимы ранняя диагностика глаукомы и проведение хирургической коррекции

Таблица 1. Продолжение

Аномалии желудочно-кишечного тракта	Наиболее часто встречаются атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ, пилоростеноз, атрезия двенадцатиперстной кишки, болезнь Гиршпрунга. Клинические проявления кишечной непроходимости многообразны. Наиболее ранним и постоянным симптомом является рвота (содержимое зависит от уровня обструкции). При стенозе двенадцатиперстной кишки выше фатерова соска стул скудный, зеленый. При обструкции ниже фатерова соска в прямой кишке обнаруживается слизь. При полной тонкокишечной непроходимости меконий не отходит. Уже со вторых сут жизни проявляются симптомы обезвоживания. Интоксикация быстрее нарастает при низкой кишечной непроходимости. При стенозах меконий отходит малыми порциями. Для уточнения уровня непроходимости необходимо рентгенологическое обследование, которое начинают с обзорной рентгенограммы брюшной полости в вертикальном положении. Подготовка к операции заключается в согревании ребенка, коррекции дыхательных и электролитных нарушений, декомпрессии (зонд открыть и оставить) и промывании желудка. Показан перевод в хирургический стационар
Иммунологическая недостаточность	Основными нарушениями системы иммунитета являются изменения клеточно-опосредованных иммунных реакций, фагоцитоза и антитело-опосредованных реакций. Обнаруживают снижение Т хелперов (CD4), NK клеток, снижение продукции интерлейкина 2, при этом повышено количество циркулирующих активированных Т клеток, гранулоцитов и интерлейкина 6. Специфический гуморальный ответ снижен при повышении общего количества циркулирующих иммуноглобулинов
Патология органа слуха	Повышено выделение серы в ушном канале, возможны дефекты слуховых косточек, избыточное накопление жидкости в среднем ухе в связи с дисфункцией евстахиевой трубы. Показаны аудиограмма в 1 мес и контроль слуха в динамике. Частые средние отиты приводят к кондуктивной тугоухости и, как следствие, нарушению развития речи. Для лечения применяются как хирургические методы (аденэктомия), так и консервативные (катетеризация евстахиевой трубы, медикаментозное лечение). При проведении интубации трахеи узкая носоглотка, большой язык и маленький надгортанник требуют меньшей интубационной трубки, чем рекомендовано по возрасту
Патология опорно-двигательного аппарата	Могут развиваться сколиоз, дисплазия тазобедренных суставов, подвывих или вывих бедра, неустойчивость коленной чашечки, плоскостопие. Дети с синдромом Дауна на 1-м мес жизни должны быть осмотрены ортопедом
Трудности при грудном вскармливании	В связи с особенностями строения челюстно-лицевого аппарата и незрелостью нервной системы в периоде новорожденности у детей с синдромом Дауна часто наблюдаются трудности при грудном вскармливании. Для укрепления иммунитета, профилактики отитов и нарушений речи крайне важно проводить работу по поддержке естественного вскармливания. При наличии противопоказаний к прикладыванию к груди по состоянию ребенка кормление проводится по стандартной методике сцеженным грудным молоком. Следует помнить, что сам по себе синдром Дауна не является противопоказанием к естественному вскармливанию, и следует поддерживать у матери желание кормить ребенка грудью, помогая в преодолении трудностей, возникающих при кормлении

Второй этап сестринского процесса завершается установлением сестринского диагноза. Между врачебным и сестринским диагнозами существует различие: врачебный концентрируется на распознавании патологических состояний, а сестринский основывается на описании реакций пациентов на проблемы, связанные со здоровьем. Приведем примеры сестринских диагнозов у новорожденных с синдромом Дауна: «Вялость», «Ослабленный крик», «Тремор конечностей», «Низкий мышечный тонус», «Нарушение терморегуляции», «Ослабление сосательного и глотательного рефлексов» и т. д.

Третий этап — планирование сестринской помощи и ухода (табл. 2). План сестринского ухода составляется с учетом всех имеющихся проблем и должен включать оперативные и тактические цели, направленные на достижение определенных результатов долгосрочного или краткосрочного характера (табл. 3). Определив цели и задачи, сестра составляет письменное руководство по уходу, в котором должны быть подробно перечислены специальные действия медсестры по уходу, записываемые в сестринскую историю болезни.

