

# 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., к.м.н.;

Буслаева Г.Н., д.м.н., проф.

### Ответственный секретарь

Маргиева Т.В., к.м.н.

### Секретариат редакции

Вишнева Е.А., к.м.н.,

Алексеева А.А., к.м.н.

### Дизайн

Архутик А.Б.

### Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

### Отдел рекламы

Тихолаз Т.В., 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., член-корр. РАМН

Асанов А.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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

Гедике Г. (Германия), проф.

Горелко Т.И. (Кышинев, 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.

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

Каульферш В. (Австрия), проф.

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.

Конова С.Р. (Москва), д.м.н., проф.

Константинопулос А. (Греция), проф.

Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.

Коровина Н.А. (Москва), д.м.н., проф.

Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Ладодо К.С. (Москва), д.м.н., проф.

Лапшин В.Ф. (Украина), д.м.н., проф.

Латышева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Луцкий Я.М. (Москва), д.м.н., проф.

Мазур Л.И. (Самара), д.м.н., проф.

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

Мальцев С.В. (Казань), д.м.н., проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

Петозлло-Мантовани М. (Италия), проф.

Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

Пикуза О.И. (Казань), д.м.н., проф.

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

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

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

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

Рубино А. (Италия), проф.

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

Сабо Л. (Венгрия), проф.

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

Середа Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Симонова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

Смирнова Г.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Цой А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Цыгин А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Шилаев Р.Р. (Иваново), д.м.н., проф.

Эрих Й. (Германия)

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

1

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2012 / ТОМ 9 / № 1

### Издатель

Союз педиатров России

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**  
Л.С. Намазова-Баранова
- НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ**  
А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, И.В. Винярская, В.В. Черников, Н.В. Устинова, О.И. Симонова, Ю.В. Горина, М.С. Самсонова
- СОЗДАНИЕ И ВАЛИДАЦИЯ РУССКОЙ ВЕРСИИ ОПРОСНИКА ДЛЯ ОЦЕНКИ УТИЛИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**  
**ФАРМАКОЭКОНОМИКА В ПЕДИАТРИИ**  
Н.М. Судакова, Н.И. Гревцева, И.В. Карева, О.М. Зубов
- ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА**  
**ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ**  
В.К. Таточенко
- БРЕМЯ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
Н.Л. Черная, О.Б. Дадаева, В.М. Ганузин, Г.С. Ганузина, С.Е. Баторшина, И.В. Иванова
- РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПНЕВМОКОККОВОЙ КОНЪЮГИРОВАННОЙ 7-ВАЛЕНТНОЙ ВАКЦИНЫ**  
С.Л. Мукомолов, И.А. Левакова, А.В. Сталевская
- ВОЗРАСТНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ГЕПАТИТА А В ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ РОССИИ В СОВРЕМЕННЫЙ ПЕРИОД. ОБОСНОВАНИЯ НЕОБХОДИМОСТИ ВВЕДЕНИЯ ПЛАНОВОЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ГЕПАТИТА А У ДЕТЕЙ**  
**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ЛОР-ОРГАНОВ**  
Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский
- ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОСТРОГО СТЕНОЗИРУЮЩЕГО ЛАРИНГОТРАХЕИТА. КАКИЕ ПРЕПАРАТЫ ИМЕЮТ ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ БАЗУ?**  
О.В. Карнеева, Д.П. Поляков
- СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И СРЕДНЕГО УХА КАК МЕРА ПРОФИЛАКТИКИ ТУГОУХОСТИ**  
**НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ**  
Р.Ф. Тепаев
- КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ Р.Ф. ТЕПАЕВА, А.Е. АЛЕКСАНДРОВА, И.В. КИРГИЗОВА, Т.Н. СМИРНОВОЙ, А.С. РЫБАЛКО «ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»**  
Р.Ф. Тепаев, А.Е. Александров, И.В. Киргизов, Т.Н. Смирнова, А.С. Рыбалко
- ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ**  
**ЛЕКЦИЯ**  
Marco A.P. Safadi, E. David G. Mcintosh
- ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ: КРИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОЛИТИКИ ВАКЦИНАЦИИ (АНГЛИЙСКИЙ ВАРИАНТ)**  
Marco A.P. Safadi, E. David G. Mcintosh
- ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ: КРИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОЛИТИКИ ВАКЦИНАЦИИ (РУССКИЙ ВАРИАНТ)**  
**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**  
Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева, Р.М. Торшхоева, Э.Н. Дзагоева, А.А. Алексеева, Ю.Г. Левина, К.Е. Эфендиева, Н.И. Вознесенская, Л.К. Асламязян
- НЕСТЕРОИДНЫЕ ТОПИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ**  
В.Г. Багаев, Е.В. Девайкин, В.Г. Амчелславский, В.Н. Потапов, С.Н. Боярский
- РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ АНЕСТЕЗИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КСЕНОНА У ДЕТЕЙ**  
О.В. Сыресина, Е.А. Жукова, Т.А. Видманова, Л.В. Коркоташвили, С.А. Колесов, О.А. Нефедова
- МЕЛАТОНИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ**  
Ф.С. Харламова, В.Ф. Учайкин, О.В. Кладова, Э.М. Сергеева, В.Г. Нестеренко
- КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНДУКТОРА ИНТЕРФЕРОНА ПРИ ОРВИ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**  
**МЕДИКО-ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ**  
Н.Н. Малофеев
- КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ С.Б. ЛАЗУРЕНКО, Л.С. НАМАЗОВОЙ-БАРАНОВОЙ «ОРГАНИЗАЦИЯ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В КОМПЛЕКСНОЙ ПРОГРАММЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ НАСЛЕДСТВЕННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ (НА ПРИМЕРЕ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА)»**  
С.Б. Лазуренко, Л.С. Намазова-Баранова
- ОРГАНИЗАЦИЯ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В КОМПЛЕКСНОЙ ПРОГРАММЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ НАСЛЕДСТВЕННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ (НА ПРИМЕРЕ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА)**  
**В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА**  
Т.Э. Боровик, С.Г. Макарова, Т.В. Бушуева, С.Н. Сергеева
- ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СМЕСИ НА ОСНОВЕ ВЫСОКОГИДРОЛИЗОВАННОГО КАЗЕИНА В ДИЕТОТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ БЕЛКОВ КОРОВЬЕГО МОЛОКА У ДЕТЕЙ**  
М.И. Петровская, Т.В. Куличенко
- ФИТОПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**  
С.П. Яцык, Б.К. Шапов, И.Е. Смирнов, С.М. Шарков, О.М. Конова, А.Г. Буркин
- ОПЫТ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПУЗЫРНО-ЗАВИСИМЫХ ФОРМ МЕГАУРЕТЕРА У ДЕТЕЙ**  
Т.М. Чернова, В.Н. Тимченко, О.А. Дробаченко, Н.В. Мурадова, А.Н. Рябова
- ВОЗМОЖНОСТИ ТОПИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТОВ У ДЕТЕЙ В ПРАКТИКЕ УЧАСТКОВОГО ПЕДИАТРА**  
**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**  
Е.В. Митенко, Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, А.М. Чомахидзе, К.Б. Исаева, Е.Г. Чистякова, Р.В. Денисова, Т.В. Слепцова, Т.Ю. Поляева, А.Н. Фетисова
- ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АДАЛИМУМАБА У БОЛЬНОГО ЮВЕНИЛЬНЫМ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ И УВЕИТОМ**  
**КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ**  
А.В. Орлов, М.И. Никитина, М.Н. Игнатьева, С.В. Хват
- ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОБРАМИЦИНА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ**  
**ПО МАТЕРИАЛАМ ЕРА/UNEP/SA И IРА**  
**ЮБИЛЕЙ**  
В.Ю. Альбицкий
- СОТРУДНИКИ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАМН — ЧЛЕНЫ РОССИЙСКИХ ГОСУДАРСТВЕННЫХ АКАДЕМИЙ К ЮБИЛЕЮ ЕЛЕНА МАРКОВНЫ БУЛАТОВОЙ**

# 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., MD;  
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

Tiholaz T.V., 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, RAMS cor. member  
Asanov A.Yu. (Moscow), PhD, professor  
Astafieva N.G. (Saratov), PhD, professor  
Baibarina E.N. (Moscow), PhD, professor  
Balabolkin I.I. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member  
Baranov A.A. (Moscow), PhD, professor, RAMS academician  
Belousov Yu.B. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member  
Bochkov N.P. (Moscow), PhD, professor, RAMS academician  
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.  
Garaschenko T.I. (Moscow), PhD, professor  
Gorelko T.I. (Kishinev, Moldova), MD  
Gorelov A.V. (Moscow), PhD, professor  
Ilyina N.I. (Moscow), PhD, professor  
Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member  
Karpukhin E.V. (Kazan), MD  
Kaulfersch W. (Austria), PhD, professor  
Kaznacheeva L.F. (Novosibirsk), PhD, professor  
Keshishian R.A. (Moscow), MD  
Kitarova G.S. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor  
Kolbin A.S. (St. Petersburg), PhD, professor  
Kon I.Ya. (Moscow), PhD, professor  
Konova S.R. (Moscow), PhD, professor  
Konstantopoulos A. (Greece), PhD, professor  
Korotky N.G. (Moscow), PhD, professor  
Korovina N.A. (Moscow), PhD, professor  
Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor  
Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor  
Kuzenkova L.M. (Moscow), PhD, professor  
Ladodo K.S. (Moscow), PhD, professor  
Lapshin V.F. (Ukraine), PhD, professor  
Latyisheva T.V. (Moscow), PhD, professor  
Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), RAMS cor. member  
Lukhushkina E.F. (Nizhny Novgorod), PhD, professor  
Lutsky Ya.M. (Moscow), PhD, professor

Makarova I.V. (St. Petersburg), MD  
Maltsev S.V. (Kazan), PhD, professor  
Maslova O.I. (Moscow), PhD, professor  
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  
Sereda E.V. (Moscow), PhD, professor  
Shabalov N.P. (St. Petersburg), PhD, professor  
Shilyaev R.R. (Ivanovo), PhD, professor  
Sidorenko I.V. (Moscow), MD  
Simakhodsky A.S. (St. Petersburg), PhD, professor  
Simonova O.I. (Moscow), PhD, professor  
Skripchenko N.V. (St. Petersburg), PhD, professor  
Smirnova G.I. (Moscow), PhD, professor  
Soldatsky Yu.L. (Moscow), PhD, professor  
Szabo L. (Hungary), PhD, professor  
Tatochenko V.K. (Moscow), PhD, professor  
Timofeeva A.G. (Moscow), MD  
Tsoy A.N. (Moscow), PhD, professor  
Tsygin A.N. (Moscow), PhD, professor  
Uchaikin V.F. (Moscow), PhD, professor, RAMS academician  
Usonis V. (Vilnius, Lithuania), PhD, professor  
Uvarova E.V. (Moscow), PhD, professor  
Vavilova V.P. (Kemerovo), PhD, professor  
Vyalkova A.A. (Orenburg), PhD, professor  
Yatsyik G.V. (Moscow), PhD, professor  
Zacharova I.N. (Moscow), PhD, professor  
Zhernosek V.F. (Minsk, Belarus), PhD, professor  
Zyryanov S.K. (Moscow), PhD, professor

3

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2012 / ТОМ 9 / № 1

### Publishing group

The Union of Pediatricians of Russia  
2/62, Lomonosovsky pr.,  
Moscow, 119991  
tel./fax: (499) 132-72-04



Mass media registration certificate dated  
December 15 2005.

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

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

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

While reprinting publications one must make reference to the journal «Pediatric pharmacology»  
Printed in the printing-office «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 № 1

## CONTENT

	<b>EDITORIALS</b>
5	L.S. Namazova-Baranova
	<b>NEW TECHNOLOGIES IN MEDICINE</b>
6	A.A. Baranov, V.J. Albitskiy, I.V. Vinyarskaya, V.V. Tchernikov, N.V. Ustinova, O.I. Simonova, J.V. Gorinova, M.S. Samsonova <b>DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE RUSSIAN VERSION OF THE QUESTIONNAIRE FOR THE UTILITARIAN INDEXES EVALUATION IN PEDIATRICIAN PRACTICE</b>
	<b>PHARMACOECONOMICS IN PEDIATRICS</b>
9	N.M. Sudakova, N.I. Grevtseva, I.V. Kareva, O.M. Zubov <b>PHARMACO-ECONOMICAL ASPECTS OF IN-PATIENT TREATMENT OF CHILDREN WITH PERINATAL</b>
	<b>WORLD NEWS OF VACCINATION</b>
16	V.K. Tatochenko <b>BURDEN OF THE PNEUMOCOCCAL INFECTION IN THE RUSSIAN FEDERATION</b>
17	N.L. Chernaya, O.B. Dadayeva, V. M. Ganuzin, G.S. Ganuzina, S.E. Batorshina, I.V. Ivanova <b>PNEUMOCOCCAL CONJUGATE 7-VALENT VACCINE IN CHILDREN. REGIONAL EXPERIENCE</b>
20	S.L. Mukomolov, I.A. Levakova, A.V. Stalevskaya <b>AGE-DEPENDENT CHARACTERISTICS OF EPIDEMIOLOGICAL PROCESS OF HEPATITIS A IN FEDERAL DISTRICTS OF RUSSIA AT CURRENT PERIOD OF TIME. BASIS OF THE NECESSITY OF SCHEDULED VACCINATION AGAINST HEPATITIS A IN CHILDREN</b>
	<b>URGENT ISSUES OF A TREATMENT OF EAR, NOSE, THROAT DISEASES</b>
25	L.M. Ogorodova, F.I. Petrovskiy <b>PHARMACOTHERAPY OF ACUTE STENOSING LARYNGOTRACHEITIS. WHAT DRUGS ARE DATA-BASED?</b>
30	O.V. Karneeva, D.P. Polyakov <b>MODERN APPROACH TO TREATMENT OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT AND MIDDLE EAR DISEASES AS A PREVENTION OF LOSS HEARING</b>
	<b>URGENT CONDITIONS IN PEDIATRICS</b>
35	R.F. Tepaev <b>OPENING ADDRESS TO ARTICLE R.F. TEPAEV, A.E. ALEKSANDROV, I.V. KIRGIZOV, T.N. SMIRNOVA, A.S. RYBALKO «PARENTERAL NUTRITION IN PEDIATRICS AND PEDIATRIC SURGERY»</b>
36	R.F. Tepaev, A.E. Aleksandrov, I.V. Kirgizov, T.N. Smirnova, A.S. Rybalko <b>PARENTERAL NUTRITION IN PEDIATRICS AND PEDIATRIC SURGERY</b>
	<b>LECTURE</b>
45	Marco AP Safadi, E David G Mcintosh <b>EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION OF MENINGOCOCCAL DISEASE: A CRITICAL APPRAISAL OF VACCINE POLICIES (ENGLISH)</b>
56	Marco AP Safadi, E David G Mcintosh <b>EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION OF MENINGOCOCCAL DISEASE: A CRITICAL APPRAISAL OF VACCINE POLICIES (RUSSIAN)</b>
	<b>ORIGINAL ARTICLES</b>
66	L.S. Namazova-Baranova, E.A. Vishneva, R.M. Torshkoeva, Z.N. Dzagoeva, A.A. Alekseeva, J.G. Levina, K.E. Efendieva, N.I. Voznesenskaya, L.K. Aslamazyan <b>NONSTEROIDAL TOPICAL MEDICATION IN THE THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN</b>
72	V.G. Bagaev, E.V. Devaykin, V.G. Amtcheslavskiy, V.N. Potapov, S.N. Boyarskiy <b>VARIOUS TYPES OF ANAESTHESIA WITH XENON IN CHILDREN</b>
77	O.V. Syresina, Y.A. Zhukova, T.A. Vidmanova, L.V. Korkotashvilly, S.A. Kolesov, O.A. Nefedova <b>MELATONIN IN COMPLEX TREATMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN CHILDREN</b>
81	F.S. Kharlamova, V.F. Utchaykin, O.V. Kladova, E.M. Sergeeva, V.G. Nesterenko <b>CLINICAL AND PREVENTIVE EFFICACY OF INTERFERON INDUCTOR IN VIRAL RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN YOUNGER PRESCHOOL AGE</b>
	<b>MEDICAL AND PSYCHO-PEDAGOGICAL CARE FOR CHILDREN</b>
90	N.N. Malofeev <b>OPENING ADDRESS TO ARTICLE S.B. LAZURENKO, L.S. NAMAZOVA-BARANOVA «ORGANIZATION OF PSYCHOLOGY AND PEDAGOGICAL CARE IN CHILDREN WITH SEVERE CHRONIC HEREDITARY METABOLIC DISEASES REHABILITATION (AT THE MODEL OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS)»</b>
91	S.B. Lazurenko, L.S. Namazova-Baranova <b>ORGANIZATION OF PSYCHOLOGY AND PEDAGOGICAL CARE IN CHILDREN WITH SEVERE CHRONIC HEREDITARY METABOLIC DISEASES REHABILITATION (AT THE MODEL OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS)</b>
	<b>FOR PEDIATRICIANS' PRACTICE</b>
98	T.E. Borovik, S.G. Makarova, T.V. Bushueva, S.N. Sergeeva <b>ASSESSMENT OF CLINICAL EFFICACY OF EXTENSIVELY HYDROLYZED CASEIN FORMULA IN DIETOTHERAPY OF SEVERE FORMS OF INTOLERANCE TO COW'S MILK PROTEIN IN CHILDREN</b>
104	M.I. Petrovskaya, T.V. Kulitchenko <b>HERBAL MEDICINES IN TREATMENT OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT DISEASES IN CHILDREN</b>
109	S.P. Jatsyk, B.K. Shamov, I.E. Smirnov, S.M. Sharkov, O.M. Konova, A.G. Burkin <b>THE EXPERIENCE OF PHYSIOTHERAPY TREATMENT OF VESICO-DEPENDENT FORMS MEGAURETER IN CHILDREN</b>
112	T.M. Tchernova, V.N. Timtchenko, O.A. Drobatchenko, N.V. Murazova, A.N. Ryabova <b>POTENTIALS OF TOPIC TREATMENT OF TONSILLOPHARYNGITIS IN CHILDREN IN LOCAL PEDIATRICIANS PRACTICE</b>
	<b>CLINICAL CASE</b>
118	E.V. Mitenko, E.I. Alekseeva, T.M. Bzarova, S.I. Valieva, A.M. Tchomachidze, K.B. Isaeva, E.G. Tchistyakova, R.V. Denisova, T.V. Sleptsova, T.J. Polyayeva, A.N. Fetisova <b>EXPERIENCE OF ADALIMUMAB TREATMENT IN PATIENT WITH JUVENILE ANKYLOSING SPONDYLITIS AND UVEITIS</b>
	<b>SHORT REPORT</b>
125	A.V. Orlov, M.I. Nikitin, M.N. Ignatiev, S.V. Khvat <b>EXPERIENCE OF THE USE OF TOBRAMYCIN FOR INHALATION IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS</b>
127	<b>MATERIALS OF EPA/UNEPSA AND IPA</b>
	<b>JUBILEE</b>
148	V.Yu. Albitskiy <b>SCIENTIFIC RESEARCH CENTRE OF CHILDREN'S HEALTH PERSONNEL — MEMBERS OF RUSSIAN STATE ACADEMIES</b>
153	<b>TO THE ANNIVERSARY OF E. M. BULATOVA</b>



### **Здравствуйте, дорогие друзья!**

Вот и наступил 2012-й... Год, который необычен со всех точек зрения. Судите сами.

Во-первых, 2012-й — это год високосный, а значит, уже, по определению, редкий, уже не как все.

Во-вторых, 2012-й — это год праздничный, это — юбилей и 100-летия созыва в Петербурге I Всероссийского съезда детских врачей, и 100-летия проведения в Париже I Международного конгресса педиатров.

Ну и наконец, 2012-й — это год очередных Президентских выборов в России, а значит, и год новой Эры в истории нашей любимой Родины.

Педиатры, у нас наступил необычный, праздничный год новой Эры!

У нас все будет хорошо!

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

### **Hello, dear friends!**

*So come 2012th year ...The year, which is unusual from all points of view. Judge for yourself.*

*First, the 2012th year is a leap year, so already, by definition, this year is rare, not like everyone else.*

*Second, the 2012th year is celebratory — the 100th anniversary of the 1st St. Petersburg Russian Congress of Pediatricians and the 100th anniversary of the 1st Paris International Congress of Pediatricians.*

*Finally, the 2012th is the year of the upcoming presidential elections in Russia and the year of the New Age in the history of our beloved motherland.*

*Pediatricians, we came in unusual, celebratory year of the new Era!*

*We all will be well!*

**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.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, И.В. Винярская, В.В. Черников, Н.В. Устинова, О.И. Симонова, Ю.В. Горина, М.С. Самсонова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Создание и валидация русской версии опросника для оценки утилитарных индексов в педиатрической практике

### Контактная информация:

Винярская Ирина Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией проблем медицинского обеспечения и качества жизни детского населения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 783-55-96, e-mail: vinjarskaya@nczd.ru

Статья поступила: 14.12.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

Качество жизни, связанное со здоровьем (HRQL), является оценкой, соотносящейся с продолжительностью жизни, изменяющейся вследствие нарушений, текущего функционального состояния, собственного восприятия и социальных возможностей, на которые влияют болезни, травмы, лечение или личные установки. В статье представлены результаты адаптации и валидации опросника HUI для оценки утилитарного индекса здоровья у детей в возрасте старше 5 лет. Полученные данные позволили сделать вывод, что русская версия опросника HUI может быть использована в научных и клинично-экономических исследованиях для оценки качества жизни в педиатрической практике.

**Ключевые слова:** качество жизни, опросник HUI, утилитарный индекс здоровья, клинично-экономический анализ, QALY.

Специалисты разных стран едины во мнении, что показатель качества жизни (КЖ) может использоваться для оценки эффективности проводимой терапии [1–5]. Еще в 70-е годы XX века было предложено включить его в экономические расчеты для измерения эффективности медицинских программ и методов лечения, а также признать этот показатель неотъемлемым элементом анализа «стоимость–эффективность» [6]. В дальнейшем этот подход нашел развитие в анализе «стоимость–полезность». Анализ «стоимость–полезность (утилитарность)» — вариант анализа «стоимость–эффективность», при котором результаты вмешательства оцениваются в единицах «полезности», например повышении качества жизни.

В здравоохранении понятие экономической эффективности неотделимо от понятия эффективности медицинской помощи. Эффективность медицинской помощи —

это степень достижения конкретных результатов, которые отражаются показателями динамики состояния пациента при определенных уровнях затрат. Эффективность медицинской помощи можно измерить показателями «полезности», QALY, DALY. При анализе «стоимость–полезность» наиболее часто используется интегральный показатель QALY (Quality-Adjusted Life Years), означающий качественно прожитый год жизни или сохраненные годы качественно прожитой жизни. «Полезность» рассматривается как ценность определенного уровня здоровья отдельных людей или общества в целом. Показатель «полезности» располагается в порядке уменьшения качества жизни от полного здоровья (1,00) до смерти или бессознательного состояния ( $\leq 0,00$ ). Взяв за основу эти показатели, можно вычислить показатель продолжительности жизни, соотношенный с ее качеством [7].

A.A. Baranov, V.J. Albitskiy, I.V. Vinyarskaya, V.V. Tchernikov, N.V. Ustinova, O.I. Simonova, J.V. Gorinova, M.S. Samsonova

Scientific Centre of Childrens Health RAMS, Moscow

## Development and validation of the Russian version of the questionnaire for the utilitarian indexes evaluation in pediatrician practice

Health-related quality of life (HRQL) is a value correlating with life duration, which depends on person's disturbances, current functional condition, self-perception and social abilities, which are influenced by diseases, traumas, treatment and private set. The results of adaptation and validation of the questionnaire HUI for utilitarian health index in children older than 5 years. Received data allowed to make the following conclusion: the Russian version of the questionnaire HUI can be used for life quality evaluation in scientific and clinico-economic researches in pediatrician practice.

**Key words:** quality of life, questionnaire HUI, utilitarian health index, clinico-economic analysis, QALY.

QALY требует рассмотрения качества жизни, зависящего от различных уровней состояния здоровья. Число QALY рассчитывается в каждом конкретном случае путем умножения выигранных за счет лечения дополнительных лет жизни на коэффициент полезности (балл полезности, утилитарный индекс) достигнутого уровня здоровья, измеряемый в диапазоне от 0 до 1 [8].

Для оценки утилитарного индекса используются различные стандартизированные опросники. Эти опросники разнообразны по своей структуре, отличаются от обычных инструментов оценки КЖ и называются «многоатрибутные меры полезности». Существует много различных опросников для оценки меры полезности, однако, «золотого стандарта» опросника для расчета QALY не существует [9].

В России в настоящее время не существует переведенных и адаптированных инструментов для подсчета утилитарных индексов. В связи с этим лабораторией проблем медицинского обеспечения и качества жизни детского населения НЦЗД РАМН произведен перевод, адаптация и валидация опросника Health Utilities Index (D. H. Feeny, W. J. Furlong, G. W. Torrance, O. N. Dundas; Canada) версий HUI23P2RU.15Q и HUI23S2RU.15Q. Данный инструмент был выбран в связи с его широкой изученностью (свыше 300 исследований более чем в 20 странах мира), доказанной надежностью и валидностью. Опросник изначально был создан для использования в педиатрии [10, 11], что делает его более перспективным и специфическим.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В процессе исследования были выполнены перевод и лингвистическая валидация опросника HUI версии 15Q, представляющего собой мультиатрибутную систему классификации состояния здоровья на основании одной и мультифакторной классификационной системы.

Данный опросник, состоящий из 15 вопросов для самостоятельного заполнения, был смоделирован таким образом, чтобы, задав минимальное количество необходимых вопросов, классифицировать состояние здоровья опрашиваемого в соответствии с классификационными системами обеих версий опросника: Health Utilities Index Mark 2 и Mark 3 (HUI 2 и HUI 3). Система HUI 2 и 3 содержит 2 основных компонента: систему классификации статуса здоровья и дополнительную систему для определения HRQL. Дополнительные вопросы № 16, 17 и 18 не относятся к HUI, но включены в опросник, поскольку информация, содержащаяся в них, часто необходима в исследованиях по оценке состояния здоровья.

Существуют две версии опросника: Self-assessment и Proxy-assessment. Версия для самооценки сформулирована таким образом, чтобы получить информацию о состоянии здоровья опрашиваемых в возрасте 12 лет и старше, с их собственной точки зрения. Версия Proxy-assessment предназначена для сбора информации о состоянии здоровья обследуемых в возрасте от 5 лет и старше путем опроса широкого круга доверенных лиц (например, родителей, медицинских работников). Обе версии опросника оценивают информацию за прошедшие 2 недели.

Обращает на себя внимание, что описывая взаимоотношения обследуемого и человека, заполняющего опросник, используется такое понятие, как «доверенное лицо». Доверенными лицами могут выступать все, кроме обследуемого. Они не обязательно должны выражать мнение обследуемого, то есть могут давать ответы на вопросы, основываясь на собственных наблюдениях. Опросник включает в себя образец титульного листа для заполнения данных, которые считаются важными для каждого опроса (например, идентификационный номер респондента и дата опроса).

Классификационная система HUI 2 состоит из 7 атрибутов: органы чувств, мобильность, эмоции, когнитивные функции, самообслуживание, боль и фертильность. Комплексный статус здоровья представляет семиэлементный вектор, по 1 уровню для каждого атрибута. Система HUI 3 является продолжением HUI 2 и содержит 8 атрибутов: зрение, слух, речь, способность передвигаться, мелкая моторика, эмоции, когнитивные функции и боль. В HUI 3 в каждом атрибуте выделяется от 5 до 6 уровней, и комплексный статус здоровья представлен восьмиэлементным вектором. Уровни для каждого атрибута могут варьировать от 5–6 (тяжелое нарушение функционирования) до 1 (нормальное функционирование).

Оценка «текущего» состояния здоровья часто используется в клинических исследованиях и экономическом анализе программ здравоохранения, целью которых является мониторинг изменений в состоянии здоровья в результате лечения. Оценка «обычного» состояния здоровья используется в популяционных исследованиях, на результаты которых не оказывают существенного влияния кратковременные заболевания, такие как ОРВИ.

Инструмент 15Q разработан в университете McMaster специальной группой по HUI (утилитным индексам здоровья) и был применен в большом количестве исследований. Уровень каждого атрибута определяется по соответствующим ответам пациента, обработанным с помощью стандартного алгоритма кодирования. Утилитные баллы для определения HUI-статуса здоровья рассчитываются с использованием стандартизированных и опубликованных методов, предоставляемых автором. Вычисление производится с помощью формул и таблиц [12, 13].

Цель лингвистической ратификации (валидации) состоит в том, чтобы создать переведенную версию, которая эквивалентна оригинальной версии, и является такой же ясной и легко понимаемой. Переведенный инструмент должен быть понят большинством респондентов, носителей родного языка, независимо от их образовательного уровня. Для межкультурных сравнений требуется эквивалентность между оригинальным инструментом и целевым инструментом перевода. Эквивалентностью является отсутствие различий в значении и содержании между исходным языком и переведенной версией. Это достигнуто посредством процесса, названного лингвистической ратификацией.

Лингвистическая ратификация анкетного опроса Quality of life должна состоять как минимум из 3 этапов:

- прямой перевод (включает производство «согласованной» версии),
- обратный перевод,
- тестирование на пациентах.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На 1-м этапе был выполнен перевод исходной версии опросника на русский язык. Перевод проводился двумя профессиональными переводчиками, носителями родного языка, независимо друг от друга. В процессе перевода каждый из переводчиков произвел прямой перевод оригинального опросника, инструкции и вариантов ответов. После сравнения обеих версий перевода и согласования была создана объединенная выверенная версия — Версия 1.

На 2-м этапе проводился перевод выверенной Версии 1 на исходный (английский) язык. Перевод проводился профессиональным переводчиком, носителем родного языка. Одним из условий обратного перевода являлось отсутствие доступа у переводчика к оригинальной версии опросника.

На 3-м этапе создания русскоязычной версии проводилось тестирование созданной Версии 2 на пациентах.

Таблица 1. Одноатрибутные индексы здоровья по системе HUI 3

Зрение	Слух	Речь	Когнитивные способности	Способность передвигаться	Мелкая моторика	Эмоции	Боль
1,0	1,0	0,96	0,93	0,98	0,98	0,96	0,94

Таблица 2. Одноатрибутные индексы здоровья по системе HUI 2

Ощущения	Подвижность	Когнитивные способности	Самообслуживание	Эмоции	Боль
1,0	1,0	0,93	0,98	0,96	0,94

Данный этап необходим для того, чтобы определить приемлемость перевода (инструкции, вопросов и вариантов ответов). Проверялись два главных аспекта — эквивалентность пунктов и вариантов ответов в переводе с оригиналом. В тестировании приняло участие 7 респондентов: 3 ребенка в возрасте 12, 14 и 16 лет и 4 родителей детей от 5 до 12 лет. Все исследуемые были носителями русского языка. Заполнение опросника проводилось каждым респондентом независимо друг от друга, при возникновении трудностей исследуемый обращался непосредственно к интервьюеру. В конце опроса интервьюер также уточнял, не было ли у опрашиваемого проблем в понимании анкеты и ее заполнении. В ходе опроса проводилась коррекция формулировки вопросов и вариантов ответов на основании пожеланий опрашиваемых.

После окончания всех этапов перевода и адаптации предоставлялся отчет автору на английском языке, в котором указывалось общее число принявших участие в опросе, их возраст, время, которое потребовалось на заполнение анкет, трудности при переводе, заполнении и интерпретации опросника, а также предложенные решения. Итогом послужило создание окончательной версии, а от автора получена инструкция по перекодировке ответов и разрешение на использование данной версии.

Следующим этапом с целью валидации переведенной версии опросника стало проведение пилотного исследования и определения утилитарных индексов у детей с муковисцидозом. Исследование проводилось в отделении пульмонологии и аллергологии Научного центра здоровья детей РАМН. В исследовании приняли участие 17 родителей и 16 детей в возрасте от 5 лет и старше. Оценка КЖ проводилась по системам HUI 2 и 3.

Оценивались одноатрибутные и мультиатрибутные индексы, соответствующие каждой системе.

Данные результатов исследования представлены в табл. 1, 2.

С помощью данных индексов оцениваются различные функциональные нарушения (отклонения) по различным параметрам. Как видно из таблиц 1 и 2, у детей, больных муковисцидозом, в наибольшей степени имелись нарушения по параметрам «Когнитивные способности» и «Боль». Наряду с этим данное заболевание мало затрагивает такие параметры функционирования, как «Зрение», «Слух», «Ощущения», «Подвижность». Однако, учитывая малое количество выборки, нельзя говорить о высокой достоверности результатов и необходимо продолжить изучение в данной когорте пациентов.

Рассчитаны мультиатрибутные индексы по системам HUI 3 и 2, которые составили 0,82 и 0,86, соответственно. Полученные данные будут использованы для расчета показателя QALY с целью дальнейшего анализа «стоимость-полезность», то есть следующего этапа нашей работы.

Таким образом, обобщая полученные результаты исследования, можно сделать некоторые выводы:

- создана русскоязычная версия детского опросника для оценки утилитарных индексов;
- версия показала свою доступность, легкость в понимании и простоту в использовании;
- получены предварительные результаты у детей с хронической болезнью;
- необходимо создание единой базы утилитарных индексов у детей с различными состояниями для дальнейшего их использования в научных и клинико-экономических исследованиях.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patrick D. L., Erickson P. Health Status and Health Policy: Quality of Life in Health Care Evaluation and Resource Allocation. *New York: Oxford University*. 1993.
2. Matza L. S., Swensen A. R., Flood E. M. et al. Assessment of health-related quality of life in children: A review of conceptual, methodological and regulatory issues. *Val in Health*. 2004; 7 (1): 79–92.
3. Bullinger M., Ravens-Sieberer U. Health related quality of life assessment in children. *Eur Rev Appl Psy*. 1995; 189: 245–254.
4. Varni J., Seid M., Kurtin P. Pediatric health-related quality of life measurement technology: a guide for health care decision makers. *JCOM*. 1999; 6: 33–40.
5. Manificat S., Dazord A., Langue J., Danjou G. Qualite de vie du nourrisson: les criteres des parents, les criteres des professionnels. Mise au point d'un instrument d'evaluation. *Arch Pediatr*. 1999; 6: 79–86.
6. Gold M. R., Siegel J., Russel L., Wainstein M. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *New York*, 1996.
7. Алексеева В. М., Шамшурина Н. Г. Экономический анализ медицинской деятельности. *Здравоохранение*. 2010 (2): 161–170.
8. Torrance G. W. Measurement of health state utilities for economic appraisal. *J. Health Econom*. 1986; 5: 1–30.
9. Альбицкий В. Ю., Винарская И. В., Черников В. В. Методологические подходы к оценке индекса QALY в педиатрической практике. *Российский педиатрический журнал*. 2011; 5: 45–49.
10. Horsman J., Furlong W., Feeny D. et al. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2003; 1: 1–13.
11. Verschuure H., Grutters J., Joore M. A. et al. Choosing between measures: comparison of EQ-5D, HUI2 and HUI3 in persons with hearing complaints. *Quality Life Res*. 2007; 16 (8): 1439–1449.
12. Torrance G. W., Feeny D., Furlong W. et al. Multiattribute Utility Function for a Comprehensive Health Status Classification System: Health Utilities Index Mark 2. *Medical Care*. 1996; 34 (7): 702–722.
13. Feeny D., Furlong W., Torrance G. W. et al. Multi-Attribute and Single-Attribute Utility Functions for the Health Utilities Index Mark 3 System. *Medical Care*. 2002; 40 (2): 113–128.

Н.М. Судакова<sup>1</sup>, Н.И. Гревцева<sup>2</sup>, И.В. Карева<sup>2</sup>, О.М. Зубов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белгородский государственный университет

<sup>2</sup> Городская детская больница, Белгород

## Фармакоэкономические аспекты лечения детей с перинатальной энцефалопатией в условиях стационара

### Контактная информация:

Судакова Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета НИУ Белгородского государственного университета

Адрес: 308015, Белгород, ул. Победы, д. 85, тел.: 8 (472) 226-03-20, e-mail: amur2013@yandex.ru

Статья поступила: 08.09.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

В работе представлены результаты ABC-VEN (экспертного) анализов лекарственных средств, используемых при лечении детей в возрасте от 7 дней до 3 лет жизни с диагнозом «Перинатальная энцефалопатия» в психоневрологическом отделении МУЗ «Городская детская больница» г. Белгорода. Исследование проведено с учетом синдромального подхода к диагнозу. Выявлено, что в наиболее затратных группах (А и В) практически половина лекарств относилась к категориям V и N, а 67,6% лекарственных препаратов группы В отнесены к категории E. Согласно экспертному VEN-анализу, наибольшее количество лекарственных препаратов (34, или 51,5% общего количества всех используемых) составила группа E. При лечении синдрома возбуждения центральной нервной системы и вегетативно-висцеральных нарушений присутствуют элементы нерационального использования медикаментов. В целом установлено, что при лечении каждого синдрома перинатальной энцефалопатии имеются определенные резервы для оптимизации лекарственной терапии.

**Ключевые слова:** перинатальная энцефалопатия, ABC-анализ, VEN-анализ.

В настоящее время уровень развития клинической медицины и фармакологии ежедневно ставит перед практическим врачом весьма сложную задачу выбора наиболее целесообразного лекарственного средства (ЛС) [1]. Как правило, выбор осуществляется либо в пользу широко известного торгового наименования, либо самого дешевого ЛС. В этой связи разработка рациональных методов лечения с учетом

экономической оценки доступности ЛС является весьма актуальной. Формулярная система — это механизм, с помощью которого возможно обеспечение наиболее эффективных способов снабжения и использования ЛС [2]. Правильно внедренная формулярная система способствует позитивным экономическим результатам: во-первых, позволяет исключить небезопасные и неэффективные ЛС, что влияет на снижение уровня

N.M. Sudakova<sup>1</sup>, N.I. Grevtseva<sup>2</sup>, I.V. Kareva<sup>2</sup>, O.M. Zubov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Research University «Belgorod State University», Belgorod

<sup>2</sup> Belgorod Municipal Children Hospital

## Pharmaco-economical aspects of in-patient treatment of children with perinatal

The results of expert analyses ABC-VEN of drugs, using in treatment of children with perinatal encephalopathy at the age of 7 days to 3 years in psycho-neurological department of MIH «Belgorod Municipal children hospital» are represented in this study. The research is performed accounting syndrome approach to the diagnosis. It was established, that in the groups with the most financial costs («A» and «B») almost half of the drugs were referred to «V» and «N» categories, and 67,6% of drugs of group «B» were referred to «E» category. According to expert VEN-analysis the predominant amount of drugs — 34 (51,5% of total used drugs) consist group «E». There are irrational use of drugs in central nervous system excitation syndrome and autonomic-visceral disturbances treatment. In general it was established that there are certain reserves for medicine therapy optimization in treatment of each syndrome of perinatal encephalopathy.

**Key words:** perinatal encephalopathy, ABC-analysis, VEN-analysis.

заболеваемости и смертности, а также сокращение продолжительности лечения и пребывания пациентов в стационаре. Во-вторых, сокращает количество наименованийкупаемых ЛС, либо снижает общие расходы на закупки, либо позволяет теми же средствами закупать большее количество безопасных и эффективных ЛП. В-третьих, наличие конечного списка ЛС, используемого в медицинской организации, позволит проводить целевые программы повышения квалификации и собирать более полную информацию о ЛС [3].

Несмотря на значительные успехи в терапии перинатальной энцефалопатии, она остается одной из актуальных проблем педиатрии. Многие исследователи отмечают, что перинатальные повреждения мозга составляют более 60% всей патологии центральной нервной системы (ЦНС) детского возраста, непосредственно участвуют в развитии таких заболеваний, как детский церебральный паралич, эпилепсия, минимальная мозговая дисфункция и т.д. [4]. Исходя из вышеизложенного, **целью настоящего исследования** явилась оптимизация лекарственного обеспечения детей с перинатальной энцефалопатией, находящихся на стационарном лечении, и оценка рациональности расходования средств на лекарственное обеспечение детей с данной патологией.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе психоневрологического отделения МУЗ «Городская детская больница» г. Белгорода. Были изучены медицинские карты стационарных больных (истории болезни) в возрасте от 7 дней до 3 лет жизни с диагнозом «Перинатальная энцефалопатия» за период 2006–2009 гг.; анкеты социологического опроса врачей-экспертов; официальные источники информации [5, 6]. Методами исследования служили ретроспективный анализ схем фармакотерапии стационарных больных с фиксированием всех медикаментозных препаратов, назначенных пациентам с перинатальной энцефалопатией; ABC- и VEN-анализы [2, 7, 8].

При проведении ABC-анализа все ЛС были сегментированы по потреблению в соответствии с их международными непатентованными названиями. Обнаружено, что лекарственные препараты группы А (10% всех запасов ассортимента) обеспечивали 80% потребления ЛС в отделении, группы В (15%) — 15%, группы С (75%) — 5% общего объема потребления. В ходе анализа был рассчитан коэффициент использования (Ки) для каждого ЛС, который представлял собой отношение потребления данного ЛП к общему объему потребления ЛС для лечения детей с перинатальной энцефалопатией. Далее все ЛС были ранжированы в порядке убывания Ки с целью определения границ групп потребления ЛП и сегментирования ассортимента. ABC-анализ по затратам проводили с расчетом коэффициента затрат (Кз). Все потребленные ЛС были ранжированы также в порядке убывания Кз и разделены на три группы: А — наиболее затратные ЛС, на которые в сумме ушло более 80% затрат, В — до 15% затрат, С — не более 10% затрат.

Для проведения VEN-анализа применяли экспертный подход, используя метод Дельфи, предполагающий многотуровую процедуру опроса [9]. Были созданы рабочая (3 человека) и экспертная (13 человек) группы. Все привлеченные специалисты-эксперты имели высшую квалификационную категорию по специальностям «неврология» и «неонатология». С помощью разработанных анкет анонимно, т.е. личные контакты экспертов и коллективные обсуждения были исключены, проводился индивидуальный опрос. Полученные ответы сопоставлялись членами рабочей группы, и обобщенные результаты снова направлялись членам экспертной группы. Эксперты, по-прежнему сохраняя анонимность, продолжали дальнейшую выборку. После того, как стали появляться совпадения мнений, результаты были использованы в качестве прогноза. В первом разделе анкеты эксперту предлагалось указать свои профессиональные данные (стаж работы, наличие квалификационной категории и ученой степени), характеризующие его как специалиста и отражающие объективную компетентность; во втором — оценить частоту развития синдромов при каждом виде перинатальной энцефалопатии согласно клинической классификации; в третьей — указать мотивирующий фактор, который повлиял на оценку ЛС. В анализ были включены ЛС группы А и В из ABC-анализа. Предложенный ассортимент ЛС мы разбили с учетом синдромального подхода при постановке диагноза. Полученные данные анкеты были подвергнуты статистической обработке для определения «средневзвешенной» балльной оценки каждого ЛП из всего ассортимента ЛС. По каждому ЛС составлены оценочные таблицы с учетом компетентности эксперта. Учитывая «средневзвешенную» оценку каждого ЛП, были определены пределы их значений, соответствующие распределению по следующим группам: жизненно важные (V), необходимые (E) и второстепенные (N).

В ходе проведения настоящего исследования было решено, что использование такого термина, как «жизненно важные ЛС», в правильном его понимании, т.е. когда отмена ЛС влечет за собой летальный исход, при лечении перинатальной энцефалопатии является не совсем приемлемым. В этой связи считаем более целесообразным к группе V применить термин «базовые ЛС», т.е. без которых при лечении данной нозологической формы обойтись невозможно, их использование существенно улучшит прогноз и течение заболевания. В категорию E вошли ЛС, которые не являются базовыми, но они также должны быть использованы в лечении, поскольку способствуют заметному улучшению течения заболевания. К категории N отнесены препараты ошибочно назначенные, либо имеющие низкую эффективность при лечении данной патологии.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

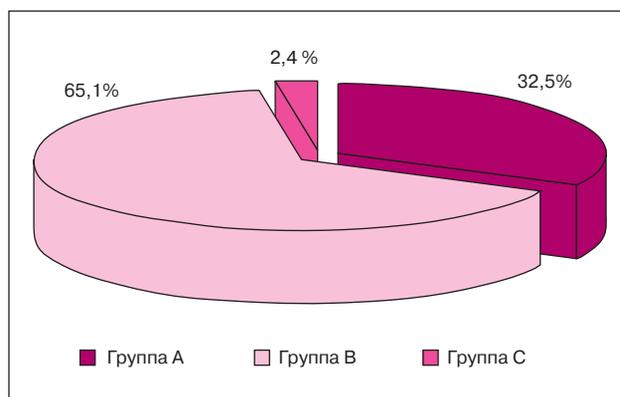
Ретроспективный анализ 504 историй болезней показал, что среди всех пациентов, находящихся на лечении с перинатальным поражением ЦНС, детей в возрасте от 7 дней до 1 года было 421 (83,5%), от 1 года до трех лет — 83 (16,5%). Диагноз сочетанного ишемического и геморрагического поражения ЦНС (нетравматическо-

го) (согласно «Классификации перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни», МКБ-Х) был у 483 (95,8%) детей, гипоксический характер поражения — у 14 (2,7%), травматические повреждения нервной системы — у 7 (1,4%). Средняя длительность пребывания детей на стационарном лечении составила  $15 \pm 2,35$  койко-дней.

При проведении ABC-анализа по потреблению группу А с границами Ки от 18,0 до 1,2 составили 14 ЛП (32,5% всех наименований): диуретики — 3; психостимуляторы и ноотропные — 3; минеральные добавки — 2; противоэпилептические — 1, анксиолитики — 1; другие ЛС для лечения нервной системы — 1, электролитные растворы — 1; снотворные и седативные — 1; противодиарейные биологического происхождения — 1. Группу В с границами Ки 0,89–0,03 составили 28 ЛС (65,1% всех наименований): противоэпилептические — 3; противодиарейные, кишечные противовоспалительные и противомикробные — 3; психостимуляторы и ноотропные — 3; другие ЛС для лечения заболеваний нервной системы — 2; витамины — 4, препараты для лечения функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта — 2; ЛС, способствующие пищеварению — 2; минеральные добавки — 2; ЛС, применяемые при состояниях, связанных с нарушениями кислотности — 1; слабительные — 1; для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и обмена веществ — 1; для лечения заболеваний сердца — 1; другие гематологические ЛС — 1; миорелаксанты — 1; периферические вазодилататоры — 1. Группу С составили два ЛС (4,6% всех наименований): фуросемид (Лазикс) (Софарма АО, Болгария) и Хилак форте (Ратиофарм РУС ООО, Россия). При проведении ABC-анализа по затратам результаты оказались сопоставимыми. Так, группу А с границами Кз от 9,8 до 1,1 составили 14 ЛС (32,5% всех наименований), группу В с границами Кз от 0,4 до 0,02–28 (65,1%), только в группе С с Кз 0,008 оказался один ЛС (2,4%) — Хилак форте (рис.). В наиболее затратных группах (А и В) практически половина лекарств относилась к категориям V и N, а 67,6% ЛС группы В отнесены к категории E (табл. 1).

Экспертный VEN-анализ выявил 9 ЛС категории N, что говорит о нецелесообразности их использования (13,6% общего количества наименований ЛС) (см. табл. 1). К категории V были отнесены 23 ЛС (35%). Наибольшее

**Рис.** Распределение лекарственных препаратов с учетом коэффициента затрат по результатам ABC-анализа



количество ЛС — 34 (51,5%) — составила группа E. Из числа второстепенных только 8 препаратов были с подтвержденной клинической эффективностью (противоэпилептические, психолептики, противодиарейные, кишечные противовоспалительные и противомикробные), остальные использовались в силу традиции клинической практики (ницерголин, Кавинтон, Циннаризин, Рибоксин, альфа-токоферола ацетат и т.п.).

Результаты ABC- и VEN-анализов сведены в единую табл. 2. Согласно экспертному VEN-анализу с учетом преобладающего клинического синдрома, у пациентов установлено, что при лечении синдрома возбуждения ЦНС (P91.3) были назначены пять препаратов, которым присвоена категория N (45,4% всех наименований, используемых при данном синдроме) — в основном из группы антиконвульсантов. По три ЛС были включены в категории V и E (27,3%). Особое внимание обращало распределение карбамазепина (Финлепсин, AWD pharma GmbH, Германия) в категорию N — единственного представителя этой категории, вошедшего в группу А по затратам (см. табл. 2). Проведенный фармакоэкономический анализ средней стоимости фармакотерапии на одного пациента за курс лечения показал, что при лечении синдрома возбуждения ЦНС (P91.3) затраты на фармакотерапию составили 485,6 руб. С учетом ограничения назначения ЛС из группы N затраты могли бы быть снижены в 2 раза.

В лечении судорожного синдрома (P90), симптоматических судорог и ситуационно обусловленных пароксизмальных расстройств (R56.0; R56.8) использованы

**Таблица 1.** Распределение лекарственных средств по затратам по группам А, В, С (результаты ABC-анализа) и категориям V, E, N (результаты экспертного VEN-анализа)

Группа	Всего лекарственных препаратов, абс.	Из них					
		V		E		N	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
А	27	13	56,5	10	29,4	4	44,4
В	38	10	43,5	23	67,6	5	55,5
С	1	–	–	1	2,9	–	–
Итого	66	23	100	34	100	9	100

**Таблица 2.** Результаты ABC- и VEN-анализов лекарственных средств, применяемых при лечении перинатальных поражений ЦНС у новорожденных и детей первого года жизни в условиях стационара

№	Международное непатентованное наименование	Торговое название, форма выпуска, фирма-производитель, страна	ABC-анализ		VEN-анализ	
			Ки потребления / группа	Ки затрат / группа	«среднезвешенная» оценка	Группа
1	2	3	4	5	6	7
<b>Синдром возбуждения ЦНС (P91.3)</b>						
1	Гопантенвая кислота	Пантогам, табл. (Пик-фарма, Россия)	0,1 / В	0,3 / В	4,9	V
2	Магния сульфат	Магния сульфат, амп. (Биосинтез, Россия)	5,0 / А	1,1 / А	4,5	V
3	Фенобарбитал	Фенобарбитал табл. (Татхимфармпрепараты, ОАО, Россия)	8,6 / А	0,1 / В	4,5	V
4	Магне В6	Магне В6, табл. (Санофи-Авентис, Франция)	0,1 / В	0,3 / В	3,6	Е
5	Фенилмасляной кислоты гидрохлорид	Фенибут, табл (Олайн-Фарм, Латвия)	3,1 / А	0,4 / В	3,6	Е
6	Диазепам	Сибазон, амп. (Московский эндокринный завод ФГУП, Россия)	0,1 / В	0,07 / В	3,0	Е
7	Толперизон	Мидокалм, табл. (Гедеон-Рихтер-Рус, Россия)	0,1 / В	0,1 / В	1,7	N
8	Карбамазепин	Финлепсин, табл. (AWD pharma GmbH Германия)	0,89 / В	1,3 / А	1,7	N
9	Вальпроевая кислота	Депакин, сироп (Санофи-Авентис, Франция)	0,2 / В	1,4 / В	1,0	N
10	Фенитоин	Дифенин, табл. (Акрихин, Россия)	0,7 / В	0,1 / В	1,0	N
11	Кальций глицерофосфат	Кальция глицерофосфат, табл. (Луганский ХФЗ, Украина)	0,25 / В	0,02 / В	1,0	N
<b>Судороги новорожденного (P90) Симптоматические судороги и ситуационно обусловленные пароксизмальные расстройства (R56.0; R56.8)</b>						
1	Кальций глюконат	Кальция глюконат, амп. (Дарница, Россия)	7,5 / А	4,4 / А	4,9	V
2	Магния сульфат	Магния сульфат, амп.	5,0 / А	1,1 / А	4,9	V
3	Фенобарбитал	Фенобарбитал, табл.	8,6 / А	0,1 / В	4,6	V
4	Карбамазепин	Финлепсин, табл.	0,89 / В	1,3 / А	3,9	Е
5	Диазепам	Сибазон, амп.	0,1 / В	0,07 / В	3,8	Е
6	Вальпроевая кислота	Депакин, сироп	0,2 / В	1,4 / В	3,4	Е
7	Фенитоин	Дифенин, табл.	0,7 / В	0,1 / В	1,6	N
8	Толперизон	Мидокалм, табл.	0,1 / В	0,1 / В	1,4	N
9	Кальций глицерофосфат	Кальция глицерофосфат, табл.	0,25 / В	0,02 / В	1,2	N
<b>Синдром внутричерепной гипертензии (P91.8) Доброкачественная внутричерепная гипертензия (G93.2)</b>						
1	Ацетазоламид	Диакарб, табл. (Акрихин, Россия)	2,2 / А	2,6 / А	4,9	V
2	Аспарагинат, магния и калия	Аспаркам, табл. (Луганский ХФЗ, Украина)	1,6 / А	0,1 / В	4,9	V
3	Фуросемид	Лазикс, амп. (Софарма АО, Болгария)	0,02 / С	0,01 / В	4,6	V
4	Гидрохлортиазид + триматерен	Триампур композитум, табл. (AWD pharma GmbH Германия)	1,2 / А	2,1 / А	4,0	V
5	Магния сульфат	Магния сульфат амп.	5,0 / А	1,1 / А	3,7	Е
<b>Синдром вегетативно-висцеральных нарушений (P91.8) Расстройство вегетативной автономной нервной системы (G90.9)</b>						
1	Циннаризин	Циннаризин, табл. (Дарница, Россия)	0,7 / В	0,1 / В	4,2	V
2	Левокарнитин	Элькар, р-р (Пик-фарма, Россия)	0,5 / В	2,1 / А	4,2	V

Таблица 2. Продолжение

№	Международное непатентованное наименование	Торговое название, форма выпуска, фирма-производитель, страна	ABC-анализ		VEN-анализ	
			Ки потребления / группа	Ки затрат / группа	«средневзвешенная» оценка	Группа
1	2	3	4	5	6	7
3	Этилметил-гидроксипиридина сукцинат	Мексидол, амп. (Фармасофт НПК ООО, Россия)	2,0 / А	5,1 / А	4,2	V
4	Ницерголин	Ницерголин, табл. (Мосхимфармпрепараты им. Семашко, Россия)	0,1 / В	0,2 / В	4,1	V
5	Ницерголин	Ницерголин, амп.	1,2 / А	4,1 / А	3,5	Е
6	Витамин Е	Альфа-Токоферола ацетат, р-р внутрь (Санкт-Петербургский НИИВС, Россия)	0,2 / В	0,1 / В	3,5	Е
7	Винпоцетин	Кавинтон, табл. (Гедеон-Рихтер, Венгрия)	4,2 / А	2,2 / А	3,4	Е
8	Актовегин	Актовегин, амп. (Никомед, Австрия)	0,1 / В	1,5 / А	3,4	Е
9	Рибоксин	Рибоксин, амп. (Мосхимфармпрепараты им. Семашко, Россия)	0,3 / В	0,2 / В	3,2	Е
10	Мяты перечной листьев масло + фенобарбитал + этилбромизовалерианат	Корвалол, капли (Фармстандарт-Лексредства ОАО, Россия)	1,4 / А	0,2 / В	3,2	Е
11	Дротаверин	Но-шпа, амп. (Хиноин, Венгрия)	0,7 / В	2,3 / А	3,2	Е
12	Линекс	Линекс, капс. (ЛЕК, Словения)	0,3 / В	0,7 / В	3,0	Е
13	Симетикон	Эспумизан, эмульсия (Берлин-Хеми, Германия)	0,3 / В	0,6 / А	3,0	Е
14	Лактулоза	Дюфалак, сироп (Солвей-фарма, Нидерланды)	0,1 / В	0,2 / В	3,0	Е
15	Хилак форте	Хилак форте, капли (Ратифарм РУС ООО, Россия)	0,008 / С	0,008 / С	2,9	Е
16	Панкреатин	Мезим форте, табл. (Берлин-Хеми, Германия)	0,4 / В	0,5 / В	2,8	Е
17	Панкреатин	Креон, капс. (Эбботт, Германия)	0,03 / В	0,1 / В	2,8	Е
18	Смектит диоктаэдрический	Смекта, порошок внутрь (Beaufour-Irpsen Франция)	0,06 / В	0,06 / В	2,8	Е
19	–	Альмагель, сусп. (Балканфарма, Болгария)	0,04 / В	0,02 / В	2,8	Е
20	Прокаин	Новокаин, амп. (Верофарм, Россия)	0,3 / В	0,05 / В	2,6	Е
21	Уголь активированный	Уголь активированный, табл. (Асфарма, Россия)	0,3 / В	0,009 / В	2,0	N
22	Бифидобактерии бифидум	Бифидумбактерин лиоф. внутрь (Витафарма, Россия)	18,0 / А	8,7 / А	1,4	N
23	Кальций глюконат	Кальция глюконат, амп.	7,5 / А	4,4 / А	1,4	N
24	Кальций глицерофосфат	Кальция глицерофосфат, табл.	0,25 / В	0,02 / В	1,4	N
25	Магния сульфат	Магния сульфат, амп.	5,0 / А	1,1 / А	1,4	N
<b>Синдром двигательных нарушений (P94.8)</b>						
1	Актовегин	Актовегин, амп.	0,1 / В	1,5 / А	4,4	V
2	Пиридоксин	Пиридоксина гидрохлорид, амп. (Верофарм, Россия)	0,8 / В	0,1 / В	3,9	Е
3	Тиамин	Тиамин хлорид, амп. (Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко ОАО, Россия)	0,2 / В	0,03 / В	3,9	Е

Таблица 2. Продолжение

№	Международное непатентованное наименование	Торговое название, форма выпуска, фирма-производитель, страна	ABC-анализ		VEN-анализ	
			Ки потребления / группа	Ки затрат / группа	«средневзвешенная» оценка	Группа
1	2	3	4	5	6	7
4	Рибофлавин	Рибофлавин, табл. (Алтайвитамины, Россия)	0,2 / В	0,03 / В	3,8	Е
5	Магне В6	Магне В6, табл.	0,1 / В	0,3 / В	3,7	Е
<b>Синдром угнетения ЦНС (P 91.4)</b>						
1	Пирацетам	Пирацетам, амп. (Фармстандарт, Россия)	0,2 / В	0,05 / В	4,1	V
2	Холина альфосцерат	Глиатилин, амп. (Италфармако, Италия)	0,4 / В	1,8 / А	4,0	V
3	Циннаризин	Циннаризин, табл.	0,7 / В	0,1 / В	4,0	V
4	Актовегин	Актовегин, амп.	0,1 / В	1,5 / А	4,0	V
5	Полипептиды коры головного мозга	Кортексин, амп. (Герофарм ООО, Россия)	1,5 / А	9,8 / А	3,5	Е
6	Левокарнитин	Элькар, р-р	0,5 / В	2,1 / А	3,5	Е
7	Гопантенвая кислота	Пантогам, сироп	0,1 / В	0,2 / В	3,5	Е
8	Винпоцетин	Кавинтон, табл.	4,2 / А	2,2 / А	3,0	Е
9	Витамин Е	Альфа-Токоферола ацетат, р-р внутрь	0,2 / В	0,1 / В	2,9	Е
<b>Задержка моторного развития (F82)</b>						
1	Актовегин	Актовегин, амп.	0,1 / В	1,5 / А	4,8	V
2	–	Церебролизин, амп.	2,0 / А	9,5 / А	4,2	V
3	Гопантенвая кислота	Пантогам, табл.	0,1 / В	0,3 / В	4,1	V
4	Полипептиды коры головного мозга	Кортексин, амп.	1,5 / А	9,8 / А	4,1	V
5	Пирацетам	Пирацетам, амп.	0,02 / В	0,03 / В	4,0	V
6	Глицин	Глицин, табл.	2,3 / А	0,4 / В	3,9	Е
7	Пиридоксин	Пиридоксина гидрохлорид, амп.	0,8 / В	0,1 / В	3,9	Е
8	Циннаризин	Циннаризин	0,7 / В	0,1 / В	3,5	Е
9	Винпоцетин	Кавинтон, табл.	4,2 / А	2,2 / А	3,0	Е

9 наименований ЛП, которые эксперты равномерно распределили по категориям. При этом в качестве базового называли фенобарбитал (Татхимфармпрепараты, Россия). Лекарственных средств резерва (N) в группе А по потреблению и затратам не было. В группе В по потреблению и затратам в качестве ЛС резерва (Е) эксперты назвали карбамазепин, диазепам (Сибазон) (Вирин, Россия), вальпроевую кислоту (Депакин) (Санофи-Авентис, Франция). При лечении судорожного синдрома (P90), симптоматических судорог и ситуационно обусловленных пароксизмальных расстройств (R56.0; R56.8) средняя стоимость фармакотерапии на одного больного составила, соответственно, 887,95 и 880,65 руб. На основании приведенных дан-

ных можно сделать заключение о рациональном расходовании и оптимальном выборе ЛС.

При анализе лекарственной терапии синдрома внутрочерепной гипертензии (P91.8) и доброкачественной внутрочерепной гипертензии (G93.2) препаратов категории N не было. Однако, базовый препарат фуросемид вошел в группу С по потреблению. Остальные ЛС (4) входили в группу А. Средняя стоимость фармакотерапии составила 617, 56 руб. Таким образом, в целом имело место достаточно рациональное расходование ЛС и оптимальное их назначение.

В лечении синдрома вегетативно-висцеральных нарушений (P91.8) и расстройств вегетативной автономной нервной системы (G90.5) были использованы

25 наименований ЛС (см. табл. 1). Основное количество назначенных ЛС (16) были из категории резерва (Е), четыре ЛС (16% всех назначенных при данном синдроме) составили категорию базовых (V), из них только этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол) (Фармасофт НПК ООО, Россия) вошел в группу А, остальные ЛС входили в группу В как по потреблению, так и по затратам. В группе С был один ЛС резерва — Хилак форте. Категория N, по оценкам экспертов, объединила пять ЛС (20% всех назначенных при данном синдроме). Обращает внимание тот факт, что три ЛП из этой категории входили в группу А (см. табл. 1). Средняя стоимость фармакотерапии составила 556,7 руб. В отношении ЛС группы N можно сказать следующее. Необходимо существенно ограничить или отменить совсем такие ЛП, как уголь активированный, бифидумбактерин лиофилизированный, кальций глюконат и кальций глицерофосфат, магния сульфат, при данном синдроме, поскольку их применение не является патогенетически обоснованным, а лишь способствует увеличению затрат на лечение.

При лечении синдрома двигательных нарушений (P94.8), синдрома угнетения ЦНС (P91.4) и задержки моторного развития (F82) ЛП из категории N не установлено (см. табл. 1). Два ЛС резерва (Е) при лечении синдрома угнетения ЦНС входили в группу А — полипептиды коры головного мозга (Кортексин, Герофарм ООО, Россия) и винпоцетин (Кавинтон, Гедеон-Рихтер, Венгрия), а такие ЛС, как холина альфосцерат (Глиатилин, Италфармако, Италия) и Актовегин (Никомед, Норвегия), из категории базовых (V) составили группу А по затратам и группу В по потреблению. При лечении задержки психомоторного развития препарат резерва Винпоцетин составил группу А по потреблению и затратам. По результатам

фармакоэкономического анализа, наиболее затратной была фармакотерапия задержки моторного развития (F82) — 1185,4 руб. Согласно результатам ABC- и VEN-анализов, признаков нерационального расходования ЛП при данных синдромах не выявлено.

## ВЫВОДЫ

1. При лечении перинатальной энцефалопатии у детей, находящихся в условиях стационара МУЗ «Городская детская больница» г. Белгорода, ЛС расходуются в целом рационально по критериям ABC- и экспертного VEN-анализов.
2. При лечении синдрома возбуждения ЦНС, синдрома вегетативно-висцеральных нарушений, расстройств вегетативной автономной нервной системы наблюдается тенденция к назначению медикаментозных препаратов с мало- или недоказанной эффективностью. Это ЛС из группы противоэпилептических (карбамазепин, вальпроевая кислота, фенитоин), минеральных добавок (кальций глицерофосфат, кальций глюконат, магния сульфат), противодиарейных, пробиотических средств (уголь активированный, бифидобактерии бифидум), что с одной стороны создает избыточную лекарственную нагрузку на организм ребенка, а с другой приводит к излишним расходам лечебного учреждения на медикаменты. Разумный подход к назначению ЛС позволит уменьшить затраты на фармакотерапию в два раза.
3. В лечении каждого рассматриваемого синдрома есть определенные резервы оптимизации использования лекарственных средств, прежде всего за счет отказа и сокращения назначений второстепенных препаратов (группа E и N).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
2. Воробьев П. А., Авксентьева М. В., Сура М. В. и др. Проведение клинко-экономического анализа потребления лекарственных средств при дополнительном лекарственном обеспечении в системе ОМС. Методические рекомендации (проект). *Пробл. станд. в здравоохран.* 2006; 10: 28–46.
3. Практическое руководство по разработке и внедрению формулярной системы в лечебных учреждениях. Проект «Рациональный Фармацевтический Менеджмент» в России. Арлингтон, Вирджиния / Москва, Россия. 2-е изд. *Management Sciences for Health.* 1997. 100 с.
4. Лечение заболеваний нервной системы у детей. *Клиническое руководство для врачей* / под ред. В. П. Зыкова. Москва, 2009. 416 с.
5. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=>
6. URL: <http://www.regmed.ru/etap.asp?EtapNx=21>
7. Авксентьева М. В., Сура М. В. Клинко-экономический анализ деятельности медицинской организации. *Главный врач.* 2011; 2: 32–36.
8. Клинко-экономический анализ / под ред. П. А. Воробьева. М.: *Ньюдиамед*, 2008. 778 с.
9. Модели и методы управления персоналом: Российско-британское учебное пособие / под ред. Е. Б. Моргунова. М.: ЗАО «Бизнес-школа «Интел-Синтез», 2001. 464 с.

В.К. Таточенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Бремя пневмококковой инфекции в Российской Федерации



**Ведущий рубрики:**  
**Таточенко Владимир Кириллович,**  
доктор медицинских наук,  
профессор, главный научный  
сотрудник отделения пульмонологии  
и аллергологии Научного центра  
здоровья детей РАМН, заслуженный  
деятель науки РФ  
**Адрес:** 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
**тел.:** (499) 134-23-11

16

Иммунизация против пневмококковой инфекции конъюгированной с белком вакциной, начатая в США 11 лет назад, быстро расширяет свой ареал. Она включена в прививочные календари большинства экономически развитых стран, что привело к снижению заболеваемости как тяжелыми инвазивными формами пневмококковой инфекции, так и менее тяжелыми — пневмониями и острым средним отитом. Коллективный иммунитет, создаваемый массовой вакцинацией детей, способствовал уменьшению циркуляции пневмококков среди населения и снижению заболеваемости и смертности всего населения, особенно лиц пожилого возраста. Некоторые данные об эффективности вакцины приводятся в статье Н.Л. Черной с соавторами.

Вакцина прошла успешную проверку в ряде развивающихся стран — снизив заболеваемость и смертность детей. Это позволило ВОЗ рекомендовать ее к внедрению во всех странах мира.

Конъюгированная 7-валентная вакцина Превенар-7 в течение 3 лет применяется в России, накапливается и опыт ее использования. Зарегистрирована в нашей стране и 13-валентная вакцина Превенар-13, которая приходит на смену Превенар-7, охватывая ряд новых, важных в эпидемиологическом отношении, в России серотипов пневмококка (в т.ч. 1-й, 3-й, 5-й, 6А, 7F, 19А серотипы). Первые данные эпидемиологических исследований показывают, что состав вакцин соответствует циркулирующим серотипам пневмококка в различных регионах страны.

Вакцины Превенар-7 и Превенар-13 предназначены для вакцинации детей, начиная с 2-месячного возраста — 3 прививки с 4–6-недельным интервалом и ревакцинацией в 12–15 месяцев. Вакцины вводят вместе с другими «детскими» вакцинами, положенными в этом возрасте (АКДС, ИПВ, ВГВ, Хиб). При вакцинации на 2-м году жизни достаточно 2 инъекций, в возрасте 2–5 лет — 1 инъекции.

При появлении новой вакцины, особенно поливалентной (вводится вместе с другими вакцинами), всегда настораживает вопрос о ее реактогенности и безопасности. Несмотря на положительный опыт применения вакцины в других странах, важно убедиться в этом на собственном опыте, тем более, что реакция на совместное введение Превенара с отечественными вакцинами (прежде всего, с цельноклеточной АКДС) может быть оценена только в нашей стране.

В публикуемой статье Н.Л. Черной с соавт. приводятся данные о низкой реактогенности вакцины Превенар-7 у 196 детей групп риска старше 1 года. Мы запросили сведения из ряда других регионов, имеющих опыт применения этой вакцины, полученные сведения подтверждают данные, приводимые в этой статье. Так, в Красноярске, где привито около 3500 детей групп риска (недоношенные, от ВИЧ-положительных матерей, с хронической патологией и т.д.), в т.ч. первого года жизни, не было ни одного осложнения или сильной реакции. Такие же данные приводят из Иваново, где вакцинировали детей с поражением нервной системы. Сходные данные получены из Новосибирска, Приморского края, Санкт-Петербурга.

Конечно, до внедрения массовой вакцинации мы не можем оценивать эффективность вакцины в России, но приведенные данные показывают ее безопасность при совместном применении с уже зарегистрированными в России вакцинами.

Н.Л. Черная, О.Б. Дадаева, В.М. Ганузин, Г.С. Ганузина, С.Е. Баторшина, И.В. Иванова

Ярославская государственная медицинская академия

## Региональный опыт вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей с применением пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины

### Контактная информация:

Черная Наталья Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии Ярославской государственной медицинской академии, заслуженный врач РФ

Адрес: 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5, тел.: (4952) 35-66-92

Статья поступила: 20.09.2011 г., принята к печати: 27.12.2011 г.

Статья посвящена одной из самых актуальных проблем раннего детского возраста — пневмококковой инфекции. Единственно возможной эффективной мерой предупреждения развития данной инфекции является вакцинопрофилактика. Авторы демонстрируют собственный опыт применения пневмококковой конъюгированной 7-валентной вакцины у 196 детей в возрасте 1 года до 5 лет. Дается сравнительный анализ реакции детей на вакцинацию в зависимости от их возраста и состояния здоровья. Полученные результаты свидетельствуют о низкой реактогенности вакцины, безопасности ее применения у детей с различными патологиями. В результате вакцинации тяжелых поствакцинальных реакций и осложнений не зафиксировано.

**Ключевые слова:** пневмококковая инфекция, вакцинация, пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина, безопасность, реактогенность, дети.

Пневмококковая инфекция, согласно позиции Всемирной организации здравоохранения, является ведущей причиной заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний в мире [1, 2]. Пневмококк является возбудителем отитов, синуситов (в 28–56% случаев), тяжелых инвазивных инфекций: менингитов (24–43%), бактериемии/сепсиса (68–83%), бактериальной пневмонии (38–75%). Дети первых 2 лет жизни составляют основную группу риска в развитых странах. Серьезную проблему во всем мире представляет рост приобретенной резистентности пневмококка к антибактериальной терапии [3, 4].

По данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации (РФ), в структуре первичной заболеваемости детей в возрасте от 0 до 14 лет в течение многих лет подряд лидирующие позиции занимают болезни органов дыхания. Так, в Ярославской области в 2009 г. показатель общей заболеваемости детей в возрасте от 0 до 15 лет превысил на 24% соответствующий показатель по РФ. Среди болезней органов дыхания наиболее тяжелыми считаются пневмонии. В 2009 г. показатель заболеваемости пневмонией в Ярославской области превысил соответствующий показатель в РФ на 28%, а в Центральном федеральном

17

N.L. Chernaya, O.B. Dadayeva, V. M. Ganuzin, G.S. Ganuzina, S.E. Batorshina, I.V. Ivanova

Yaroslavl State Medical Academy

## Pneumococcal conjugate 7-valent vaccine in children. Regional experience

Paper is devoted to one of the most actual problems of early childhood — a pneumococcal infection. The unique preventive way is vaccination. The authors have demonstrated their own experience with pneumococcal conjugate 7-valent vaccine in 196 children 1–5 years old. A comparative analysis of children's reactions to the vaccine, depending on their age and health status was done. The results showed the low vaccine reactogenicity, its safety in children with various disorders. Severe vaccine-related vaccination reactions and complications were not documented.

**Key words:** pneumococcal disease, vaccination, pneumococcal conjugate 7-valent vaccine, safety, reactogenicity, children.

округе (ЦФО) — на 38%. Болезни уха и сосцевидного отростка в Ярославской области за тот же период также регистрировались существенно чаще, чем в РФ и ЦФО (на 57 и 44%, соответственно).

В структуре смертности детей инфекционные болезни занимают 4-е место, из них лидирующее положение принадлежит пневмонии, которая в 38–75% случаев имеет пневмококковую этиологию. Таким образом, пневмококковая инфекция серьезным образом угрожает здоровью и жизни детей, нанося значительный ущерб демографической и экономической ситуации.

В таких условиях вакцинопрофилактика как система предупреждения возникновения и распространения пневмококковой инфекции приобретает все большее значение и является экономически оправданным мероприятием. В США после введения в обязательный порядке вакцинации всех детей от пневмококка частота инвазивных пневмококковых болезней (менингит, пневмония с бактериемией, бактериемия) у детей в возрасте до 5 лет снизилась на 77%, а частота обращений в больницу с пневмонией у детей в возрасте до 2 лет — на 39% [5]. Через год после включения вакцинации против инвазивной пневмококковой инфекции с 2 мес жизни в иммунологический календарь Нидерландов на 70% снизился уровень заболеваемости среди детей в возрасте от 0 до 11 мес. Фармакоэкономические исследования, проведенные в мае 2010 г. в НИИ клинико-экономической экспертизы РГМУ (Москва), показали, что включение вакцинации против пневмококковой инфекции детям с рождения до 5 лет в Национальный календарь профилактических прививок РФ позволит сэкономить за эти годы порядка 57 млрд руб.

Таким образом, эффективным и экономически выгодным методом профилактики пневмококковой инфекции является вакцинация. В настоящее время в мире для

предупреждения заболеваний, вызванных пневмококком, применяют полисахаридные и конъюгированные полисахаридные вакцины. Пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина Превенар (ПКВ7) применяется в странах Европы с 2001 г., в России зарегистрирована в январе 2009 г. Преимуществом вакцины ПКВ7 является возможность применения ее у детей с 2-месячного возраста.

**Целью исследования** стало изучение безопасности, реактогенности и переносимости ПКВ7 при вакцинации детей до 5-летнего возраста с различными отклонениями в состоянии здоровья.

Проведена оценка течения поствакцинального периода у 196 детей в возрасте от 1 года до 5 лет в период с июля по октябрь 2011 г. Дети 12–23 месяцев прививаются по схеме: 2 вакцинации с интервалом 8 нед (из 75 детей данного возраста, двукратно к моменту включения в исследование вакцинировано 36), дети в возрасте 24–59 мес — однократно (табл.). Количество мальчиков и девочек было сопоставимым. Вакцинация осуществлялась по желанию родителей, предварительно проинформированных о необходимости, эффективности вакцинации и возможных постпрививочных реакциях, а также совместно с плановыми прививками детям, не имеющим острых и/или обострения хронических болезней. Контроль состояния привитого ребенка осуществлялся в течение 3–4 дней после иммунизации.

Восемнадцать детей (из 196) в возрасте от 1 до 2 лет получили сочетанную иммунизацию: одновременное введение ПКВ7 с вакциной ОПВ — 5, с вакциной Хиберикс — 8, с вакциной Бубо-кокк — 2, с вакциной против гепатита В — 2, с коревой и паротитной вакциной — 1 ребенку. Клиническое состояние привитых детей представлено на рис. 1, 2.

Таблица. Возрастной состав привитых детей

Возраст на момент вакцинации	Количество детей		Примечания
	Абс.	%	
От 1 года до 2 лет	75	38,3	в том числе 2-кратно — 36 детям
От 2 до 5 лет	121	61,7	–
Всего	196	100	–

Рис. 1. Клиническая характеристика детей от 1 года до 2 лет

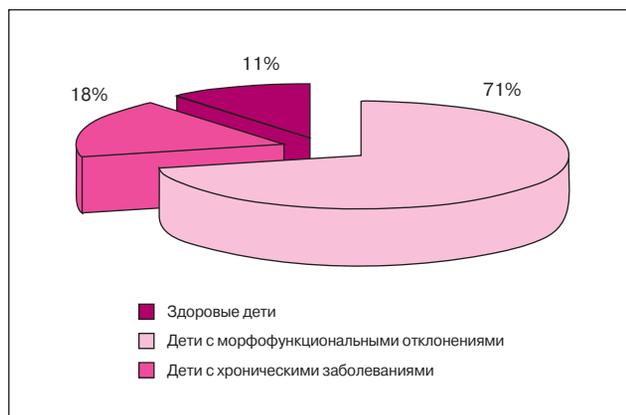
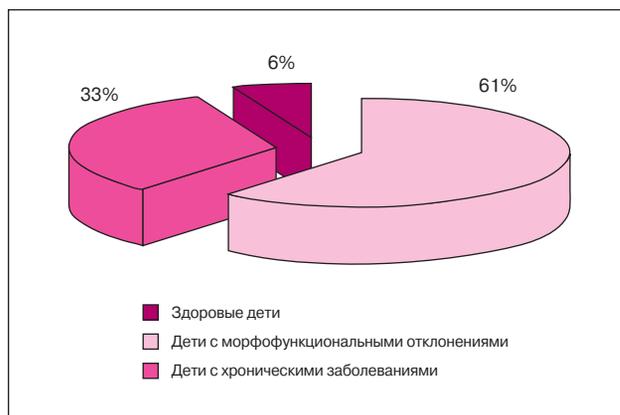


Рис. 2. Клиническая характеристика детей от 2 до 5 лет



**Рис. 3.** Структура хронической патологии у привитых детей

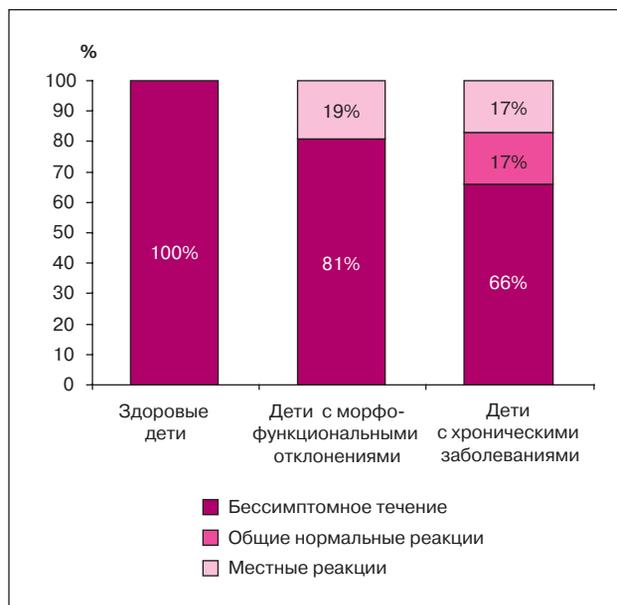


У большинства привитых детей до начала наблюдения были диагностированы различные морфофункциональные отклонения: дисгармоничное физическое развитие, рахит, легкая анемия и др. К диспансерной группе часто болеющих относилось 14% детей, у 12% в раннем анамнезе была диагностирована перинатальная патология ЦНС. Хронические болезни имели 18% детей до 2 лет и каждый третий ребенок в возрасте от 2 до 5 лет (рис. 3).

Большинство привитых детей (81%) имели бессимптомное течение вакцинального периода (рис. 4).

Общие поствакцинальные реакции слабой и средней силы наблюдались только в группе детей с хроническими заболеваниями (III группа здоровья): повышение температуры тела до 37,5–38,5°C — у 10 детей, у 8 из них только в первые сутки после вакцинации; легкая раздражительность, сонливость и небольшое снижение аппетита — у 5 детей в течение первых двух суток после прививки, которые не требовали каких-либо терапевтических действий. Сильных вакцинальных реакций и поствакцинальных осложнений не зарегистрировано. Местные нормальные (допустимые) поствакцинальные реакции — покраснение в месте инъекции до 5 см (у 9,8%), припухлость (у 8%), легкая болезненность в месте инъекции (у 3,3%) — купирова-

**Рис. 4.** Постпрививочные реакции



лись у абсолютного большинства детей в течение 3 сут после вакцинации.

Мы не наблюдали отличий в частоте прививочных реакций у детей с морфофункциональными отклонениями, хроническими заболеваниями и в группе часто болеющих. Вместе с тем, у всех детей, привитых вакциной ПКВ7 в сочетании с вакцинами Хиберикус, Бубо-кокк, АКДС, корь + паротит, отмечались общие, местные или сочетание общей и местной реакции. При одновременном введении вакцины ПКВ7 с вакциной против гепатита В или ОПВ прививочные реакции отсутствовали.

Таким образом, из проведенного наблюдения можно сделать следующие выводы:

- пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина является безопасной, не вызывает сильных постпрививочных нежелательных реакций;
- нормальные поствакцинальные реакции слабой и средней силы характерны для детей с отклонениями в состоянии здоровья;
- реактогенность вакцины не зависит от характера имеющейся у ребенка патологии;
- использование вакцины ПКВ7 в сочетании с другими вакцинами увеличивает количество нормальных поствакцинальных реакций, однако, не влияет на ее безопасность.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization // *Weekly Epidemiological Record*. 2007; 82 (12): 93–104.
2. Bruce J. et al. WHO estimates of the causes of death in children // *Lancet*. 2005; 365: 1147–1152.
3. Alter S.J. Pneumococcal infections // *Pediatr. Rev*. 2009; 30 (5): 155–164.

4. Козлов Р.С. Пневмококковая инфекция: современные подходы к профилактике и терапии // *Здоровье человека*. 2006. — С. 219–234.
5. Grijalva C. G., Nuorti J. P. et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis // *Lancet*. 2007; 369: 1179–1186.

С.Л. Мукомолов<sup>1, 2</sup>, И.А. Левакова<sup>1</sup>, А.В. Сталевская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера Роспотребнадзора

<sup>2</sup> Северо-Западный Государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

# Возрастная характеристика эпидемического процесса гепатита А в федеральных округах России в современный период. Обоснования необходимости введения плановой вакцинопрофилактики гепатита А у детей

## Контактная информация:

Мукомолов Сергей Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией вирусных гепатитов, профессор кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера

Адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, тел.: (812) 232-90-68, e-mail: s.mukomolov@mail.ru

Статья поступила: 22.11.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

В последние годы были опубликованы эпидемиологические наблюдения о смещении максимальных показателей заболеваемости гепатитом А (ГА) на старшие возрастные группы, включая подростков в возрасте 15–19 лет и молодых взрослых 20–39 лет, и уменьшении роли детей как значимой группы риска. Указанные явления пока недостаточно изучены и не получили адекватных объяснений. Целью настоящей работы явилось исследование возрастных характеристик эпидемического процесса ГА в Российской Федерации и ее федеральных округах в современный период для оценки необходимости плановой вакцинации детей против этой инфекции, а также для определения оптимального возраста ее осуществления. Проведен сравнительный анализ возрастных показателей заболеваемости ГА (доля детей и взрослых, соотношение показателей взрослых и детей, интенсивность) населения в федеральных округах Российской Федерации в 1999, 2001 и 2010 гг. Установлено, что ГА по-прежнему остается значимой проблемой у детей в Российской Федерации. Доля детей в возрасте 0–14 лет среди заболевших ГА в 2010 г. (28%) незначительно отличается от таковой в 1999 г. (40%). В Дальневосточном, Сибирском и Северо-Кавказском федеральных округах заболеваемость детей постоянно в 4–6 раз превышает соответствующие показатели у взрослых. Такие характеристики эпидемического процесса ГА свидетельствуют о необходимости введения плановой вакцинации детей против этой инфекции.

**Ключевые слова:** гепатит А, эпидемический процесс, заболеваемость, возрастная характеристика, вакцинопрофилактика.

S.L. Mukomolov<sup>1, 2</sup>, I.A. Levakova<sup>1</sup>, A.V. Stalevskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> FSFSN Paster Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology Rospotrebnadzor, Sankt-Petersburg

<sup>2</sup> I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Sankt-Petersburg

## Age-dependent characteristics of epidemiological process of hepatitis A in federal districts of Russia at current period of time. Basis of the necessity of scheduled vaccination against hepatitis A in children

Recently epidemiological data on maximal hepatitis A (HA) morbidity values shift to older age groups, including adolescents at the age of 15–19 years and young adults at the age 20–39 years, and decreasing significance of children as a risk group have been published. These phenomena have not been well studied and do not have satisfactory explanations. The aim of this study was to evaluate age-dependent characteristics of epidemiological process of HA in Russian Federation and its federal districts during the current period of time and to determine the necessity and appropriate age of scheduled vaccination against this infection in children. The comparative analysis of age-dependent values of HA morbidity (percentage of children and adults, the rate of adults and children values, intensity) of the population in federal districts of Russian Federation in 1999, 2001 and 2010 was performed. It was established, that HA is still a significant challenge in children health in Russian Federation. The percentage of children at the age of 0–14 years among the developed the disease in 2010 (28%) does not differ significantly from that in 1999 (40%). In Far Eastern, Siberian and North-Caucasian federal districts the children morbidity constantly 4–6 times exceeds the respective values in adults. Such characteristics of HA epidemiology indicate the necessity of scheduled vaccination of children against this infection.

**Key words:** hepatitis A, epidemiological process, morbidity, age-dependent characteristics, vaccination

## ВВЕДЕНИЕ

Важнейшей характеристикой эпидемического процесса гепатита А (ГА), которая позволяет установить группы риска и прогнозировать развитие эпидемического процесса, а также обосновывать профилактические мероприятия, несомненно, является заболеваемость в отдельных возрастных группах населения [1]. Классическим эпидемиологическим проявлением ГА служит интенсивное распространение инфекции среди детей. Об этом упоминается практически во всех учебниках по эпидемиологии и руководствах по инфекционным болезням [2, 3]. Однако, в последние годы во многих публикациях, как отечественных, так и зарубежных специалистов, отмечается «повзросление» ГА и смещение максимальных показателей заболеваемости на старшие возрастные группы, включая подростков в возрасте 15–19 лет и молодых взрослых 20–29 лет [4–7]. Это объясняется снижением циркуляции вируса ГА во многих странах мира в условиях значительного повышения санитарно-гигиенических стандартов жизни населения, демографическими изменениями (снижение рождаемости) и сокращением доли иммунных к вирусу ГА лиц среди подростков и молодых взрослых [8, 9]. Указанные особенности позволяют некоторым специалистам утверждать, что в России не существует необходимости вакцинировать детей против ГА.