Четвертый этап — реализация плана сестринского ухода (см. табл. 2). Цель — скоординировать работу по представлению сестринского ухода в соответствии с согласованным планом, разделив его на виды:

- независимое сестринское вмешательство: выполняется непосредственно медсестрой без назначений врача;

- зависимое сестринское вмешательство: выполняются назначения врача в строгой последовательности с учетом рекомендаций, и фиксируются данные о выполнении и реакции ребенка на манипуляцию в индивидуальной карте больного;
- взаимозависимое сестринское вмешательство: выполняются рекомендации и назначения смежных специалистов, обследовавших ребенка.

Пятый этап — оценка эффективности сестринского ухода. Основные действия: анализ достижения целей ухода, степени успешности продвижения пациента к запланированным целям; выявление нерешенных проблем или неожиданных результатов, необходимости дополнительной помощи.

Оценка эффективности сестринского процесса при синдроме Дауна у новорожденных во многом определяется успешностью реализации решения психолого-педагогических проблем с мамами новорожденных [11, 12].

Сестринский процесс является наиболее перспективной моделью работы медицинской сестры, так как в ней пациент рассматривается как личность, причем учитывается не только «Я» ребенка, но и реакция на его заболевание окружающих, родственников, близких. Наиболее волнующей проблемой сестринского процесса при синдроме Дауна является принятие ребенка родителями [13]. Для малыша эта проблема является потенциальной, но именно от ее решения зависит его будущее.

Таблица 2. Планирование и реализация сестринского процесса при синдроме Дауна у новорожденного

Планирование	Реализация
<p><b>До рождения ребенка</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Подготовить кювез к использованию и нагреть до 34°C</li> <li>2. Собрать контур для проведения оксигенотерапии, проверить наличие кислорода в системе</li> <li>3. Подготовить теплые сухие пеленки и белье</li> <li>4. Подготовить материал для первичной обработки новорожденного</li> </ol> <p><b>После рождения ребенка</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Поместить новорожденного в кювез и начать оксигенотерапию</li> <li>2. Провести первичную обработку новорожденного в кювезе</li> <li>3. Провести профилактику гонобленнореи</li> <li>4. Организовать зондовое питание</li> <li>5. Наблюдать за жизненно важными показателями (t, ЧСС, ЧДД, мочеиспусканием, работой кишечника, цветом кожных покровов)</li> <li>6. Проводить утренний туалет новорожденного и обработку пупочной ранки (2 раза в сут)</li> <li>7. Ежедневно взвешивать и проводить антропометрические измерения</li> <li>8. Гигиенический уход за новорожденным</li> <li>9. Выполнять врачебные назначения</li> <li>10. Подготавливать новорожденного к обследованиям и осмотру специалистов</li> <li>11. Соблюдать правила санитарно-противоэпидемического режима, проводить санитарно-просветительскую работу с мамой ребенка и родственниками</li> </ol>	<p><b>Независимые мероприятия</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Режим кювеза. Кварцевание палаты 3 раза в день. Подача увлажненного кислорода</li> <li>2. Организация зондового кормления грудным материнским молоком</li> <li>3. Подготовка матери к сцеживанию грудного молока</li> <li>4. Гигиенический уход за новорожденным: утренний и вечерний туалет, обработка пуповинного остатка, подмывание после каждой дефекации</li> <li>5. Наблюдение за ребенком: характеристика дыхания, ЧДД, ЧСС, цвет кожных покровов, характер стула, функции кишечника, частота и объем мочеиспускания</li> <li>6. Ежедневное измерение массы тела</li> <li>7. Смена положения новорожденного в кювезе, выкладывание на живот</li> <li>8. Подготовка к лабораторным исследованиям</li> <li>9. Соблюдение санитарно-противоэпидемического режима</li> <li>10. Санитарно-просветительская работа с матерью и родственниками</li> </ol> <p><b>Зависимые мероприятия</b> Выполнение врачебных назначений:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>11. Оксигенотерапия</li> <li>12. Частичное парентеральное питание (по показаниям)</li> <li>13. Гемостатическая терапия</li> <li>14. Терапия, направленная на дозревание легких (преднизолон)</li> <li>15. Профилактика внутриутробной TORCH-инфекции (интерферон)</li> <li>16. Витаминотерапия (вит. Е, С, группы В)</li> <li>17. Профилактика анемии недоношенного</li> </ol> <p><b>Взаимозависимые мероприятия</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>18. Осмотр новорожденного окулистом, невропатологом, ортопедом</li> <li>19. Сбор крови и мочи для лабораторного исследования</li> </ol>

Примечание. t — температура, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧДД — частота дыхательных движений.