Целью настоящего исследования явилось уточнение возрастных характеристик эпидемического процесса ГА в Российской Федерации и ее федеральных округах в современный период для оценки необходимости плановой вакцинации детей против этой инфекции, а также для определения оптимального возраста ее осуществления.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

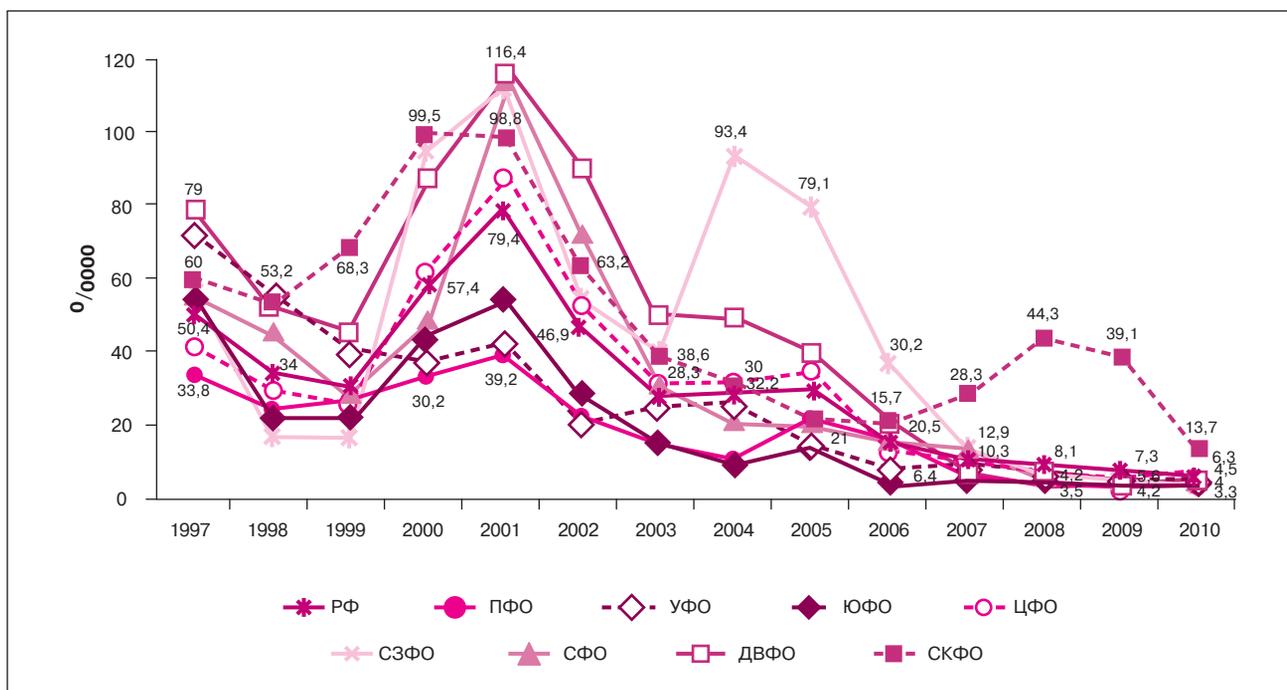
Динамика заболеваемости ГА рассмотрена для периода с 1997 по 2010 г. на основании данных федерально-

го статистического наблюдения, включающих сведения о 630292 зарегистрированных случаях этой инфекции в отдельных федеральных округах страны. Возрастные характеристики заболеваемости (доля детей в возрасте 0–14 лет среди заболевших ГА, соотношение показателей заболеваемости у детей и взрослых, заболеваемость в отдельных возрастных группах) детально изучены для 2010 г. и сопоставлены с аналогичными данными для 1999 и 2001 годов. Эти годы были выбраны по следующим причинам: 1999 — год минимальной заболеваемости в предыдущем многолетнем цикле эпидемического процесса ГА, 2001 — год последнего значительного подъема заболеваемости в России. Возрастные показатели эпидемического процесса оценивались как для страны в целом, так и для отдельных федеральных округов. При этом территории округов для оценки соответствовали их границам по состоянию на 1 января 2011 г. Возрастные показатели заболеваемости рассчитывались на 100 тыс. населения каждой возрастной группы: до 1 года; 1–2, 3–6, 7–10, 11–14, 15–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60 лет и старше. Базой для определения показателей явились сведения о 44286 случаях ГА, зарегистрированных в 1999 г., 115222 случаях — в 2001 и 8944 случаях — в 2010 гг.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Многолетняя динамика эпидемического процесса ГА с 1997 по 2010 г. в целом на территории Российской Федерации характеризуется одним подъемом заболеваемости в 2001 г. (79,4‰) и дальнейшим снижением показателей до 6,3‰ — в 2010 г. (рис. 1). Перед подъемом заболеваемости был зафиксирован в 1999 г. самый низкий уровень ГА, составивший 30,2‰. В отдельных федеральных округах в изучаемый период наблюдались дополнительные, весьма значительные

Рис. 1. Заболеваемость гепатитом А в России и в федеральных округах в 1997–2010 гг. (материалы Государственного статистического наблюдения)



Примечание. СЗФО — Северо-Западный федеральный округ; ПФО — Приволжский ФО; УФО — Уральский ФО; ЮФО — Южный ФО; ЦФО — Центральный ФО; ДВФО — Дальневосточный ФО; СФО — Сибирский ФО; СКФО — Северо-Кавказский ФО.

подъемы заболеваемости. Так, в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) наблюдалась активизация эпидемического процесса в 2004–2005 гг. с показателями заболеваемости 79,1–93,4 ‰. Весьма ощутимый подъем заболеваемости ГА был отмечен в Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) в 2008–2009 гг. (39,1–44,3 ‰).

Несмотря на значительные различия уровней заболеваемости в 1999 и 2001 гг., доля детей в возрасте 0–14 лет среди зарегистрированных в РФ больных ГА оказалась одинаковой — 40–41% (табл.). В этот период самый большой удельный вес заболевших детей наблюдался в СКФО (71–72%), Дальневосточном федеральном округе (ДФО) — 49–51% и Сибирском федеральном округе (СФО) — 47–53%. В остальных федеральных округах доля детей среди заболевших ГА колебалась около 30%.

В 2010 г. на фоне значительного снижения интенсивности эпидемического процесса доля детей с ГА сократилась в целом по стране до 28%. В трех округах (ДФО, СФО и СКФО) этот показатель практически не изменился и составил 43–59%. В Южном, Приволжском и Уральском федеральных округах (ЮФО, ПФО и УФО) доля детей в заболеваемости снизилась до 23–25% по сравнению с 1999 г. — 32–37%. Самые большие изменения удельного веса детей среди заболевших ГА имели место в Центральном федеральном округе (ЦФО) и СЗФО, что выразилось в двукратном снижении показателя — 14% в 2010 г. по сравнению с 27–28% в 1999 г.

Указанная характеристика эпидемического процесса отразилась и на соотношении показателей заболеваемости у детей в возрасте 0–14 лет и лиц старше 15 лет (см. табл.). Существенное превышение заболеваемости у детей над показателями у подростков и взрослых во все годы сравнения отмечалось в ДФО, СФО и СКФО. При этом в ДФО это соотношение, кратное 3,8, осталось неизменным в 1999 и 2010 гг., в СФО — оно увеличилось в эти же годы с 3,4 до 5,2, а в СКФО — сократилось до 5,8 в 2010 г. по сравнению с 1999 г. — 7,3. В ЮФО, ПФО и УФО в 2010 г. также сохранились более высокие показатели заболеваемости у детей по сравнению с лицами в возрасте 15 лет и старше (примерно двукратное превышение). Такая картина наблюдалась и в 1999 г. В ЦФО

и СЗФО показатели ГА у детей и взрослых не различались в 2010 г., что обозначилось соотношением показателей заболеваемости в этих группах как 1:1.

В зависимости от кратности превышения в 2010 г. заболеваемости детей по сравнению с лицами в возрасте 15 лет и старше все федеральные округа были объединены в 2 группы. В этих группах территорий был проведен более детальный анализ заболеваемости в зависимости от возраста. На рис. 2 представлены данные четырех округов — ДФО, СФО, СКФО и ЮФО, в которых заболеваемость детей ГА существенно превышала показатели взрослого населения. При этом в ДФО и СФО лидирующей группой по заболеваемости оказались дети в возрасте 3–6 лет с показателями 13,0 и 32,5 ‰, соответственно. В СКФО наибольший показатель ГА отмечался у школьников в возрасте 7–10 лет — 37,7 ‰. В этой группе федеральных округов только ЮФО продемонстрировал более активное вовлечение в эпидемический процесс подростков в возрасте 15–19 лет, заболеваемость которых составила 11,5 ‰ и лишь немного превысила показатели у дошкольников 3–6 лет и школьников 11–14 лет (около 8 ‰).

Другое распределение заболеваемости ГА по возрасту имело место на территориях оставшихся четырех федеральных округов — УФО, ПФО, ЦФО и СЗФО (рис. 3). Здесь, наряду с детскими возрастными группами, сравнительно высокие показатели ГА зафиксированы в возрастных группах 20–29 лет и даже 30–39 лет. В УФО и ПФО заболеваемость 20–29-летних (12,1 и 8,4 ‰, соответственно) была близкой к показателям в возрастных группах детей 3–6, 7–10 и 11–14 лет, проживающих на указанных территориях. В то же время в ЦФО и СЗФО показатели возраста 20–29 лет (16,3 и 7,3 ‰) явно превосходили заболеваемость у детей.

### ОБСУЖДЕНИЕ

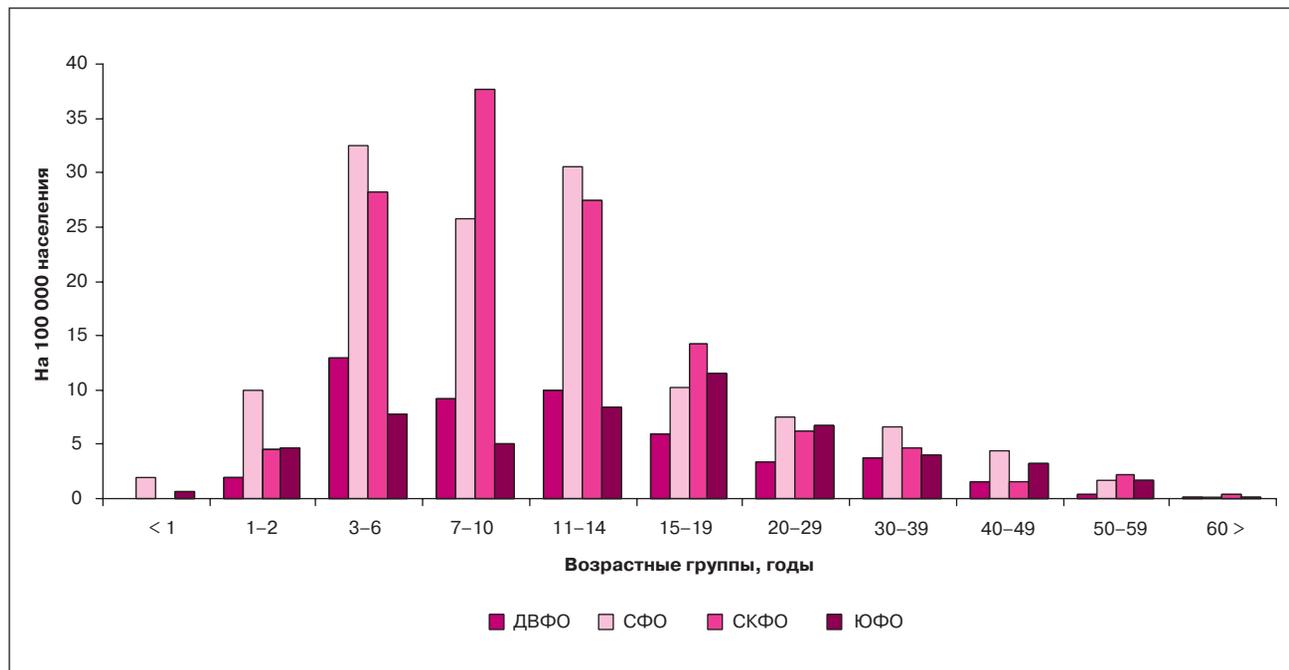
В нашем предыдущем исследовании [10] мы сравнивали показатели заболеваемости ГА в двух модельных возрастных группах — 3–6 и 20–29 лет на территории России и пришли к заключению, что инфекция достаточно часто поражает как детей, так и взрослых в указанных группах. Одна из важнейших причин этого явления кроется в чрезвычайно низком коллективном иммунитете

**Таблица.** Доля детей в возрасте 0–14 лет и соотношение показателей заболеваемости гепатитом А у детей и взрослых в федеральных округах России в 1999, 2001 и 2010 годах

Федеральный округ*	Доля детей в возрасте 0–14 лет в заболеваемости гепатитом А (%)			Соотношение заболеваемости детей в возрасте 0–14 лет и лиц 15 лет и старше		
	1999	2001	2010	1999	2001	2010
Дальневосточный	49	51	43	3,8:1	4,5:1	3,8:1
Сибирский	47	53	50	3,4:1	4,8:1	5,2:1
Северо-Кавказский	71	72	59	7,3:1	7,9:1	5,8:1
Южный	32	36	23	2:1	2,6:1	2:1
Приволжский	30	35	23	1,8:1	2,5:1	1,7:1
Уральский	37	35	25	1,9:1	2,5:1	1,7:1
Центральный	28	31	14	1,9:1	2,4:1	1:1
Северо-Западный	27	28	14	1,7:1	2:1	1:1
Российская Федерация	40	41	28	2,8:1	3,2:1	2,2:1

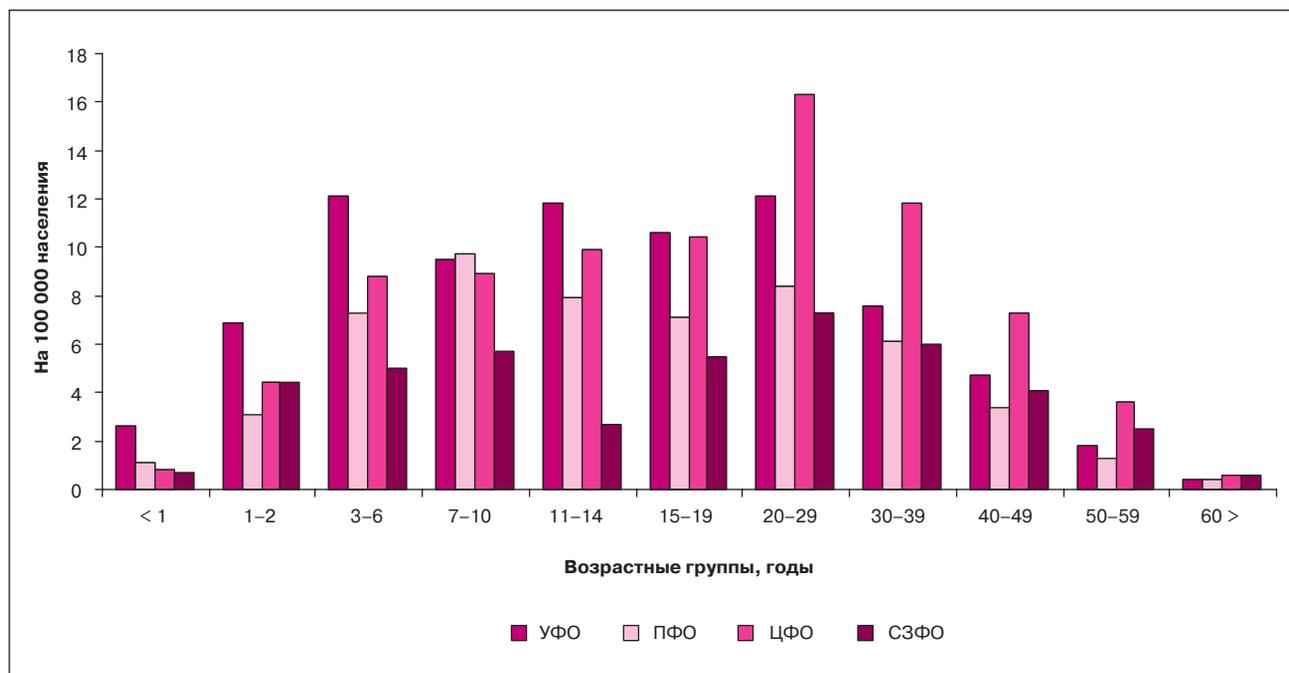
*Примечание.* \* — территории федеральных округов по состоянию на 1 января 2011 г., расчет показателей 1999 и 2001 гг. производился на основании территориальной принадлежности в 2011 г.

**Рис. 2.** Заболеваемость гепатитом А в отдельных возрастных группах в федеральных округах России в 2010 г.



Примечание. ДВФО — Дальневосточный федеральный округ; СФО — Сибирский ФО; СКФО — Северо-Кавказский ФО; ЮФО — Южный ФО.

**Рис. 3.** Заболеваемость гепатитом А в отдельных возрастных группах в федеральных округах России в 2010 г.



Примечание. УФО — Уральский федеральный округ; ПФО — Приволжский ФО; ЦФО — Центральный ФО; СЗФО — Северо-Западный ФО.

к вирусу ГА у населения в возрасте до 40 лет. Это было показано на примере Санкт-Петербурга [9], в котором только 32,5% населения имели антитела к вирусу ГА (анти-ВГА) в 2009 г. Выполненные ранее (в 1999 г.) серо-эпидемиологические исследования в различных частях России показали, что страна относится к территориям с промежуточной эндемичностью по ГА, то есть значи-

тельная часть детского и взрослого населения не имеет защитных антител [11].

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что в половине федеральных округов (ДФО, СФО, СКФО и ЮФО) дети в возрасте 0–14 лет остаются по-прежнему самой значимой группой риска, поскольку заболеваемость среди них существенно превышает показате-

ли взрослого населения. Еще в двух округах — УФО, ПФО — заболеваемость детей не уступает таковой у взрослых. Только в Центральном и Северо-Западном округах в 2010 г. наблюдалось явное превышение показателей заболеваемости у лиц старше 15 лет и доминирование возрастной группы 20–39 среди заболевших ГА. Последнее лишь подтверждает наличие низкого коллективного иммунитета к вирусу ГА.

Специальные исследования, посвященные молекулярной эпидемиологии ГА, продемонстрировали, что на территории России в основном циркулируют изоляты вируса ГА, относящиеся к субтипу IA, который является ведущим вариантом возбудителя, обеспечивающим его непрерывную циркуляцию в странах низкой и средней эндемии [12, 13]. Было показано, что вирусы этого субтипа обладают высокой репродуктивной активностью [14] и могут эффективно распространяться всеми путями, характерными для инфекций с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Важно подчеркнуть, что все крупные пищевые вспышки ГА последнего времени были связаны именно с субтипом IA [15, 16]. Длительное наблюдение за циркулирующими генетическими вариантами вируса ГА в Санкт-Петербурге позволило выявить внедрение новых, ранее не встречавшихся, типов возбудителя [12], что дает основание считать, что даже на фоне низкой манифестации эпидемического процесса идет интенсивная скрытая циркуляция возбудителя. По всей вероятности, подобное заключение можно сделать и для других территорий страны.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shliakhtenko L., Plotnikova V., Levakova I. et al. Modern epidemiology of hepatitis A in the north-western region of the Russian Federation. *J. Viral. Hepat.* 2008; 15 (Suppl. 2): 38–42.
2. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. Эпидемиология: Учебник. М.: Медицина. 1989. 416 с.
3. Руководство по инфекционным болезням / под ред. проф. Ю.В. Лобзина и проф. А.П. Казанцева. С.-Петербург: Комета. 1996. С. 245–252.
4. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 7-й вып. / под ред. А.Б. Жебруна. СПб.: ФГУН НИИЭМ имени Пастера Роспотребнадзора. 2008. 160 с.
5. Klevens R. M., Miller J. T., Iqbal K. et al. The evolving epidemiology of Hepatitis A in the United States. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170: 1811–1818.
6. Moon H. W., Cho J. H., Hur M. et al. Laboratory characteristics of recent hepatitis A in Korea: ongoing epidemiological shift. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16: 1115–1118.
7. Dontsenko I., Kerbo N., Pullmann J. et al. Preliminary report on an ongoing outbreak of hepatitis A in Estonia. *Eurosurveillance.* 2011; 16 (42): 1–4.
8. Viral Hepatitis. Hepatitis A. *Viral Hepatitis Prevention Board.* 2009; 18 (1): 2–9.
9. Мукомолов С.Л., Сталевская А.В., Железнова Н.В. и др. Сероэпидемиология вирусного гепатита А в Санкт-Петербурге в 2009 г. *Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол.* 2010; 5: 15–20.
10. Мукомолов С.Л., Сталевская А.В., Железнова Н.В., Левачева И.А. Некоторые особенности эпидемического процесса гепатита А, определяющие стратегии профилактики и контроля

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Классические эпидемиологические представления о гепатите А как о важной проблеме инфектологии детского возраста подкрепляются фактическими данными и в современный период. Об этом свидетельствуют показатели интенсивности эпидемического процесса ГА в детской среде. В 6 федеральных округах из 8 по данным 2010 г. заболеваемость ГА у детей оказалась выше или не отличалась при сравнении со взрослыми. Анализ информации о низком коллективном иммунитете и продолжающейся интенсивной скрытой циркуляции вируса позволяет предполагать высокую вероятность неблагоприятного развития эпидемического процесса на территории страны при возникновении ситуаций, способствующих распространению возбудителя.

Естественным и закономерным мероприятием по предупреждению распространения вируса ГА среди детей является увеличение среди них иммунной прослойки с помощью вакцинации. Недавно вступившие в действие Санитарные правила по профилактике гепатита А [17] предусматривают вакцинопрофилактику ГА в объеме, зависящем от «эпидемиологической обстановки по этой инфекции, а также с учетом особенностей динамики и тенденций развития эпидемического процесса на конкретной территории». Возрастная структура заболеваемости убеждает в необходимости введения плановой вакцинации детей против гепатита А до выхода их в социальную среду — в детские дошкольные учреждения, то есть до достижения возраста 3 лет.

этой инфекции на современном этапе. *Вопросы современной педиатрии.* 2011; 10 (3): 131–136.

11. Мукомолов С.Л., Шляхтенко Л.И., Вале М. и др. Характеристика манифестного и скрыто протекающего компонентов эпидемического процесса гепатита А в городах России. *Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол.* 2001; 3: 35–39.
12. Davidkin I., Zheleznova N. V., Jokinen S. et al. Molecular epidemiology of Hepatitis A in St. Petersburg, Russia, 1997–2003. *J. Med. Virol.* 2007; 79: 657–662.
13. Попова О.Е., Кюреган К.К., Ильченко Л.Ю. и др. Эпидемиологический и молекулярно-биологический анализ повышения заболеваемости гепатитом А в Республике Тыва в 2008 г. *Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол.* 2010; 3: 23–26.
14. Desbois D., Couturier E., Mackiewicz V. et al. Epidemiology and genetic characterization of Hepatitis A virus genotype IIA. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48: 3306–3315.
15. Frank C., Walter J., Muehlen M. et al. Major outbreak of Hepatitis A associated with orange juice among tourists, Egypt, 2004. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13 (1): 156–158.
16. Мукомолов С.Л., Парков О.В., Сологуб Т.В. и др. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вспышки гепатита А среди работников сети продовольственных магазинов. *Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол.* 2008; 4: 42–45.
17. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.12825-10 «Профилактика вирусного гепатита А» (утверждены Постановлением главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 190 от 30.12.2010).

**Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании GlaxoSmithKline.**

**Мнение автора может не совпадать с мнением компании.**

**GlaxoSmithKline не несет ответственности за любые возможные нарушения авторских прав и иных прав третьими лицами в результате опубликования и распространения данной информации.**

Л.М. Огородова<sup>1</sup>, Ф.И. Петровский<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск

<sup>2</sup> Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

## Фармакотерапия острого стенозирующего ларинготрахеита. Какие препараты имеют доказательную базу?

### Контактная информация:

Петровский Федор Игоревич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии с курсом аллергологии и клинической иммунологии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии

Адрес: 628011, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40, тел.: (3467) 32-45-88; e-mail: fedor\_petrovsky@mail.ru

Статья поступила: 23.12.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

Острый стенозирующий ларинготрахеит является самой распространенной причиной обструкции верхних дыхательных путей у детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет; представляет собой быстро развивающийся синдром, включающий лающий кашель, осиплость голоса, стридорозное дыхание. Заболевание может сопровождаться развитием дыхательной недостаточности и асфиксии, поэтому рациональная фармакотерапия должна быть хорошо известна педиатрам и врачам скорой помощи. В обзоре приведено описание препаратов, эффективность которых подтверждена убедительной доказательной базой.

**Ключевые слова:** острый стенозирующий ларинготрахеит, симптомы, течение, осложнения, лечение.

Острый стенозирующий ларинготрахеит (ОСЛТ) является самой распространенной причиной обструкции верхних дыхательных путей у детей в возрасте 6 мес — 6 лет и представляет собой быстро развивающийся синдром, включающий лающий кашель, осиплость голоса, стридорозное дыхание и дыхательную недостаточность, которым часто предшествуют острый ринит и повышение температуры [1–3]. Большинство случаев этого заболевания связаны с ОРВИ, вызванной, как правило, вирусами парагриппа или гриппа [3, 4]. К счастью, у большинства детей регистрируются легкие симптомы, которые самостоятельно разрешаются в течение 48 ч [3, 4]. Среднетяжелое и тяжелое течение наблюдается неча-

сто, однако, выраженная обструкция может приводить к развитию дыхательной недостаточности и асфиксии [1–4]. Для родителей симптомы заболевания выглядят пугающе, в силу чего ОСЛТ является одной из распространенных причин обращения за неотложной помощью. Поскольку это состояние является потенциально жизнеугрожающим, его рациональная фармакотерапия должна быть хорошо известна педиатрам и врачам скорой помощи. Вместе с тем, в отечественной литературе часто встречаются рекомендации, не содержащие описания препаратов, эффективность которых доказана, или предлагающие применение лекарственных средств и иных воздействий, эффективность которых, по меньшей мере,

L.M. Ogorodova<sup>1</sup>, F.I. Petrovskiy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk

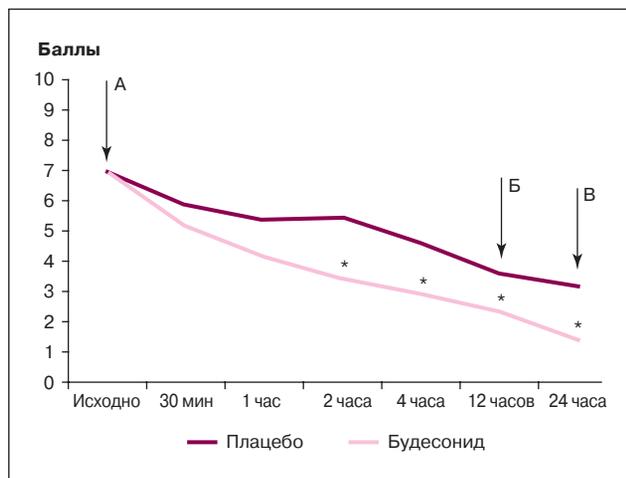
<sup>2</sup> Hanty-Mansiysk State Medical Academy

## Pharmacotherapy of acute stenosing laryngotracheitis. What drugs are data-based?

Acute stenosing laryngotracheitis is the most common cause of the upper respiratory tract obstruction in children at the age of 6 months to 6 years old. It is the rapidly occurring syndrome, consisting of barking cough, hoarseness, stridor. The disease can be associated with development of respiratory failure and asphyxia, so pediatricians and emergency care doctors must be well aware of rational pharmacotherapy of this condition. The review contains the descriptions of the drugs, which efficacy is confirmed by convincing evidence database.

**Key words:** acute stenosing laryngotracheitis, symptoms, course, complications, treatment.

**Рис. 1.** Динамика модифицированного индекса Уэстли при среднетяжелом/тяжелом (4–17 баллов) остром стенозирующем ларинготрахеите у детей в возрасте 7 мес — 9 лет 8 мес на фоне применения суспензии будесонида в дозе 2 мг и плацебо



Примечание. А — будесонид суспензия в дозе 2 мг или плацебо; Б — будесонид суспензия в дозе 1 мг или плацебо; В — будесонид суспензия в дозе 1 мг или плацебо; \* —  $p < 0,05$ .

сомнительна. Так, например, рекомендуется использовать «индукторы интерферонов», противовирусные препараты, муколитические средства, витамины, антибиотики. Данный обзор посвящен рациональной фармакотерапии ОСЛТ, имеющей необходимую доказательную базу.

### Системные кортикостероиды

В течение длительного времени системные кортикостероиды оставались основой терапии ОСЛТ [3]. Системные кортикостероиды сокращают время пребывания в палате интенсивной терапии, снижают продолжительность госпитализации, частоту повторных обращений за медицинской помощью и интубаций [3, 5]. Проведенные исследования свидетельствуют о высокой эффективности преднизолона, дексаметазона как при приеме внутрь, так и при парентеральном назначении [3, 5]. Совокупность имеющихся данных не позволяет делать однозначный вывод о преимуществах одного системного препарата перед другим или какого-либо из путей введения [3, 5]. Было показано, что при однократном применении внутрь преднизолона в дозе 1,0 мг/кг, дексаметазона в дозах 0,15; 0,3 и 0,6 мг/кг имеют сопоставимую клиническую эффективность [3, 5]. Таким образом, нет необходимости использовать чрезмерно высокие дозы препаратов (в отечественной литературе рекомендуется применять преднизолон в дозах до 10 мг/кг). В мета-анализе данных нескольких рандомизированных исследований была установлена прямая зависимость эффективности системных кортикостероидов от дозы, которая варьировала от 0,05 до 0,66 мг/кг по дексаметазону [6].

Следовательно, неоправданно низкие дозы назначаться также не должны (0,05 мг/кг в приведенном примере). Несмотря на то, что не проводилось сравнений эффективности однократного и многократного дозирования системных кортикостероидов, повторное назначение этих препаратов представляется в целом нецелесообразным, т.к. однократного применения достаточно в большинстве случаев, о чем свидетельствуют многочисленные исследования [3, 5]. Многие существующие руководства рекомендуют использовать дексаметазон, что основано на большей продолжительности действия этого препарата в сравнении с альтернативными средствами [3, 4, 7]. Поскольку публикаций, позволяющих определить оптимальную дозу, недостаточно, рекомендуемая дозировка дексаметазона составляет 0,6 мг/кг, что представляется разумным в связи с высокой эффективностью, относительной безопасностью и дешевизной [3, 4, 7]. Необходимо отметить, что применение системных кортикостероидов оправдано при любой степени тяжести ОСЛТ, в том числе легкой [3, 5].

### Ингаляционные кортикостероиды

Ингаляционные кортикостероиды широко используются в терапии бронхиальной астмы у детей. Несмотря на очевидные теоретические предпосылки (высокая местная противовоспалительная и противоотечная активность, возможный быстрый эффект за счет непосредственной доставки к месту воспаления), изучение эффективности ингаляционных кортикостероидов началось только в начале 90-х годов XX века [8]. Первая публикация описывает результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности суспензии будесонида (Пульмикорт, суспензия для небулайзера) при среднетяжелых/тяжелых проявлениях ОСЛТ у детей в возрасте 3 мес — 4,9 лет и выраженности симптомов более 5 баллов (модифицированная шкала крупа Уэстли\*) [8]. Было установлено, что через 2 ч после ингаляции 2 мг суспензии будесонида выраженность симптомов снизилась почти в 2 раза (с 8 баллов до 4,5), при этом в группе получавших плацебо показатель остался неизменным [8]. Схожие данные были описаны в работе Godden и коллег, результаты которой заслуживают отдельного отражения, т.к. наблюдение проводилось в течение более длительного времени, вплоть до 28 ч после госпитализации [10]. В подгруппе пациентов со среднетяжелым/тяжелым течением ОСЛТ достоверное улучшение клинической картины наблюдалось уже через 2 ч и сохранялось далее (рис. 1) [10]. Применение ингаляционного кортикостероида сопровождалось меньшим временем пребывания в стационаре (на 33%) [10]. Полученные данные представляются особенно значимыми, поскольку при улучшении состояния пациенты выписывались, а под наблюдением оставались больные с тяжелым течением ОСЛТ. Несмотря на это, положительная динамика сохранялась, что свидетельствует о высокой клинической эффективности суспензии будесонида.

\* Тяжесть течения крупа по шкале Уэстли (индекс Уэстли) определяется как сумма баллов выраженности отдельных симптомов; показатель изменяется от 0 (нет симптомов) до 17 (максимальные проявления) баллов. Существует несколько модификаций шкалы крупа Уэстли; оригинальная шкала учитывает следующие симптомы: стридор (0–2 балла), втяжение уступчивых мест грудной клетки (0–3 балла), свобода дыхания (0–2 балла), цианоз при дыхании атмосферным воздухом (0–5 баллов), сознание (0–5 баллов) [9].

Положительные результаты использования этого ингаляционного кортикостероида описаны также в группе больных с легкими/среднетяжелыми симптомами ОСЛТ. Показано, что у пациентов с индексом Уэстли от 2 до 7 баллов назначение суспензии будесонида приводило к быстрому (в течение первых 4 ч) и клинически значимому улучшению (с 4 до 1 балла) [11]. Удовлетворительный ответ на терапию через 4 ч отмечался у 70% пациентов, получавших ингаляционный кортикостероид, и только у 37% в группе плацебо [11].

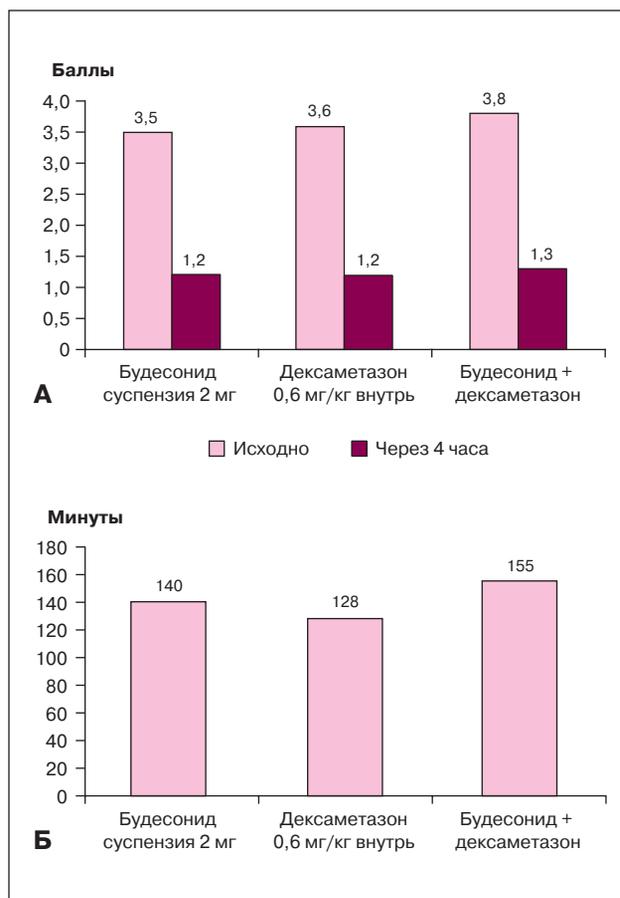
Результаты этих исследований послужили стимулом для дальнейшего изучения эффективности суспензии будесонида при ОСЛТ. Основной задачей стало сопоставление результатов терапии при применении ингаляционного кортикостероида и препаратов системного действия.

При сравнении суспензии будесонида (2 мг ингаляционно), дексаметазона (0,6 мг/кг внутрь) и комбинации этих препаратов у детей в возрасте 3 мес — 5 лет с легким/среднетяжелым течением ОСЛТ (от 2 баллов по шкале Уэстли) было установлено, что все предложенные варианты терапии обладают одинаковой эффективностью (рис. 2) [12]. Обращает внимание, что около 80% детей во всех трех группах были выписаны не позднее 4 ч после обращения за помощью [12]. Вероятнее всего, комбинировать 2 кортикостероида с разными путями введения нецелесообразно [3]. Вместе с тем, в популяции пациентов с более тяжелым течением (от 3 баллов по шкале Уэстли) были получены результаты, свидетельствующие, что подобный подход (комбинация системного и ингаляционного кортикостероидов) обеспечивает более быстрый клинический ответ [13]. Было показано, что при дополнительном назначении суспензии будесонида (2 мг) к терапии дексаметазоном (0,6 мг/кг внутрь) 84% пациентов имеют клинически значимое улучшение через 4 ч, тогда как при монотерапии дексаметазоном — всего 56% [13].

Необходимо отметить, что доказательства клинической эффективности ингаляционного применения гидрокортизона, преднизолона или любого другого кортикостероида, используемого системно, не опубликованы. В сравнении с ингаляционными кортикостероидами препараты системного действия имеют лишь незначительную местную активность. Известно, что при ингаляционном назначении (при помощи небулайзера) значительная доля номинальной дозы проглатывается, и в условиях высокой биодоступности проглоченной фракции (60% для гидрокортизона и 100% для преднизолона и метилпреднизолона) эффект будет реализован только за счет системного, но не местного действия. Таким образом, выбор гидрокортизона, преднизолона и подобных им средств для ингаляционного применения не оправдан. Помимо будесонида изучалась также возможность применения флутиказона пропионата в дозе 2 мг при помощи дозирующего аэрозольного ингалятора, однако, различий с плацебо установлено не было [14].

Необходимо отметить, что единственным ингаляционным кортикостероидом с доказанной эффективностью при ОСЛТ является суспензия будесонида (более 20 рандомизированных исследований) [1, 3–5]. Благодаря зна-

**Рис. 2.** Динамика индекса Уэстли (А) и время, проведенное в отделении неотложной терапии (Б) при легком/среднетяжелом (от 2 баллов) остром стенозирующем ларинготрахеите у детей в возрасте 3 мес — 5 лет на фоне применения суспензии будесонида в дозе 2 мг, дексаметазона в дозе 0,6 мг/кг и комбинации этих препаратов



чительной научной базе, подкрепленной результатами Кокрановского систематического обзора 2011 г. [5], в показания для применения препарата Пульмикорт (суспензия будесонида для небулайзерной терапии) включен стенозирующий ларинготрахеит, что, несомненно, расширяет возможности фармакотерапии этого заболевания.

### Небулайзерная терапия адреналином

Адреналин используется для лечения ОСЛТ уже в течение длительного времени; его эффективность была подтверждена во многих клинических исследованиях [2–4]. Ингаляции адреналина при помощи небулайзера сопровождаются быстрым — в течение 10–30 мин — улучшением симптоматики, которое сохраняется, однако, только в течение 1–2 ч [3, 4]. Стоит заметить, что обычные ингаляции адреналина при помощи небулайзера не уступают в эффективности доставке при интермиттирующем положительном давлении [3]. В большинстве работ изучался рацемический (синтетический) адреналин, при этом в рамках рандомизированного контролируемого исследования было показано, что L-адреналин (использующийся в нашей стране) имеет такую же эффективность [3]. При сравнительной оценке адреналина и суспензии

будесонида при среднетяжелом ОСЛТ было установлено, что применение обоих препаратов приводит к одинаковому улучшению симптоматики через 1–2 ч [15]. Вместе с тем, необходимо понимать, что адреналин и кортикостероиды (системные или ингаляционные) не являются альтернативными вариантами терапии [3, 4, 7]. Адреналин должен рассматриваться как средство, позволяющее быстро, но ненадолго, улучшить проходимость гортани; кортикостероиды, эффект которых развивается через 1–2 ч (по данным плацебоконтролируемых исследований), обладают большей продолжительностью действия. Несмотря на то, что введение этого препарата разрешается при ОСЛТ самостоятельно, использование только адреналина может потребовать повторных ингаляций этого препарата [3, 15]. В работе, результаты которой представлены выше, дополнительные ингаляции адреналина потребовались у 3% пациентов, получавших суспензию будесонида, и 10% больных, которым изначально вводили адреналин ингаляционно [15]. Необходимо также помнить о возможности развития синдрома отдачи при применении адреналина. Целесообразность назначения адреналина совместно с системными и ингаляционными кортикостероидами не только очевидна, она также была продемонстрирована в исследовании Duman и коллег [16]. Было установлено, что небулайзерная терапия адреналином в сочетании с суспензией будесонида (ингаляционно) или дексаметазоном (внутримышечно) сопровождается лучшей динамикой симптомов, меньшей потребностью в дополнительных ингаляциях адреналина в сравнении с монотерапией дексаметазоном [16].

Тяжелое течение ОСЛТ, нарастающая дыхательная недостаточность требуют незамедлительного назначения адреналина при помощи небулайзера [3, 4, 7]. При этом в качестве носителя предпочтителен кислород, а не атмосферный воздух. Стандартная дозировка для небулайзерной терапии составляет 4 мл 0,1% раствора (неразведенного) [3, 4, 7]. Не рекомендуется повторное ингаляционное введение адреналина в течение 1 ч. Обычно адреналин переносится хорошо, его применение может вызывать незначительную тахикардию и бледность [3].

### Заключение

Несмотря на то, что выбор препаратов при ОСЛТ невелик, эти лекарственные средства хорошо изучены, эффективны, а также относительно безопасны. Общие принципы выбора фармакотерапии ОСЛТ приведены в таблице вместе с классификацией тяжести, которая использовалась при проведении исследований.

При принятии решения о назначении конкретного препарата и способа его применения необходимо учитывать клиническую картину, эмоциональное состояние пациента. Важно, чтобы путь введения не создавал дополнительного беспокойства для ребенка, поскольку это может приводить к усилению обструкции [1, 4, 7]. Если клиническая картина требует использования адреналина при помощи небулайзера, разумным будет его совместное назначение с суспензией будесонида, поскольку препараты можно смешивать, и это не будет сопровождаться дополнительным стрессом для малыша. При рвоте предпочте-

**Таблица.** Общие принципы выбора фармакотерапии при остром стенозирующем ларинготрахеите. Адаптировано с изменениями из I. Syed et al., 2009; S. Rajapaksa, M. Starr, 2010; D. Johnson, 2009 [2, 3, 6]

Оценка тяжести острого стенозирующего ларинготрахеита			
Степень тяжести определяется по максимально выраженному признаку			
Легкое	Среднетяжелое	Тяжелое	Жизнеугрожающее
Редкий лающий кашель	Частый лающий кашель		
Отсутствие стридора в состоянии покоя	Слышимый стридор	Выраженный стридор	
Втяжения уступчивых мест грудной клетки в состоянии покоя нет	Втяжение уступчивых мест грудной клетки в состоянии покоя		
Вспомогательная мускулатура в акте дыхания не участвует	Вспомогательная мускулатура в акте дыхания участвует незначительно	Значительное участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания	Максимальное участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания
–	Ребенок беспокоен, выглядит уставшим	Ребенок возбужден, выглядит обессиленным	Спутанное сознание, сонливость, ребенок апатичен
Нормальная ЧСС	Увеличенная ЧСС	Значительно увеличенная ЧСС	Значительно увеличенная ЧСС или снижение ЧСС
Может говорить и принимать пищу	Способность принимать пищу и говорить несколько ограничена	Повышенная ЧДД, не может принимать пищу или говорить из-за одышки	«Немое легкое»
–	–	Выраженная бледность, низкий тонус скелетной мускулатуры	Цианоз

Таблица. Продолжение

Оценка тяжести острого стенозирующего ларинготрахеита			
Степень тяжести определяется по максимально выраженному признаку			
Легкое	Среднетяжелое	Тяжелое	Жизнеугрожающее
<b>Принципы терапии</b>			
		Госпитализация	
		Кислород	
		Адреналин ингаляционно при помощи небулайзера 4 мл 0,1% Не разводить По возможности в качестве газа-носителя использовать кислород	
Суспензия будесонида при помощи небулайзера 2 мг или дексаметазон 0,6 мг/кг внутрь или преднизолон 1,0 мг/кг внутрь	Суспензия будесонида при помощи небулайзера 2 мг или дексаметазон 0,6 мг/кг внутрь или дексаметазон 0,6 мг/кг внутримышечно или внутривенно		Дексаметазон 0,6 мг/кг внутривенно
Повторная оценка состояния каждые 1–2 ч			–
Выписка (если пациент был госпитализирован) при улучшении и отсутствии стридора в состоянии покоя через 4 ч	–		–
При недостаточной эффективности повторное назначение кортикостероидов (ингаляционных или системных) каждые 12 ч в течение последующих 24 ч			–

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений.