Таблица 3. Организация сестринского процесса при синдроме Дауна у новорожденного

Проблемы пациента	Цели краткосрочные	Цели долгосрочные
<p><b>Настоящие</b></p> <p>Наличие в анамнезе факторов риска антенатального периода</p> <p>Вялость</p> <p>Ослабленный крик</p> <p>Тремор конечностей</p> <p>Низкий мышечный тонус</p> <p>Кожа розового цвета только на фоне оксигенотерапии</p> <p>Плохо самостоятельно удерживает температуру тела</p> <p>Втяжение межреберных промежутков при вдохе</p> <p>Ослабление сосательного и глотательного рефлексов</p>	<p>Тщательно выявить и оценить факторы риска для определения объема профилактических мероприятий по каждому из них.</p> <p>Создать комфортные условия для выхаживания новорожденного</p>	<p>Провести профилактические мероприятия факторов риска антенатального периода.</p> <p>Организовать динамический уход за новорожденным</p>
<p><b>Приоритетные</b></p> <p>Нарушенная терморегуляция</p> <p>Нарушенное питание (ослабление сосательного и глотательного рефлексов)</p> <p>Нарушенное дыхание (кожа розового цвета только на фоне оксигенотерапии и втяжение межреберных промежутков на вдохе)</p>	<p>Восстановить и удерживать температуру тела новорожденного на необходимом уровне.</p> <p>Наладить питание.</p> <p>Организовать адекватную оксигенотерапию</p>	<p>Организовать обогрев новорожденного.</p> <p>Перевести ребенка на полноценное грудное вскармливание.</p> <p>Восстановить функцию внешнего дыхания</p>
<p><b>Потенциальные</b></p> <p>Возможны повышенная заболеваемость острыми респираторными инфекциями и нарушения в период адаптации</p> <p>Риск развития внутриутробной инфекции</p> <p>Риск отказа матери от ребенка</p>	<p>Провести санитарно-просветительскую работу с матерью.</p> <p>Провести беседу с матерью о ранних проявлениях внутриутробных инфекций.</p> <p>Обеспечить тесный контакт с ребенком и активное участие в уходе и выхаживании своего ребенка</p>	<p>Нацелить внимание на возможные ранние проявления осложнений и фоновых заболеваний, способных развиться под воздействием выявленных ранее антенатальных факторов и проводимого лечения.</p> <p>Наладить эмоционально-психологический контакт матери с ребенком</p>

Чувства медицинского работника, сообщающего родителям о диагнозе их малыша, могут быть различными, и они обусловлены индивидуальностью специалиста, беседующего с семьей. При необходимости констатировать факты медицинский работник может испытывать тревогу, переживать чувство вины. С его точки зрения, он имеет дело с «безнадежным диагнозом», но чувствует, что должен обязательно дать советы и рекомендации. Подобный дискомфорт может усугубляться недостаточными знаниями о возможностях и перспективах развития ребенка с синдромом Дауна, поскольку в медицинские учреждения не всегда поступает информация о педагогических и социальных успехах в решении этой проблемы. У медицинского работника, оказавшегося в такой ситуации, должна быть не только четкая инструкция, что и как следует говорить, но и знание границ своей ответственности за происходящее, поскольку это позволит уменьшить чувство тревоги или беспомощности.

Рекомендации, которые могут быть полезны при разговоре медицинского персонала с семьей или мамой:

- Сообщите им о состоянии здоровья ребенка и дайте пояснения относительно лечебных мероприятий, которые вы проводите.
- Сообщите диагноз, оставшись наедине с ребенком и родителями (возможно, они захотят, чтобы при этой беседе присутствовали и другие члены семьи). Уделите беседе достаточное количество времени. Беседуйте с родителями в присутствии малыша, пусть один из них держит его на руках. Когда будете сообщать о синдроме Дауна, дотрагивайтесь до новорожденного, демонстрируя свое принятие ребенка. Относитесь к малышу как к желанному ребенку. Спросите у родителей, дали они малышу имя: если дали, то называйте его по имени, если нет — то «малыш», «ребенок», «девочка» или «мальчик».

Первая беседа должна содержать в себе краткий обзор этиологии синдрома, описание тех исследований и процедур, которые необходимо срочно провести. У родителей не должно возникать подозрений, что кто-то из них виноват в случившемся. Не перегружайте свою беседу медицинскими терминами.

Подробное обсуждение состояния ребенка должно произойти позже, когда родители хотя бы немного оправятся от стресса. К этому моменту у них появится много вопросов, и отвечать на эти вопросы следует точно и компетентно. Не нужно заниматься предсказаниями, поскольку совершенно невозможно в точности предвидеть развитие того или иного ребенка в будущем.

Выразите уверенность в способности родителей положительно повлиять на развитие ребенка, дайте им понять, что они не одни и предложите им литературу, телефон и адрес Центра ранней помощи. После беседы необходимо предоставить родителям возможность и время побыть наедине друг с другом. Хорошо, если у родителей возникнет уверенность в том, что их не будут принуждать к тому или иному решению, и что они могут рассчитывать на свободное выражение чувств, сомнений и опасений.

Важно, чтобы медицинский работник был хорошо информирован и мог предоставить семье малыша современные данные в следующих областях:

- этиология синдрома Дауна;
- проблемы здоровья ребенка, требующие немедленного медицинского вмешательства;

- перспективы развития ребенка с синдромом Дауна;
- современные достижения в области воспитания, обучения и социальной адаптации детей с особыми потребностями;
- адреса организаций, в которые родители могут обратиться за помощью и консультацией.

Для родителей новорожденного факт наличия у малыша синдрома Дауна, безусловно, является потрясением. Из-за исключительности фенотипа (внешних признаков) диагноз «Синдром Дауна» ставится практически сразу. У родителей времени для решения о судьбе ребенка очень мало. Они встают перед выбором — взять или оставить новорожденного в роддоме. Неделью, максимум две, они ждут подтверждения диагноза, основанного на лабораторном анализе крови.

Психологи считают, что родители в этом случае горюют об утрате «идеального» ребенка, которого они ожидали. Именно поэтому их переживания очень схожи с переживаниями, вызванными смертью ребенка. Это состояние можно разделить на четыре фазы, следующие одна за другой.

В период шоковой фазы родители растеряны и практически не способны действовать. Эта фаза переживания может длиться от нескольких минут до нескольких дней. Шоковую фазу сменяет фаза реактивности, которая проявляется в отрицании очевидного, гневе, чувстве тоски и разочарования. Эти эмоции часто обрушиваются на тех, кто оказался рядом и сообщил диагноз. Родители становятся конфликтными, недоверчивыми, они могут переадресовывать одни и те же вопросы разным специалистам, критично воспринимать полученную информацию. В этот период необходимо оказать им эмоциональную поддержку и принять родительские чувства. Важно дать понять, что подобные чувства не являются ни необычными, ни патологическими. Именно в это время родители должны решить: заберут ли они ребенка домой. За периодом реактивности следует адаптивная фаза, когда тревожное состояние родителей заметно снижается, и они пытаются определить стратегию поиска решений. И, наконец, наступает фаза ориентирования, когда семья ищет помощи у соответствующих служб.

Если медицинский работник берется инициировать отказ от ребенка (уговаривает, дает советы, рекомендации, оказывает давление на родителей, не показывает ребенка, не позволяет приносить его на кормление, безапелляционно заявляет об отсутствии перспектив в его развитии), то он, безусловно, нарушает права родителей на свободу принятия решения. Также решение, принятое семьей не самостоятельно, а под влиянием специалиста, налагает ответственность и на него. Та форма, в которой родителям сообщат о существующей проблеме, окажет влияние на их эмоции, надежды, отношение к себе и к ребенку, на то, как и скоро ли они оправятся от травмы. Важно, чтобы воспоминания о том, как был отторгнут, едва родившись, их младенец, не терзали ни мать, ни отца вновь и вновь. Семья, в которой родился ребенок с особыми потребностями, имеет законное право на свободу выбора.

Как можно поддержать семью, в которой родился ребенок с синдромом Дауна [14]? Медперсонал может очень многое сделать для улучшения самочувствия мамы, принятия ею ребенка, уменьшения у нее чувства апатии

и страха. Хорошо, если медицинские работники с уважением примут чувства родителей, какими бы они ни были. Дифференцированный подход к каждой маме помогает организовать знание типологии психологической адаптации матерей, родивших ребенка с перинатальной патологией. Описаны четыре типа адаптации.