ние также должно отдаваться ингаляционному введению будесонида, как менее болезненному и беспокоящему пациента в сравнении с внутримышечным или внутривенным введением. Если выбор делается в пользу парентерального пути, то целесообразно внутривенное введение,

поскольку этот доступ может понадобиться для применения и других препаратов, если состояние ребенка того потребует. И, наконец, необходимо помнить, что ОСЛТ может рецидивировать, а при многократном повторном введении системные кортикостероиды небезопасны.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Намазова Л. С., Вознесенская Н. И., Верткин А. Л. Круп. *Лечащий врач*. 2003; 3: 61–65.
- Zoorob R., Sidani M., Murray J. Croup: an overview. *Am Fam Physician*. 2011; 83 (9): 1067–73.
- Johnson D. Croup. *Clinical Evidence*. 2009; 03: 321.
- Syed I., Tassone P., Sebire P. et al. Acute management of croup in children. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2009; 70 (1): 4–6.
- Russell K. F., Liang Y., O’Gorman K. et al. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 1: CD001955.
- Kairys S. W., Olmstead E. M., O’Connor G. T. Steroid treatment of laryngotracheitis: a meta-analysis of the evidence from randomized trials. *Pediatrics*. 1989; 83: 683–693.
- Rajapaksa S., Starr M. Croup — assessment and management. *Australian family physician*. 2010; 39 (5): 280–282.
- Husby S., Agertoft L., Mortensen S. et al. Treatment of croup with nebulised steroid (budesonide): a double blind, placebo controlled study. *Arch Dis Child*. 1993; 68 (3): 352–5.
- Westley C. R., Cotton E. K., Brooks J. G. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup. *Am J Dis Child*. 1978; 132: 484–7.
- Godden C. W., Campbell M. J., Hussey M. Double blind placebo controlled trial of nebulised budesonide for croup. *Arch Dis Child*. 1997; 76 (2): 155–8.
- Klassen T. P., Feldman M. E., Watters L. K. et al. Nebulized budesonide for children with mild-to-moderate croup. *N Engl J Med*. 1994; 331 (5): 285–9.
- Klassen T. P., Craig W. R., Moher D. et al. Nebulized budesonide and oral dexamethasone for treatment of croup: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998; 279 (20): 1629–32.
- Klassen T. P., Watters L. K., Feldman M. E. et al. The efficacy of nebulized budesonide in dexamethasone-treated outpatients with croup. *Pediatrics*. 1996; 97 (4): 463–6.
- Roorda R. J., Walhof C. M. Effects of inhaled fluticasone propionate administered with metered dose inhaler and spacer in mild to moderate croup: a negative preliminary report. *Pediatr Pulmonol*. 1998; 25 (2): 114–7.
- Fitzgerald D., Mellis C., Johnson M. et al. Nebulized budesonide is as effective as nebulized adrenaline in moderately severe croup. *Pediatrics*. 1996; 97 (5): 722–5.
- Duman M., Ozdemir D., Atasever S. Nebulised L-epinephrine and steroid combination in the treatment of moderate to severe croup. *Clin Drug Investig*. 2005; 25 (3): 183–9.

О.В. Карнеева, Д.П. Поляков

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Современный подход к лечению заболеваний верхних дыхательных путей и среднего уха как мера профилактики тугоухости

### Контактная информация:

Карнеева Ольга Витальевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением оториноларингологии НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-01-91, e-mail: karneeva@nczd.ru

Статья поступила: 28.11.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

Высокая распространенность бессимптомно протекающих заболеваний среднего уха в детском возрасте обусловлена как частотой инфекционно-воспалительной патологией верхних дыхательных путей, так и отсутствием у педиатров соответствующей настороженности. В связи с этим число пациентов с легкой степенью кондуктивной тугоухости, обусловленной, прежде всего, экссудативным средним отитом, неуклонно растет. Основой первичной и вторичной профилактики стойких нарушений слуха в подобной ситуации является рациональная терапия респираторных инфекций, а также своевременная диагностика продуктивных воспалительных процессов в полостях среднего уха. В статье отражены современные представления о комплексной топической терапии острых и хронических респираторных заболеваний, сочетанных с патологией среднего уха, в частности о роли и возможностях применения муколитических препаратов.

**Ключевые слова:** экссудативный средний отит, дети, муколитическая терапия, N-ацетилцистеин.

По данным, представленным в информационном бюллетене Всемирной организации здравоохранения (№ 300, апрель 2010 г.), к 2005 г. около 278 млн человек на Земле имели умеренные или глубокие нарушения слуха [1]. Учесть же число лиц с легкой степенью тугоухости представляется практически невозможным. В России насчитывается более 13 млн человек с социально значимым нарушением слуха, в том числе более 1 млн детей и подростков [2]. Необходимо отметить, что это лишь дети, находящиеся на учете в сурдологических кабинетах и центрах.

Наиболее конструктивным пунктом приведенного бюллетеня является следующий: половину всех случаев глухоты и нарушений слуха можно предотвратить благодаря профилактике, раннему диагностированию и лечению [1]. Следует отметить, что речь идет как о кондуктивной (дефект звукопроводения), так и о сенсоневральной (нарушение звуковосприятия) формах снижения слуха. При этом кондуктивная тугоухость при своевременных профилактических и терапевтических мероприятиях представляется прогностически относительно более благоприятной.

O.V. Karneeva, D.P. Polyakov

Scientific Centre of Childrens Health RAMS, Moscow

## Modern approach to treatment of the upper respiratory tract and middle ear diseases as a prevention of loss hearing

High prevalence of asymptomatic diseases of the middle ear in children is caused both by high frequency of infectious and inflammatory lesions of the upper respiratory tract and lack of appropriate alertness in pediatricians. Due to that the number of patients with mild conduction deafness, caused mainly by exudative otitis media, is steady rising. In such cases the main methods of primary and secondary prophylaxis of permanent hearing impairment are adequate therapy of respiratory infections and early diagnostics of productive inflammatory processes in middle ear cavities. The article reflects modern approaches of complex topic treatment of acute and chronic respiratory tract diseases, associated with middle ear involvement and particularly the role and possibilities of mucolytic agents.

**Key words:** exudative otitis media, children, mucolytic agents, N-acetylcystein.

Тем не менее, в настоящее время отмечается рост числа пациентов с бессимптомным, вялотекущим воспалительным процессом в среднем ухе, который при неадекватных диагностике и лечении приводит к развитию стойкой кондуктивной тугоухости [3]. Этому способствует нерациональная и избыточная антибактериальная терапия, частый отказ от выполнения парацентеза барабанной перепонки при острых воспалительных заболеваниях среднего уха, пренебрежение контролем за восстановлением слуховой функции и аэрации полостей среднего уха после перенесенного острого среднего отита.

Экссудативный средний отит (ЭСО) как основная причина кондуктивной тугоухости в педиатрической практике возникает хотя бы однократно у 90% детей до 3-летнего возраста, а 50% детей переносят несколько эпизодов болезни [4]. Статистический учет данной категории пациентов значительно затруднен, т.к. имеет место несвоевременная диагностика патологии среднего уха, особенно у детей раннего и дошкольного возраста. Это обусловлено рядом объективных и субъективных причин: возрастными анатомическими особенностями слуховой трубы (длина, ширина просвета и угол расположения [5]); невозможностью использования диагностических методов, широко применяемых во взрослой оториноларингологической клинике; недостаточное внедрение в повседневную амбулаторную практику современных методов обследования, таких как отомикроскопия, эндоскопия полости носа и носоглотки, акустическая импедансометрия. И самое главное: в подавляющем большинстве случаев течение заболевания практически бессимптомно, когда единственное проявление болезни (как правило, только при двустороннем процессе) — небольшое снижение слуха. Зачастую это ошибочно интерпретируется не только родителями, но и педиатрами как невнимательность ребенка.

Как известно, одним из главных пусковых моментов развития продуктивного воспалительного процесса в среднем ухе является дисфункция слуховой трубы, связанная с ее функциональной и/или механической обструкцией. Распространенность тубарной дисфункции в детском возрасте, в свою очередь, обусловлена высокой частотой гиперплазии лимфоидной ткани носоглотки, как глоточной, так и трубных миндалин [5]; частыми респираторными инфекциями. До 70% случаев ОРВИ, которыми болеет каждый ребенок, сопровождается развитием воспалительного заболевания среднего уха [6]. Несмотря на то, что более 50% случаев ЭСО разрешаются самостоятельно в течение 3 месяцев, а 95% — в течение года [7], наличие у ребенка хронической тубарной дисфункции и рецидивирующего ЭСО в ряде случаев потенциально является причиной развития в дальнейшем хронической патологии среднего уха, а иногда и жизнеугрожающих внутричерепных осложнений. Так, хронический средний гнойный отит, холестеатома, адгезивный средний отит у взрослого пациента — это болезни, «пришедшие» из детства [8].

Основой профилактики хронического ЭСО является рациональное лечение острых и хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и среднего уха: ринита, риносинусита, аденоидита, остро-

го среднего отита и др. Таким образом, первичная профилактика кондуктивной тугоухости у детей прежде всего возлагается на педиатра, который должен быть ориентирован в данной патологии, назначать адекватную терапию и при наличии показаний своевременно направлять пациента к оториноларингологу или сурдологу.

Знание патогенеза гнойных и негнойных осложнений со стороны околоносовых пазух и полостей среднего уха при ОРВИ должно лежать в основе определения терапевтической тактики.

Причиной развития подобных осложнений являются воспалительные изменения слизистой оболочки полости носа и носоглотки, в том числе ее отек в «ключевых» анатомических областях: остиомеатальный комплекс, глоточное устье слуховой трубы с его обструкцией, нарушение дренажа слизи и появление транссудата вследствие снижения внутриполостного давления, застой и инфицирование этого содержимого, вторичная мукоцилиарная дисфункция и бокаловидно-клеточная трансформация респираторного эпителия, изменение характеристик секрета в виде смещения pH, нарушение соотношения гель/золь. В последнее время большое внимание вполне обоснованно уделяется формированию бактериальных пленок (или биопленок) — высокоупорядоченных сообществ бактерий, формирующихся на поверхностях в результате их адгезии, роста, размножения и образования внеклеточного матрикса. Бактерии в составе биопленок отличаются значительно более высокой устойчивостью к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды, в том числе антимикробных препаратов [9]. Особая роль им отводится в развитии хронических и резистентных к терапии инфекционно-воспалительных процессов в ЛОР-органах. Так, биофильм-продуцирующие бактерии при хроническом аденоидите и хроническом ЭСО выделяются в 73,8% случаев [10].

Таким образом, схема комплексной терапии острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и среднего уха обязательно должна быть направлена на механическое очищение слизистой оболочки, устранение ее отека, деконтаминацию и нормализацию системы мукоцилиарного транспорта, то есть включать в себя средства ирригационной терапии, назальные деконгестанты, муколитические препараты, а в ряде случаев антибактериальные или антисептические средства.

Следует отметить, что основу терапии неосложненных респираторных инфекций должна составлять именно топическая терапия. В большинстве случаев комплексное местное лечение, с одной стороны, оказывается достаточным для профилактики осложнений, включая острые и экссудативные средние отиты, а с другой — позволяет снизить лекарственную нагрузку на организм и избежать необоснованного назначения системных антибиотиков.

Назначение «назального душа» изотоническими солевыми растворами с целью удаления отделяемого, снижения уровня микробной обсемененности и улучшения трофики слизистой оболочки в настоящее время рассматривается как обязательный компонент терапии. Последние систематические обзоры свидетельствуют об эффективности ирригационных мероприятий в каче-

стве лечебного воздействия у детей и взрослых (сила рекомендаций А) и в роли противорецидивной профилактики (сила рекомендаций В) [11].

Данные об эффективности назальных деконгестантов при острых респираторных инфекциях весьма противоречивы. Ряд метаанализов указывает на отсутствие доказательной базы влияния сосудосуживающих средств на исход острого насморка у детей [12]. Все же существуют данные о статистически значимом снижении частоты развития «персистирующего» или затяжного острого среднего отита у детей при назначении деконгестантов [13], что совпадает с мнением большинства представителей отечественной оториноларингологической школы. На наш взгляд, своевременное назначение препаратов данной группы коротким курсом в остром периоде респираторной инфекции позволяет устранить отек области глоточного устья слуховой трубы, тем самым предотвратить или прервать экссудацию в полостях среднего уха.

Несмотря на высокую эффективность «назального душа», переход острого насморка в стадию слизистогнойных выделений, как правило, после 2–3-го дня болезни [14] диктует необходимость присоединения местной муколитической, а иногда и противомикробной терапии. В частности, это обусловлено возрастанием риска развития острого среднего отита за счет рефлюкса гнойного отделяемого в слуховую трубу и удлинением срока дисфункции слуховой трубы, то есть запуском механизма формирования ЭСО.

Одним из наиболее изученных в оториноларингологической практике муколитиков является N-ацетилцистеин [15]. Возможность его местного применения (аппликации на слизистые оболочки, введение в околоносовые пазухи и полости среднего уха, ингаляционно) как самостоятельно, так и в виде химических соединений с другими лекарственными веществами обосновывает его широкое применение при болезнях уха, горла и носа.

N-ацетилцистеин представляет собой прямое муколитическое средство, действие которого связано со способ-

ностью его свободных сульфгидрильных групп разрывать внутри- и межмолекулярные дисульфидные связи кислых мукополисахаридов вязкого секрета любого вида (слизистый, гнойный), тем самым разрушительно действовать на биопленки. Кроме того, за счет стимуляции продукции бокаловидными клетками менее вязких сиаломуцинов препарат снижает адгезию бактерий на эпителиальных клетках, предотвращая формирование биопленок.

Наличие SH-группы и внутриклеточный метаболизм ацетилцистеина в глутатион объясняет высокий уровень антиоксидантной активности [16], что вместе с антиадгезивным действием может быть направлено на предупреждение хронизации бактериальной инфекции на слизистой оболочке респираторного тракта.

Гипотеза о разрушительном действии прямых муколитиков, в частности N-ацетилцистеина, оказываемом на состав биопленок, была подтверждена работой S. Aslam и соавт. Авторы установили, что применение N-ацетилцистеина достоверно снижает толщину биопленки, значительно сокращает число жизнеспособных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и, кроме того, обладает фунгицидным действием в отношении грибов рода *Candida*. Таким образом, N-ацетилцистеин, разрушая биопленки, обладает не только муколитическим действием, но и потенциально повышает эффективность противомикробных средств [17].

Представленная на отечественном фармацевтическом рынке линия препаратов компании Zambon group (Италия) на основе N-ацетилцистеина, включающая Флуимуцил (N-ацетилцистеин, ампульная форма), Ринофлуимуцил (N-ацетилцистеин + туаминогептана сульфат, назальный спрей) и Флуимуцил-антибиотик ИТ (тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат), позволяет использовать данный прямой муколитик с помощью разных путей введения в зависимости от клинической ситуации как в условиях стационара, так и в амбулаторной практике (табл.).

При остром насморке на стадии слизистогнойных выделений с целью снижения числа используемых препа-

**Таблица.** Формы выпуска и пути введения препаратов N-ацетилцистеина

Препарат	МНН	Форма выпуска	Пути введения
Ринофлуимуцил	N-ацетилцистеин Туаминогептана сульфат	Назальный спрей	Интраназально
Флуимуцил	N-ацетилцистеин	Раствор для инъекций и ингаляций, ампулы по 3 мл (300 мг)	Внутривенно Внутримышечно Ингаляционно Интратрахеально Интраназально Транстимпанально
Флуимуцил-антибиотик ИТ	Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и ингаляций, флаконы (500 мг по тиамфениколу)	Внутримышечно Ингаляционно Интратрахеально Интраназально Транстимпанально В околоносовые пазухи при пункции/зондировании В послеоперационные полости в области носа, околоносовых пазух, барабанной полости, сосцевидного отростка

# РИНОФЛУИМУЦИЛ. ЭФФЕКТИВЕН ВДВОЙНЕ

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ратов, повышения уровня комплаентности рациональным представляется назначение комбинированного назального спрея Ринофлуимуцил (включает в себя сосудосуживающий компонент туаминогептана сульфат).

Эффективность туаминогептана в качестве вазоконстриктора была продемонстрирована в исследовании A. Cogo и соавт.: результаты двойного слепого сравнительного рандомизированного исследования, основанные на показателях передней активной риноманометрии, выполненной до использования препарата, а также через 5, 10 и 20 минут после его аппликации, позволили говорить о достоверно сравнимом по силе и скорости наступления сосудосуживающем действии туаминогептана и ксилометазолина [18]. В связи с этим необходимо помнить о возможности развития тахифилаксии и эффекта «рикошета», как при применении любого назального симпатомиметика, поэтому курс терапии не должен превышать 7 дней. При выраженном отеке слизистой оболочки полости носа целесообразно начинать терапию острого ринита с назначения более распространенных сосудосуживающих средств (ксилометазолин, оксиметазолин, фенилэфрин и др.) со сменой препарата на Ринофлуимуцил через 2–3 дня, что снижает риск возникновения подобных нежелательных явлений.

При необходимости продолжения топической муколитической терапии (в случае затяжного течения ринита, риносинусита, острого или экссудативного среднего отита) возможно ингаляционное введение N-ацетилцистеина 10% (в форме Флуимуцила) посредством небулайзера.

При сохранении слизисто-гнояного отделяемого из носа в течение более 7 дней и отсутствии общей клинической симптоматики инфекции, то есть когда показания к системной антибактериальной терапии отсутствуют или относительно, наиболее рациональным видится назначение/смена местного противомикробного лечения на фоне продолжения муколитической терапии. В подобной ситуации возможно ингаляционное введение Флуимуцил-антибиотика ИТ. Антибактериальная активность препарата обусловлена тиамфениколом (производным хлорамфеникола) — бактериостатическим антимикробным средством, активным в отношении большинства основных бактериальных возбудителей инфекций верхних путей и среднего уха (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и др.). При этом сочетание тиамфеникола с ацетилцистеином облегчает проникновение первого в ткани и секреты [16].

Вплоть до настоящего времени существовали единичные качественные клинические исследования эффективности ингаляционного тиамфеникола в сочетании с ацетилцистеином. Одна из крупнейших работ (817 пациентов) была представлена итальянскими авторами в 2007 г. Сравнение эффективности ингаляционного тиамфеникола глицината ацетилцистеината (в случае тяжелого течения острой бактериальной инфекции верхних дыхательных путей препарат однократно вводился внутримышечно с последующим переходом на аэрозольную форму) проводилось со стандартной системной антибактериальной терапией (бета-лактамы).

РАСТВОРЯЕТ И  
ВЫВОДИТ СЛИЗЬ

МЯГКО ОСВОБОЖДАЕТ  
НОСОВОЕ ДЫХАНИЕ

## Ринофлуимуцил®

Освободи нос.  
Освободи дыхание.



000 «Замбон Фарма», Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17  
Тел.: +7 (495) 933-38-30, 933-38-32. Факс: +7 (495) 933-38-31  
e-mail: zambon@zambon.ru www.zambon.ru

**Zambon**  
TRIO

ВНИМАНИЕ! ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Клиническая эффективность изучаемого препарата составила от 87 до 94% в зависимости от нозологической формы и тяжести течения инфекции, а эрадикация этиологически значимых микроорганизмов, по данным повторных микробиологических исследований, достигалась в 86,2–96% случаев. Результаты лечения в группе тиамфеникола с N-ацетилцистеином были сопоставимы с таковыми при использовании стандартных протоколов системной антибактериальной терапии, а у пациентов с риносинуситами — превосходили эффективность лечения системными бета-лактамами. Кроме того, необходимо отметить, что в рамках исследования не было выделено ни одного резистентного к тиамфениколу штамма микроорганизма [19].

Первый литературный обзор, касающийся эффективности тех или иных препаратов при хронических ЛОР-инфекциях, обусловленных формированием биопленок, был опубликован в марте 2011 г. [20].

Анализ 30 статей позволил авторам сделать вывод об относительной неэффективности антибактериальных препаратов, применяемых в дозах, достаточных для эрадикации планктонных форм микроорганизмов. Среди средств, радикально уничтожающих биопленки на поверхности респираторного эпителия, были названы лишь генциановый фиолетовый (используется главным образом в ветеринарии), мупироцин и тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (Флуимуцил-антибиотик ИТ) [20].

Помимо возможностей применения данной группы препаратов при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов в практике педиатра или врача общей практики, «стерильные» лекарственные формы N-ацетилцистеина хорошо себя

зарекомендовали и в хирургической оториноларингологии. Флуимуцил и Флуимуцил-антибиотик ИТ в соответствии с инструкцией к медицинскому применению используются для введения в верхнечелюстные пазухи при их пункции, промывании операционных ушных полостей, в качестве ушных капель при острых средних гнойных отитах в перфоративной стадии и при хронических средних гнойных отитах. Опыт оториноларингологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН интраоперационного введения N-ацетилцистеина в полости среднего уха при выполнении тимпанопункции, мириготомии, тимпанотомии пациентам с хроническим ЭСО (более 500 пациентов) свидетельствует об эффективности препарата для дренирования барабанной полости при наличии вязкого экссудата и блока тимпанальных соустьев. Применение данных препаратов значительно сокращает сроки нормализации слуха, что позволяет широко рекомендовать препарат в отоларингологической практике.

Таким образом, комплексный и дифференцированный подход к топической терапии острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, а также сочетанной патологии полости носа, носоглотки и среднего уха с включением муколитических препаратов прямого действия повышает эффективность терапии, а также является мерой первичной и вторичной профилактики патологии среднего уха. Педиатры и врачи общей практики должны помнить о высокой распространенности практически бессимптомной патологии среднего уха, иметь соответствующую «сурдологическую настороженность» и в случае неэффективности первичных лечебных мероприятий рекомендовать консультацию оториноларинголога.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ear and Hearing Disorders Survey Protocol and Package. WHO. 2010.
2. Загорянская М. Е., Румянцова М. Г., Дайняк Л. Б. Нарушения слуха у детей: эпидемиологическое исследование. *Вестник оториноларингологии*. 2003; 6: 7–10.
3. Тарасова Г. Д. Возрастные особенности антибактериальной терапии острого среднего отита. *Российская оториноларингология*. 2004; 4 (11): 77–81.
4. Tos M. Manual of Middle Ear Surgery. New York. 1995; 2: 412.
5. Дмитриев Н. С., Милешина Н. А., Колесова Л. И. Экссудативный средний отит: Методические рекомендации. Москва. 1996. 26 с.
6. Преображенский Н. А. Тугоухость. М.: Медицина. 1978. 438 с.
7. Williamson I. Otitis media with effusion in children. *Clin Evid (Online)*. 2011. pii:0502.
8. Карнеева О. В., Поляков Д. П., Зеликович Е. И. Современные возможности диагностики и хирургического лечения сочетанной патологии среднего уха и носоглотки у детей. *Российская оториноларингология*. 2008; 2: 47–51.
9. Aparna M. S., Yadav S. Biofilms: microbes and disease. *Braz J Infect Dis*. 2008; 12 (6): 526–30.
10. Torretta S. et al. Diagnostic accuracy of nasopharyngeal swabs in detecting biofilm-producing bacteria in chronic adenoiditis: a preliminary study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 144 (5): 784–8.
11. Hindenbrand T. Nasal douching in acute rhinosinusitis. *Laryngorhinootologie*. 2011; 90 (6): 346–51.
12. Shaikh N., Wald E. R., Pi M. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (12): CD007909.
13. Coleman C., Moore M. Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 16 (3): CD001727.
14. Исхаки Ю. Б., Кальштейн Л. И. Детская оториноларингология. Душанбе. 1984. 398 с.
15. Колодий Е. Л., Бродовская О. Б. Использование муколитика АЦЦ в лечении некоторых ЛОР-заболеваний. *Вестник оториноларингологии*. 2004; 3: 48–49.
16. Инструкция по медицинскому применению препарата Флуимуцил®.
17. Aslam S., Darouiche R. O. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections. *Int J Artif Organs*. 2011; 34 (9): 752–8.
18. Cogo A. et al. Efficacy of topical tuaminoheptane combined with N-acetyl-cysteine in reducing nasal resistance. A double-blind rhinomanometric study versus xylometazolinne and placebo. *Arzneimittelforschung*. 1996; 46 (4): 385–8.
19. Serra A. et al. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007; 20 (3): 607–17.
20. Smith A., Buchinsky F. J., Post J. C. Eradicating chronic ear, nose, and throat infections: a systematically conducted literature review of advances in biofilm treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 144 (3): 338–47.

**Р.Ф. Тепаев**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Комментарий к статье Р.Ф. Тепаева, А.Е. Александрова, И.В. Киргизова, Т.Н. Смирновой, А.С. Рыбалко «Парентеральное питание в педиатрии и детской хирургии»



**Ведущий рубрики:**

**Тепаев Рустэм Фаридович,**

доктор медицинских наук,  
главный научный сотрудник  
отделения анестезиологии  
и реанимации Научного центра  
здоровья детей РАМН,  
профессор кафедры педиатрии  
с курсом детской ревматологии  
Первого Московского  
государственного медицинского  
университета им. 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 одному из важнейших разделов интенсивной терапии — парентеральному питанию. Нутритивная недостаточность, обусловленная ограниченными возможностями желудочно-кишечного тракта при поступлении, переваривании и реабсорбции нутриентов, сопровождается развитием белково-энергетической недостаточности, снижением иммунорезистентности организма и способности к репаративным процессам, увеличением риска присоединения инфекционных осложнений, увеличением длительности госпитализации, снижением показателей выживаемости детей с широким спектром патологических состояний, таких как врожденные и приобретенные заболевания желудочно-кишечного тракта, недоношенность, сепсис и т. д. Кроме того, в отличие от взрослых пациентов дети нуждаются в адекватном питании не только для поддержания жизнедеятельности организма, но и для роста и развития, что в совокупности и определяет важность поддержания положительного нутритивного статуса у детей. Ранняя адекватная нутритивная поддержка, представленная различными сочетаниями методик парентерального и энтерального питания, является на настоящем этапе развития медицины наиболее эффективным методом коррекции расстройств белкового и энергетического обмена у детей. В работе представлены современные данные по парентеральному питанию детей, согласующиеся с рекомендациями Европейского общества по клиническому питанию и метаболизму (the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism).

Р.Ф. Тепаев<sup>1, 2</sup>, А.Е. Александров<sup>1, 2</sup>, И.В. Киргизов<sup>1, 2</sup>, Т.Н. Смирнова<sup>1</sup>, А.С. Рыбалко<sup>1</sup>

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

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

## Парентеральное питание в педиатрии и детской хирургии

### Контактная информация:

Тепаев Рустэм Фаридович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации Научного центра здоровья детей РАМН, профессор кафедры педиатрии с курсом детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 22.10.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

Питание играет ключевую роль в процессах роста и развития детей. Современное сбалансированное парентеральное питание позволяет адекватно обеспечить организм ребенка аминокислотами, углеводами, жирами, энергией, необходимыми для поддержания базового энергетического уровня, физической активности, роста, коррекции предшествующей нутритивной недостаточности. Организм ребенка нуждается в достаточном количестве электролитов, минералов, микроэлементов, витаминов. Белково-энергетический гомеостаз является основой жизнедеятельности организма, определяющей активность воспалительного ответа, адекватность иммунного статуса, длительность и тяжесть заболевания. В работе представлены современные данные о проведении парентерального питания у детей различных возрастных групп.

**Ключевые слова:** нутритивная недостаточность, коррекция, Белково-энергетический гомеостаз, парентеральное питание, дети.

Сбалансированное, полноценное питание — основа гармоничного роста и развития детей. В отличие от взрослых дети нуждаются в адекватном питании не только для поддержания жизнедеятельности организма, но и для роста, что особенно важно для детей ранней возрастной группы и подростков. Как известно, указанные периоды характеризуются экстремально быстрым ростом, что и объясняет особую чувствительность к энергетическому голоданию вследствие высокого уровня базальной и анаболической потребности. Важно отметить исключительную чувствительность к нутритивной недостаточности у детей первого года жизни и новорожденных: так, недоношенные дети с массой тела до 1 кг содержат только 1% жира, 8% белков и имеют небелковый энергетический резерв 110 ккал/кг массы тела. По мере роста

ребенка отмечается медленное накопление жировой и белковой массы: к концу первого года жизни небелковый энергетический резерв составляет 220 ккал/кг массы тела. Присоединение заболевания у недоношенных детей может привести к драматическому росту потребности в энергетических субстратах с развитием жизнеугрожающих состояний в течение 2 дней [1, 2]. Очевидно, что данная категория пациентов находится в крайне невыгодном положении в сравнении с детьми старшей возрастной группы и взрослыми больными, что обуславливает необходимость раннего назначения парентерального питания (ПП). Питательная недостаточность, обусловленная нарушением функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), обеспечивающих поступление, переваривание и реабсорбцию нутриентов, является

R.F. Tepaev<sup>1, 2</sup>, A.E. Aleksandrov<sup>1, 2</sup>, I.V. Kirgizov<sup>1, 2</sup>, T.N. Smirnova<sup>1</sup>, A.S. Rybalko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center for Children's Health, RAMS, Moscow

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

## Parenteral nutrition in pediatrics and pediatric surgery

Nutrition plays a key role in the growth and development of children. A present day balanced parenteral nutrition can adequately ensure the child's organism with amino acids, carbohydrates, fats, and energy needed to maintain a basic energy level, physical activity, height, pre-correction of nutritional deficiency. The child's body needs sufficient amounts of electrolytes, minerals, microelements and vitamins. Protein and energy homeostasis is the basis of the organism life, which determines the inflammatory response, the adequacy of the immune status, duration and severity of the disease. The paper presents recent data concerning the conduct of parenteral nutrition in children of different age groups.

**Key words:** malnutrition, correction, protein and energy homeostasis, parenteral nutrition, children.

поводом для проведения ПП. Ниже приведены основные причины развития нутритивной недостаточности:

- врожденные или приобретенные аномалии желудочно-кишечного тракта (гастрошизис, кишечные свищи, кишечная непроходимость, атрезия кишечника, синдром короткой кишки);
- синдром хронической диареи (синдром мальабсорбции, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, включая болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, язвенно-некротический энтероколит и т.д.);
- недоношенные дети;
- синдром недостаточного питания (включая болезни, при которых энтеральное питание не обеспечивает адекватную энергетическую потребность: муковисцидоз, онкопатология, состояния после лучевой и цитостатической терапии, психогенная анорексия; гиперметаболические состояния, например у пациентов с ожогами);
- дети с временными ограничениями в энтеральном питании (в том числе после оперативных вмешательств).

Под ПП понимается проведение инфузионной терапии, целью которой является введение воды, макро- и микро-нутриентов в соответствии с потребностями организма. Различают полное, частичное и дополнительное ПП.

**Частичное или смешанное ПП** — это парентеральное введение нутриентов при ограниченных возможностях энтерального пути их введения.

**Дополнительное ПП** — введение отдельных нутриентов при увеличении потребности в них (например, дополнительное назначение аминокислот при необходимости активации репаративных процессов).

В зависимости от вида венозного доступа различают 2 типа парентерального питания:

- периферическое (не более 2 нед с использованием растворов, содержащих не более 10% глюкозы);

- центральное (при ограничениях периферического доступа и длительности ПП более 2 нед с использованием растворов, содержащих более 10% глюкозы).

Инициация ПП предполагает предварительную коррекцию водно-электролитных нарушений и кислотно-основного состояния. Вода — важнейший носитель питательных веществ и метаболитов в организме, в связи с чем обеспечение адекватного объема жидкости и электролитов является одной из важнейших задач ПП.

Объем инфузионной терапии (ИТ) складывается из трех составляющих: физиологической потребности (ФП), жидкости возмещения обезвоживания (ЖВО), жидкости текущих патологических потерь (ЖТПП):

$$V_{ит} = ФП + ЖВО + ЖТПП.$$

**Физиологическая потребность** организма составляет 1500 мл/м<sup>2</sup> поверхности тела. Данная формула используется для детей с массой более 10 кг. Потребность в жидкости в зависимости от массы тела определяется следующим образом [3, 4]:

- до 2,5 кг — 120 мл/кг в сут;
- от 2,5 до 10 кг — 100–120 мл/кг в сут;
- от 10 до 20 кг — 1000 мл + 50 мл на каждый кг массы тела свыше 10 кг;
- более 20 кг — 1500 мл + 20 мл на каждый кг массы тела свыше 20 кг.

Физиологическая потребность восполняется в виде равномерной инфузии в течение суток.

Объем инфузионной терапии для коррекции дегидратации (ЖВО) определяется в зависимости от степени дегидратации, определяемой по клиническим и лабораторным показателям (табл. 1).

Расчет жидкости для возмещения обезвоживания также можно вести по гематокриту:

$$ЖВО_{мл/кг} = \frac{Ht_б - Ht_н}{Ht_н} \times M_{(кг)} \times K,$$

**Таблица 1.** Оценка тяжести дегидратации у детей

Признак	Степень дегидратации (% потери массы тела)		
	I (4–5%)	II (6–9%)	III (10% и более)
Стул	Жидкий, 4–6 раз в сут	Жидкий, до 10 раз в сут	Водянистый, более 10 раз в сут
Рвота	1–2 раза	Повторная	Множественная
Жажда	Умеренная	Резко выражена	Слабое желание пить
Внешний вид	Ребенок возбужден, капризен	Беспокойство или заторможенность	Сонливость, ребенок может быть в бессознательном состоянии
Эластичность кожи	Сохранена	Понижена (кожная складка расправляется медленно)	Резко понижена (кожная складка расправляется через 2 с)
Глаза	Нормальные	Запавшие	Резко западают
Слезы	Есть	Нет	Нет
Большой родничок	Нормальный	Западает	Резко втянут
Слизистые оболочки	Влажные или слегка суховаты	Суховатые	Сухие, резко гиперемированы
Тоны сердца	Громкие	Приглушены	Глухие
Тахикардия	Отсутствует	Умеренная	Выраженная
Пульс на лучевой артерии	Нормальный или слегка учащен	Быстрый, слабый	Частый, нитевидный, иногда не прощупывается
Цианоз	Отсутствует	Умеренный	Резко выражен
Дыхание	Нормальное	Умеренная одышка	Глубокое, учащенное (одышка)
Голос	Сохранен	Ослаблен	Нередко афония
Диурез	Нормальный	Понижен	Отсутствует в течение 6–8 ч
Температура тела	Нормальная или повышена	Часто повышена	Ниже нормальной

где  $Ht_6$  — гематокрит больного,  $Ht_n$  — гематокрит в норме,  $M$  — масса ребенка в килограммах,  $K$  — коэффициент внеклеточной жидкости, выраженный в процентах (45 — для недоношенных, 40 — для новорожденных, 30 — для детей грудного возраста, 25 — младшего возраста, 20 — старшего возраста). В табл. 2 представлены рекомендации по объему инфузионной терапии для коррекции дегидратации у детей различного возраста.

В случае стабильной гемодинамики расчетный объем инфузии для коррекции эксикоза необходимо разделить на две равные части, при этом первую часть необходимо ввести за 8, вторую — за 16 ч.

Объем инфузионной терапии для коррекции текущих патологических потерь (ЖТПП) рассчитывается следующим образом:

- на каждый градус при температуре тела выше  $37^{\circ}\text{C}$  в течение не менее 8 ч — 10 мл/кг;
- на каждые 20 дыханий свыше возрастной нормы — 15 мл/кг;
- при рвоте — 20 мл/кг (с 1 л желудочного сока теряется 50–100 ммоль натрия, 10–20 ммоль калия и 100 ммоль хлора);
- при учащенном стуле — 20–30 мл/кг после каждой дефекации (приблизительно по 40 ммоль натрия, калия, хлора на 1 литр кишечных потерь);
- при парезе кишечника 2-й степени — 20 мл/кг, 3-й степени — 40 мл/кг;
- при проведении фототерапии новорожденным — 20 мл/кг в сут.

Текущие патологические потери компенсируются непосредственно при их регистрации.

**Объем инфузионной терапии необходимо ограничить при следующих состояниях:**

- отек головного мозга;
- сердечная недостаточность;
- отеки;
- острая почечная недостаточность;
- дыхательная недостаточность, обусловленная острым повреждением легких, респираторным дистресс-синдромом, пневмонией.

Ограничения ИТ могут рассчитываться как  $2/3$ – $3/4$  от ФП, или неощутимые потери на перспирацию —  $300$ – $400$  мл/м<sup>2</sup> + диурез за предыдущие сутки в зависимости от тяжести состояния пациента.

### Электролиты и минералы

Суточная потребность в электролитах и минеральных веществах в зависимости от возраста представлена в табл. 3 [4].

**Натрий** является основным катионом внеклеточной жидкости, модулирует внутрисосудистый и интерстициальный объем жидкости. Выраженная гипонатриемия ассоциируется с отеком головного мозга, судорогами, потерей сознания, комой [5]. Наиболее частыми причинами гипонатриемии является избыточная потеря натрия при заболеваниях ЖКТ хирургического (дренажи, свищи) и нехирургического профиля (гастроэнтериты), а также при заболевании почек.

Суточная потребность в натрии складывается из физиологической потребности и дефицита, вызванного патологическим процессом. Расчет дефицита натрия производится по следующей формуле:

$$\text{Дефицит Na}^+ (\text{ммоль}) = (\text{Na}^+ \text{ желаемый} - \text{Na}^+ \text{ истинный}) \times M (\text{кг}) \times K,$$

где  $K$  — коэффициент внеклеточной жидкости, который составляет для недоношенных 0,45; новорожденных — 0,4; грудных детей — 0,3; детей младшего возраста — 0,25; школьного возраста — 0,2; в среднем — 0,3. В 1 мл 10% хлорида натрия содержится 1,7 ммоль натрия.

Темп введения: оптимальный рост уровня натрия в сыворотке крови в случае гипонатриемии не должен превышать 0,5 ммоль/л в час (желательно не более 6–8 ммоль/сут), учитывая возможность развития синдрома осмотической демиелинизации [6].

**Калий** — основной внутриклеточный катион. Существует прямая связь между отрицательным энергетическим балансом и гипокалиемией. Клинические признаки обычно проявляются при снижении калия

**Таблица 2.** Объем инфузионной терапии для коррекции дегидратации у детей различного возраста, мл/кг в сут

Степень дегидратации	До 1 года	1–5 лет	Старше 5 лет
I	170	100–125	75–100
II	200	130–150	110
III	220	150–170	120

**Таблица 3.** Основная потребность в электролитах и минеральных веществах

Возраст	Na, ммоль/кг	K, ммоль/кг	Cl, ммоль/кг	Mg*, мг/кг (ммоль/кг)	Ca*, мг/кг (ммоль/кг)	P*, мг/кг (ммоль/кг)
Новорожденные	2–3	1,5–3	2–3	5 (0,2) < 6 мес	32 (0,8) < 6 мес	14 (0,5)
Дети до 1 года	2–3	2–3	2–4	4,2 (0,2) > 6 мес	20 (0,5) > 6 мес	14 (0,5)
Дети младшего возраста	2–3	1–2	2–3	2,4 (0,1)	11 (0,2) до 13 лет	6 (0,2)
Школьники	1–3	1–2	2	2,4 (0,1)	7 (0,2) 14–18 лет	0,2

Примечание. \* — вводятся со 2-й нед парентерального питания.

в сыворотке крови ниже 2,5 ммоль/л. К ним относятся мышечная гипотония, судороги, парез кишечника. Наблюдаются неврологические и психические расстройства — онемение кожи, парестезии, раздражительность, апатия, летаргия. Наиболее опасны такие осложнения, как повышение возбудимости миокарда (нарушения ритма сердца в виде желудочковой экстрасистолии, фибрилляции желудочков) и метаболический алкалоз. К наиболее значимым причинам развития гипокалиемии можно отнести следующие состояния: потери калия через ЖКТ (гастроэнтериты, кишечная непроходимость, парез кишечника, перитонеальные дренажи, реже длительная эксфузия плевральной жидкости и ликвора) [7].

Расчет дефицита внеклеточного калия можно произвести по формуле расчета натрия, но при этом важно понимать, что калий является преимущественно внутриклеточным электролитом, и ликвидация внеклеточного дефицита не сопровождается его истинной коррекцией. В последнее время, в связи с трудоемкостью процесса, методика определения внутриклеточного калия используется редко.

Темп введения электролита не должен превышать 0,5 ммоль/кг в час. Концентрация калия в инфузионной среде не более 0,75%. В 1 мл 7,5% хлорида калия содержится 1 ммоль калия.

**Магний.** В 1 мл 25% раствора магния сульфата содержится 1 ммоль магния.

**Кальций.** В 1 мл 10% раствора глюконата кальция содержится 0,25 ммоль кальция.

#### Микроэлементы

Суточная потребность в микроэлементах (железо, хром, медь, марганец, селен, йод, фтор) (табл. 4) обеспечивается добавлением в аминокислотные смеси или в растворы глюкозы препарата Аддамель Н из расчета 0,1 мл/кг в сут (для детей с массой тела от 15 до 40 кг). Для пациентов с массой 40 кг и более доза составляет 10 мл.

#### Источники энергии

Важнейшая из задач ПП заключается в адекватном обеспечении энергетических потребностей организма ребенка (базовый метаболический уровень, физическая активность, рост, гипотрофия, предшествующая нутритивная недостаточность) [8]. С одной стороны, избыточная энергетическая нагрузка может сопровождаться гипергликемией, избыточным отложением жира, жировой дистрофией печени, болезнью печени, ассоциированной с парентеральным питанием (parenteral nutrition-associated liver disease — PNALD) [9, 10], с другой — недостаточное обеспечение энергией ассоциируется с развитием гипотрофии, гипостатуры, иммунологической несостоятельностью.

Суточная потребность в энергии определяется в зависимости от возраста (ккал/кг в сут) [4]:

- до 1 года — 90–120;
- от 1 года до 7 лет — 75–90;
- от 7 до 12 лет — 60–75;
- старше 12 лет — 30–60.

При некоторых состояниях суточная потребность в калориях должна быть увеличена (табл. 5).

Необходимо подчеркнуть, что детям первого года жизни с алиментарной недостаточностью может требоваться до 150–170 ккал/кг в сут для обеспечения потребностей организма в росте.

Ниже представлены источники энергии, необходимые для проведения полноценной парентеральной поддержки больного.