**Позитивно-активный тип.** У женщины преобладает позитивное восприятие ребенка и жизненной ситуации. На фоне нормативных трудностей ухода за малышом и переживаний, связанных с патологией, мать склонна перекладывать внимание на то, что приносит удовлетворение, умиляет: внешность, гримасы, вокализации, движения ребенка, собственные телесные ощущения при кормлении, позитивные изменения в состоянии ребенка и надежды на лечение, общение с родственниками и другими роженицами. Мать проявляет достаточную чувствительность к сигналам новорожденного. Сохранять позитивный образ ребенка и жизненный настрой помогают активные стратегии поведения: женщина демонстрирует инициативность в контактах со специалистами, готова просить близких о поддержке, интересуется вопросами развития, службами помощи детям, желает быть более компетентной в организации ухода и развивающих занятий после выписки.

**Позитивно-пассивный тип.** У женщины этого типа также доминирует позитивное восприятие ребенка и жизненной ситуации. Наблюдается преобладание удовлетворения в контактах с ребенком, достаточная чувствительность к его сигналам, эмоциональное общение. Однако, снижать напряжение и сохранять позитивный образ ребенка помогают здесь иные стратегии — пассивные, уклоняющиеся. Информация, данная врачами, воспринимается частично, некоторые аспекты патологии не признаются, «выбрасываются из головы» плохие прогнозы развития. Другими стратегиями могут быть положительное переосмысление жизненной ситуации («Слава Богу, у нас не так все плохо, как у некоторых здесь», «Могло быть хуже»), пассивное принятие ситуации («На все воля Божья», «Все само собой образуется»). Женщина в большей степени ориентирована не на получение информации от специалистов, а на разуверения в тяжести диагноза. Недостаточно осознает важность своей роли в лечении, не пытается узнать о патологии и развитии ребенка больше, полагая, что этим должны заниматься только специалисты.

**Негативно-пассивный тип.** У рожениц этого типа преобладает негативная оценка жизненной ситуации и трудности формирования позитивного образа ребенка. При описании своего состояния они чаще говорят об усталости, разбитости, желании выспаться. Акцентируют внимание на проблемах, связанных с уходом за новорожденным и его диагнозом. Моменты удовлетворения быстро сменяются негативными переживаниями, если ребенок находится в дискомфортном состоянии. Эмоциональное общение более бедное: мать реже показывает тактильный контакт; меньше разговаривает и вокализует в ответ на вокализации новорожденного; вяло, не чутко реагирует на сигналы ребенка; раздражается, когда не может успокоить малыша; убеждена, что эмоциональный контакт, наблюдение не так сильно необходимо ребенку, как пеленание, кормление и укачивание.

Доминирующими переживаниями матери следует признать растерянность, горечь, вызванную выводом о безнадежности состояния новорожденного и собственной беспомощности, чувство вины, страх обвинения со стороны родственников. При этом женщина не старается строить отношения с близкими в пользу позитивного образа ребенка («Я ничего не говорю мужу о ребенке: поели, поспали, массаж — все, он все равно ничего не поймет»). Некоторые строят планы, как будут скрывать факт рождения и отказа от ребенка от окружающих. Переживание вины может сопровождаться религиозным толкованием «наказания за грехи». Описанное поведение чаще наблюдается у женщин сенситивных, склонных к пониженному настроению. Женщины третьего типа не проявляют особой заинтересованности в дополнительных консультациях специалистов, недостаточно осознают свою роль в лечении и развитии, демонстрируя пассивное принятие жизненной ситуации («Как Бог даст»).

К негативно-пассивному типу следует также отнести женщин с неразвитостью родительских чувств. Они редко изъявляют желание пребывать в стационаре вместе с ребенком, ссылаясь не семейные трудности, проблемы со здоровьем. Испытывают раздражение в силу необходимости отдавать много сил и времени новорожденному, опасаются реакций со стороны ближайшего окружения.

**Негативно-активный тип.** Доминирующая негативная оценка жизненной ситуации и трудности формировании позитивного образа ребенка сопряжены с активными стратегиями поведения. Они помогают женщине разрядить эмоциональное напряжение, связанное с чувством вины. Мать демонстрирует конфликтное поведение в отделении, высказывая требования пересмотра диагноза, сомнения в компетенции врачей, опасения, что они с ребенком не получают необходимую помощь от врачей и медсестер. Замечания медицинского персонала вызывают обиду и гнев. Женщины этого типа высказывают предположения, что к ребенку уже сейчас относятся как к неполноценному. Другой стратегией является поиск виновных: ими становятся врачи, наблюдающие беременность, проводящие роды и озвучившие диагноз, родственники с «плохими» наследственностью и поведением. Женщина активно общается с близкими: они привлекаются к участию в жизненной ситуации, но не для формирования позитивного образа ребенка, а как соратники в борьбе с «виновниками произошедшего».

Матери с негативным типом показывают низкий адаптационный потенциал. Следует признать, что для некоторых из них психологическая помощь в рамках отделения роддома не достаточна и должна быть продолжена в районных поликлиниках, службах раннего вмешательства, коррекционных и реабилитационных учреждениях. Рекомендации сестринскому персоналу по психологической помощи матерям новорожденных с синдромом Дауна с различными типами адаптации сведены в табл. 4.

В последние годы в нашей стране все больше родителей готовы забрать новорожденного с синдромом Дауна домой. Эта тенденция нуждается в поддержке. Матери, мотивированные на отказ от отказа, должны получать в родовспомогательном учреждении от медицинского

**Таблица 4.** Рекомендации по психологической помощи матерям новорожденных с синдромом Дауна

Тип адаптации	Активный	Пассивный
Позитивный	<p>Позиция матери: каким бы ребенок ни был, воспитывать его следует в семье.</p> <p>На предложение отказаться от ребенка такие родители реагируют как на личное оскорбление. Роженицы этого типа не нуждаются в массивной психологической помощи, по крайней мере, на данном этапе жизненного пути</p>	<p>Этот тип матерей ведомый, для них очень важна точка зрения супруга, родителей. Она может быть более убедительной, чем позиция врача, что может привести к отказу от ребенка.</p> <p>Разрушение мифа «безоблачного будущего», осознание серьезности проблемы будет крайне болезненным. Время начала целенаправленных занятий с ребенком и необходимого лечения может быть упущено. Нужно акцентировать внимание роженицы на связи: чем больше она знает об особенностях и факторах развития ребенка при данной патологии, тем успешнее она сможет организовать режим, уход и развивающие занятия. Сообщается об успехах семей, которые занимают в воспитании «особых» детей активную позицию. Для активизации противостояния трудностям женщина побуждается к анализу ситуации, четкому разделению тех обстоятельств, которые можно изменить, и тех, которые неразрешимы</p>
Негативный	<p>Эмоциональное напряжение сказывается на взаимодействии с ребенком. Оно сопровождается постоянной гнетущей тревогой за здоровье и будущее малыша. Мать с трудом отвлекается от неприятных переживаний, поэтому показывает чередование моментов разной вовлеченности в общение: нормальный эмоциональный контакт и чувствительность к сигналам ребенка; излишняя стимуляция (громкий голос, активные поглаживания), навязывание себя, связанные с неоправданными ожиданиями того, что «должен» ребенок уметь в этом возрасте; отстраненность, утомление от контакта.</p> <p>В данном случае возможны два варианта по отношению к ребенку:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• мать, имеющая высокий культурный уровень, традиции семьи (ребенка, каким бы он ни был, нужно воспитывать в семье);</li> <li>• низкий культурный уровень, неприятие аномалии как таковой. Отказ от ребенка и его помещение в учреждение социальной защиты понимаются ею как социальная норма</li> </ul>	<p>Как правило, женщины этого типа отказываются от ребенка. Информация о будущем развитии ребенка дается таким женщинам дозированно, в вероятностных терминах. Женщины знакомятся с успешным опытом похожих семей, что помогает избавиться от ощущения беспомощности и исключительности собственной жизненной ситуации. Непременным условием успеха является формирование позитивного образа ребенка у самой женщины и ее готовность создавать такой образ у близких людей. У женщины формируются навыки эмоционального общения с малышом, ее внимание акцентируется на тех моментах контакта, которые приносят позитивные переживания. В случае неразвитости родительских чувств важно привлекать к содействию более зрелых и готовых к принятию ребенка родственников</p>

персонала квалифицированную информацию о реабилитационных центрах и возможностях юридической, социальной и медицинской помощи по месту жительства,

социальных перспективах для подростка и взрослого человека с синдромом Дауна, правовых последствиях отказа от новорожденного [15].

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Малофеев Н.Н. Западная Европа: эволюция отношения общества и государства к лицам с отклонениями в развитии. М.: Изд-во «Экзамен». 2003. 256 с.
2. Баенская Е.Р. Ранние этапы эффективного развития в норме и патологии. М.: Изд-во УРАО. 2001. 88 с.
3. Лебединский В.В., Никольская О.С., Баенская Е.Р., Либлинг М.М. Эмоциональные нарушения в детском возрасте и их коррекция. М.: Изд-во МГУ. 1990. 197 с.
4. Питерси М., Трилор Р. Маленькие ступеньки. Программа ранней педагогической помощи детям с отклонениями в развитии. М.: Ассоциация Даун Синдром. 1997. 168 с.
5. Панарина Л.Ю. Об особенностях раннего развития детей с синдромом Дауна. *Дефектология*. 2006; 1: 42–46.
6. Зимица Л.Б. Солнечные дети с синдромом Дауна. М.: Эксмо. 2010. 176 с.
7. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в педиатрии. М.: Союз педиатров России. 2010. 272 с.
8. Рождение ребенка с синдромом Дауна: брошюра для сотрудников родовспомогательных учреждений. М.: Line Project. 2002. 28 с.
9. Мастюкова Е.М., Московкина А.Г. Семейное воспитание детей с отклонениями в развитии: Учебное пособие для студ.