**Углеводы** (глюкоза 1 г — 4,1 ккал) являются основным источником энергии, обычно составляют до 60% суточной потребности в калориях. Стартовая концентрация глюкозы при проведении инфузионной терапии равна 5–10%. Исключением служат недоношенные и новорожденные дети, у которых насыщенность раствора не должна превышать 5%. Темп ежедневного наращивания концентрации глюкозы для новорожденных и пациентов грудного возраста составляет 2,5%, для младшего и старшего возраста — 2,5–5%. Европейское общество

Таблица 4. Суточная потребность детей в микроэлементах [4]

Возраст	Fe*, мкг/кг	Cr*, мкг/кг	Se**, мкг/кг	I, мкг/день	Cu**, мкг/кг	Zn**, мкг/кг	Mn**, мкг/кг (мкмоль/кг)
Новорожденные	50–100	0,2	2–3	1,0	20	250 < 3 мес	1,0 (0,018)
Дети до 1 года	50–100	0,2	2–3	1,0	20	100	1,0 (0,018)
Дети младшего возраста	50–100	0,2	2–3	1,0	20	50	1,0 (0,018)
Школьники	50–100	0,2	2–3	1,0	20	50	1,0 (0,018)

Примечание. \*\* — вводятся с 4-й нед парентерального питания.

Таблица 5. Факторы, влияющие на потребность в калориях

Фактор	Дополнительная потребность в ккал, %
Лихорадка	10–12 — на каждый градус >37°C
Сердечная недостаточность	15–25
Оперативные вмешательства	20–30
Ожоги	до 100
Тяжелый сепсис	40–50
Гипотрофия	50–100

по клиническому питанию и метаболизму (ESPEN) рекомендует следующий расчет стартовой скорости введения глюкозы для детей различных возрастных групп (в мг/кг в мин) [4]:

- недоношенные дети — 4–8 мг/кг в мин, повышение — по 1–2 мг/кг в мин ежедневно;
- доношенные и дети до 2 лет — 7–8 мг/кг в мин, повышение — по 2–4 мг/кг в мин ежедневно;
- детям старше 2 лет обычно требуется 6–9 мг/кг в мин;
- дети в критических состояниях: не более 5 мг/кг в мин (7,2 г/кг в сут).

В табл. 6 приведена потребность детей в глюкозе (в г/кг в сут) в зависимости от длительности проводимого ПП.

Целевая (максимальная) концентрация глюкозы не может быть более 12,5% при проведении периферического ПП и 20–25% — при центральном ПП. Более высокие концентрации (30–35%) могут быть с осторожностью использованы для пациентов старшей возрастной группы, а также в случае жесткого ограничения объема проводимой инфузии.

Для повышения утилизации глюкозы возможно использование инсулина в дозе 1 Ед на 4–5 г сухого вещества глюкозы (при гипергликемии более 8 ммоль/л). В случае развития гипогликемии (менее 2,8 ммоль/л у детей) рекомендуется внутривенное введение 20 или 40% глюкозы из расчета 0,25 г/кг массы тела, а затем внутривенная капельная инфузия — по 5 мг/кг в мин или 0,3 г/кг в час. В случае развития выраженной гипергликемии необходимо начать непрерывную инфузию инсулина из расчета 0,1 Ед/кг в час с контролем уровня гликемии каждые 2–3 ч.

**Липиды** (1 г — 9 ккал) назначаются как осмоотические источники энергии, обеспечивающие до 40% суточной потребности, а также для профилактики развития дефицита незаменимых жирных кислот. Длительность введения жировых эмульсий составляет 20–24 ч (табл. 7).

Существуют жировые эмульсии четырех поколений:

1-е поколение — длинноцепочечные жировые эмульсии (LCT): Липофундин S, Интралипид, Липовенон;

2-е поколение — жировые эмульсии — триглицериды со средней длиной цепи (LCT/MCT): Липофундин LCT/MCT;

Эмульсии второго поколения LCT/MCT (Липофундин LCT/MCT) обладают следующими преимуществами:

- более эффективный источник энергии;
  - высокий протеин-сберегающий эффект;
  - повышенная скорость утилизации триглицеридов;
  - не подавляет иммунную систему;
  - снижает продукцию провоспалительных цитокинов [11].
- 3-е поколение — эмульсии, содержащие соевое масло, MCT, рыбий жир: Липоплюс.

4-е поколение — четырехкомпонентная жировая эмульсия, состоящая из соевого масла, оливкового масла, MCT, рыбьего жира — СМОФлипид. Создатели использовали все преимущества ранее использованных компонентов жировых эмульсий и разработали сбалансированный состав с учетом современных знаний о метаболизме жиров.

- Соевое масло служит источником незаменимых жирных кислот.
- Оливковое масло — источник мононенасыщенных жирных кислот; его добавление позволяет уменьшить долю полиненасыщенных жирных кислот и снизить активность перекисного окисления липидов.
- Рыбий жир — источник омега-3 жирных кислот, которые способствуют снижению выраженности воспалительной реакции и оказывают иммуномодулирующее действие.
- Положительные эффекты MCT приведены выше. Их доля в жировой эмульсии СМОФлипид — 30%, что устраняет риск повышенного термогенеза и кетонацидоз, которые возникают при введении MCT в избыточном количестве.

Кроме этого, существует отдельный препарат жировой эмульсии на основе рыбьего жира — Омегавен. Его применяют вместе с парентеральным питанием, в котором содержание омега-3 жирных кислот недостаточно.

Важно учитывать, что у детей раннего возраста снижена липопротеин-липазная активность, что может вызвать гиперлипидемический синдром. В связи с этим существует рекомендация использовать гепарин из расчета 3–4 единицы на 1 мл жировой эмульсии для стимуляции эндотелиальных липопротеиновых липаз. Однако, по данным J. Peterson и соавт. [12], введение гепарина приводит к повышению концентрации в крови свободных жирных кислот, превышая возможности связывания

**Таблица 6.** Потребность детей в глюкозе (г/кг в сут) в зависимости от времени проводимого парентерального питания

Масса тела, кг	День 1	День 2	День 3	День 4
До 3	10	14	16	18
3–10	8	12	14	16–18
10–15	6	8	10	12–14
15–20	4	6	8	10–12
20–30	4	6	8	< 12
> 30	3	5	8	< 10

**Таблица 7.** Дозирование жировых эмульсий в зависимости от возраста

Дозы	Недоношенные	Новорожденные	Старшие дети
Стартовая доза, г/кг в сут	0,5	1	1
Темп наращивания дозы, г/кг в сут	0,25	0,5	0,5
Максимальная доза, г/кг в сут	3	3–4	2–3

организмом ребенка продуктов липолиза и снижая способность связывания эндотелиальных липопротеиновых липаз к эндотелию. Именно поэтому ESPEN/ESPGHAN не рекомендует рутинное использование гепарина при проведении ПП детям [4].

Липиды с осторожностью назначают пациентам с гипербилирубинемией (депрессия глюкоронизации билирубина) и тяжелой дыхательной недостаточностью (ухудшение капиллярно-альвеолярной диффузии с последующим снижением  $pO_2$ ).

Для оценки толерантности к жировым эмульсиям (недостаточная толерантность ассоциируется с развитием холестатического гепатита и неблагоприятным прогнозом) целесообразно определять сывороточный уровень триглицеридов. ESPEN рекомендует поддерживать уровень триглицеридов на фоне ПП не выше 2,8 ммоль/л для новорожденных и недоношенных детей и 3,3–4,5 ммоль/л — для более старших пациентов [4].

### Источники азота

В настоящее время источниками азота являются растворы кристаллических аминокислот. Создание этих растворов для детей продиктовано неполноценностью ферментов, участвующих в белковом метаболизме новорожденного ребенка и детей раннего возраста. В дополнение к незаменимым аминокислотам взрослых (изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан, валин) у новорожденных как незаменимые дополнительно рассматриваются цистеин, таурин, тирозин, гистидин. Для парентерального питания новорожденных и детей в возрасте до 2 лет в настоящее время разрешен к применению препарат Аминовен Инфант — 6 и 10%. Для детей старше 2 лет возможно использование сбалансированных по содержанию незаменимых и заменимых аминокислот: Аминовен 5, 10, 15%; Инфезол, Вамин 18, Вамин EF, Полиамин, Хаймикс [13].

Суточная потребность в белках представлена в табл. 8.

Стартовая скорость введения аминокислотных смесей составляет:

- для новорожденных — 0,5–1 г/кг в сут с ежедневным наращиванием дозы на 0,5 г/кг в сут;
- для более старших детей — 1 г/кг в сут с ежедневным наращиванием дозы на 0,5–1 г/кг в сут.

Скорость введения аминокислот составляет 0,1–0,15 г/кг в час. Для увеличения анаболической направленности ПП соотношение энергии в килокалориях к азоту, выраженному в граммах, должно составлять 250–300:1, что обеспечивает адекватную утилизацию аминокислот.

Важно отметить: 1 г белка/6,25 = содержание азота в 1 г. Энергетическая ценность белка — 4 ккал/г, при расчете общей ценности ПП этот калораж не учитывается.

**Фармаконутрицевтики** — питательные вещества, которые обладают специфическими фармакологическими свойствами: способствуют регенерации поврежденных клеток (энтероцитов, лимфоцитов, макрофагов), улучшают метаболические процессы и состояние иммунной

системы в критических состояниях и др. К ним относятся: глутамин, аргинин, нуклеотиды, омега-3 жирные кислоты, карнитин, токоферол. Наиболее изучены эффекты глутамин и омега-3 жирные кислоты. Искусственное питание с использованием нутрицевтиков, или так называемое фармакологическое питание, назначается с целью повышения эффективности клинического питания при специфических состояниях и патологических процессах.

### Глутамин (Дипептивен)

Введение глутамин при парентеральном питании снижает уровень бактериальной транслокации за счет предотвращения атрофии слизистой оболочки и стимулирующего влияния на иммунную функцию желудочно-кишечного тракта; вызывает нормализацию продукции секреторного иммуноглобулина А; улучшает эндокринную, метаболическую и барьерную функции, сохранность которых необходима для предотвращения полиорганной недостаточности, вызванной транслокацией бактерий и токсинов в кровь при критических состояниях. В ряде исследований при включении в комплексную терапию глутамин показано снижение летальности, продолжительности госпитализации, а также снижение затрат на лечение [14, 15]. Внутривенное введение дипептидов глутамин восполняет дефицит глутамин, который развивается у пациентов с патологией ЖКТ и при критических состояниях [14, 15]. Рекомендуемая доза Дипептивена — 1,5–2,0 мл/кг массы тела в сутки. Препарат целесообразно добавлять в растворы аминокислот.

### Омега-3 жирные кислоты (Омегавен)

Парентеральное введение омега-3 жирных кислот (эйкозапентаеновая кислота — C20:5 омега-3 и докозагексаеновая кислота — C22:6 омега-3) позволяет восполнить дефицит и восстановить равновесие омега-6 и омега-3 жирных кислот. Благодаря своим иммуномодуляторным и противовоспалительным свойствам, омега-3 жирные кислоты в составе парентерального питания особенно эффективны у больных в критических состояниях, обусловленных сепсисом.

Важно отметить, что Омегавен не рекомендуется к применению у детей, однако, имеются данные об успешном использовании препарата у младенцев первого года жизни с синдромом короткой кишки. В работе К.М. Gura и соавт. отмечено обратное развитие холестатического гепатита (Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease — PNALD) при проведении длительного парентерального питания с использованием Омегавена в качестве источника жиров и энергии [10].

### Витамины

Церневит (водо- и жирорастворимые витамины) — используются в суточной дозе 5 мл/сут для детей старше 11 лет. Путь введения: внутривенно медленно или в виде продолжительной инфузии.

Виталипид Н детский (жирорастворимые витамины) добавляют к эмульсии Интралипид 10 или 20% не ранее, чем за 1 ч до начала инфузии в дозе 10 мл/сут для

Таблица 8. Потребность детей в белке в зависимости от возраста

Возрастная группа	Потребность в белке при парентеральном питании, г/кг в сут
Недоношенные, новорожденные, дети грудного возраста	2,5–3
Старше 1 года	1,5–2
Дети старшего возраста	1–1,5

**Таблица 9.** Характеристика препаратов «три в одном»

Показатель	Кабивен (центральный)	Оликлиномель (7-1000)
Азот/небелковые калории	1/148	1/158
Глюкоза/Липиды (ккал)	55/45%	62/38%
Доля незаменимых аминокислот	45%	40,5%
Лейцин/Изолейцин	1/1,45	1/1,2
Незаменимые жирные кислоты	62%	20%
Соотношение $\omega$ -3/ $\omega$ -6 жирных кислот	1/7	1/9
Концентрация глюкозы	19%	40%

**Таблица 10.** Контрольные параметры при проведении парентерального питания

Ежедневно	Масса тела
	Глюкоза крови 1–4 раза
	Глюкоза мочи 2–4 раза
	Плотность мочи 2 раза
	Диурез
	Клиническое состояние
Еженедельно	Электролиты сыворотки крови 2–3 раза
	Кислотно-основное состояние 2–3 раза
	Кальций, фосфор, магний 1–2 раза
	Общий белок 1–2 раза
	Альбумин 1–2 раза
	Иммуноглобулины 1 раз
	Общий анализ крови 2 раза
	Креатинин 1–2 раза
	Триглицериды 2–3 раза
	Трансаминазы 1 раз
	Билирубин 1 раз
	Липаза 1 раз
	Осмоляльность 2–3 раза

детей до 11 лет. Недоношенным и новорожденным детям назначают в суточной дозе из расчета 4 мл/кг в сут.

Солувит Н (водорастворимые витамины) добавляют в один из следующих растворов: Виталипид Н детский, Интралипид (10 или 20%), растворы глюкозы (5, 10, 20%) или в систему для парентерального питания «три в одном» (Кабивен центральный и периферический) в дозе 10 мл/сут для детей старше 1 года. Для новорожденных и детей грудного возраста — из расчета 1 мл/кг в сут.

#### Формулы «три в одном»

В России зарегистрированы препараты: Кабивен центральный, Кабивен периферический и Оликлиномель. В табл. 9 приведена характеристика препаратов.

Важно отметить удобство использования данных формул в старшей возрастной группе; при проведении парентерального питания детям раннего возраста целесообразно использовать однокомпонентные препараты.

Преимущества применения технологии «три в одном» перед изолированным введением раствора аминокислот, жировой эмульсии и раствора глюкозы:

1. Высокая технологичность, удобство и простота применения. При применении препарата «три в одном» нет необ-

ходимости рассчитывать дозу, скорость инфузии отдельно для аминокислот, жировой эмульсии и глюкозы.

2. Оптимально сбалансированный состав. Не нужно специально рассчитывать соотношение вводимых аминокислот/энергии и соотношение глюкозы/жиров. Кабивен содержит электролиты в сбалансированном соотношении. Для пациентов с гиперкатаболизмом требуется дополнительное введение дипептидов глутамина. Трехкамерный пакет имеет специальный порт для добавления Дипептивена, витаминов и микроэлементов, а при необходимости дополнительной инфузии — электролитов.
3. Снижение риска инфекционных осложнений. Использование трехкамерного пакета снижает количество манипуляций, требуемых для проведения полноценного парентерального питания; минимизирует риск микробной контаминации: трехкамерный пакет — закрытая система, требуется только одна инфузионная линия, один пакет полностью удовлетворяет суточные потребности пациента в аминокислотах и энергии.
4. Экономически менее затратная технология. Применение Кабивена позволяет облегчить и ускорить работу медицинского персонала, сократить количество расходных материалов и оборудования (системы, инфузионные насосы и др.), снизить частоту метаболических и инфекционных осложнений, требующих дорогостоящего лечения.

#### Осложнения при парентеральном питании:

1. Инфекционные: бактериемия, фунгиемия, сепсис, катетерные тоннельные инфекции.
2. Осложнения, связанные с катетеризацией и/или венозным катетером: венозные тромбозы, окклюзия катетера Ca-P кристаллами, нарушения ритма сердца, перфорация миокарда, пневмо-, гидро-, гемоторакс, воздушная эмболия.
3. Метаболические нарушения: перегрузка жидкостью, дегидратация, электролитные, витаминные нарушения, дефицит незаменимых жирных кислот, гипераммониемия, гиперлипидемия, ацидоз, гипо-, гипергликемия.
4. Другие: деминерализация костей, холестаза, печеночная недостаточность, фиброз и цирроз печени.

#### Контрольные параметры при проведении парентерального питания

В табл. 10 представлены данные, которые необходимо анализировать при проведении ПП для своевременной коррекции возникающих нарушений метаболизма. Необходимо отметить, что кратность исследований

# Парентеральное питание

## Аминовен® Инфант

Лучшее для самых маленьких!



Биохимических показателей напрямую зависит от степени тяжести пациента, т.е. метаболический мониторинг у детей в критическом состоянии существенно отличается от такового у детей с хроническими заболеваниями ЖКТ. Кроме того, необходимо оценивать физическое развитие пациента: массу тела, рост, окружность головы у детей в возрасте до 3 лет, расчетный идеальный вес, толщину кожной складки, соотношение массы и роста и т.д. В конечном счете, целью проведения парентерального питания является поддержание нутритивного статуса (в случае отсутствия предшествующей питательной недостаточности). Для примера, если антропометрические данные ребенка соответствуют 75 центилям, то в процессе проведения ПП необходимо стремиться к тому, чтобы показатели физического развития оставались в пределах данных границ.

### Алгоритм составления программы парентерального питания

- Расчет суточного объема жидкости с использованием формулы:

$$V_{\text{ит}} = \text{ФП} + \text{ЖВО} + \text{ЖТПП}.$$

- Решение вопроса о необходимости трансфузионной терапии и ее объеме (эритромаасса, тромбоконцентрат, плазма, внутривенные иммуноглобулины).
- Расчет объема аминокислот и скорости введения (стартовая доза с 0,5–1 г/кг в сут с ежедневным наращиванием дозы на 0,5–1 г/кг в сут, при полном ПП — 24 ч, максимальная скорость 0,1–0,15 г/кг в час).
- Расчет объема жировой эмульсии и скорости введения при полном ПП 24 ч (стартовая доза 0,5–1 г/кг в сут с ежедневным наращиванием дозы 0,5–1 г/кг в сут).
- Расчет объема растворов электролитов, исходя из физиологической потребности и дефицита, с учетом струйного введения препаратов.
- Расчет объема глюкозы и скорости введения при полном ПП 24 ч (стартовая концентрация — 10% с ежедневным наращиванием концентрации 2,5–5%).
- Проверка и, при необходимости, коррекция соотношения Энергия (ккал): Азот (г) = 1:250–300. При недостаточном энергообеспечении в пересчете на 1 г аминокислот следует уменьшить дозу аминокислот.

### Пример составления программы парентерального питания

Ребенок 3 лет с массой тела 16 кг, вторые сутки после оперативного вмешательства, исключающего энтеральное питание.

- Суточный объем жидкости:  $V = 1000 \text{ мл} + 50 \text{ мл} \times 6 \text{ кг} = 1300 \text{ мл}$ .
- В трансфузионной терапии не нуждается.
- Объем аминокислот:  $V = 16 \text{ кг} \times 1,5 \text{ г} = 24 \text{ г}$ , Аминовен Инфант 10%–240,0; Дипептивен 32,0.
- Объем жировой эмульсии:  $V = 16 \text{ кг} \times 1,5 \text{ г} = 24 \text{ г}$ , Липофундин 20%–120,0.
- Объем электролитов:
  - Калий  $V = 16 \text{ кг} \times 2 \text{ ммоль} = 32 \text{ ммоль} = \text{S. KCl}$  4%–64,0.
  - Натрий  $V = 16 \text{ кг} \times 2 \text{ ммоль} = 32 \text{ ммоль} = \text{S. NaCl}$  10%–37,0.
  - Магний  $V = 16 \text{ кг} \times 0,1 \text{ ммоль} = 1,6 \text{ ммоль} = \text{S. MgSO}_4$  25%–1,6.
  - Кальций  $V = 16 \text{ кг} \times 0,2 \text{ ммоль} = 3,2 \text{ ммоль} = \text{S. Ca gluconici}$  10%–13,0.

В коррекции дефицита электролитов не нуждается.

## Единственный аминокислотный препарат для детей:

- специально разработан и зарегистрирован для парентерального питания маленьких детей
- по соотношению аминокислот близок к грудному молоку
- содержит таурин

Представительство  
«Фрезениус Каби Дойчланд ГмБХ»,  
119435, Москва,  
Большой Саввинский переулок  
д.12, стр.5  
тел. (495) 950-57-14  
факс (499) 246-02-50  
E-mail: freka@fresenius-kabi.ru  
www.fresenius-kabi.ru



**FRESENIUS  
KABI**  
caring for life

- Объем 10% глюкозы:  $V = 1300 \text{ мл} - 272,0 \text{ (Аминовен + Дипептивен)} - 120,0 \text{ (Липофундин)} - 104,0 \text{ (электролиты)} - 26,0 \text{ (струйные вливания)} = 778,0 \text{ мл} \sim 800,0$ .
- Соотношение Азот: Энергия. Азот — Аминовен 10% — 240,0 = 3,5 г; энергия: Липофундин 20% — 120,0 = 216 ккал + Глюкоза 10% — 800,0 = 320 ккал. Итого = 536 ккал. Соотношение Азот: Энергия = 153, что требует снижения объема аминокислот до 160 мл (соотношение 225).

Назначения:

- глюкоза 10% — 800,0 (скорость введения — 37 мл/ч);
- калия хлорид 4% — 64,0;

- натрия хлорид 10% — 37,0;
- магния сульфат 25% — 1,6;
- глюконат кальция 10% — 13,0;
- Липофундин 20% — 120,0 (скорость введения — 5,8 мл/ч);
- Аминовен Инфант 10% — 160 (скорость введения — 6,7 мл/ч);
- Дипептивен 32,0;
- В случае длительного (более 7–14 дней) ПП в инфузионную терапию добавляют витамины и микроэлементы: Солувит Н детский 10,0; Виталипид Н детский 10,0; Аддамель Н 1,6.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koletzko B., Akerblom H., Dodds P., Ashwell M. Early nutrition and its later consequences: new opportunities. Perinatal programming of adult health — EC supported research series. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2005; 569: 1–237.
2. Tsang R., Koletzko B., Uauy R., Zlotkin S. Nutrition of the preterm infant. Scientific basis and practical application. *Cincinnati: Digital Educational Publishing*. 2005.
3. Weil W. B., Bailie M. D. Fluid and electrolyte metabolism in infants and children. A unified approach. *New York: Grune Stratton*. 1977.
4. ESPEN/ESPGHAN Guidelines on paediatric parenteral nutrition. *Clinical Nutrition*. 2006; 25: 177–360.
5. Jannon M., Thompson C. J. Hyponatremia — current treatment strategies and perspectives for the future. *Nephrology*. 2011; 6 (1): 35–39.
6. Douglas I. Hyponatremia: why it matters, how it presents, how we can manage it. *Cleve. Clin. J. Med*. 2006; 73 (Suppl. 3): 4–12.
7. Verive M. J. Pediatric hypokalemia clinical presentation. 2011. URL: <http://www.emedicine.medscape.com/article/907757-clinical>
8. Elia M. Changing concepts of nutrient requirements in disease: implications for artificial nutritional support. *Lancet*. 1995; 345: 1279–1284.
9. Sheldon G. F., Peterson S. R., Sanders R. Hepatic dysfunction during hyperalimentation. *Arch. Surg*. 1978; 113: 504–508.
10. Gura K. M. et al. Reversal of Parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: Implications for future management. *Pediatrics*. 2006; 118: 197–201.
11. Adolph M. Lipid emulsions in total parenteral nutrition. *Clinical Nutrition*. 2001; 20 (Suppl. 4): 11–14.
12. Peterson J., Bihain B. E., Bengtsson-Olivecrona G. et al. Fatty acid control of lipoprotein lipase: a link between energy metabolism and lipid transport. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1990; 87: 909–913.
13. Лазарев В. В., Цыпин Л. Е., Корсунский А. А., Байбарина Е. Н. Современные подходы к парентеральному питанию у детей. *Детская больница*. 2007; 2: 36–47.
14. Novak F., Heyland D. K., Avenell A. et al. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Critical Care Medicine*. 2002; 30: 2022–2029.
15. Newsholme P., Curi R. et al. Glutamine metabolism by lymphocytes, macrophages, and neutrophils: its importance in health and disease. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 1999; 10: 316–324.

## 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.

Marco AP Safadi<sup>1, 2</sup>, E David G Mcintosh<sup>3, 4</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, Santa Casa de Sao Paulo School of Medicine, Sao Paulo, Brazil

<sup>2</sup> Pediatric Infectious Diseases Division, Sao Luiz Hospital, Sao Paulo, Brazil

<sup>3</sup> Novartis Vaccines and Diagnostics, Amsterdam, The Netherlands

<sup>4</sup> Imperial College, London, UK

# Epidemiology and prevention of meningococcal disease: a critical appraisal of vaccine policies

Author for correspondence:

e-mail: masafadi@uol.com.br

Статья поступила: 10.11.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

*Meningococcal disease is characterized by a marked variation in incidence and serogroup distribution by region and over time. In several European countries, Canada and Australia, immunization programs, including universal vaccination of infants or toddlers with catch-up campaigns in children and adolescents, aimed at controlling disease caused by meningococcal serogroup C have been successful in reducing disease incidence through direct and indirect protection. More recently, meningococcal conjugate vaccines targeting disease caused by serogroups A, C, W-135 and Y have been licensed and are being used in adolescent programs in the USA and Canada while a mass immunization campaign against serogroup A disease has been implemented in Africa. Positive results from clinical trials using vaccines against serogroup B disease in various age groups suggest the possibility of providing broader protection against serogroup B disease than is provided by the currently used outer membrane vesicle vaccines. The purpose of our review of meningococcal epidemiology and assessment of existing policies is to set the stage for future policy decisions. Vaccination policies to prevent meningococcal disease in different regions of the world should be based on quality information from enhanced surveillance systems.*

**Key words:** herd protection, immunization, meningococcal disease, meningococcal vaccine, *Neisseria meningitidis*, public health.

Meningococcal disease is characterized by a marked variation in incidence and serogroup distribution by region and over time. In several European countries, Canada and Australia, immunization programs, including universal vaccination of infants or toddlers with catch-up campaigns in children and adolescents, aimed at controlling disease caused by meningococcal serogroup C have been successful in reducing disease incidence through direct and indirect protection. More recently, meningococcal conjugate vaccines targeting disease caused by serogroups A, C, W-135 and Y have been licensed and are being used in adolescent programs in the USA and Canada while a mass immunization campaign against serogroup A disease has been implemented in Africa. Positive results from clinical trials using vaccines against serogroup B disease in various age groups suggest the possibility of providing broader protection against serogroup B disease than is provided by the currently used outer membrane vesicle vaccines. The purpose of our review of meningococcal epidemiology and assessment of existing policies is to set the stage for future policy decisions. Vaccination policies to prevent meningococcal disease in different regions of the world should be based on quality information from enhanced surveillance systems.

*Neisseria meningitidis* has become a leading cause of bacterial meningitis and sepsis in infants, children, adolescents and young adults. This has become more

noticeable after the introduction of *Haemophilus influenzae* type b and pneumococcal conjugate routine vaccination in many countries, which has resulted in significant reductions in those infections. Globally, up to 500,000 cases of invasive meningococcal disease occur annually, resulting in an estimated 50,000 deaths [1]. Invasive meningococcal disease is often sudden in onset, rapidly progressive and potentially fatal in outcome [2]. The increasing use of PCR for diagnosis has increased case detection by up to 30% [3]. Survivors are liable to have long-term consequences such as cognitive impairment, deafness and the need for amputation [4].

Serogroups A, B, C, W-135, Y and X are responsible for virtually all cases of invasive meningococcal disease. Meningococci have been shown to have the potential capacity to exchange the genetic material responsible for capsular production and to switch capsular phenotype. Antigenic variations of capsular and surface proteins resulting from these genetic mechanisms enhance the ability of meningococci to evade immune responses. This partly explains the organism's capability of causing outbreaks of meningococcal disease. The epidemiology of meningococcal disease varies markedly by region. In Europe and in the Americas, the disease is mostly endemic, with average incidence rates ranging from less than 0,5 to 8,9 cases per 100,000 total population [5, 101, 102].

After the introduction of meningococcal C conjugate vaccines into the routine immunization programs of several countries in Europe, serogroup C disease has declined dramatically, an occurrence unlikely to be due to natural variation — leaving these countries with a predominance of serogroup B disease [6]. In the USA, serogroups B, C and Y each cause approximately a third of cases [7]. Serogroups B and C are responsible for the majority of cases in Latin America, although there are increasing reports of sero-group W-135 (including in Florida, USA, which has a large Latin American population) and serogroup Y disease [5,8].

The 'meningitis belt' in Africa reports the highest incidence rates of disease in the world and is primarily affected by serogroup A [9, 10], although other serogroups such as W-135 in Burkina Faso [11, 12] and X in western Kenya [13, 14], Burkina Faso, Togo [15] and Niger [16] are emerging in this region. By contrast to disease in the developed world, which is commonly sporadic, there is seasonality of disease in this region with recurrent epidemics [9].

Surveillance data on meningococcal disease epidemiology in Asia and the Middle East are scant and limited, with low incidence rates of disease reported and infrequent outbreaks or epidemics [17]. For example, one survey performed in the city of Hefei in China reported an annual incidence of between 1,19 and 2,86 per 100,000 total population between 2003 and 2007 [18]. There was an upwards shift in age distribution over this period towards those aged 12–17 years, with an incidence of 6,57 per 100,000 inhabitants. All isolates that were serogrouped were found to be serogroup C. There are Chinese reports of outbreak control using plain polysaccharide vaccine. Serogroup A is common in many parts of Asia, but cases of serogroups B and C disease are increasingly reported in the region [17]. A serogroup A outbreak occurred in and around New Delhi in 2005–2006, during which there was effective use of not only isolation, antibiotic chemotherapy and chemoprophylaxis, but also of immunization [19, 20]. Outbreaks of meningococcal disease caused by the W-135 serogroup have been reported among nomadic Muslims in Saudi Arabia. Vaccination using the serogroup A vaccine has been successful in decreasing infection associated with the Hajj [21].

The introduction of meningococcal C conjugate vaccines into national immunization programs in several European countries, Canada and Australia resulted in a dramatic and immediate reduction in the incidence of meningococcal disease caused by serogroup C. Three monovalent serogroup C conjugate vaccines are currently licensed. Two vaccines

are based on oligosaccharides derived from serogroup C capsular polysaccharide conjugated to the nontoxic CRM197 mutant diphtheria toxin (Menjugate by Novartis Vaccines and Diagnostics, Siena, Italy, and Meningitec by Wyeth [now Pfizer] Vaccines, NY, USA). The other vaccine is based on a de-O-acetylated oligosaccharide conjugated to tetanus toxoid (Neisvac-C by Baxter Vaccines, Beltsville, MD, USA). There is no evidence to favor one vaccine over another in the routine clinical setting. A striking feature of these meningococcal C conjugate vaccination programs, which included catch-up of children and adolescents using different immunization schedules, has been the additional decrease in disease incidence in unvaccinated individuals as a result of herd protection [6]. Immunization of adolescents and young adults (the age groups that have the highest rates of colonization) in these catch-up campaigns reduced the carriage rates of meningococcal serogroup C and may have prevented transmission of the organism and acquisition by other individuals.

One of the key lessons learned with the meningococcal serogroup C vaccination programs was the importance of herd protection to their success. However, the duration of individual immunity and of herd protection is as yet unknown, and surveillance of disease is crucial to address all of these issues. There is a focus on the pros and cons of infant versus single-dose toddler routine schedules after mass immunization programs [22]. After a successful mass immunization campaign, the institution of a single-dose toddler schedule has merits and 'clears' the infant schedule in readiness for new vaccines. However, in countries with a high burden of disease in infants, this cost-effective approach has yet to prove its feasibility. In the UK there is discussion about removing one of the infant doses. Recent data showing waning immunity after meningococcal C conjugate vaccination suggest the need for a booster dose during adolescence to maintain sustained population immunity against the disease [23–25].

In health systems where meningococcal C conjugate vaccines have been extensively deployed (TABLE) [26–35, 103], there is now increasing interest in the control of other serogroups, such as, serogroups A, B, W-135 and Y. The introduction of multivalent vaccines such as the conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135 and Y has the potential to reduce further the incidence of infection [36–38]. Most countries where meningococcal conjugate vaccines are licensed have a policy for vaccinating at-risk individuals.

The global incidence of serogroup B infection is estimated to be between 20,000 and 80,000 cases per year, with a 10% fatality rate [104]. There is a need for a vaccine against

**Table.** Countries with recommendations for the use of meningococcal serogroup C conjugate vaccines

Country	Region	Routine immunization		Booster	Catch-up program		References
		Ages	Year implemented		Ages	Year implemented	
Australia		12 months	2003	No	1–19 years	2003	26
Belgium	Wallonia and Brussels	12 months	2002	No	1–5 years	2002	27
	Flanders	12 months	2005	No	1–17 years	2001	
Brazil	–	< 2 years	2010	12–15 months	None		5

**Table.** Countries with recommendations for the use of meningococcal serogroup C conjugate vaccines (*continue*)

Country	Region	Routine immunization		Booster	Catch-up program		References
		Ages	Year implemented		Ages	Year implemented	
Canada	Quebec and Alberta	12 months	2002	12 years	2 months — 20 years	2001 (Quebec)	28
	British Columbia	2 months, 12 months	2003	12 years	9–18 years	2001 onward	
	Prince Edward Island	12 months	2003	12 years	–	–	
	Canada except for Manitoba	12 months	2005	12 years	–	–	
	Manitoba	10–11 years	2005	–	–	–	
Cyprus		12–13 months	2008	No			103
France		1–2 years	2009	No	1–24 years	2009	29
Germany		11–23 months	2006	No			
Greece		2 months, 4 months	2006	15–18 months	0–6 years	2001	30
Iceland		6 months, 8 months	2002	No			27
Ireland		4 months, 6 months	2000	13 months	0–22 years	2000	27
Italy		2 months — 2 years	2005				103
Luxembourg		13 months	2001	No	1–19 years	2001	27
The Netherlands		14 months	2002	No	14 months — 18 years	2002	31, 32
Portugal		3 months, 5 months	2006	15 months			27
Spain	Country	2 months, 6 months	2000	15–18 months			33
	Most regions (16 out of 19)				< 6 years	2000	
	Some regions (three out of 19)				Adolescence	2000	
Switzerland		12–15 months	2006	11–15 years			27
USA		11–12 years	2005				34
			2010	16–18 years			
UK		3 months, 4 months	1999	12–13 months	2 months — 18 years	1999	35

serogroup B disease, the licensing and deployment of which has the potential to address this elusive serogroup [8].

In countries with meningococcal vaccination policies, establishment of enhanced surveillance systems is crucial in order to monitor the impact of meningococcal vaccination programs on the epidemiology of meningococcal disease. Given the potential impact of meningococcal disease on individuals and communities, a critical appraisal of the different policies used by various countries is insightful, and such an appraisal is the purpose of this article.

In order to do this, our starting point was to describe the policies used in countries with universal indications for meningococcal serogroup C conjugate and quadrivalent vaccines, to move to policies for outbreak control and travel, and then to give a short country/regional overview. It is sometimes necessary to deduce policy decisions from how meningococcal vaccines are used in different situations. Underlying this approach was a description of epidemiology and changing epidemiology.

### Prevention of meningococcal infections in different healthcare systems

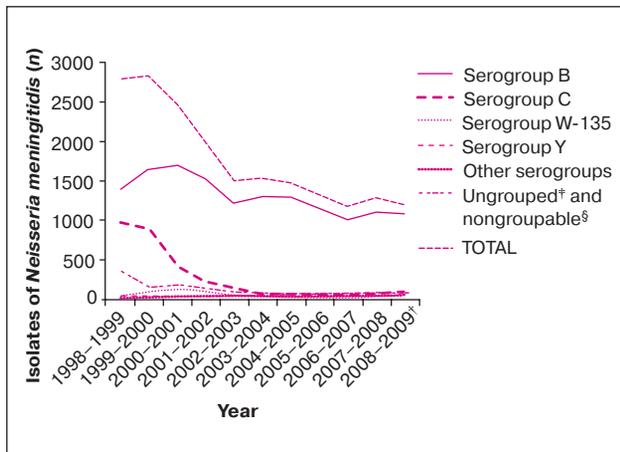
The licensing and widespread deployment of vaccines against *N. meningitidis* serogroup C in several countries has resulted in substantial reductions in infections caused by this organism.

#### United Kingdom

Since the introduction of universal vaccination against *N. meningitidis* serogroup C in 1999, brought about by the emergence of cases of invasive meningococcal disease due to sequence type 11 (ST-11) clonal complex [39], the number of reported cases per year has decreased dramatically, from 955 in 1998/1999 to 13 in 2008/2009 (FIGURE 1) [105].

In fact, the UK was the first country worldwide to implement a national meningococcal C conjugate vaccination program [35]. The vaccine was introduced into the infant schedule at 2, 3 and 4 months of age along with a catch-up program for those aged up to 18 (later extended to 24)

**Figure I.** Meningococcal Reference Unit isolates of *Neisseria meningitidis*: England and Wales by serogroup and epidemiological year 1998/1999–2008/2009.



Примечание. †Provisional data. ‡This term is used for PCR reports where meningococcal DNA has been detected but further testing to determine the serogroup has not been successful. §Not serogroupable — this term refers to isolates for which an expressed capsule was unable to be determined. These reports are unlikely as, by definition, organisms from sterile sites are generally expressing capsules. This result is often associated with throat swab or nose swab isolates. Data taken from [105].

years. During the first year of the program, the effectiveness was approximately 87%; over a longer time period, the effectiveness remained high in those who had been vaccinated as part of the catch-up program [40, 41]. However, waning efficacy was reported among children immunized during their first year of life [40], leading to changes in the immunization schedule to two doses at 3 and 4 months of age, followed by a booster dose administered at 12 months of age, in order to confer longer lasting protection.

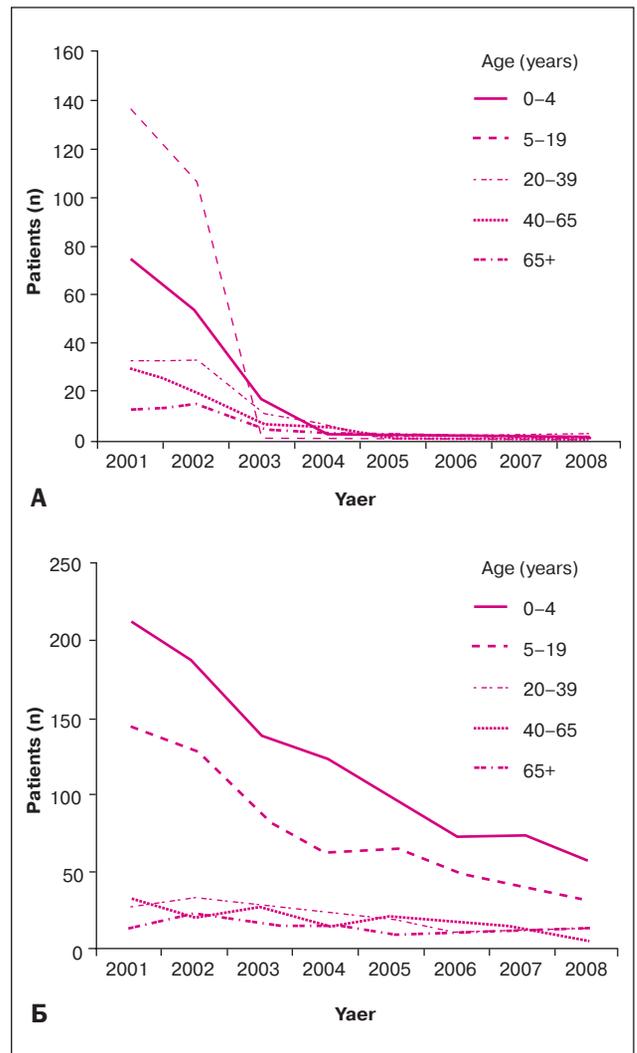
Recently, postlicensure data showed that only 12% of those aged < 6 months who had been vaccinated had serum bactericidal antibody titers > 1:8 (the serologic surrogate of protection being 1:8) by year 6 postvaccination, with an apparent nadir of bactericidal antibody decline reached within 4 years [25]. Despite this decline in antibody persistence in the infant cohorts, there has been a sustained decrease in invasive meningococcal C disease, the incidence now standing at 0.02 per 100,000 total population [41]. A degree of herd protection in England and Wales was also observed [6, 28], which could be related to the *sca.c/iscic3.lly* significant effect of the vaccine on nasopharyngeal carriage [42].

### The Netherlands

Since 2002, another country that has had a successful program of immunization against meningococcal serogroup C disease is The Netherlands (FIGURE 2) [106]. Because of increasing serogroup C meningococcal disease in 2000 to 2001, a vaccination program using meningococcal C conjugate vaccine was instituted in 2002 [31]. In contrast to the UK, The Netherlands chose to immunize toddlers with one dose at 14 months of age followed by a catch-up campaign including all children and adolescents between 1 and 18 years of age, which led to an almost complete disappearance of serogroup C disease [31, 32].

**Figure II.** Meningococcal disease in The Netherlands.

(A) Number of patients with serogroup C invasive meningococcal disease by age group and year in The Netherlands, 2001–2008. (B) Number of patients with serogroup B invasive meningococcal disease by age group and year in The Netherlands, 2001–2008. Data taken from [106].



By 2006 there were only four reported cases of serogroup C disease [106]. Herd protection may also have contributed to the decrease in serogroup C meningococcal disease. The Dutch strategy requires that those not receiving the meningococcal C conjugate vaccine, for example those less than 14 months of age, be closely monitored because they do not have protective serum bactericidal antibody titers [32]. A rapid waning of protective vaccine-induced antibodies was also seen in the Dutch population within a few years of vaccination, especially in those immunized before 6 years of age. Therefore, administration of a booster dose early in adolescence is being considered to provide protection during this period of increased risk of meningococcal disease [43].

### Greece

It has been noted that although the meningococcal C conjugate vaccine had not been introduced into the official national immunization schedule, Greek pediatricians had administered the vaccine to nearly 100% of infants and children 2–24 months of age since its introduction in

Greece in January 2001, with 72% of pediatricians having administered it as a single dose to children > 12 months of age by 2006 [30]. By 2004, the number of pediatric cases of invasive meningococcal serogroup C disease in those < 15 years of age had decreased from approximately 50 cases per year in the late 1990s to zero, although there were subsequently three cases in 2005 and four in 2006. By 2004, serogroups B and A were predominating [30]. In April 2011, quadrivalent meningococcal conjugate vaccine was recommended by the Greek government to replace monovalent serogroup C conjugate vaccine in Greece in the national schedule, along with an adolescent booster, although reimbursement is pending.

### Spain

Meningococcal C conjugate vaccine was introduced in Spain in late 2000, generally with a 2-, 4- and 6-month schedule along with a catch-up program in most regions of the country [33]. The catch-up initially targeted those < 6 years of age but subsequently extended to 18 years. Coverage for both the infant schedule and the catch-up program was reported to be between 90 and 95%. For infants and children up to 9 years of age, the rate of serogroup C disease decreased from 7,04 per 100,000 in the prevaccination period from 1999 to 2000, to 1,08 per 100,000 in the postvaccination period. The overall vaccine effectiveness was reported to be 95,2% (95% CI: 91,2–97,3%) for the infant schedule and 97,8% (95% CI: 98,1–99,9%) for the catch-up. Herd protection effects in Spain were less pronounced than in the UK or The Netherlands, probably because the catchup campaign in Spain initially targeted only children aged < 6 years, not including teenagers, the age group where carriage rates are highest.

### France

Peaks of serogroup C infection had been observed in France in 1992 and 2003, the isolates responsible being from ST-11 clonal complex [44]. The same clonal complex with a new phenotype has been occurring in clusters in France. France was without a routine immunization program against serogroup C infection until 2009 when the emergence of the new virulent clones of *N. meningitidis* serogroup C posed a new threat. In 2009, meningococcal C conjugate vaccine was recommended by the national authorities for toddlers between 1 and 2 years of age, along with a catch-up for children, adolescents and adults up to 24 years of age [29].

Another notable policy decision in France was to use a meningococcal serogroup B vaccine, designed 20 years previously for Norway, to control a clonal outbreak of serogroup B disease in Normandy [45]. The decision was vindicated with the reduction in target cases in the target population (all inhabitants younger than 20 years of age living in Normandy) from 31,6 to 5,9 per 100,000.

### Brazil

During the 1970s, Brazil suffered its largest recorded epidemic of meningococcal disease, with its epicenter in Sao Paulo, and was characterized by two overlapping epidemic waves, the first provoked by serogroup C meningococcus, starting in April 1971, and the second provoked by serogroup A meningococcus, beginning in April

1974. The incidence rate reached a peak of 179 cases per 100,000 total inhabitants in 1974. This epidemic provided the first major experience in the world with polysaccharide A and C vaccines on a large scale, resulting in control of the epidemic from 1975 [46].

From 2002 onward, a significant increase in the proportion of cases attributed to serogroup C associated to the ST-103 complex was observed; currently, serogroup C is the most frequent serogroup causing meningococcal disease in Brazil. Emergence of serogroup W-135, associated to the ST-11 complex, was recently reported in the states of Sao Paulo, Rio de Janeiro and Rio Grande do Sul. Several outbreaks of meningococcal disease caused by serogroup C were reported in Brazil in recent years, affecting different cities. As a strategy to control these outbreaks, besides chemoprophylaxis to contacts, vaccination is recommended to the population age groups with higher risk. In these programs, meningococcal C conjugate vaccines are used for children less than 2 years of age and meningococcal A/C polysaccharide vaccines are used for those 2 years of age and above [5].

The meningococcal C conjugate vaccine is also funded by the government and recommended for selected high-risk groups (patients with asplenia, individuals with storage diseases, children and adolescents up to 13 years of age infected with HIV, individuals with humoral immunodeficiency and candidates for cochlear implant). Such policies for vaccinating those at high risk for invasive meningococcal infection are practised in many countries where meningococcal vaccines are licensed, in a similar way to recommendations published by the US CDC [34]. In 2010, Brazil was the first Latin-American country to incorporate the meningococcal C conjugate vaccine in the routine immunization program, with two doses in the first year, at 3 and 5 months of age, and a booster dose at 12–15 months [107]. Toddlers between 12 and 23 months of age receive one dose of the vaccine. Currently, no catch-up campaign for older age groups is planned.

### Australia

In 1987, there was an outbreak of serogroup A meningococcal disease in the Aboriginal population, which was followed by an increase in disease caused by serogroups B and C nationwide [47]. The meningococcal C conjugate vaccine was introduced into the Australian routine immunization schedule in 2003 with a single dose at 12 months of age, along with a catch-up for individuals less than 20 years of age [48]. This resulted in a 75% reduction in nationally notified laboratory-confirmed cases from 213 in 2002 to 50 in 2005. Also, overall meningococcal mortality rates fell from a peak of 0,24 per 100,000 people in 2002 to 0,12, 0,11, 0,09 and 0,06 per 100,000 in 2003, 2004, 2005 and 2006, respectively [48]. By 2009, 83% of laboratory-confirmed cases where a serogroup was determined arose from serogroup B [49].

### Canada

There was a staggered introduction of meningococcal C conjugate vaccine in Canada as shown in TABLE [28]. The average incidence of invasive meningococcal disease in the population overall decreased from 0,62 per 100,000 in 2002 to 0,42 per 100,000 in 2006. The incidence of serogroup C disease decreased significantly from 0,23 per

100,000 in 2002 to 0,08 per 100,000 in 2006, whereas that of serogroups B, Y and W-135 remained stable. A decrease in serogroup C disease in adults 30 years of age and older in Canadian provinces with early programs suggested the possibility of herd protection. There was no evidence of serogroup replacement. In Quebec, the incidence of serogroup C disease decreased from a peak of 1.4 per 100,000 to < 0,1 per 100,000 total population over a 7-year follow-up period from 2001 [50]. Again, there was evidence of herd protection.

In 2009, the National Advisory Committee on Immunization recommended immunization with the quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in early adolescence, even if meningococcal conjugate vaccine had been received as part of a routine 1-year-old infant vaccination program. In some provinces, the recommendation for the toddler dose of meningococcal C conjugate vaccine was changed to the quadrivalent conjugate vaccine.

### United States

The Advisory Committee on Immunization Practices of the USA updated meningococcal immunization recommendations in October 2010 [34]. The previous recommendations from 2005 had been routine vaccination of young adolescents (persons aged 11–12 years) with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine at the preadolescent healthcare visit. However, because of declining immunity at 5 years postvaccination, a booster dose given 3–5 years after initial immunization was recommended in October 2010. Furthermore, a recommendation for a two-dose schedule (with doses 2 months apart) for those 2–54 years of age with certain underlying conditions has also been introduced. These vaccinees were also recommended to receive a booster dose after 5 years. Serogroup CY-Hib conjugate vaccine as well as MenACWY-CRM vaccine may become available in the USA for infants and toddlers [51].

### Cuba

An outbreak of serogroup B meningococcal disease was reported in 1983 with an incidence of 14.4 per 100,000 total inhabitants [52]. Beginning in 1982, a vaccination program was initiated in high-risk groups and subsequently in infants, children and young adults 3 months to 24 years of age using a locally produced serogroup B outer membrane vesicle vaccine (OMV) plus a serogroup C polysaccharide vaccine. Since 1991, the vaccine has been routinely used in their childhood immunization schedule at 3 and 5 months of age, resulting in a decrease in disease incidence rates of invasive meningococcal disease from 6,5 cases per 100,000 population per year in 1989 to 0,8 per 100,000 population per year in 1993 [52–54].

### African meningitis belt countries

Epidemic and endemic rates of meningococcal disease in sub-Saharan Africa remains a serious public health concern. Control of these epidemics associated to *N. meningitidis* serogroup A has relied on a reactive vaccination strategy with polysaccharide vaccines that demonstrated limitations in interrupting these epidemics [55]. The Meningitis Vaccine Project, a partnership between the WHO and PATH with funding from the Bill and Melinda Gates Foundation,

has developed a meningococcal A conjugate vaccine, manufactured at the Serum Institute of India (called MenAfriVac™) and prequalified by the WHO in 2010. Clinical trials in Africans 1–29 years of age demonstrated that the vaccine elicited a significantly stronger and persistent response to group A antibody than the quadrivalent polysaccharide vaccine, with similar reactogenicity profile. The vaccine also induced immunologic memory [56]. Introduction and widespread use of this vaccine targeting children, adolescents and adults 1–29 years of age in sub-Saharan countries is expected to generate herd immunity, providing a dramatic impact on disease incidence and carriage, controlling serogroup A disease not only in the vaccinated cohorts but also in infants and adults more than 30 years of age.

### Systems using vaccines for outbreak control

Meningococcal polysaccharide vaccines have played a pivotal role in disease prevention for several decades. They proved to be safe and effective in controlling outbreaks and epidemics. However, in common with other unconjugated polysaccharide vaccines, they do not generate an adequate immune response in young children. Even in patients over 2 years of age, the protection offered is of limited duration. Furthermore, they are capable of inducing hypo-responsiveness after subsequent doses [1, 46].

Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines represent a major advance in meningococcal disease prevention. The conjugation of polysaccharides to protein carriers (nontoxic diphtheria mutant toxin [CRM197] or tetanus toxoid) alters the nature of the antipolysaccharide response to a T-cell-dependent response. When B cells recognize the polysaccharide, they process the conjugated carrier protein and present peptide epitopes to CD4<sup>+</sup> T cells. This antigenic complex induces the production of elevated antibody levels, including in young infants, higher antibody avidity and increases serum bactericidal activity. Unlike unconjugated polysaccharide vaccines, they can induce immuno-logic memory providing an excellent amnestic response (booster effect) on re-exposure. They can also reduce nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* and so unvaccinated individuals are protected indirectly through a herd immunity effect [1, 46].

In the 1990s, France, the UK, The Netherlands, Switzerland, Spain and many African countries used a bivalent, plain polysaccharide, serogroup A and C vaccine for outbreak control, whereas the USA, Canada, Italy, Portugal, Denmark and Saudi Arabia routinely used a quadrivalent plain polysaccharide A, C, W-135 and Y vaccine [57]. This approach brings about only temporary benefits, and a number of countries, including Canada [108], now suggest that conjugate vaccines are preferable for dealing with outbreaks. In a survey of European countries in 2007 administered by the European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance Network, 74% ( $n = 17$ ) of respondents recommended meningococcal vaccination in addition to chemo-prophylaxis for close contacts in an outbreak situation, if illness in the outbreak is due to a vaccine-preventable serogroup [58]. Furthermore, nine countries had defined epidemiologic thresholds to commence local or regional vaccination campaigns during outbreaks of meningococcal infection. Arising from this was the recommendation for 'the development of guidance

for best practice in priority areas, based on evidence or consensus' [58]. This guidance, published in 2010, states, 'If a case of meningococcal disease is caused by a strain that is preventable by an available licensed vaccine, vaccination in addition to chemoprophylaxis should be offered to household contacts unless considered to be already immune' [109].

The examples *par excellence* of an outbreak approach have been the meningococcal immunization campaigns in New Zealand. A meningococcal serogroup A outbreak occurred in Auckland, New Zealand, in 1985 to 1986, with incidence rates reaching 8.3 per 100,000 total inhabitants, and led to a vaccination campaign with meningococcal serogroup A polysaccharide vaccine [59]. Infants and children 3 months to 19 years of age were targeted, particularly Maori and Pacific Islander populations. The campaign was considered a success because no cases of serogroup A disease were reported in children during the program [59].

An epidemic of serogroup B disease began in 1991 in New Zealand, with incidence rates reaching 17.4 per 100,000 total inhabitants in 2003 [60]. ST-41/44 clonal complex accounted for approximately 85% of the cases [60]. A tailor-made, strain-specific serogroup B vaccine using the OMVs from ST-41/44 clonal complex and known as MeNZB (Norwegian Institute of Public Health and Novartis Vaccines) was introduced in 2004 and was reported to be 80% effective in infants and children < 5 years of age [61] in the first year after immunization. However, in the second year after immunization the effectiveness was significantly lower, coinciding with the decline in the proportion of children who maintained serum bactericidal antibodies in protective titers [62, 63]. Further analysis suggests that, for success, not only high antibody titers following the priming course are necessary but also boosting is a prerequisite for longer-term protection [64]. This meningococcal immunization program was terminated in 2006.

In Norway, an outbreak of serogroup B disease associated with ST-32 clonal complex started in 1974 [65]. Such strain-specific vaccines were instrumental in controlling outbreaks in both Norway and Normandy [66, 67]. As mentioned previously in the section on France, in the target population in Normandy (all inhabitants younger than 20 years of age living in Normandy), there was a decrease from 31.6 per 100,000 to 5.9 per 100,000 in invasive meningococcal infection between 2006 and 2009 [52].

Owing to the fact that antibiotics are often used in outbreak control and notwithstanding the fact that meningococcal resistance is relatively low [68], the use of meningococcal vaccine in outbreak control does have the potential to limit antibiotic usage by virtue of preventing outbreaks from spreading.

While economic data on the cost of outbreak control are scant, a 1998 effort in the USA was documented after seven patients aged 2–18 years were diagnosed with disease caused by meningococcal serogroup C in Florida. Over a period of 3 days 13, 148 people received vaccination with a meningococcal ACWY plain polysaccharide vaccine (Menomune™, Sanofi Pasteur Inc.) to control the outbreak. Vaccine coverage was estimated at 86–99% at a cost of US\$370,000. During the year following the campaign, five cases of serogroup C disease were identified, four of those in patients that had not received the vaccine [69].

The use of digital technologies has the potential to improve communication at the time of a meningococcal disease outbreak [70]. For example, this could be text messages or emails informing school or university students that an outbreak is occurring, and advising them where and when to seek vaccination. There is a risk, however, that the institutionalization and success of such technologies will stand in the way of the alternative approach, which is anticipatory, *a priori* immunization.

### Hajj and other travel-associated disease

After an outbreak of disease caused by serogroup A during the Hajj pilgrimage in 1987, Saudi Arabia mandated bivalent plain polysaccharide A and C vaccines for pilgrims wishing to enter the country [71]. An outbreak of disease caused by serogroup W-135 occurred during the Hajj in 2000 and 2001 [69]. During subsequent years, outbreaks occurred in Muslim populations in the US, UK, Israel and France [72] as well as in Burkina Faso [110]. The strain responsible for these outbreaks was a serogroup W-135 belonging to the ST-11 complex/ET-37 complex, observed earlier in the UK in serogroup C. In this regard, ST refers to 'sequence type' whilst ET-37 refers to the 'clonal complex', as determined by multilocus sequence typing, a way of subcategorizing sero-groups [no]. This clonality was suggestive of capsular switching [73]. There have been no additional outbreaks in Saudi Arabia since immunization with quadrivalent meningococcal ACWY plain polysaccharide vaccine has been required of all Hajj pilgrims, starting in 2002 [74]. Saudi Arabia and Indonesia switched from plain polysaccharide to quadrivalent conjugate vaccine for Hajj and Umrah pilgrims in 2010.

Meningococcal vaccination, including quadrivalent meningococcal conjugate vaccination, is recommended by many countries for individuals travelling to regions of the world, such as the African meningitis belt and other areas where they are at risk of contracting the disease [21]. Universal meningococcal immunization programs in countries with outbreaks will, at the same time, reduce the risk of travellers to those countries contracting the disease.

### Country/region overview

Epidemiology of meningococcal disease is characterized by its dynamic and unpredictable nature, with great regional variability in disease incidence rates and serogroup distribution. Furthermore, the disease can occur as outbreaks or epidemics, thus highlighting the need for country-specific strategies to vaccine prevention of meningococcal disease.

Meningococcal C conjugate vaccine has enjoyed universal recommendation and reimbursement in only a small number of countries, including the UK, The Netherlands, Belgium, Spain, Iceland, Ireland, France, Germany, Luxembourg, Portugal, Switzerland, Brazil, Australia and Canada. Italy and Cyprus have at-risk recommendations. Only two countries (the USA and Canada) have had nationwide recommendations and reimbursement of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135 and Y, and Greece is now the third. The advantage for policy-makers in recommending a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in countries that may not have the four included serogroups circulating widely is that the recommendation not only anticipates temporal changes in serogroups but also protects travellers

into and out of the country. Mass vaccination campaigns with a serogroup A conjugate vaccine (MenAfriVac) were introduced in the African meningitis belt countries in 2010. Thus Asia, part of Africa, part of Europe, Russia, the Middle East and most of Latin America rely on outbreak control with chemoprophylaxis, vaccines or both. By contrast, pneumococcal conjugate vaccines are now recommended and reimbursed in many countries [75, 76].

In the context of policies and the country/region overview, it is possible that at-risk and universal recommendation policies for serogroup C meningococcal conjugate vaccine have been driven by an under-awareness, under-diagnosis and under-reporting of meningococcal infection in general and serogroup C infection in particular. This could be due to a perception, for example, that certain countries are 'serogroup C countries whilst others are 'serogroup B' countries. Second, the great success of the 'non blanching rash' test with a glass beaker may have inadvertently sent a (wrong) message that meningococcal infection is thus diagnosable (i.e., make the diagnosis, administer the antibiotics, disease progression averted), whereas the reality is that meningococcal infection may present without the distinctive rash. Third, the policies may have been driven by the 'certainty' that preemptive antibiotics deal with all meningococcal serogroups whilst a serogroup C vaccine only deals with one serogroup. Finally, using the pneumococcal conjugate vaccine 'model', whereby the vaccine covers multiple sero-types, there may have been a delay in implementing meningococcal conjugate vaccine in the expectation of vaccines covering multiple serogroups. Adoption of recommendations of such meningococcal conjugate vaccines into national policies would vindicate to a degree this particular 'more-is-better' hypothesis.

The Asian region deserves special attention. The real burden of disease is not well known with limited information available, due in part to lack of surveillance in many countries. Meningococcal disease in Asia is probably under-recognized, emphasizing the need in improved surveillance for a better understanding of the true burden of disease.

### Discussion

Regardless of national or international meningococcal immunization policies, it is unlikely that global elimination of meningococcal infection can be achieved. In this way, it is similar to *Streptococcus pneumoniae*, in which there has been considerable success not only in reducing the nasopharyngeal carriage of vaccine serotypes but also in reducing disease as a result of the use of pneumococcal conjugate vaccines [77]. Overt meningococcal and pneumococcal infections can be reduced to very low levels, but nasopharyngeal carriage of these organisms is more difficult to remove entirely [78]. While serotype replacement has been observed following use of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, there is no evidence that this occurs to a clinically significant degree with meningococcal vaccines, although it is possible that meningococcal vaccine policy in some countries has been influenced by a concern that replacement could occur with serogroup B organisms.

In comparing countries with and without universal meningococcal C conjugate programs, the example of France is most salutary. In France, despite peaks of serogroup C disease in the first decade of this century,

a universal recommendation was not forthcoming until 2009. It appears that health economics was an important driver in the delay in implementing universal meningococcal serogroup C immunization in France [29]. Another factor was the realization that by 2007 the rate of invasive meningococcal disease in France was higher than in countries that had already implemented universal meningococcal serogroup C immunization [79].

Regarding adolescent immunization [23], one study highlighted the barriers as being public concerns (e.g., safety), practitioner concerns (e.g., ambivalence about recommendations), delivery issues (e.g., access), consent issues, cost/financing issues and a lack of coordination in timing of vaccine recommendations, supply and financing [24]. This suggests that reassuring the public about the safety profile of meningococcal conjugate vaccines, greater education of practitioners about the scientific rationale for recommendations, improved access to vaccines, a more pragmatic approach to adolescent consent, more research into meningococcal health economics and improved coordination could all result in improvements to adolescent meningococcal vaccination. New policies to enhance adolescent meningococcal vaccination could include 'well visits' to health promotion clinics and education as has occurred with vaccines against the HPV. Although it is likely that adolescents would be motivated towards vaccination themselves for the purpose of providing herd protection amongst their peers, it is less likely that they would be motivated in the same way to provide herd protection to infants and young children.

Contribution of herd protection was of paramount importance to the success of meningococcal C conjugate programs, thus providing an opportunity to bring about a large decrease in disease. The herd protection effect is observed by reductions in the rates of serogroup C carriage in the population and reductions in serogroup C disease in unvaccinated individuals. These observations are crucial when deciding the vaccination strategies to be implemented in immunization programs. Catch-up can be performed in any age group either in conjunction with or following an ongoing program. It is not known yet what degree and duration in the reduction in meningococcal nasopharyngeal carriage are required to bring about herd protection [6]. However, a catch-up program adds to the cost of implementation. In Brazil, with an annual birth cohort of 3 million, serogroup C meningococcal conjugate vaccination was implemented universally in infants and toddlers, but the vaccine was not made available for a catch-up program, despite the expectation of herd immunity protection as seen in other countries where serogroup C vaccine has been introduced with large catchup programs. The decision to include or not include a catch-up program is an important one for policy-makers — they can have a substantial impact on meningococcal disease burden [80].

In the case of sole private market availability of meningococcal conjugate vaccines, when a reliance on herd protection cannot be assumed, infant immunization to confer direct protection is likely to be necessary in addition to vaccination of toddlers, young children and adolescents alone, taking into account the high incidence rates of meningococcal disease consistently reported in the first year of age. The evidence from the UK is that the early herd protection of infants occurred as a result of high serogroup C

conjugate vaccination rates in adolescents, the most prevalent carriers of meningococci [81]. Whilst there was a national immunization campaign for all those up to 19 years of age, the roll-out to the adolescents occurred early in the campaign. The reduction in disease in the infants started to occur coincident with this, before direct protection of the infants had had time to occur. There is also evidence from Spain of the impact that plain polysaccharide serogroup C meningococcal vaccine has on nasopharyngeal carriage in adolescents, although there are conflicting and inconclusive results [82]. It is also likely that infant vaccinees would need a booster in the future, as older children, adolescents or young adults, to maintain protection. Waning of protection after serogroup C meningococcal conjugate vaccination at a young age, as recently observed in the Province of Quebec, Canada, is the main justification for including a booster dose during adolescence [50].

Serogroup B OMV meningococcal vaccines have been used in Cuba, where routine vaccination has been in place for 20 years, Norway (as part of a randomized controlled trial) and New Zealand, with an observed decrease in meningococcal serogroup B disease. Although OMV vaccines have proven themselves effective for the control of outbreaks caused by strains homologous with the vaccine, they do not offer protection that covers the remaining meningo-coccus B serosubtypes, in addition to only offering modest immunogenicity in young children. The reactogenicity profile of OMV vaccines may also affect their uptake. To broaden protection, recombinant protein vaccines, one of them containing two recombinant lipidated proteins from the fHbp subfamilies A and B, and the other containing neisseria adhesin A (NadA), neisserial heparin-binding antigen (NHBA) and fHbp (subfamily B), in combination with the OMV vaccine from group B strain NZ98/254, were developed, with promising results in clinical trials, albeit immunogenicity rather than efficacy trials, and are likely to become available in the near future [83]. These novel noncapsular protein antigens used for recombinant group B vaccines are shared across strains with other capsular groups, creating the possibility of extending the protection for other serogroup strains. However, the effect of these vaccines on carriage and on protection against non-group B strains in the wild is not known yet, making this information crucial to defining the future strategies to introduce these vaccines. Should meningococcal serogroup B vaccines be found to confer a degree of serogroup/serotype cross-protection, this would be an important and useful quality [84,85]. In addition, the need for booster doses of meningococcal serogroup B vaccines to maintain long-term protection is not yet clear. Cost-effectiveness analysis of vaccination programs requires the use of appropriate models that include the indirect effects of vaccination. Pharmacoeconomic considerations do play a part in the decision-making process with regard to meningococcal vaccination and this topic has been covered very well by Welte et al. [27]. These authors described the pharmacoeconomic evaluations that had been performed in six countries, four of which having occurred before the introduction of serogroup C meningococcal conjugate vaccine (Australia, Canada specifically Quebec, The Netherlands and the UK) and two of which having occurred after the introduction (Portugal and Switzerland). However, the authors noted an important

principle, namely that with strongly increasing meningococcal disease incidence, public health considerations took precedence over economic considerations.

In summary, the policy options available for control of meningococcal infection are:

- Routine age-specific recommendations;
- Routine infant strategy plus catch-up (e.g., UK, Spain, Iceland and Portugal) — this approach targets the age group where the incidence is typically the highest and also takes advantage of the high vaccine coverage rate intrinsic to routine infant programs. Countries where a high burden of disease is observed in infants have adopted this strategy;
- Routine toddler strategy plus catch-up (e.g., Australia, The Netherlands, Belgium, France and most of Canada). This schedule was introduced based on epidemiologic and cost-effectiveness analysis, considering the relatively low number of cases of meningococcal disease in infants in these countries. Reductions in incidence rates of disease in infants and also in adults too old to have been vaccinated were most likely the result of the herd protection effect provided by vaccination of adolescents, the age-group primarily responsible for nasopharyngeal carriage;
- Adolescent-only strategy (e.g., in the USA and Manitoba) — this protects adolescents against the 'second peak' and may provide herd effects/indirect protection;
- Monovalent versus multivalent recommendations;
- To respond to serogroup-specific epidemiology shifts over time and over various geographic regions;
- The use of multivalent vaccines (investigational serogroup A, B, C, W135, Y or other serogroup combinations) even where one or more of the included serogroups are uncommon/nonexistent, to provide the broadest coverage possible.

#### Expert commentary

Meningococcal disease continues to be a serious public health threat. The disease is often sudden in onset, rapidly progressive and associated with high case-fatality rates even after treatment. Serogroup distribution and disease incidence varies globally, regionally and over time. Because of this dynamic nature of the meningococcus epidemiology, vaccination policies should have country-specific recommendations and be reviewed regularly in order to be aligned with epidemiology and changing disease patterns.

Meningococcal C conjugate vaccines proved to be highly effective, with a dramatic reduction in the incidence of meningococcal disease caused by serogroup C in countries that have introduced them into their mass immunization programs. Reductions in serogroup C disease occurred not only in vaccinated but also in unvaccinated individuals, indicating the presence of herd immunity.

Long-term effectiveness of meningococcal conjugate vaccines is dependent on a combination of persistence of antibodies, immunologic memory and herd protection. Evidence indicating that antibody persistence is poor after immunization in infants and immunologic memory is not fast enough to protect them against immediate disease, emphasizes the importance of herd immunity in providing sustained indirect protection [40]. For example, infants younger than the age of first vaccination are susceptible

to disease and infants between the first and the second vaccination may also be susceptible. However, herd immunity is expected to diminish with time as these susceptible cohorts become potentially transmitting adolescents and adults. This way, the introduction of a booster dose during adolescence for those children immunized before school age is likely to be necessary and should be considered to maintain a population protected against the disease. Using the quadrivalent A, C, W-135 and Y meningococcal conjugate vaccine as the booster dose would provide a wider protection, acting as a booster for serogroup C and as a priming dose for serogroups A, Y and W-135.

Licensed meningococcal conjugate vaccines and the investigational meningococcal B vaccines, once they are licensed, have the potential to reduce the incidence of invasive meningococcal disease to very low levels. Robust evaluation of the meningococcal B vaccines either by postlicensure effectiveness studies, surveillance studies or both, would confirm or refute that potential. Universal programs are preferable to programs that target those deemed to be highly at risk, those who find themselves in the midst of an outbreak or travelers, because it is difficult to identify and vaccinate all those at risk for such reasons. The potential for sustained reductions in disease arising from fewer doses of meningococcal vaccine administered in infancy, a greater reliance on herd protection of infants through adolescent vaccination and inclusion of an adolescent booster dose for those infants when they reach adolescence should be explored in long-term studies.

#### Five-year view

An increase of serogroup Y disease, caused by clone YI, has recently been observed in northern European countries [86]. A small but marked increase in serogroup Y disease has also been reported in the UK [in]. It is possible that this serogroup will gain in importance.

In addition to environmental and treatment aspects, it is possible that certain host protective factors may play a part in the reporting of disease [87]. Detailed seroepidemiology and genetic studies may elucidate further the role of host protective factors.

In the future we will most likely see the increased use of meningococcal conjugate vaccines instead of polysaccharide vaccines, whenever possible. The increasing use of both quadrivalent serogroup A, C, W-135, Y meningococcal conjugate vaccines (MenACWY-D and MenACWY-CRM) and other multivalent conjugate vaccines currently at the investigational stage, such as MenACWY-TT and the combination *Haemophilus influenzae* type b plus *N. meningitidis* serogroups C and Y conjugate vaccine will begin to provide the necessary data to evaluate the impact of the vaccines on the carriage of serogroups A, W-135 and Y, and the potential for herd immunity and indirect protection. The licensure and deployment of the

currently investigational recombinant protein vaccines against serogroup B disease, combined with more robust evaluation of their reactogenicity and immunogenicity profiles, particularly in infants, will determine their impact on the acquisition of carriage, their effectiveness and the coverage against group B and non-group B strains, since the protein antigens used in these vaccines are shared with other serogroup strains. This information will be crucial to determine which age groups should be vaccinated. Improvements to current immunization schedules, especially addressing both infant and adolescent immunization and general coordination of schedules will most likely occur. The possibility of maternal immunization is likely to be explored as another option for protecting young infants.

#### Acknowledgements

*The authors would like to thank Lisa De Tora, Michael Broecker and Jeff Stoddard for their critical reading of the manuscript and comments.*

#### Financial & competing interests disclosure

*MAP Safadi has received consultation and lecture fees from Baxter, GlaxoSmithKline, MSD, Novartis, Sanofi-Pasteur and Wyeth. EDG McIntosh is an employee of Novartis Vaccines and Diagnostics. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.*

*Writing assistance was utilized in the production of this manuscript. The authors would like to acknowledge KR Collins from JK Associates (Conshohocken, PA, USA) for editorial assistance and manuscript preparation funded by Novartis Vaccines and Diagnostics.*

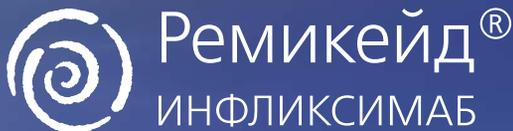
Meningococcal disease is characterized by a variation in incidence and serogroup distribution by region and temporally.

Routine immunization programs targeting meningococcal disease caused by serogroup C have been highly effective at disease reduction. A reduction of serogroup C disease has occurred in both vaccinated and unvaccinated individuals, indicating herd protection.

Recent data indicate that long-term effectiveness of meningococcal conjugate vaccines may be inadequate and a booster dose may be required in adolescence to maintain protection.

The role for multivalent meningococcal conjugate vaccines in outbreak control and risk programs is likely to increase; their role in replacing monovalent meningococcal C conjugate vaccine is less clear.

Investigational serogroup B vaccines will most likely play a role in the further reduction of invasive meningococcal disease.



ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



РЕМИКЕЙД® (инфликсимаб). Селективный иммунодепрессант. Регистрационный номер ЛС – П N012948/01-251209. Ремикейд® является химерным соединением на основе гибридных мышьяных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд® обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. Показания к применению: Ревматоидный артрит; болезнь Крона у взрослых; болезнь Крона у детей и подростков; язвенный колит; анкилозирующий спондилоартрит; псориаз. Противопоказания: Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие экзогенные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция. Сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет. Способ применения и дозы. Лечение ревматоидного артрита: первоначальная разовая доза Ремикейда составляет 3 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у взрослых: Ремикейд® вводят однократно в дозе 5 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение язвенного колита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг для достижения эффекта от лечения. Лечение анкилозирующего спондилоартрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориаза: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроеным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. До начала лечения Ремикейдом больного следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом. Кроме того, необходимо оценить целесообразность проведения скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелых больных и больных с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба. При подозрении на активный туберкулезный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение польза/риск перед принятием решения о назначении Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориазического артрита или воспалительных заболеваний кишечника. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроеным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Особые указания: Ремикейд® при введении может вызывать развитие острых аллергических реакций (немедленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. Время развития этих реакций различно. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. Для раннего выявления возможной острой реакции на введение Ремикейда больного следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1-2 часов после инфузии препарата. При появлении острой инфузионной реакции введение препарата должно быть немедленно остановлено. Оборудование и медикаменты для экстренного лечения (адреналин, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, аппаратура для искусственной вентиляции легких) должны быть подготовлены заранее для немедленного применения в случае необходимости. Побочные явления, частые (<1:10 - >1:100): инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка; крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи; вирусная инфекция (грипп, герпес); реакции по типу сыпороточной болезни, головная боль, вертиго, головокружение; приливы, инфекции дыхательных путей, синусит; одышка; боль в животе, диарея, тошнота, диспепсия; повышение печеночных трансаминаз. Нечастые (>1:1000 - <1:100): абсцесс, целлюлит, грибковая инфекция, сепсис, бактериальная инфекция, туберкулез, мейбомит (ячмень), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфопатоз, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, беспокойство, амнезия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (т.ч. рассеянного склероза), конъюнктивит, эндодальмит, кератоконъюнктивит, периорбитальный отек, эхимоз/гематома, гипертония, гипотензия, обморок, петиши, тромбофлебит, брадикардия, сердцебиение, спазм сосудов, цианоз, нарушение периферического кровообращения, аритмия, нарастающая сердечная недостаточность, носовое кровотечение, бронхоспазм, плеврит, отек легких, запор, желудочно-пищеводный рефлюкс, хейлит, дивертикулит, нарушение функции печени, холестит, грибковый дерматит/онихомикоз, экзема, себорея, буллезная сыпь, фурункулез, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации кожи, алоpecia, миалгия, артралгия, боль в спине, инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, вагинит, отек, боль, озноб, замедленное заживление ран, реакции в месте инъекции, анафилактические реакции. Редкие (>1:10000 - <1:1000): менингит, тахикардия, выпот, плевральный стеноз или перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, гепатит, образование гранулематозных узлов, оппортунистические инфекции (туберкулез, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, коцидиоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), анафилактический шок, сыпороточная болезнь, васкулит, панцитопения, демиелинизирующее заболевание (бассовский склероз, ретробульбарный неврит), синдром Гийена-Барре, нейралгия, чувство онемения или покалывания, эпилептические припадки, интерстициальный пневмонит/фиброз, панкреатит, васкулит (преимущественно кожный), гепатит. Хранение и транспортировка. В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8°C, не замораживать. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25°C в течение не более 48 часов. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности! Условия отпуска из аптеки – по рецепту.

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. Авторские права © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

За дополнительной информацией обращайтесь  
в ООО «МСД Фармасьютикалс»  
Россия, 115093, г. Москва, Павловская ул., д. 7, стр. 1  
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94  
www.merck.com

03-2013-RMC-03-2011-RUS-010-JA



Marco A.P. Safadi<sup>1</sup>, E. David G. Mcintosh<sup>2</sup><sup>1</sup> Медицинская школа Санта-Каса-де-Сан-Паулу, Сан-Паулу, Бразилия<sup>2</sup> Королевский колледж, Лондон, Великобритания

# Эпидемиология и профилактика менингококковой инфекции: критическая оценка политики вакцинации

**Контактная информация:****e-mail:** masafadi@uol.com.br**Статья поступила:** 10.11.2011 г., **принята к печати:** 15.01.2012 г.

Для менингококковой инфекции характерно существенное различие частоты распределения серогруппы по регионам и времени. В ряде европейских стран, в Канаде и Австралии, благодаря программам иммунизации, в том числе всеобщей вакцинации детей раннего возраста, а также дополнительной иммунизации детей и подростков, целью которых была борьба с менингококковой инфекцией серогруппы С, удалось снизить заболеваемость путем прямой и косвенной защиты. Совсем недавно менингококковые конъюгированные вакцины против инфекций, вызываемых серогруппами А, С, W-135 и Y, были лицензированы и использовались в подростковой программе в США и Канаде, в то время как в Африке с их помощью реализовали массовую иммунизацию против болезней серогруппы А. Положительные результаты клинических исследований с использованием вакцин против инфекций, вызванных серогруппой В, указывают на возможность обеспечения в различных возрастных группах более широкой защиты, чем при применении вакцин на основе белков наружной мембраны. Целью обзора эпидемиологии менингококковой инфекции и оценки существующей вакцинальной практики является создание условий для оптимизации будущих стратегических решений. Стратегии иммунизации против менингококковой инфекции в различных регионах мира должны быть основаны на качественной информации, полученной на основании расширенных наблюдений.

**Ключевые слова:** коллективная защита, иммунизация, менингококковая инфекция, менингококковая вакцина, *Neisseria meningitidis*, здравоохранение.

*Neisseria meningitidis* является основной причиной бактериального менингита и сепсиса у новорожденных, детей, подростков и взрослых молодого возраста. Введение вакцинации от гемофильной инфекции типа b и пневмококковой конъюгированной рутинной вакцинации во многих странах привело к значительному сокращению этих инфекций. Ежегодно регистрируется до 500 тыс. случаев инвазивной менингококковой инфекции, почти 50 тыс. из них заканчиваются смертельным исходом [1]. Инвазивная менингококковая инфекция возникает неожиданно, развивается быстро, прогрессирует стремительно и потенциально имеет смертельный исход [2]. Увеличение частоты использования методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) для диагностики повысило выявляемость случаев болезни на 30% [3]. У выживших пациентов часто отмечают долгосрочные осложнения, такие как когнитивные нарушения, глухоту и необходимость ампутации [4].

Серогруппы А, В, С, W-135, Y и X практически во всех случаях ответственны за инвазивную менингококковую инфекцию. Было показано, что менингококки обладают потенциальными возможностями для обмена генетическим материалом, ответственным за образование капсулы и изменение капсульного фенотипа. Антигенные изменения капсульного и поверхностных белков вследствие работы данных генетических механизмов помогают менингококкам избегать иммунных реакций. Это

отчасти объясняет внезапность вспышки менингококковой инфекции.

Эпидемиология данной инфекции существенно различается по регионам. В Европе и Америке заболевание носит эндемический характер со средним уровнем заболеваемости в пределах 0,5–8,9 случаев на 100 000 населения [5, 101, 102].

После введения менингококковой конъюгированной вакцины С в программы рутинной иммунизации в ряде стран Европы резко снизилось число инфекций, вызванных данной серогруппой, что вряд ли было вызвано естественными вариациями — в этих странах преимущественно преобладали инфекции, обусловленные серогруппой В [6]. В США серогруппы В, С и Y составляли примерно 1/3 случаев [7]. Серогруппы В и С ответственны в большинстве случаев за заболевания в Латинской Америке, хотя там увеличилось число сообщений о серогруппе W-135 (включая Флориду, США, где проживает большое число латиноамериканцев) и инфекции, вызванные серогруппой Y [5, 8].

Из стран «Пояса менингита» в Африке сообщают, что самая высокая частота заболеваемости в мире, в первую очередь, связана с серогруппой А [9, 10], хотя другие серогруппы, такие как W-135 в Буркина-Фасо [11, 12] и X в западной Кении [13, 14], Того [15] и Нигер [16], также возникают в этом регионе. В отличие от развитых стран мира, случаи инфекции в которых обычно носят

спорадический характер, в Африке отмечается сезонная частота с рецидивирующими эпидемиями [9].

Данные эпиднадзора за менингококковыми заболеваниями в Азии и на Ближнем Востоке ограничены, имеют низкий уровень частоты сообщений о вспышках или эпидемиях [17]. Например, по результатам наблюдения, проведенного в городе Хэфэй (Китай), за период с 2003 по 2007 гг. ежегодная заболеваемость составила 1,19–2,86 на 100 тыс. населения [18]. Отмечен сдвиг вверх по возрастному распределению за этот период в возрастной группе 12–17 лет с частотой 6,57 на 100 тыс. жителей. У всех изолированных была обнаружена серогруппа С. Имеются сообщения из Китая о борьбе со вспышкой инфекции с использованием обычной полисахаридной вакцины.

Распространение серогруппы А характерно для многих районов Азии, но участились и случаи инфекции, связанные с серогруппами В и С в этом регионе [17]. Вспышка заболевания серогруппы А произошла в районе Нью-Дели в 2005–2006 гг., в ходе борьбы с которой эффективно использовали не только изоляцию, антибактериальные препараты и химиопрофилактику, но и иммунизацию [19, 20]. Вспышки менингококкового заболевания, вызванного серогруппой W-135, были зарегистрированы среди кочевых мусульман в Саудовской Аравии. Для борьбы со вспышкой во время хаджа успешно применялась вакцинация против серогруппы А [21].

Введение конъюгированной менингококковой вакцины С в национальные программы иммунизации в ряде европейских стран, в Канаде и Австралии привело к резкому и быстрому снижению заболеваемости менингококковой инфекцией, вызванной данной серогруппой. Сейчас проходят лицензирование три моновалентные конъюгированные вакцины серогруппы С. Две вакцины в основе имеют олигосахариды, полученные из капсульных полисахаридных конъюгированных серогрупп С с нетоксичным мутантом CRM197 токсина дифтерии (Menjugate от Novartis and Diagnostics, Италия; Meningitec Wyeth [в настоящее время Pfizer] Vaccines, США). Другие

вакцины имеют в основе де-О-ацетилированный олигосахарид, конъюгированный с токсином столбняка (Neisvac-C, Baxter Vaccines, США). Нет никаких доказательств в пользу превосходства одной из данных вакцин в рутинной практике. Отличительной чертой «догоняющих» программ вакцинации детей и подростков с использованием конъюгированных менингококковых вакцин С с использованием различных графиков иммунизации явилось дополнительное снижение заболеваемости среди невакцинированных лиц вследствие популяционного иммунитета [6]. Иммунизация подростков и молодых взрослых (возрастные группы, которые имеют самые высокие темпы колонизации) в ходе этих кампаний снижает темпы переноса менингококковой серогруппы С и, возможно, предотвращает заражение других лиц.

Одним из основных уроков, извлеченных из программ вакцинации против менингококка серогруппы С, явилась важность коллективной защиты для их успеха. Тем не менее, продолжительность индивидуального иммунитета и коллективной защиты пока неизвестна. Особое внимание уделяется плюсам и минусам однократного введения дозы вакцины детям раннего возраста после рутинной массовой иммунизации [22]. После успешной кампании массовой иммунизации принятие графика одной дозы имеет свои преимущества и «готовит» младенца к введению новых вакцин. Тем не менее, в странах с высоким уровнем заболеваемости среди детей раннего возраста целесообразность этого экономически эффективного подхода еще предстоит доказать. В Великобритании идет дискуссия об отмене тактики одной дозы для младенцев. Последние данные, демонстрирующие снижение иммунитета после введения конъюгированной менингококковой С-вакцины, свидетельствуют о необходимости ревакцинации в подростковом возрасте с целью поддержания устойчивого иммунитета [23–25].

В системах здравоохранения, где широко использовались конъюгированные менингококковые вакцины С (табл.) [26–35, 103], в настоящее время возрастает интерес к контролю других серогрупп: А, В, W-135 и Y.

**Таблица.** Страны, где имеются рекомендации для использования конъюгированных менингококковых вакцин серогруппы С

Страна	Область	Рутинная иммунизация		Ревакцинация	Программа «догоняющей» вакцинации		Ссылки литературы
		Возраст	Год реализации		Возраст	Год реализации	
Австрия		12 мес	2003	Нет	1–19 лет	2003	26
Бельгия	Валлония и Брюссель	12 мес	2002	Нет	1–5 лет	2002	27
	Фландрия	12 мес	2005	Нет	1–17 лет	2001	
Бразилия	–	< 2 лет	2010	12–15 мес	–		5
Канада	Квебек и Альберта	12 мес	2002	12 лет	2 мес — 20 лет	2001 (Квебек)	28
	Британская Колумбия	2 мес, 12 мес	2003	12 лет	9–18 лет	2001	
	Принц Эдвард Исландия	12 мес	2003	12 лет	–	–	
	Канада исключая Манитоба	12 мес	2005	12 лет	–	–	
	Манитоба	10–11 лет	2005	–	–	–	
Кипр		12–13 мес	2008	Нет			103
Франция		1–2 года	2009	Нет	1–24 года	2009	29
Германия		11–23 мес	2006	Нет			

Таблица. Продолжение

Страна	Область	Рутинная иммунизация		Ревакцинация	Программа «догоняющей» вакцинации		Ссылки литературы
		Возраст	Год реализации		Возраст	Год реализации	
Греция		2 мес, 4 мес	2006	15–18 мес	0–6 лет	2001	30
Исландия		6 мес, 8 мес	2002	Нет			27
Ирландия		4 мес, 6 мес	2000	13 мес	0–22 года	2000	27
Италия		2 мес — 2 года	2005				103
Люксембург		13 мес	2001	Нет	1–19 лет	2001	27
Нидерланды		14 мес	2002	Нет	14 мес — 18 лет	2002	31, 32
Португалия		3 мес, 5 мес	2006	15 мес			27
Испания	Country	2 мес, 6 мес	2000	15–18 мес			33
	Most regions (16 out of 19)				< 6 лет	2000	
	Some regions (three out of 19)				Взрослые	2000	
Швейцария		12–15 мес	2006	11–15 лет			27
США		11–12 лет	2005				34
			2010	16–18 лет			
Великобритания		3 мес, 4 мес	1999	12–13 мес	2 мес — 18 лет	1999	35

Введение поливалентных вакцин, таких как конъюгированные против серогрупп А, С, W-135 и Y, имеет высокий потенциал для дальнейшего снижения частоты инфекций [36–38]. Большинство стран, где конъюгированные менингококковые вакцины лицензированы, осуществляют тактику вакцинации лиц, подверженных риску заболевания.