- выш. учеб. заведений. Под ред. В.И. Селивестова. М.: ВЛАДОС. 2003. 408 с.
10. Тарасова Ю.А., Костюкова Э.О., Сопина З.Е. Современная организация сестринского дела. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 576 с.
11. Айвазян Е.Б., Одиноква Г.Ю., Павлова А.В. Любовь по правилам и без, или особые ли матери у особых детей? *Дошкольное воспитание*. 2005; 9: 51–63.
12. Разенкова Ю.А., Айвазова Е.Б., Иневаткина С.Е. и др. Образ ребенка и себя в материнской роли у матерей, воспитывающих детей с синдромом Дауна младенческого и раннего возраста. *Дефектология*. 2008; 5: 41–51.
13. Исупова О.Г. Отказ от новорожденного и репродуктивные права женщины. *Социологические исследования*. 2002; 11: 92–99.
14. Стребелева Е.А., Мишина Г.А. Педагогическое сопровождение семьи, воспитывающей ребенка раннего возраста с отклонениями в развитии: пособие для педагога-дефектолога и родителей. М.: Парадигма. 2010. 72 с.
15. Лазуренко С.Б., Мазурова Н.В., Намазова-Баранова Л.С., Свиридова Т.В. Жестокое обращение с детьми как проблема, требующая междисциплинарного решения. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (2): 80–84.

# 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 исключительные щадящие, ненагруженные 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.

# 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.

# 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. Кунджи	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](mailto:sales@nczd.ru)
    - по почте: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, издательство Союза педиатров России
- Также можно сделать заказ по телефону: (499) 132-72-04

### Бланк заказа

Убедительная просьба заполнять бланк заказа печатными буквами.

Плательщик: юридическое лицо <input type="checkbox"/> физическое лицо <input type="checkbox"/>
Выберите способ оплаты: наложенный платеж <input type="checkbox"/> предоплата <input type="checkbox"/> наличными (курьером по Москве) <input type="checkbox"/>
ФИО/Полное название организации _____
ФИО и должность руководителя для оформления договора (заполняется юр. лицами) _____
ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) _____
Почтовый адрес для доставки с индексом _____
Телефон с кодом города _____ факс _____
Адрес электронной почты _____
Заказ (наименование книг и количество): _____
_____
_____



## ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ ПЕРВОГО МОСКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА им. И.М. СЕЧЕНОВА

Приказом ректора и решением Ученого Совета от 25.10.2005 г. в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова организован факультет послевузовского профессионального образования педиатров. 19 июня 2010 г. начался новый этап функционирования факультета — в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова открылся педиатрический факультет, и 1-го сентября к занятиям приступили 26 первокурсников. В настоящее время на факультете обучается 297 студентов 1, 2 и 3 курсов. Теперь весь процесс получения специальности можно будет пройти на базе одного факультета — начиная от студенческой скамьи, через интернатуру и ординатуру, на циклах повышения квалификации.

Декан факультета — д.м.н., профессор Екатерина Иосифовна Алексеева,  
т/ф. (499) 134-02-97, e-mail: alekseeva@nczd.ru.

С 2012 г. в составе факультета — 7 кафедр:

- **Кафедра педиатрии и детской ревматологии.** Зав. кафедрой — директор НЦЗД РАМН, академик РАН и РАМН, профессор Александр Александрович Баранов, тел. (499) 134-30-83, 132-31-78.
- **Кафедра аллергологии и клинической иммунологии.** Зав. кафедрой — директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, член-корреспондент РАМН, профессор Лейла Сеймуровна Намазова Баранова, тел. (495) 967-14-14, факс (499) 783-27-93.
- **Кафедра гигиены детей и подростков.** Зав. кафедрой — директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков НЦЗД РАМН, член-корреспондент РАМН, профессор Владислав Ремирович Кучма, тел. (495) 917-77-87, 917-48-31.
- **Кафедра детской хирургии.** Зав. кафедрой — заведующий хирургическим отделением НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор Игорь Витальевич Киргизов, тел. (499) 134-14-55, 134-13-17.
- **Кафедра эндокринологии и диабетологии.** Зав. кафедрой — член-корреспондент РАМН, профессор Марина Владимировна Шестакова, тел. (495) 124-02-66.
- **Кафедра педиатрии.** Зав. кафедрой — д.м.н., профессор Олег Константинович Ботвиньев, тел. (495) 256-60-25, 259-96-75.
- **Кафедра пропедевтики детских болезней.** Зав. кафедрой — д.м.н. профессор Светлана Ильинична Эрдес, тел. (499) 248-88-41.

Базами факультета являются ведущие научные учреждения страны: ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, ФГБУ Эндокринологический центр Минздравсоцразвития РФ, Детская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского.

Основной клинической базой факультета является Научный центр здоровья детей РАМН — ведущее научное педиатрическое учреждение страны. Наличие в НЦЗД 16 клинических отделений круглосуточного пребывания, консультативно-диагностического центра, реабилитационного центра и 10 отделений дневного пребывания пациентов позволяет обеспечить подготовку педиатров по различным направлениям.

В учебном корпусе НЦЗД РАМН функционируют две лекционные аудитории, оснащенные современной видеотехникой. Для контроля за знаниями обучающихся сформированы два компьютерных класса. В корпусе установлено оборудование для видеоконференцсвязи, которое позволяет проводить дистанционное обучение, а также консультации больных в режиме on-line.

Кафедры проводят обучение по программам повышения квалификации (в том числе с выдачей сертификатов специалистов), профессиональной переподготовки, осуществляют подготовку ординаторов, интернов и аспирантов.

В 2011 г. кафедры факультета впервые приняли студентов, которые пришли в центр для прохождения учебной практики.

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

Кафедры факультета ведут активную учебную и учебно-методическую работу. За 2011 г. на кафедрах факультета обучено 1564 специалистов, работающих с детьми. С учетом участия в Конгрессах и Конференциях за 2011 г. на факультете повысили свою квалификацию 5000 врачей и медицинских сестер.

С 2006 года кафедра педиатрии и детской ревматологии и кафедра педиатрии принимают активное участие в реализации Национального проекта «Здоровье». За это время обучены 342 участковых врача-педиатра Москвы, Московской, Белгородской, Тульской и Калужской областей и 270 неонатологов Москвы.

Дополнительную информацию о Факультете Вы сможете получить на интернет-сайтах: [www.nczd.ru](http://www.nczd.ru), [www.pediatr-russia.ru](http://www.pediatr-russia.ru), [www.mma.ru](http://www.mma.ru) и по тел. (499) 134-02-98, 132-31-78.

*\*Педиатрический факультет Первого МГМУ им. И.М. Сеченова приглашает учреждения здравоохранения РФ к сотрудничеству для обучения врачей-педиатров по программам повышения квалификации с использованием элементов дистанционного обучения.*

# Льготная редакционная подписка



Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Периодичность выхода журналов 6 раз в год (1 раз в два месяца). Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, e-mail: sales@nczd.ru



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК



Извещение	Форма №ПД-4
	ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225
кассир	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Вопросы диагностики в педиатрии <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____

Извещение	Форма №ПД-4
	ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Вопросы диагностики в педиатрии <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____

## Редакционная подписка это:

### Подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера, на год или на полгода.

### Удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость. Подтвердите оплату по факсу 8 (499) 132-72-04.

### Гарантированная и своевременная доставка

Доставка журналов осуществляется по почте заказной бандеролью в течение 5 дней после выхода журнала.

### Сервис обслуживания подписчиков

В случае возникновения вопросов, касающихся Вашей подписки, позвоните нам по телефону 8 (499) 132-72-04. Мы ответим на все Ваши вопросы.

### Обратная связь с редакцией

Вы можете сообщить свои пожелания относительно тематического наполнения журнала. Мы обязательно учтем Ваши пожелания при подготовке будущих номеров.

### Стоимость льготной подписки через редакцию:

**Для физических лиц:**  
 полгода (3 номера) — 450 рублей;  
 год (6 номеров) — 900 рублей

**Для юридических лиц:**  
 полгода (3 номера) — 900 рублей;  
 год (6 номеров) — 1800 рублей

**Доставка журналов включена в стоимость подписки.**