Глобальное распространение инфекции серогруппы В, по оценкам специалистов, составляет от 20 тыс. до 80 тыс. случаев в год, из них 10% имеют фатальный исход [104]. Крайне высока необходимость вакцины против инфекции менингококка серогруппы В, лицензирование и использование которой — потенциальное решение этой проблемы [8].

В странах, где осуществляется вакцинация против менингококка, развертывание усовершенствованных систем наблюдения имеет решающее значение для того, чтобы отслеживать влияние программ иммунизации на эпидемиологию инфекции. Учитывая потенциальное воздействие менингококковой инфекции на отдельных лиц и популяционное взаимодействие, критическая оценка стратегий, используемых разными странами, крайне важна для понимания проблемы. Такая оценка послужила поводом для написания этой статьи.

#### Профилактика менингококковой инфекции в различных системах здравоохранения

Лицензирование и широкое применение вакцин против *N. meningitidis* серогруппы С в ряде стран привело к существенному сокращению инфекций, вызываемых этим микроорганизмом.

#### Великобритания

Великобритания была первой в мире страной, реализовавшей (ST-11) клональный комплекс [39], число зарегистрированных случаев в национальной С-менин-

гококковой программе конъюгированной вакцинации [35] за год резко сократилось — с 955 в 1998–1999 гг. до 13 — в 2008–2009 гг. Как показано на рис. 1 (см. стр. 48), вакцина вводилась младенцам по графику — в 2, 3 и 4 месяца, а также по программе «догоняющей» вакцинации для лиц в возрасте до 18 лет (позднее возрастные границы были расширены до 24 лет).

В течение первого года эффективность программы составляла примерно 87%; в течение длительного периода времени эффективность оставалась высокой у тех, кто был привит в рамках последующей иммунизации [40, 41]. Тем не менее, снижение эффективности было зарегистрировано у детей, иммунизированных в течение первого года жизни [40], что привело к изменениям в графике иммунизации: две дозы в 3 и 4 месяца и бустерная доза в возрасте 12 месяцев для того, чтобы обеспечить более длительную защиту.

В последнее время постлицензионные данные показали, что только 12% детей, которые были вакцинированы в возрасте младше 6 месяцев, имели титр сыровороточных бактерицидных антител выше 1:8 к 6 годам после вакцинации в связи с очевидным снижением бактерицидных антител, достигаемым в течение 4 лет [25]. Несмотря на уменьшение количества антител, среди младенцев наблюдается устойчивое снижение частоты инвазивной менингококковой С-инфекции, которая теперь составляет 0,02 на 100 тыс. населения [41]. В Англии и Уэльсе наблюдалась также определенная степень коллективной защиты [6, 28], которая может быть связана со значительным эффектом вакцины на носоглоточный пассаж [42].

#### Нидерланды

С 2002 г. в Нидерландах успешно проводилась программа иммунизации против заболеваний, вызываемых менингококковой серогруппой С (рис. 2 — см. стр. 48)

[106]. В связи с ростом числа случаев менингококковой инфекции, вызванной серогруппой С в 2000–2001 гг., в 2002 г. была введена иммунизация с использованием конъюгированной вакцины. В отличие от Великобритании, Нидерланды отдали предпочтение иммунизации малышей в возрасте 14 месяцев одной дозой, а затем провели кампанию, включив всех детей и подростков в возрасте от 1 года до 18 лет, что привело к почти полному исчезновению инфекций, вызываемых серогруппой С [31, 32]. К 2006 г. было зарегистрировано только четыре случая инфекции менингококка серогруппы С [106]. Коллективная защита может также внести свой вклад в снижение числа случаев менингококковой инфекции серогруппы С. В соответствии с нидерландской стратегией, те, кто не получает менингококковой С-конъюгированной вакцины (например, малыши, не достигшие 14-месячного возраста), находятся под постоянным наблюдением, так как у них отсутствуют защитные титры бактерицидных антител [32]. Быстрое снижение количества защитных антител, появившихся после введения вакцины, также наблюдалось у населения Нидерландов в течение нескольких лет, особенно у тех, кто был привит до 6 лет. Таким образом, в настоящее время считается, что введение бустерной дозы в начале подросткового возраста обеспечивает защиту в течение периода повышенного риска развития менингококковой инфекции [43].

#### Греция

Хотя менингококковая конъюгированная вакцина С не была введена в официальный график национальной иммунизации, греческие педиатры вводили вакцину почти 100% младенцев и детей в возрасте от 2 до 24 месяцев с момента регистрации вакцины в Греции в январе 2001 г., а к 2006 г. 72% педиатров вводили ее в качестве разовой дозы детям старше 12-месячного возраста [30]. К 2004 г. число случаев инвазивной менингококковой инфекции серогруппы С у детей старше 15 лет сократилось примерно с 50 случаев в год в конце 1990-х годов до нуля, хотя впоследствии было зарегистрировано три случая в 2005 г. и четыре — в 2006 г. К 2004 г. преобладали серогруппы В и А [30]. В апреле 2011 г. четырехвалентная менингококковая конъюгированная вакцина была рекомендована греческим правительством для замены моновалентной конъюгированной вакцины серогруппы С в Греческом национальном календаре иммунизации, а также ее бустерное введение подросткам (хотя вопрос компенсации еще не решен).

#### Испания

Менингококковая С-конъюгированная вакцина была введена в Испании в большинстве регионов страны в конце 2000 г.; преимущественная схема введения — в 2, 4 и 6 месяцев, а также последующая «догоняющая» (catch-up) вакцинация [33]. Последующая программа первоначально была рассчитана на детей младше 6 лет, однако позднее была расширена до 18 лет. Охват детей обеими программами достигал 90–95%. Среди младенцев и детей до 9 лет уровень заболевания по серогруппе С снизился с 7,04 на 100 тыс. в довакцинальный период с 1999 по 2000 гг. до 1,08 на 100 тыс. в период после введения иммунизации. Общая эффективность вакцины, как сообщалось, достигала 95,2% по младенческой схеме и 97,8% — для детей более старшего возраста. Эффективность защиты по регионам Испании была менее выражена, чем в Великобритании или Нидерландах, вероятно, потому, что вакцинальная кампания в Испании

первоначально была рассчитана только на детей в возрасте младше 6 лет, не включала подростков, среди которых высокие показатели носительства инфекции.

#### Франция

Пики менингококковой инфекции серогруппы С отмечались во Франции в 1992 и 2003 гг.; изолированный клональный комплекс ST-11 был ответственным в большинстве случаев [44]. Франция не имела программы плановой иммунизации против инфекции серогруппы С до 2009 г., когда появление новых вирулентных клонов *N. meningitidis* серогруппы С породило новую угрозу. В 2009 г. конъюгированная менингококковая С-вакцина была рекомендована национальными органами власти для введения малышам от 1 до 2 лет, а затем детям, подросткам и взрослым до 24 лет [29].

Еще одним заметным политическим решением во Франции стало использование менингококковой вакцины серогруппы В, разработанной 20 лет назад в Норвегии для контроля клональной вспышки заболевания серогруппы В в Нормандии [45]. Решение было оправдано сокращением числа случаев среди целевой группы населения (все жители моложе 20 лет, проживающие в Нормандии) с 31,6 до 5,9 на 100 тыс. человек.

#### Бразилия

В 1970-х годах в Бразилии была зарегистрирована самая значительная эпидемия менингококковой инфекции с эпицентром в Сан-Паулу, которая характеризовалась двумя перекрывающимися волнами эпидемии. Первая волна была спровоцирована серогруппой С менингококка и началась в апреле 1971 г., а вторая — менингококком серогруппы А и началась в апреле 1974 г. Заболеваемость достигла своего пика, который составлял 179 случаев на 100 тыс. жителей в 1974 г. Эта эпидемия явилась первым значительным опытом в мировой практике с полисахаридными вакцинами А и С в больших масштабах, в результате чего контроль над эпидемией был достигнут с 1975 г. [46].

С 2002 г. наблюдалось значительное увеличение доли случаев, вызванных серогруппой С и комплексом ST-103; в настоящее время серогруппа С является наиболее частой причиной, вызывающей менингококковые инфекции в Бразилии. Появление серогруппы W-135, связанной с комплексом ST-11, недавно было отмечено в штатах Сан-Паулу, Рио-де-Жанейро и Риу-Гранди-ду-Сул. За последние годы в ряде городов Бразилии было отмечено несколько вспышек, вызванных серогруппой С. В качестве стратегии для борьбы с этими вспышками была рекомендована вакцинация населения возрастных групп наиболее высокого риска. В этих программах менингококковая С-конъюгированная вакцина использовалась для детей до 2 лет, менингококковые А/С-полисахаридные вакцины — от 2 лет и старше [5].

Программа иммунизации конъюгированной менингококковой С-вакциной финансируется правительством и рекомендована для групп высокого риска (больные с асплениями, люди с психическими заболеваниями, дети и подростки в возрасте до 13 лет, ВИЧ-инфицированные, пациенты с гуморальным иммунодефицитом и кандидаты на кохлеарный имплантат). Такая политика вакцинации лиц с высоким риском инвазивной менингококковой инфекции практикуется во многих странах, где менингококковые вакцины лицензированы по аналогичной системе рекомендаций, опубликованных US CDC [34].

В 2010 г. Бразилия была первой латиноамериканской страной, которая ввела конъюгированную менингокок-

ковую С-вакцину в программы рутинной иммунизации, с использованием двух доз в течение первого года, в 3- и 5-месячном возрасте и бустерной дозы в 12–15 месяцев [107]. Малыши в возрасте 12–23 месяцев получают одну дозу вакцины. В настоящее время последующая кампания для более старших возрастных групп не планируется.

#### Австралия

В 1987 г. была зарегистрирована вспышка менингококковой инфекции серогруппы А среди коренного населения, за которой последовало увеличение числа заболеваний, вызванных серогруппами В и С в общенациональном масштабе [47]. Менингококковая конъюгированная вакцина была введена в австралийский график плановой иммунизации в 2003 г. в форме разовой дозы детям в 12-месячном возрасте наряду с последующей вакцинацией субъектов до 20-летнего возраста [48]. Это привело к 75% снижению подтвержденных случаев: с 213 в 2002 г. до 50 в 2005 г. Кроме того, общий уровень смертности от менингококковой инфекции снизился с пикового значения 0,24 на 100 тыс. человек в 2002 г. до 0,12; 0,11; 0,09 и 0,06 на 100 тыс. в 2003, 2004, 2005 и 2006 гг., соответственно [48]. К 2009 г. в 83% лабораторно подтвержденных случаях серогруппа была определена как возникшая из группы В [49].

#### Канада

Как представлено в табл. [28], в Канаде было шахматное введение конъюгированной менингококковой С-вакцины. Средняя частота возникновения инвазивной менингококковой инфекции в популяции снизилась с 0,62 на 100 тыс. в 2002 г. до 0,42 на 100 тыс. в 2006 г. Заболеваемость, вызываемая серогруппой С, снизилась существенно — с 0,23 на 100 тыс. в 2002 г. до 0,08 на 100 тыс. в 2006 г., в то время как по серогруппам В, Y и W-135 оставалась стабильной. В Квебеке уровень заболеваемости, связанной с серогруппой С, снизился с пикового значения 1,4 на 100 тыс. до менее 0,1 на 100 тыс. населения в течение 7-летнего периода наблюдения (с 2001 г.) [50]. Опять же, имеются свидетельства популяционной защиты.

В 2009 г. Национальный консультативный комитет по иммунизации рекомендовал использовать для иммунизации четырехвалентную конъюгированную менингококковую вакцину в раннем подростковом возрасте, даже в тех случаях, когда менингококковая конъюгированная вакцина была введена ребенку в годовалом возрасте по программе вакцинации. В некоторых провинциях в рекомендациях для младшего детского возраста доза конъюгированной менингококковой С-вакцины была заменена четырехвалентной конъюгированной.

#### Соединенные Штаты

Консультативный комитет по проведению иммунизации США в октябре 2010 г. обновил рекомендации по менингококковой иммунизации [34]. Предыдущие рекомендации от 2005 г. предполагали рутинную вакцинацию подростков (в возрасте 11–12 лет) с использованием четырехвалентной конъюгированной менингококковой вакцины во время визита в учреждение здравоохранения на предподростковом этапе. Однако, в связи со снижением иммунитета после вакцинации в 5-летнем возрасте, в октябре 2010 г. было рекомендовано вводить бустерную дозу через 3–5 лет от первоначальной иммунизации. Кроме того, был также рекомендован двухдозовый график вакцинации (с интервалом 2 месяца) для лиц в возрасте 2–54 лет, находящихся

в определенных условиях. Этим вакцинированным субъектам была также рекомендована ревакцинация в виде бустерной дозы через 5 лет. Конъюгированная вакцина серогруппы CY-Hib, а также вакцина MenACWY-CRM могут стать доступными в США для младенцев и детей ясельного возраста [51].

#### Куба

В 1983 г. была зарегистрирована вспышка менингококковой инфекции серогруппы В, частота заболеваемости составила 14,4 на 100 тыс. жителей в целом [52]. Начиная с 1982 г., программа вакцинации была инициирована в группах высокого риска, а затем у младенцев, детей и подростков в возрасте от 3 месяцев до 24 лет, с использованием вакцин на основе белков наружной мембраны серогруппы В (OMV) местного производства, а также полисахаридной вакцины серогруппы С. С 1991 г. вакцина стала широко использоваться в графике иммунизации детей в 3 и 5 месяцев, что привело к снижению уровня заболеваемости инвазивной менингококковой инфекцией с 6,5 случаев на 100 тыс. населения в год в 1989 г. до 0,8 на 100 тыс. населения в год в 1993 г. [52–54].

#### Страны Африканского «Пояса менингита»

Эпидемические и эндемические уровни менингококковой инфекции в странах Африки, расположенных к югу от Сахары, остаются серьезной проблемой здравоохранения. Борьба с этими эпидемиями, связанными с серогруппой А, *N. meningitidis*, основанная на стратегии реактивной вакцинации полисахаридными вакцинами, продемонстрировала наличие ограничений в прерывании этих эпидемий [55]. Проект «Менингитная вакцина», партнерство между ВОЗ и PATH при финансовой поддержке Фонда Билла и Мелинды Гейтс разработали конъюгированную менингококковую вакцину, изготовленную Индийским институтом сывороток, так называемую МенАфриВак (MenAfriVac), и предварительно квалифицированную ВОЗ в 2010 г. Клинические исследования у африканцев в возрасте 1–29 лет показали, что вакцина вызвала значительно более сильную и устойчивую реакцию на группы антител, чем четырехвалентная полисахаридная вакцина с аналогичным реактогенным профилем. Вакцина также индуцировала иммунологическую память [56]. Ожидается, что внедрение и широкое использование этой вакцины для ее применения у детей, подростков и взрослых в возрастных границах от 1 года до 29 лет в странах, расположенных к югу от Сахары, способны генерировать коллективный иммунитет, обеспечивая эффективное влияние на заболеваемость и носительство, контролируя инфекцию менингококка серогруппы А не только в вакцинированной когорте, но и среди детей и взрослых старше 30 лет.

#### Системы, использующие вакцины для борьбы со вспышками заболевания

В течение нескольких десятилетий полисахаридные менингококковые вакцины играли ключевую роль в профилактике инфекции. Они оказались безопасными и эффективными в борьбе со вспышками и эпидемиями. Однако, в сочетании с другими неконъюгированными полисахаридными вакцинами они не обеспечивают адекватную иммунную реакцию у маленьких детей. Даже у пациентов старше 2 лет продолжительность защиты ограничена. Кроме того, они способны индуцировать недостаточный иммунный ответ после введения последующих доз [1,46].

Менингококковые полисахарид-протеиновые конъюгированные вакцины являются важным шагом в профилактике менингококковых инфекций. Конъюгирование полисахаридов с носителями белков (нетоксичный мутант токсина дифтерии [CRM197] или столбняка) изменяет ответ Т-клеток. Когда В-клетки распознают полисахарид, они запускают процесс конъюгирования белкового носителя и представляют эпитопы пептида CD4+ Т-клеткам. Этот антигенный комплекс индуцирует выработку повышенного уровня антител, обеспечивает их более высокую активность, в том числе у маленьких детей, и повышает бактерицидную активность сыворотки. В отличие от неконъюгированных полисахаридных вакцин они могут вызывать иммунологическую память, обеспечивая бустер-эффект при повторном заражении. Они могут также уменьшить носоглоточное носительство *N. meningitidis*, и, таким образом, непривитые люди будут косвенно защищены благодаря эффекту коллективного иммунитета [1, 46].

В 1990-х гг. Франция, Великобритания, Нидерланды, Швейцария, Испания, а также многие африканские страны использовали двухвалентные, простые полисахариды, вакцины серогруппы А и С для контроля вспышек, в то время как США, Канада, Италия, Португалия, Дания и Саудовская Аравия рутинно использовали четырехвалентный простой полисахарид вакцины А, С, W-135 и Y [57]. Такой подход приводит только к временному эффекту, и некоторые страны, включая Канаду [108], в настоящее время считают, что конъюгированные вакцины предпочтительны при борьбе со вспышками. В обзоре европейских стран, проведенном в 2007 г. Европейским союзом по эпиднадзору над инвазивными бактериальными инфекциями, 74% (n = 17) респондентов рекомендовали менингококковые вакцинации в дополнение к химиопрофилактике при наличии тесных контактов в ситуации вспышки и условия, если заболевание вызвано предотвратимой с помощью вакцин серогруппой [58]. Кроме того, девять стран определили эпидемиологический порог для начала кампании локальной или региональной вакцинации во время вспышки менингококковой инфекции. На основании этого была предложена рекомендация для «разработки руководящих практических указаний для использования в приоритетных областях на основе фактических данных или консенсуса» [58]. В данном руководстве, опубликованном в 2010 г., написано, что «если случай менингококковой инфекции вызван штаммом, который можно предотвратить с помощью доступной лицензированной вакцины, в дополнение к химиопрофилактике при наличии бытовых контактов должна быть предложена вакцинация» [109].

Типичным примером подхода к вспышке была кампания менингококковой иммунизации в Новой Зеландии в 1985–1986 гг. Вспышка менингококковой инфекции серогруппы А произошла в Окленде (Новая Зеландия) в 1985–1986 гг., частота достигала 8,3 на 100 тыс. жителей, и это привело к необходимости проведения вакцинации полисахаридной менингококковой вакциной серогруппы А [59]. Вакцинация была нацелена главным образом на детей в возрасте от 3 месяцев до 19 лет, особенно из региона, где проживают маори и население тихоокеанских островов. Кампания была признана успешной, так как ни одного случая заболевания серогруппы А у детей во время проведения программы зарегистрировано не было [59].

Эпидемия заболевания менингококком серогруппы В началась в 1991 г. в Новой Зеландии, частота заболеваемости достигала 17,4 на 100 тыс. [60]. На клональный

комплекс ST-41/44 приходилось около 85% случаев [60]. Специальная вакцина, содержащая специфические штаммы серогруппы В с использованием OMV из ST-41/44 клонального комплекса и известных как MeNZB™ (Норвежский институт здравоохранения и Novartis Vaccines), введена в 2004 г. и, как сообщается, была на 80% эффективной у младенцев и детей старше 5 лет [61] в первый год после иммунизации. Однако на второй год после прививки эффективность значительно снизилась соответственно уменьшению доли детей, у которых сохранялись в сыворотке защитные титры бактерицидных антител [62, 63]. Дальнейший анализ показывает, что для достижения успеха важны не только высокие титры антител после первичного курса, но также необходимым условием для долгосрочной защиты является введение бустерной дозы [64]. Данная программа менингококковой иммунизации была завершена в 2006 г.

В Норвегии вспышка заболеваний менингококком серогруппы В, связанных с клональным комплексом ST-32, началась в 1974 г. [65]. Вакцины со специфическими штаммами явились важным инструментом для обеспечения контроля вспышек в Норвегии и Нормандии [66, 67]. Как уже упоминалось в разделе, посвященном Франции, в целевой группе населения Нормандии (все жители моложе 20 лет) было отмечено снижение числа заболеваний с 31,6 на 100 тыс. до 5,9 на 100 тыс. во время инвазивной менингококковой инфекции в период с 2006 по 2009 гг. [52].

Несмотря на то, что часто в борьбе с инфекцией используются антибиотики, но менингококковая сопротивляемость относительно невелика [68], использование вакцин во время вспышки имеет высокий потенциал для ограничения использования антибиотиков.

Экономические данные относительно стоимости мероприятий по борьбе со вспышкой инфекции скудны. В 1998 г. в США проведено исследование, предпринятое в связи с 7 случаями заболевания менингококком группы С во Флориде у детей в возрасте 2–18 лет. В течение 3 дней 13148 человек получили прививки менингококковой ACWY-полисахаридной вакциной (Menomune, Sanofi Pasteur Inc) для контроля над вспышкой. Охват вакцинацией определялся в 86–99% при стоимости 370 тыс. долларов США. В течение последующего года было выявлено пять случаев заболевания серогруппы С, четыре из них у пациентов, которые не получили вакцины [69].

Использование цифровых технологий имеет потенциал для улучшения связи во время вспышки менингококковой инфекции [70]. Например, это могут быть текстовые сообщения или электронные письма, информирующие учащихся школ или студентов университетов о том, что отмечена вспышка, и дается совет, куда и когда обращаться по поводу вакцинации. Существует риск, что институционализация и успех таких технологий будет стоять на пути альтернативного подхода, которым является опережающая иммунизация априори.

#### **Хадж и другие поездки, связанные с заболеванием**

После вспышки заболевания, вызванного серогруппой А во время паломничества в Мекку в 1987 г., Саудовская Аравия имеет мандат на получение двухвалентных полисахаридных и С-вакцин для паломников, желающих въехать в страну [71]. Вспышка инфекций, вызванных серогруппой W-135, произошла во время хаджа в 2000 и 2001 гг. [69]. В последующие годы вспышки произошли среди мусульманского населения в США, Великобритании, Израиле и Франции [72], а также

в Буркина-Фасо [110]. Ответственными за эти вспышки были серогруппы W-135, принадлежащие к комплексам ST-11/ET-37, наблюдавшимся ранее в Великобритании в серогруппе С. В этой связи ST относится к «чередованию типа», а ET-37 — к «клональному комплексу», как это определено мультилокусной последовательностью типирования, способу деления на подкатегории серогрупп. В Саудовской Аравии после иммунизации четырехвалентной менингококковой ACWY-полисахаридной вакциной вспышек больше не было. Начиная с 2002 г., вакцину стали требовать для всех путешественников, участвующих в хадже [74]. В 2010 г. Саудовская Аравия и Индонезия перешли от простой полисахаридной к четырехвалентной конъюгированной вакцине для паломников хаджа и умры.

Менингококковая вакцинация, в том числе четырехвалентная конъюгированная менингококковая, рекомендуется во многих странах для индивидуальных путешественников в такие регионы мира, как южная Африка (страны Африканского «Пояса менингита») и другие, где имеется риск заразных заболеваний [21]. Универсальные программы менингококковой иммунизации в странах со вспышками инфекции в то же время снижают риск заражения для туристов.

### Обзор по странам/регионам

Эпидемиология менингококковой инфекции характеризуется динамичной и непредсказуемой природой, большой региональной вариабельностью заболеваемости, частотой и распределением серогрупп. Кроме того, заболевание может возникнуть в виде вспышки или эпидемии, тем самым подчеркнув необходимость выбора стратегии вакцинопрофилактики менингококковой инфекции в конкретных странах.

Конъюгированная менингококковая С-вакцина имеет универсальные рекомендации и финансово компенсируется в немногих странах: Великобритании, Нидерландах, Бельгии, Испании, Исландии, Ирландии, Франции, Германии, Люксембурге, Португалии, Швейцарии, Бразилии, Австралии и Канаде. В Италии и на Кипре имеются рекомендации на случаи высокого риска. Только две страны (США и Канада) имеют общенациональные рекомендации, а также компенсируют четырехвалентную менингококковую конъюгированную вакцину против серогрупп А, С, W-135 и Y; и Греция в настоящее время стала третьей. Преимущество для политиков состоит в рекомендации использования четырехвалентной менингококковой конъюгированной вакцины в странах, где не все четыре серогруппы широко распространены из-за возможных временных изменений серогрупп, и для защиты туристов как въезжающих, так и выезжающих из страны. Массовые кампании по вакцинации с использованием конъюгированных вакцин (MenAfriVac) были введены в африканских странах в 2010 г. Таким образом, Азия, часть Африки, часть Европы, Россия, Ближний Восток и большинство стран Латинской Америки полагаются на контролирование вспышек при помощи химиофилактики, вакцин или их сочетания. В отличие от данного подхода к профилактике менингококковых инфекций пневмококковые конъюгированные вакцины в настоящее время рекомендуются к применению во многих странах, и расходы возмещаются [75, 76].

В контексте обзора имеющихся стратегий в различных странах и регионах не исключено, что чрезвычайные и универсальные рекомендации по конъюгированным менингококковым вакцинам для серогруппы С были вызваны низкой осведомленностью, гиподиагностикой и,

соответственно, заниженным уровнем заболеваемости менингококковой инфекцией в целом, и частоты случаев серогруппы С в частности.

Во-первых, возможно, это связано с мнением, что некоторые страны являются странами «серогруппы С», тогда как другие — «странами серогруппы В». Во-вторых, возможна неправильная диагностика при применении теста «неблещущей сыпи» со стеклянным стаканом, так как менингококковая инфекция может протекать без характерной сыпи. В-третьих, уверенность, что основные антибиотики действуют на все менингококковые серогруппы, тогда как менингококковая С-вакцина направлена только на одну серогруппу. Наконец, использование «модели» пневмококковой конъюгированной вакцины, которая охватывает несколько серологических типов, возможно, привело к отсрочке реализации менингококковой конъюгированной вакцины в ожидании универсальной вакцины, охватывающей множество серогрупп. Адаптируя рекомендации по таким менингококковым конъюгированным вакцинам к национальным стратегиям, будем отстаивать гипотезу «чем больше — тем лучше».

### Обсуждение

Вне зависимости от национальной или международной политики менингококковой иммунизации маловероятно, что будет достигнута глобальная ликвидация менингококковой инфекции. В этом плане она схожа со стрептококковой пневмонией, где достигнут значительный успех не только в снижении носоглоточного носительства вакцинных серотипов, но и в снижении числа заболеваний в результате использования пневмококковых конъюгированных вакцин [77]. Открытые менингококковые и пневмококковые инфекции могут быть сокращены до очень низкого уровня, но с носоглоточным носительством этих микроорганизмов борьба до полного их уничтожения значительно более трудная [78]. Хотя после использования 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины отмечаются смены серотипов, нет никаких доказательств того, что это происходит в клинически значимой степени с менингококковой вакциной. Возможно, что в некоторых странах на политику использования менингококковых вакцин влияет опасение, что замена может произойти с серогруппой В.

При сравнении стран, имеющих и не имеющих программу иммунизации с использованием конъюгированной менингококковой С-вакцины, пример Франции является самым показательным. Во Франции, несмотря на пик заболеваемости, вызванной серогруппой С в первом десятилетии этого века, универсальные рекомендации отсутствовали до 2009 г. Похоже, что экономика здравоохранения явилась важным механизмом в задержке реализации универсальной иммунизации против менингококка серогруппы С во Франции [29]. Другим фактором было осознание того, что к 2007 г. уровень инвазивных менингококковых заболеваний во Франции был выше, чем в странах, которые уже ввели универсальную менингококковую серогруппы С иммунизацию [79].

Что касается иммунизации подростков [23], то в одном исследовании выделены существующие барьеры, такие как общественное мнение (например, безопасность), отношение практикующих специалистов (например, двойственное отношение к рекомендациям), проблема доставки (например, доступность), поставка и финансирование, согласование вопросов «стоимость/вопросы финансирования» и отсутствие координации по срокам, касающимся рекомендаций [24]. Это говорит о том, что необходимо просвещение общественности о профиле

безопасности менингококковой конъюгированной вакцины, необходимо расширение знаний практикующих специалистов в вопросах научного обоснования рекомендаций, улучшение доступа к вакцинам, более прагматичный подход к согласию подростков. Также необходимы дополнительные исследования в области менингококковой экономики здравоохранения и совершенствование координации, — все это могло бы привести к усовершенствованию менингококковой вакцинации подростков. Новые стратегии в целях совершенствования этого процесса могут включать «правильные визиты» в клиники для пропаганды здоровья и образования, как это происходило с вакцинами против вируса папилломы человека. Вполне вероятно, что подростки будут мотивированы к своей вакцинации с целью обеспечения общей защиты среди своих сверстников.

Содействие коллективной защите имело первостепенное значение для успеха программ применения конъюгированных менингококковых С-вакцин, предоставив таким образом возможность добиться значительного снижения заболеваемости. Эффект коллективной защиты наблюдается в снижении темпов переноса населением серогруппы С и сокращении заболеваемости менингококком серогруппы С среди непривитых лиц. Эти наблюдения имеют решающее значение при принятии решения о стратегии вакцинации, при реализации программ иммунизации. Последующая программа может быть выполнена в любой возрастной группе в сочетании или после текущей программы. Пока еще не известно, какая степень и продолжительность уменьшения носоглоточного носительства менингококковой инфекции должна привести к установлению коллективной защиты [6]. Тем не менее, последующая программа добавляется к стоимости реализации. В Бразилии с ежегодной рождаемостью 3 млн вакцинация конъюгированной менингококковой вакциной серогруппы С проводилась универсально среди младенцев и детей ясельного возраста, но она не была доступна для последующей иммунизации, несмотря на ожидание создания коллективного иммунитета по опыту других стран, где вакцина серогруппы С широко вводилась в последующие программы. Решение включать или не включать последующую программу важно для политиков — они могут иметь существенное влияние на заболеваемость менингококковой инфекцией [80].

При наличии только частного рынка конъюгированных менингококковых вакцин не может быть обеспечена коллективная защита. Иммунизация младенцев с целью обеспечения прямой защиты, вероятно, будет необходима в дополнение к вакцинации детей раннего возраста и подростков с учетом высокой заболеваемости менингококковой инфекцией детей первого года жизни. По данным из Великобритании, ранняя коллективная защита младенцев возникает в результате высокого уровня вакцинации конъюгированными вакцинами серогруппы С среди подростков, наиболее распространенной категории переносчиков менингококка [81]. Пока кампания национальной иммунизации касалась всех лиц в возрасте до 19 лет, подростки участвовали в ней с самого начала. Снижение заболеваемости среди младенцев совпадало с данной программой до тех пор, пока у детей не формировалась прямая защита. Имеется также доказательство из Испании относительно воздействия, которое оказывает простая полисахаридная менингококковая вакцина серогруппы С на носоглоточное носительство у подростков, хотя результаты противоречивые и неубедительные [82]. Также вероятно, что привитым в будущем потре-

буется бустерная доза вакцины, как и детям старшего возраста, подросткам и взрослым молодого возраста для поддержания защиты. Снижение защитного титра антител после вакцинации конъюгированной менингококковой серогруппы С вакциной в раннем возрасте, как это недавно наблюдалось в провинции Квебек (Канада), является главным обоснованием для проведения ревакцинации в подростковом возрасте [50].

OMV менингококковые вакцины серогруппы В были использованы на Кубе, где вакцинация проводилась в течение 20 лет, в Норвегии (в рамках рандомизированного контролируемого исследования) и Новой Зеландии, — везде отмечалось снижение менингококковой инфекции серогруппы В. Хотя OMV-вакцины доказали свою эффективность при контроле вспышек, вызванных штаммами гомологичными вакцинам, они не обеспечивают защиты против остальных подтипов менингококков серогруппы В в дополнение к только предлагаемой скромной иммуногенности у детей раннего возраста. Профиль реактогенности вакцин OMV также может влиять на их использование. В целях расширения защиты были разработаны рекомбинантные протеиновые вакцины, одна из которых содержит два рекомбинантных липидных белка из fHbp подсемейств А и В и другие, содержащие адгезин А (NadA), гепарин-связывающий антиген (NHBA) и fHbp (подсемейство В) в комбинации с вакциной OMV из группы В штамма NZ98/254. Многообещающие результаты клинических испытаний станут доступны в ближайшем будущем [83]. Новые некапсульные белковые антигены для рекомбинантных вакцин группы В являются общими для всех штаммов с другими капсульными группами, создают возможность продления защиты для других штаммов серогруппы. Тем не менее, влияние этих вакцин на перенос и защиту от штаммов не группы В пока не известно, что делает эту информацию решающей при определении будущей стратегии их дальнейшего внедрения. Если будет обнаружено, что менингококковые вакцины серогруппы В обеспечивают степень перекрестной защиты серогруппы/серотипа, это будет важным и полезным свойством [84,85]. Кроме того, пока еще не ясна потребность в бустерных дозах менингококковых вакцин серогруппы В для поддержания долгосрочной защиты. Анализ экономической эффективности программ вакцинации требует использования соответствующих моделей, которые включают косвенные последствия вакцинации. Фармакоэкономические наблюдения играют роль в процессе принятия решений по поводу менингококковой вакцинации, и эта тема была очень хорошо раскрыта Welte et al. [27]. Авторы описали фармакоэкономический анализ, который был проведен в шести странах, в четырех из которых — до введения менингококковой конъюгированной вакцины серогруппы С (Австралия, Канада, особенно Квебек, Нидерланды и Великобритания) и в двух (Португалия и Швейцария) — после ее введения. Авторы отметили важный принцип, а именно: с ростом заболеваемости менингококковой инфекцией внимание со стороны общественного здравоохранения преобладало над экономическими соображениями.

Таким образом, имеющиеся варианты стратегии борьбы с менингококковой инфекцией следующие:

- общепринятый порядок рекомендаций в соответствии с возрастом;
- плановая стратегия относительно младенцев плюс последующая (Великобритания, Испания, Исландия и Португалия). Такой подход нацелен на возрастную группу, где заболеваемость, как правило, самая высокая; использует преимущества высокого уровня охва-

- та прививками, присущий рутинным младенческим программам (страны, где отмечается высокая степень заболеваемости среди детей, приняли эту стратегию);
- рутинная стратегия вакцинации детей младшего возраста плюс последующая вакцинация (Австралия, Нидерланды, Бельгия, Франция и большая часть Канады). Эта схема была введена на основе анализа эпидемиологической и экономической эффективности с учетом относительно небольшого числа случаев менингококковой инфекции у детей в данных странах. Снижение заболеваемости среди детей грудного возраста и взрослых, чей возраст уже миновал порог вакцинации, — скорее всего, результат действия коллективной защиты, обеспечиваемой вакцинацией подростков, возрастной группы, в первую очередь отвечающей за носоглоточную передачу инфекции;
  - исключительно подростковая стратегия (например, в США и Манитоба). Она защищает подростков от «второго пика» и может обеспечить коллективный эффект/непрямую защиту;
  - противопоставление моновалентных рекомендаций поливалентным;
  - реагирование на сдвиги эпидемиологии по конкретным серогруппам во времени и по различным географическим регионам;
  - применение поливалентных вакцин (серогруппы А, В, С, W135, Y или другие комбинации серогрупп для клинических испытаний), даже если одна или несколько включенных серогрупп являются редкими/отсутствующими, чтобы обеспечить наиболее широкий охват.

#### Комментарий эксперта

Менингококковая инфекция продолжает оставаться серьезной угрозой общественному здоровью. Болезнь часто начинается внезапно, быстро прогрессирует и связана с высокой летальностью даже после лечения. Распределение серогрупп и частота заболеваемости колеблется на глобальном уровне, региональном и во времени. В связи с динамичностью характера эпидемиологии политика вакцинации должна иметь рекомендации по конкретным странам и регулярно пересматриваться, чтобы соответствовать эпидемиологии и изменениям структуры инфекции.

Менингококковые конъюгированные вакцины С доказали свою высокую эффективность резким снижением заболеваемости менингококковой инфекцией, вызванной серогруппой С, в странах, которые ввели эти вакцины в свои программы массовой иммунизации. Снижение заболеваемости, вызываемой серогруппой С, отмечалось не только у вакцинированных, но и у невакцинированных лиц, что свидетельствует о наличии коллективного иммунитета.

Долгосрочная эффективность конъюгированных менингококковых вакцин зависит от сочетания устойчивости антител, иммунологической памяти и популяционной защиты. Доказано, что после вакцинации детей антитела сохраняются слабо, а иммунологическая память недостаточно быстро реагирует, чтобы обеспечить защиту от внезапного заболевания. Все это подчеркивает важность коллективного иммунитета в обеспечении стойкой непрямой защиты [40]. Например, дети младше возраста при первой вакцинации являются восприимчивыми к инфекции, а также могут быть уязвимы младенцы в период между первой и второй вакцинациями. Однако коллективный иммунитет, как отмечается, снижается со временем, и эти когорты становятся потенциальными переносчиками инфекции в подростковом и взрослом

возрасте. Таким образом, введение ревакцинации подростков, которые были вакцинированы в дошкольном возрасте, скорее всего, необходимо и должно быть рассмотрено для обеспечения защиты населения от инфекции. Использование ревакцинации четырехвалентной А, С, W-135 и Y конъюгированной менингококковой вакциной может обеспечить более широкую защиту: в качестве бустера для серогруппы С и в качестве первичной дозы для серогрупп А, Y и W-135.

Лицензированные менингококковые конъюгированные вакцины и менингококковые В-вакцины могли бы уменьшить заболеваемость инвазивной менингококковой инфекцией до очень низкого уровня. Однако, необходимы дальнейшие наблюдения, оценка менингококковой вакцины В, либо постлицензионные исследования эффективности. Универсальные программы вакцинации предпочтительнее иммунизационных рекомендаций для лиц группы риска (в очаге, или в момент вспышки, или для путешественников), так как их трудно выявить и вакцинировать. Изучение возможного устойчивого сокращения заболеваемости в зависимости от коллективной защиты детей, которым были введены недостаточные дозы менингококковой вакцины, а также необходимость включения в программу бустерной дозы при достижении подросткового возраста, должно быть продолжено.

#### Пятилетний обзор

В странах Северной Европы недавно наблюдалось увеличение заболеваемости, связанной с серогруппой Y, вызванной клоном YI [86]. Сообщалось также о незначительном, но заметном росте числа заболеваний серогруппы Y в Великобритании [86]. Вполне возможно, что эта серогруппа будет приобретать все большее значение.

В дополнение к экологическим аспектам и лечению не исключено, что определенные местные факторы могут частично сыграть свою роль [87]. Подробная сероэпидемиология и генетические исследования могут в дальнейшем прояснить ситуацию.

В будущем мы скорее всего увидим более широкое использование конъюгированных менингококковых вакцин вместо полисахаридных везде, где это возможно. Более широкое использование как четырехвалентных конъюгированных менингококковых вакцин серогрупп А, С, W-135, Y (MenACWY-D и MenACWY-CRM<sub>197</sub>), так и других поливалентных конъюгированных вакцин, которые в настоящее время находятся на стадии исследования, например MenACWY-TT и комбинации конъюгированных вакцин *Haemophilus influenzae* тип b и *N. meningitidis* серогрупп С и Y, с целью получения необходимых данных для оценки воздействия вакцин на серогруппы W-135 и Y и коллективного иммунитета. Лицензирование и использование комбинантных протеиновых вакцин против инфекций менингококка серогруппы В в сочетании с более надежной оценкой их профиля реактогенности и иммуногенности, особенно у младенцев, будет определять их мощность и эффективность в защите от группы В и негрупповых штаммов, так как белковые антигены, используемые в этих вакцинах, действуют совместно с другими штаммами серогруппы. Эта информация будет иметь решающее значение для определения, среди каких возрастных контингентов проводить вакцинацию. Усовершенствование имеющейся программы иммунизации, особенно адресованной детям раннего возраста и подросткам, и общая координация календарей, по-видимому, вскоре будут осуществлены. Возможности материнской иммунизации, вероятнее всего, будут рассматриваться, как еще один вариант защиты младенцев.

# Превенар

Вакцина Пневмококковая Полисахаридная  
Конъюгированная Адсорбированная

**ПРОВЕРЕНО  
МНОГОЛЕТНИМ  
ОПЫТОМ**



**СТОП ПНЕВМОКОКК**



## **ПЕРВАЯ И ЕДИНСТВЕННАЯ ВАКЦИНА ОТ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ДЛЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

**обеспечивающая:**

- доказанную мировым опытом эффективность защиты от пневмоний, менингитов, сепсиса и отитов<sup>1</sup>
- подтвержденный профиль безопасности<sup>2</sup>
- экономические преимущества для семьи и общества<sup>3</sup>

Список литературы: 1. Инструкция по применению препарата Превенар, одобренная Роспотребнадзором 17 ноября 2008 года, приказ № 01-11/175-08. Регистрационное удостоверение № ЛСР-000556/09 от 29.01.2009 г. 2. Black S, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19:187-195. 3. Siber GR, et al. *Vaccine.* 2007; 25: 3816-3826

**Горячая линия 8 800 200 90 90**

[www.pneumococc.ru](http://www.pneumococc.ru) • [www.prevenar.ru](http://www.prevenar.ru)



Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)  
Россия 109147, Москва, Таганская ул., 17-23. Тел.: (495) 258-5535, факс: (495) 258-5543

Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева, Р.М. Торшхоева, З.Н. Дзагоева, А.А. Алексеева, Ю.Г. Левина, К.Е. Эфендиева, Н.И. Вознесенская, Л.К. Асламязян

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Нестероидные топические препараты в терапии атопического дерматита у детей

### Контактная информация:

Вишнева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела стационарозамещающих технологий, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2, тел.: (495) 967-14-12

Статья поступила: 15.09.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

Статья посвящена проблеме атопического дерматита (АтД) у детей. Высокая распространенность данной патологии, значительный социальный и экономический ущерб обуславливают актуальность поиска новых препаратов для комплексной терапии данной патологии, которые позволят ускорить достижение ремиссии патологического процесса и продлить безрецидивный период. Включение в базисную терапию средств ухода для пациентов с АтД любой степени тяжести, как в ремиссии, так и в обострении, — необходимое звено терапии, которое позволяет повысить эффективность лечения, сократить продолжительность терапии, удлинить период ремиссии, сократить число обострений, снизить потребность в топических стероидах.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, лечение, топический стероид, эмолиент, дети.

Атопический дерматит (АтД) — хроническое аллергическое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом, возрастной морфологией высыпаний и стадийностью. Его отличительными особенностями в детской популяции являются не только большая распространенность, но также значительный социальный и экономический ущерб, включающий низкое качество жизни больных и их родителей, дезадаптацию, существенные ограничения повседневной активности детей, пропуски работы и школы.

Клиническая картина, сезонность проявлений, возрастные особенности и типичное расположение морфологических элементов обычно не вызывают затруднений в постановке правильного диагноза и своевременного

назначения терапии у опытного клинициста. Ступенчатый подход к лечению, правила профилактики обострений — элиминационный режим и гипоаллергенная диета — известны теперь уже не только аллергологам, но и педиатрам.

Неотъемлемой частью комплекса кожных проявлений при АтД является сухость кожи. Кожа является физическим барьером, защищающим от проникновения факторов внешней среды и предотвращающим потерю влаги. АтД вызывает нарушения дифференцировки эпидермоцитов и состава липидов эпидермиса, что приводит к повышению проницаемости для аллергенов, иммунной реакции и запуску воспалительного каскада в дерме.

L.S. Namazova-Baranova, E.A. Vishneva, R.M. Torshkhoeva, Z.N. Dzagoeva, A.A. Alekseeva, J.G. Levina, K.E. Efendieva, N.I. Voznesenskaya, L.K. Aslamazyan

Scientific Center of Children's Health, RAMS, Moscow

## Nonsteroidal topical medication in the therapy of atopic dermatitis in children

Article is devoted to atopic dermatitis (AD) in children. The high prevalence of this pathology and significant social and economic burden are responsible for the relevance of search for new medications for the treatment of AD, which will accelerate the achievement of remission. Inclusion of emollient in basic therapy for patients with atopic dermatitis of any severity is necessary element of improvement treatment efficacy, shorten duration of steroid consumption, lengthen the period of remission and reduce the number of exacerbations.

**Key words:** atopic dermatitis, treatment, topical steroid, emollient, children.

Важнейшим компонентом кератинового цитоскелета, обеспечивающего структурную целостность кожи, является белок филаггрин; продукты его деградации связывают воду, предотвращая ее трансэпидермальную потерю. Проведенные исследования показали, что филаггриновые мутации являются фактором риска развития АТД, его более раннего и тяжелого течения и рецидивирования, высокого уровня системной атопической сенсibilизации. Мутации гена филаггрина затрагивают различные его участки, а их частота и распространенность различаются в различных регионах земного шара. Необходимо отметить, что данные мутации обуславливают до 42% атопических дерматитов [1, 2]. Возможно, что ключевую роль в обеспечении барьерной функции кожного покрова играет ингибитор сериновой протеиназы LEKTI (Lympho-Epithelial Kazal-tipe inhibitor) за счет ингибирования активности калликреина (KLK) и регуляции, таким образом, процесса десквамации. Несомненно, что особенности иммунного ответа — низкая экспрессия интерлейкина (IL) 23, снижение экспрессии филаггрина за счет опосредованного действия IL 4 и IL 13 и 25 — потенцируют имеющиеся нарушения барьерной функции, усиливают трансэпидермальную потерю влаги и повышают проницаемость для агрессивного влияния факторов внешней среды [3, 4].

В норме липидный состав здоровой кожи имеет следующее соотношение: керамиды — 37%, холестерол — 32%, свободные жирные кислоты — 16% и эфиры холестерина — 15%. При АТД липидный состав рогового слоя меняется: уменьшается количество и нарушается соотношение различных фракций керамидов, увеличивается содержание свободного холестерина, снижается количество длинноцепочечных свободных жирных кислот. Все это ведет к нарушению формирования ламеллярных телец и гранул, повышению активности протеаз и снижению продукции керамидов.

Таким образом, многогранный патогенез АТД обуславливает включение в базисную терапию болезни базисных средств ухода, которые могут снизить трансэпидермальные потери воды благодаря окклюзионным свойствам, а проникнув в роговой слой — восполнить дефицит липидов.

Использование эмолентов (в качестве увлажняющих средств) для пациентов с АТД любой степени тяжести (как в ремиссии, так и в обострении) должно стать необходимым звеном терапии, которое позволит повысить эффективность терапии, сократить продолжительность лечения, удлинить период ремиссии, сократить число обострений, снизить потребность в средствах активной терапии, в том числе топических стероидов; улучшить состояние кожи и прогноз.

Восстановление эпидермального барьера кожи наиболее оптимально проходит при физиологическом сочетании керамидов, холестерина и свободных жирных кислот (СЖК) — 3:1:1 или 1:1:1. Средство для базовой терапии АТД Локобейз Рипеа содержит керамид III, холестерин и свободные жирные кислоты (олеиновую и пальмитиновую) в соотношении 1:1:1, что обеспечивает быстрое восстановление эпидермального липидного барьера.

Целью исследования стала оценка эффективности и безопасности местного использования Локобейз Рипеа 1–2 раза в сутки в сравнении с препаратом Атодерм 2 раза в сутки в течение 1 года у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет с атопическим дерматитом средней степени тяжести.

**Описание исследуемых препаратов.** Состав крема Локобейз Рипеа: вазелин, вода, парафин, вазелиновое масло, глицерин, сорбитан олеат, воск карнауба, холестерин, керамиды 3, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, карбомер, триметамин. Форма выпуска: тубы по 30 г.

Состав крема Атодерм: вазелиново-глицериновый комплекс в дисперсном состоянии, натриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, витамин Е, феноксиэтанол, парабены. Форма выпуска: флаконы по 200 мл.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было проведено открытое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах. В НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН на протяжении 1 года находились под наблюдением 44 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 12 лет с атопическим дерматитом средней степени тяжести (степень тяжести по шкале SCORAD  $\geq 20$  и  $\leq 60$  баллов). В качестве базисной терапии пациенты получали по показаниям курсами 0,1% мазь гидрокортизона 17-бутирата (Локоид) 1–3 раза в сутки. Все дети были случайным образом распределены на 2 группы по 22 человека в каждой. Пациенты I группы, кроме топического стероида, получали препарат Локобейз Рипеа 1 раз в сутки, а дети II группы в качестве средства ухода использовали Атодерм 2 раза в сутки. В исследование не включались дети с первичным эпизодом атопического дерматита, с выраженной экссудацией в очагах воспаления, не допускающей использования мазевых лекарственных форм, с гиперчувствительностью к любым компонентам исследуемых препаратов, при наличии вторичной инфекции кожи. Также под наблюдение не брали детей, получавших фототерапию, иммуносупрессоры, цитостатики, системные кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, эмоленты с керамидами в течение предшествующего месяца. По протоколу исследования запрещалась терапия топическими кортикостероидами на протяжении предшествующих 7 дней; не включались в исследование дети с тяжелой соматической патологией, инфекционными и онкологическими болезнями.

Пациент исключался из исследования при отсутствии положительной динамики после терапии в течение 14 дней препаратом Локоид 1–3 раза в сутки (клиническая неэффективность) или при развитии вторичной инфекции кожи, требующей назначения местной или системной антибактериальной терапии. В случае возобновления нежелательного явления, или состояния, требовавшего отмены любого из исследуемых препаратов, и/или назначения терапии, противоречащей протоколу, участие пациента в исследовании также прекращалось.

После включения пациента в исследование проводилось определение степени тяжести АТД по шкале

SCORAD, оценка качества жизни (Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)), исследование кожных покровов объективными методами (ультразвуковое исследование). Родители пациента обучались ведению дневника наблюдения за симптомами. Последующие визиты осуществлялись (на фоне обострения — первая неделя — 2 раза в неделю, далее 1 раз в неделю, в период ремиссии — 1 раз в месяц) на протяжении 1 года. В дальнейшем оценка качества жизни и исследование барьерной функции кожи объективными методами проводились 1 раз в 3 месяца.

Оценка эффективности препаратов проводилась по следующим параметрам:

- различия между значениями SCORAD на момент включения пациента в исследование и на момент окончания его участия;
- суммарная длительность периодов ремиссии и периодов обострения;
- различия между показателями качества жизни (по шкале CDLQI) на момент включения пациента в исследование и на момент окончания его участия;
- потребность в использовании топических стероидов на момент включения пациента в исследование и на момент окончания его участия;
- безопасность терапии препаратами сравнения.

Критерием эффективности лечения служило достижение положительных клинических результатов в виде уменьшения или полного разрешения зуда, признаков воспаления на коже и положительной динамики показателей инструментальных методов обследования кожи. Для объективной оценки степени тяжести течения атопического дерматита и эффективности проводимой терапии у всех наблюдаемых больных был использован индекс SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis).

- Клиническое выздоровление — полное разрешение кожного процесса.
- Значительное улучшение — снижение величины индекса SCORAD не менее чем на 75% по сравнению с исходными данными.
- Улучшение — снижение величины индекса SCORAD менее чем на 75%, но более 25% по сравнению с исходными данными.
- Без изменений — снижение величины индекса SCORAD менее чем на 25% или отсутствие изменений по сравнению с исходными данными.
- Ухудшение — усиление вовлечения кожных покровов в патологический процесс по сравнению с исходными данными.

Оценку качества жизни проводили с помощью опросника качества жизни CDLQI. Оценивались следующие параметры — симптомы и ощущения, досуг, межличностные взаимоотношения, лечение, занятия в школе (у детей старше 7 лет) и отдых, сон. Степень снижения качества жизни оценивали в процентах.

В исследовании использовали систему статистического анализа SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows XP). Проверка количественных признаков на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка.

Проверка гипотезы о равенстве дисперсий проводилась с помощью критерия Левена. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего значения  $\pm$  стандартное квадратическое отклонение; признаки, отличающиеся от нормального распределения, — в виде медианы, 25–75% квартилей.

Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий, проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента. Для сравнения количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения или равенству дисперсий, использовался критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Для сравнения парных количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий, использовался парный *t*-критерий Стьюдента, для не удовлетворяющих условиям нормального распределения или равенству дисперсий использовался критерий Вилкоксона для парных сравнений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 44 ребенка в возрасте от 6 мес до 12 лет с атопическим дерматитом средней степени тяжести ( $20 \leq \text{SCORAD} \leq 60$  баллов). Гендерное распределение: 20 мальчиков и 24 девочки (45,5 и 54,5%, соответственно). По форме проявлений кожного процесса преимущественно отмечались эритематозно-сквамозная и лихеноидная.

Первую группу составили 22 ребенка, однако, в дальнейшем 1 ребенок был исключен из исследования в связи с присоединением респираторной инфекции на фоне резкого обострения заболевания. В качестве наружной терапии в группе применяли крем Локобейз Рипеа и мазь Локоид. В период обострения мазь использовали 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 2 раза в неделю в течение 14 дней; крем — 1 раз в сутки. Средний показатель индекса SCORAD на момент включения пациентов в исследование составил  $38,3 \pm 1,9$  баллов (95% ДИ 34,39–42,2).

Во вторую группу было рандомизировано 22 ребенка, однако, 1 пациент был исключен из исследования в связи с нарушением протокола, а 2 детей выбыли из программы наблюдения в связи с обострением кожного процесса, потребовавшего назначения комбинированной местной терапии.

Таким образом, II группу составили 19 пациентов с атопическим дерматитом средней степени тяжести с эритематозно-сквамозной или лихеноидной формой, получавших в качестве увлажняющего средства крем Атодерм 2 раза в сутки на протяжении всего периода исследования. Мазь Локоид использовалась в период обострения 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 2 раза в неделю на протяжении 14 дней. Средний показатель индекса SCORAD составил  $36,6 \pm 2,05$  баллов (95% ДИ 32,5–40,8).

Системная терапия в обеих группах включала в себя антигистаминные препараты (цетиризин, левоцетиризин) в возрастных дозировках.

На каждом визите проводилось определение расхода стероидов и увлажняющих средств.

Уже через 7 дней использования назначенной терапии у детей обеих групп наблюдалось выраженное улучшение. К концу 1-го месяца наблюдения за больными в обеих группах отмечалось значительное снижение индекса SCORAD, улучшение показателей качества жизни по результатам опросника, уменьшение потребления топических стероидов.

Через 6 месяцев терапии среднее значение индекса SCORAD в группе I составило  $14,8 \pm 1,6$  баллов (95% ДИ 11,1–18,4), а через 1 год наблюдения этот показатель снизился до  $8,4 \pm 0,9$  (95% ДИ 6,3–10,4). В группе II среднее значение индекса SCORAD составило  $17,7 \pm 1,9$  (95% ДИ 14,0–21,0) и  $9,5 \pm 1,0$  (95% ДИ 6,7–12) через 6 месяцев и 1 год, соответственно (рис. 1). Таким образом, в обеих группах было отмечено достоверное снижение индекса SCORAD ( $p < 0,0001$ ).

В группе I общее снижение показателя SCORAD по сравнению со средним показателем при включении в исследование составило 78%, что соответствует значительному улучшению. Во второй группе по критерию эффективности улучшение по индексу SCORAD было зафиксировано на уровне 74%, что соответствует клиническому улучшению. Кроме того, суммарная длительность периодов ремиссии для I группы была на 11,5% больше, чем в группе II (по количеству дней, когда состояние пациента не требовало назначения мази Локоид).

Клинически отмечалось снижение количества рецидивов болезни и выраженность их течения на протяжении 1 года наблюдения. Ухудшения кожного процесса провоцировались погрешностями в питании, приемом лекарственных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний, стрессовыми ситуациями.

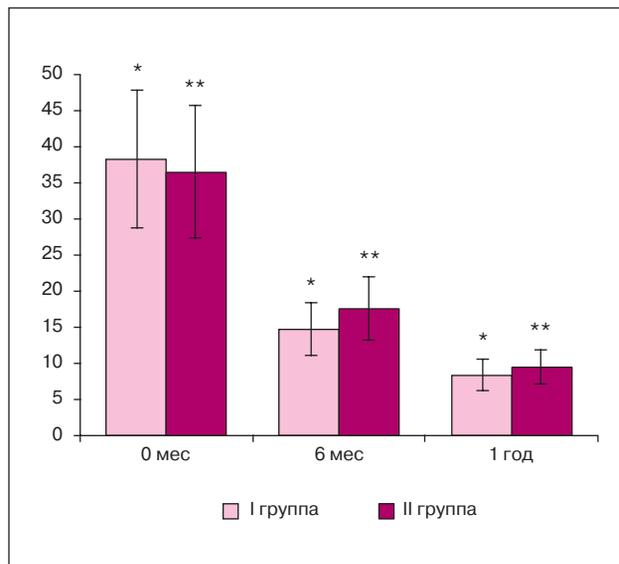
В ходе исследования анализировался расход использования топических стероидов пациентами. Расчет суточного потребления мази Локоид проводился по нижеприведенной формуле с округлением в большую сторону до кратного:

$$\text{количество препарата (г)} = \text{площадь поражения (см}^2\text{)} \times 0,00154 \times \text{частота нанесения (раз в день)}.$$

В I группе была выявлена следующая динамика среднего суточного потребления топического стероида:  $2,8 \pm 0,3$  г (95% ДИ 2,2–3,4) на первом визите,  $1,5 \pm 0,12$  г (95% ДИ 1,1–1,9) через 6 месяцев и  $1,2 \pm 0,13$  г (95% ДИ 0,9–1,6) через 1 год наблюдения ( $p < 0,05$ ). Во II группе пациентов также была выявлена тенденция уменьшения расхода: на первом визите суточное потребление составило  $3,0 \pm 0,33$  г (95% ДИ 2,25–3,75), через 6 месяцев наблюдения  $2,1 \pm 0,2$  г (95% ДИ 1,6–2,6), а через 1 год от начала исследования —  $1,3 \pm 0,19$  г (95% ДИ 0,98–1,6). Выявленное снижение использования топических стероидов при регулярном применении увлажняющего средства было достоверным:  $p < 0,05$  (рис. 2).

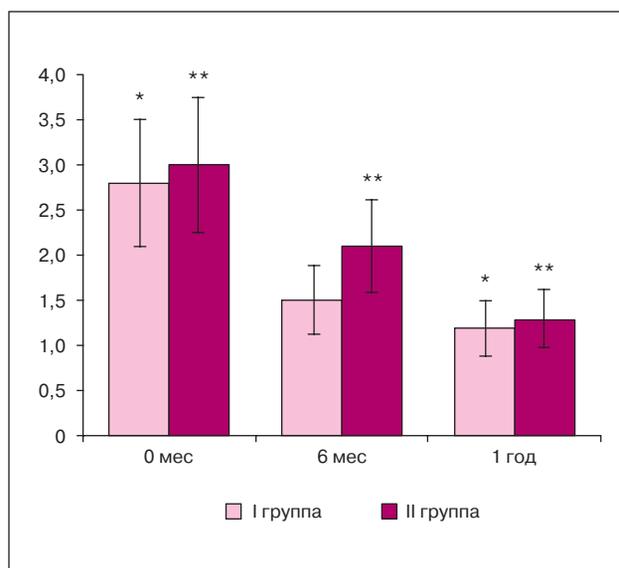
В ходе всего наблюдения родители пациентов и сами дети отмечали улучшение качества жизни: умень-

Рис. 1. Динамика индекса SCORAD в исследовании по группам



Примечание. \*, \*\* —  $p < 0,0001$ ; \* — сравнение показателя индекса SCORAD в динамике через 6 мес и 1 год в I группе, \*\* — во II группе.

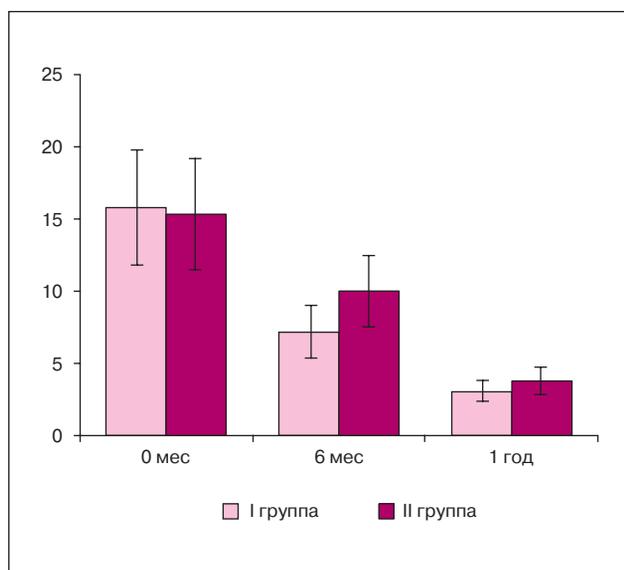
Рис. 2. Динамика суточного потребления топического стероида в исследовании



Примечание. \*, \*\* —  $p < 0,0001$ ; \* — сравнение показателя в динамике через 6 мес и 1 год в I группе, \*\* — во II группе.

шение субъективных симптомов зуда и жжения, снижение беспокойства и дискомфорта, социальной дезадаптации. Степень снижения качества жизни по опроснику CDLQI на момент включения в исследование у пациентов I группы составила  $15,83 \pm 1,87\%$  (95% ДИ 12,0–19,7), у пациентов II группы —  $15,35 \pm 1,69\%$  (95% ДИ 11,9–18,8). Через 6 месяцев от начала лечения у пациентов I группы показатель снижения качества жизни составил  $7,2 \pm 1,7\%$  (95% ДИ 3,8–10,6), у пациентов II группы —  $10,0 \pm 1,6$  (95% ДИ 6,7–13,3).

**Рис. 3.** Динамика показателя качества жизни (CDLQI) пациентов с АТД в исследовании



К окончанию исследования все пациенты отмечали улучшение качества жизни; степень снижения качества жизни составила  $3,1 \pm 0,4\%$  (95% ДИ 2,3–3,9) у пациентов I группы и  $3,8 \pm 0,8\%$  (95% ДИ 2,1–5,5) — у пациентов II группы (рис. 3).

При ультразвуковом исследовании и доплерографии кожных покровов у пациентов обеих групп, проведенных по отработанному ранее алгоритму [5, 6], на первом визите выявлялось усиление внутрикожного артериального кровотока и наличие гипозоженной полоски в верхней части дермы. Уже через 1 месяц от начала терапии в обеих группах отмечалось усиление венозного кровотока, постепенное уменьшение толщины кожи, нормализация ее экоструктуры и экзогенности.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bennett K., Callard R., Heywood W. et al. New role for LEKTI in skin barrier formation: label-free quantitative proteomic identification of caspase 14 as a novel target for the protease inhibitor LEKTI. *J Proteome Res.* 2010; 9 (8): 4289, 4294.
- Irvine A.D., Leung N. et al. Filaggrin Mutations Associated with Skin and Allergic Diseases. *Engl J Med.* 2011; 365 (14): 1315–1327. DOI: 10.1056 / NEJMra1011040.
- Guttman-Yassky E., Nogales K.E., Krueger J.G. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis-Part I: Clinical and pathologic concepts. PMID 21419481. *J Allerg Clin Immunol.* 2011; 127 (5): 1110–1118.
- Guttman-Yassky E., Nogales K.E., Krueger J.G. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis-Part II: Immune cell subsets and therapeutic concepts. *J Allerg Clin Immunol.* 2011; 127 (6): 1420–1432.
- Ларина К.А. Динамика структурных изменений кожи и ее кровотока у детей при atopическом дерматите (по данным УЗИ): Автореф. на соиск. ... уч. ст. канд. мед. наук. — Москва, 2007. — 25 с.
- Аллергия у детей: от теории — к практике / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России, 2010–2011. — 668 с.

Внутрикожный артериальный кровоток достоверно снижался, а затем не регистрировался, исчезала гипозоженная полоска в поверхностном слое дермы (при отсутствии возобновления у пациента кожных высыпаний), уменьшался отек и инфильтрация, что свидетельствовало о переходе процесса в подострую стадию.

Результаты проведенного исследования использования исследуемых препаратов у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет с atopическим дерматитом средней степени тяжести свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности этих средств. Нежелательных явлений, связанных с использованием исследуемых средств, зарегистрировано не было.

Выявлены следующие положительные результаты (по данным индекса SCORAD): уменьшение сухости и десквамации, полное или частичное купирование воспалительного процесса, отсутствие зуда; значительное улучшение качества жизни у пациентов обеих групп (по результатам опросника CDLQI); снижение потребления топических стероидов, а также улучшение состояния кожи на основании данных ультразвукового метода обследования.

Анализ полученных данных свидетельствует о более быстром снижении индекса SCORAD в группе детей, получавших кроме топического стероида препарат Локобейз Рипеа. Тенденция к наиболее выраженному стероидсберегающему действию, улучшению показателей качества жизни, по данным дерматологического опросника для детей CDLQI в ходе наблюдения, было также характерно для I группы пациентов.

Несомненно, что использование специализированных эмолентов в терапии пациентов с atopическим дерматитом не только восстанавливает барьерные функции кожи, но и позволяет быстрее достигнуть ремиссии болезни, дольше контролировать патологический процесс и снизить потребность в применении топических стероидных препаратов.

# Локобейз® РИПЕА



**Разработанное дерматологами увлажняющее косметическое средство с клинически доказанной способностью восстанавливать функцию кожного барьера**

- характеризуется высоким содержанием липидов, идентичных липидам здоровой кожи, в соотношении, оптимальном для быстрого восстановления барьерной функции кожи
- создан с использованием современной технологии наночастиц
- быстро и эффективно восстанавливает функцию кожного барьера при атопическом и контактном дерматите, а также при других состояниях, сопровождающихся сухостью кожи, обусловленной дефицитом эссенциальных липидов



Локобейз® РИПЕА

В.Г. Багаев<sup>1</sup>, Е.В. Девайкин<sup>2</sup>, В.Г. Амчславский<sup>1</sup>, В.Н. Потапов<sup>3</sup>, С.Н. Боярский<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, Москва

<sup>2</sup> Областная детская клиническая больница № 1, Екатеринбург

<sup>3</sup> ООО «Акела-Н», Сходня

## Различные виды анестезий с использованием ксенона у детей

### Контактная информация:

Багаев Владимир Геннадьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации, ГУ ДЗ НИИ неотложной детской хирургии и травматологии

Адрес: 119180, Москва, ул. Большая Полянка, д. 22, тел.: (495) 633-58-27, e-mail: багаев61@mail.ru

Статья поступила: 07.11.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

С 2010 по 2011 г. с разрешения Минздравсоцразвития РФ было проведено клиническое исследование IIIA фазы по оценке эффективности и безопасности лекарственного препарата ксенона при общей анестезии у детей (ASA I–III) с различной хирургической патологией. Проведено 60 анестезий с использованием ксенона у детей в возрасте от 1 года до 18 лет: масочная — 3 (5%), ларингомасочная — 9 (15%), эндотрахеальная — 48 (80%). Масочная моноанестезия ксеноном длительна по индукции, сложна по поддержанию герметичности контура, дорогая по расходу газа, в связи с чем была определена как неперспективная. Оптимальной анестезией с использованием ксенона является ларингомасочная или эндотрахеальная. При всех видах анестезии в премедикацию необходимо включать атропина сульфат 0,1%. Индукцию и вводную анестезию у детей младше 5 лет следует проводить севофлураном через лицевую маску, а у детей старше 5 лет — пропофолом. Аналгезия при концентрации ксенона в наркозно-дыхательной смеси 65–55% недостаточна и требует усиления путем использованием фентанила внутривенно.

**Ключевые слова:** ксенон, низкотоочная анестезия, анестезия у детей.

Прошло более века с момента открытия ксенона (Xe). Методом спектрального анализа с 1894 по 1898 гг. нобелевским лауреатом Уильямом Рамсеем (совместно с Дж. Рэлеем и М. Траверсом) было выделено четыре инертных газа: аргон, неон, криптон и ксенон. В 1951 г. американцы С. Куллен и Э. Гросс (S. Cullen, E. Gross) провели первый в мире наркоз ксеноном: так, 1951 г. стал годом рождения ксеноновой анестезии. Однако, в то время бурного развития такая анестезия не получила из-за сложности и дороговизны получения газа и его большого расхода при проведении наркоза. В конце 80-х — начале 90-х гг. в связи с совершенствованием наркозно-дыхательной аппаратуры, появлением качественных газоанализаторов и на волне возрождения

интереса к низкотоочной анестезии возобновился и интерес к ксенону [1, 2]. Являясь толерантным антагонистом NMDA-рецепторов, он оказывает влияние также на GABA-рецепторы или неNMDA-глутаматергические рецепторы, кайнат-рецепторы [3]. Исследования показали, что МАК Xe, в особенности у пожилых людей, зависит от пола, у женщин она меньше и составляет 51,1%, у мужчин — 69,3% [4]. В клинике и аутоэксперименте было показано, что анальгетический эффект наступает уже через несколько глубоких вдохов кислородно-ксеноновой смеси в концентрации Xe:O<sub>2</sub> = 70%:30% [5–7]. В многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов убедительно показан положительный гемодинамический эффект ксенона, он является ане-

V.G. Bagaev<sup>1</sup>, E.V. Devaykin<sup>2</sup>, V.G. Amtchslavskiy<sup>1</sup>, V.N. Potapov<sup>3</sup>, S.N. Boyarskiy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SI DH SRI of Emergency Children Surgery and Traumatology, Moscow

<sup>2</sup> SIH Regional Children Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg

<sup>3</sup> ООО «Akela-N», Moscow Region

## Various types of anaesthesia with xenon in children

Since 2010 till 2011 years by authority of Ministry of Health and social development of Russian Federation the clinical trial IIIA on evaluation of xenon efficacy and safety in anaesthesia in children (ASA I–III) with different surgical diseases has been performed. 60 anaesthesias with xenon in children at the age of 1–18 years were made: face mask — 3 (5%), laryngeal mask — 9 (15%), endotracheal — 48 (80%). Face mask monoanaesthesia with xenon has prolonged duration, difficulties in maintenance of outline airtightness and is expensive because of gas consumption, so this method was defined as unpromising. The optimal anaesthesia with xenon is laryngeal mask or endotracheal anaesthesia. Before all types of anaesthesia premedication with 0,1% atropine sulfate must be performed. Induction and initial anaesthesia in children younger than 5 years old should be performed with sevoflurane through face mask, in children older than 5 years — with propofol. The analgesia with xenon concentration in respiratory-anaesthesia mixture is insufficient and requires the intensification by intravenous pentanylum.

**Key words:** xenon, low-flow anaesthesia, anaesthesia in children.

стетиком выбора у больных с компрометированным миокардом [8, 9]. Восстановление когнитивных функций происходит раньше после анестезии ксеноном по сравнению с анестезией изофлураном и севофлураном [10, 11]. В России ведущая роль в изучении медицинского применения Кс принадлежит отечественным ученым во главе с профессором Н.Е. Буровым. С 1991 г. на кафедре анестезиологии и реаниматологии РМАПО был выполнен весь комплекс доклинических и клинических исследований ксенона в соответствии с требованиями Фармкомитета [7–10]. Приказом Министра здравоохранения РФ от 08.10.1999 г. № 363 ксенон разрешен к медицинскому применению в качестве средства для наркоза у взрослых в нашей стране. Получение ксенона высокой степени очистки (99,9999%) позволило зарегистрировать его под торговой маркой «КсеМед». В 2010 г. Минздравсоцразвития РФ выдало разрешение (приказ № 183 от 22 апреля 2010 г.) на проведение клинических исследований данного газа как средства для анестезии у детей на базе НИИ НДХИТ (Москва) и Областной детской клинической больницы № 1 (Екатеринбург). В июне 2011 г. было завершено исследование по оценке его эффективности и безопасности при общей анестезии у детей с различными хирургическими заболеваниями, результаты которого представлены в данной статье.

Цель исследования: провести сравнительный анализ различных видов анестезии ксеноном при проведении общей анестезии у детей (ASA I–III) при плановых хирургических вмешательствах с использованием различных наркозных аппаратов.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В клиническое исследование вошли 60 детей в возрасте от 1 года до 18 лет, из них 42 (70,0%) мальчика и 18 (30,0%) девочек, поступивших в стационар для хирургического лечения. Критериями включения в исследование стали возраст до 17 лет включительно и физикальный статус I–III ASA. Класс I составили 18 (30,0%), класс II — 26 (43,3%) и класс III — 16 (26,7%) пациентов. Критериями исключения из исследования являлись: врожденные и приобретенные пороки сердца и крупных сосудов; операции, требующие применения гипероксических ( $\text{FiO}_2 > 0,3$ ) дыхательных смесей; экстренные и амбулаторные вмешательства.

Виды оперативных вмешательств, при которых применялась ксеноновая анестезия, представлены в табл. 1.

Наибольшее количество операций было выполнено у больных с абдоминальной патологией — 17 (28,3%): операция Иванисевича, грыжесечение (открытое и лапароскопическое), холецистэктомия, гастропликация по Ниссену, формирование холедохоеюноанастомоза по Ру и др. Меньшую группу составили больные с урологической патологией — 13 (21,7%) детей: формирование пиело-

уретерального анастомоза, неимплантация мочеточника, нефрэктомия. У детей с нейрохирургической патологией выполнено 13 (21,7%) операций: вентрикулоперитонеальное шунтирование, краниопластика, удаление дермальной кисты позвоночника и др. Небольшое количество операций было выполнено по поводу мягкотканых дефектов (после травмы) — реконструктивно-пластических 7 (11,7%) случаев. На грудной клетке проведено 5 (8,3%) операций — коррекция воронкообразных и килевидных деформаций, удаление кисты средостения и т.д. В раздел прочих (у 5; 8,3%), вошли операции по поводу удаления лимфангиом различной локализации и гипоспадии.

Для выполнения анестезии использовали наркозно-дыхательные аппараты (НДА), предназначенные для работы с Кс: FELIX DUAL (ТАЕМА, Франция) и АХЕОМА (Финляндия). В исследовании также использовался НДА SIESTA I Whispa (DAMECA, Дания), который был совмещен с наркозной приставкой КНП-01 (ООО «Акела-Н», Россия). Мониторинг газового состава наркозно-дыхательной смеси проводили с помощью газоанализаторов: НДА, M1026B (Philips) и ГКМ-03-ИНСОВТ ( $\text{In/EtO}_2$ ,  $\text{EtCO}_2$ ,  $\text{In Kc}$  и  $\text{EtCO}_2$ ). Мониторинг жизненно важных функций осуществляли следящей системой MP 60 (Philips), контролируя АД, ЧД, ЧСС,  $\text{SatO}_2$ , BIS-индекс и индекс перфузии. Клинические анализы крови проводились гематологическим анализатором «Micros 60» (Франция), биохимические — «Stat Fax» (США), кислотно-основное состояние крови — «Radiometer Copenhagen ABL-500» (Дания). Для обработки полученных результатов использовали стандартно применяемые методы математического анализа и статистической обработки.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При освоении методик с использованием Кс у детей за основу были взяты методики проведения ксеноновых анестезий у взрослых пациентов. В исследовании применялись все известные виды анестезий, используемые в детской анестезиологии, классическая масочная анестезия (МА) с использованием лицевой маски, ларингомасочная (ЛМА) и эндотрахеальная (ЭТА) (табл. 2).

Наименьшее количество анестезий выполнено с применением лицевой маски — 3 (5%) случая, средняя продолжительность МА составила  $44 \pm 18$  мин. В то же время по расходу ксенона ( $445 \pm 196$  мл/кг/час) масочные анестезии оказались наиболее затратными. Они применялись при непродолжительных операциях у детей с грыжами различной локализации. Большой расход ксенона при МА обусловлен невозможностью создать «идеальную» герметичность контура «аппарат-больной» в сравнении с ЛМА и ЭТА, а также необходимостью поддержания должного потока наркозно-дыхательной смеси ребенку, находящемуся на самостоятельном дыхании.

Таблица 1. Виды оперативных вмешательств

Виды операций	Число операций (%)
Абдоминальные	17 (28,3)
Урологические	13 (21,7)
Нейрохирургические	13 (21,7)
Реконструктивно-пластические	7 (11,7)
Торакальные	5 (8,3)
Прочие	5 (8,3)
Итого	60 (100)

**Таблица 2.** Длительность и средний расход ксенона при различных способах анестезии

Вид анестезии	Количество (%)	Средняя длительность анестезии (мин)	Расход ксенона (с насыщением) (мл/кг/час)
Масочная	3 (5)	44 ± 18	445 ± 196
Ларингомасочная	9 (15)	56 ± 20	340 ± 120
Эндотрахеальная	48 (80)	118 ± 54	240 ± 80

ЛМА провели у 9 (15%) детей, продолжительность анестезии составила в среднем  $56 \pm 20$  мин. Расход ксенона при ЛМА был на 24% меньше, чем при МА, и составил  $340 \pm 120$  мл/кг/час. В то же время расход ксенона при ЛМА был на 29% больше, чем при ЭТА, которые проводили при наиболее травматичных и продолжительных оперативных вмешательствах. Средняя длительность 48 (80%) ЭТА составила  $114 \pm 54$  мин, при их проведении расход ксенона был наименьшим и составил  $240 \pm 80$  мл/кг/час. Наименьший расход газа при ЭТА обусловлен наилучшей герметичностью контура по сравнению с МА и ЛМА, а также их длительностью. Чем длительнее анестезия, тем меньше расход ксенона в пересчете на 1 час.

Таким образом, результаты наших исследований по расходу ксенона при анестезии у детей совпадают с полученными ранее результатами исследований, проведенных у взрослых пациентов. Наименее затратным по расходу ксенона являются ЛМА и ЭТА. В общем ходе анестезии ксеноном были выделены 4 периода: 1 — период индукции/дениитрогенизации, 2 — насыщения ксеноном, 3 — поддержания анестезии, 4 — пробуждения больного.

#### Масочная моноанестезия ксеноном

МА проводили с использованием аппарата FELIX DUAL (ТАЕМА, Франция). Перед анестезией ребенку подбирали оптимальный размер лицевой маски для обеспечения хорошей герметичности контура.

1. Период индукции/дениитрогенизации при МА включал только дениитрогенизацию, которую проводили потоком чистого кислорода более 4 л/мин (в среднем 6–8 л/мин) по полуоткрытому контуру. Индукция ксеноном при МА в этот период не проводилась, поскольку без предварительной дениитрогенизации невозможно создать необходимую концентрацию. Средняя продолжительность периода дениитрогенизации составила  $6 \pm 1$  мин. Критерием ее завершения были показатели концентрации кислорода  $\text{InO}_2/\text{EtO}_2 = 98\%/94\%$ , определяемые по газовому анализатору.
2. Период насыщения проводили по полузакрытому контуру. Расчет потока газонаркотической смеси был в 2 раза выше минутной вентиляции и составлял не менее 3 л/мин. Установив поток на дозиметре аппарата и концентрацию газов в соотношении  $\text{Kc}:\text{O}_2 = 70\%:30\%$ , клапан разгерметизации аппарата подключали к адсорберу для сбора выдыхаемого ксенона с целью последующей его переработки. Среднее время насыщения ксеноном до требуемой концентрации в 60–67% (1,0–1,2 МАК) составляло  $10 \pm 3$  мин, после чего начиналась операция. Следует отметить обильную саливацию у 1 (33,3%) из 3 детей в данный период, что потребовало последовательности действий в виде разгерметизации дыхательного контура, санации полости ротоглотки, повторной гер-

метизации лицевой маской и возобновление насыщения ксеноном. При разгерметизации дыхательного контура быстро снижалась концентрация анестетика в дыхательной смеси, что требовало дополнительного времени и количества ксенона для достижения необходимой концентрации (60–67%).

3. Период поддержания анестезии обеспечивали соотношением газов в наркозно-дыхательной смеси, соответствующим  $\text{Kc}:\text{O}_2 = 67\text{--}60\%: 30\%$  при газотоке не менее 3 л/мин. В этом периоде анестезии также эпизодически приходилось прибегать к увеличению потока наркозно-дыхательной смеси из-за неплотного прилегания маски к лицу пациента, что вело к разгерметизации контура и спаданию дыхательного мешка. У всех 3 (100%) детей при масочной моноанестезии ксеноном в концентрации 67–60% была отмечена недостаточность аналгезии, что проявлялось учащением дыхания, артериальной гипертензией, тахикардией и снижением перфузионного индекса. Усиление аналгезии, обеспеченное введением фентанила в дозе 3 мкг/кг, приводило к нивелированию отрицательных проявлений и успешному окончанию операции и анестезии.
  4. Период пробуждения больного обеспечивали тем, что за 5 мин до окончания операции, как правило на этапе ушивания кожи, подачу ксенона прекращали, одновременно увеличив поток  $\text{O}_2$  до 3,0 л/мин. При достижении концентрации ксенона в контуре менее 15% ребенок открывал глаза и начинал двигаться конечностями. Этим проявлениям соответствовала величина BIS-индекса более 75 Ед. Несмотря на маленький возраст пациентов, период пробуждения был «спокойным» и не требовал дополнительных действий в виде обезболивания или седации.
- Таким образом, при проведении масочной моноанестезии ксеноном у детей до индукции анестетика целесообразно в премедикацию включать атропина сульфат. В период дениитрогенизации дети негативно реагируют на плотное прилегание лицевой маски. Разгерметизация дыхательного контура на любом из этапов анестезии приводит к быстрому пробуждению ребенка из-за стремительной элиминации ксенона в силу его физических характеристик (инертный, быстро выводимый из организма газ). Моноанестезия ксеноном в концентрации анестетика 67–60% (на уровне хирургической стадии анестезии) при плановых операциях не обеспечивает у детей адекватную аналгезию, что требует использования фентанила. Недостатком масочной моноанестезии ксеноном является длительность периода индукции и насыщения ксеноном (до 20 мин) и большой расход газа, что необоснованно ее удорожает. Учитывая все вышеперечисленное, масочный метод моноанестезии ксеноном у детей в дальнейшем не применялся, а все последующие анестезии в исследовании проводили по закрытому контуру с использованием ларингомасочной или эндотрахеальной интубации.

### Ларингомасочная и эндотрахеальная анестезии ксеноном

Методики проведения ЛМА и ЭТА при выполнении плановых оперативных вмешательств были аналогичны друг другу за исключением протекции дыхательных путей. В первом случае это была ларингеальная маска, а во втором — эндотрахеальная интубационная трубка. У взрослых пациентов и у детей в младшей возрастной группе (младше 5 лет) для индукции использовался ингаляционный анестетик севофлуран, а более старшим детям (> 5 лет) внутривенно вводили диприван.

1. Период индукции/денитрогенизации. У детей до 5 лет как при ЭТА, так и ЛМА проводили индукцию и вводную анестезию ингаляционно севофлураном «болюсным» способом, через лицевую маску по полуоткрытому контуру, газотоком 4–6–8 л/мин (в зависимости от возраста ребенка) 100% O<sub>2</sub>. Данный метод индукции зарекомендовал себя как «золотой стандарт» при анестезии у младенцев. Достижение и поддержание стадии наркоза III 1–2 при индукции севофлураном на уровне 2 об% (1МАК), позволяет безболезненно осуществить венозный доступ ребенку. BIS-индекс при этом составлял в среднем 55 ± 5 Ед, соответствуя достигаемой стадии наркоза. После осуществления венозного доступа подача севофлурана прекращалась, с целью премедикации внутривенно вводился атропин в дозе 0,01 мг/кг, а затем фентанил в дозе 2,9 ± 1,1 мкг/кг. Вслед за этим, в случае проведения анестезии на самостоятельном дыхании, производилась установка ларингеальной маски. При необходимости осуществления анестезии на управляемом дыхании ребенку вводили миорелаксант (Эсмерон в дозе 0,6 мг/кг), устанавливалась ларингеальная маска или проводилась интубация трахеи эндотрахеальной трубкой с последующим переводом на ИВЛ. У детей старше 5 лет для индукции и вводной анестезии использовали гипнотик ультракороткого действия (пропофол). Его вводили медленно в течение 1,5–2,0 мин в дозе 2,9 ± 0,7 мг/кг после премедикации атропином. При соответствии BIS-индекса в среднем 44,7 ± 11 Ед проводили преоксигенацию 100% O<sub>2</sub>, вводили фентанил в дозировке 2,9 ± 1,1 мкг/кг, обеспечивали миоплегию Эсмероном 0,6 мг/кг и выполняли установку ларингеальной маски или интубацию трахеи с последующим переводом ребенка на ИВЛ. После протекции дыхательных путей начиналась денитрогенизация, ее проводили 100% O<sub>2</sub> потоком 4–8 л/мин в зависимости от возраста ребенка по полуоткрытому контуру. Средняя продолжительность периода денитрогенизации составила 6,2 ± 1,0 мин. Критерием ее завершения были показатели концентрации кислорода на вдохе и выдохе InO<sub>2</sub>/EtO<sub>2</sub> = 98%/94%, определяемые по газовому анализатору.

2. Период насыщения ксеноном. Сразу же после завершения денитрогенизации начинали проводить насыщение по закрытому контуру. Устанавливали минимальный поток кислорода, равный метаболическим потребностям организма из расчета 4–5 мл/кг/мин, и поток анестетика, равный 0,02–0,05–0,1 (в зависимости от возраста), до достижения соотношения Kc:O<sub>2</sub> = 67–60%:30%. Продолжительность периода насыщения ксеноном до данных концентраций составляла от 5 до 10 мин (7,5 ± 1,8), после чего начиналось оперативное вмешательство.

3. Период поддержания анестезии ксеноном. Поддержание анестезии проводили по закрытому контуру (closed system anesthesia). Чтобы поддержать минимальные потребности организма в O<sub>2</sub> и обеспечить адекватную анестезию во время оперативного вмешательства, необходимо поддерживать концентрацию газовой смеси в контуре в соотношении Kc:O<sub>2</sub> = 67–60%:30%.

Для обеспечения данного соотношения и содержания газов в наркозно-дыхательной смеси при анестезии по закрытому контуру поток ксенона составлял в среднем 50,0 ± 20 мл/мин, что в пересчете на массу тела ребенка соответствовало средней величине 1,9 ± 0,7 мл/кг/мин, а потребность в O<sub>2</sub> в среднем равнялась 4,6 ± 1,9 мл/кг/мин, что оказалось выше по сравнению с величинами, рекомендуемыми у взрослых пациентов.

4. Период пробуждения больного. За 5–10 мин до окончания оперативного вмешательства поступление ксенона в дыхательный контур НДА прекращали. Продолжали ИВЛ по полузакрытому контуру при потоке кислорода 2–3 л/мин. Выдыхаемый ксенон улавливался блоком адсорбера. Ушивание кожи проводится при концентрации ксенона 50%. При достижении концентрации анестетика в контуре менее 10–15% ребенок открывал глаза, начинал реагировать на эндотрахеальную трубку и двигать конечностями. Пробуждение после ксеноновой анестезии быстрое, «комфортное» для пациента, в любом возрасте дети пробуждаются спокойно и не требуют дополнительного обезболивания или седации. Пробуждение после анестезии ксеноном выгодно отличает его от всех известных ингаляционных анестетиков.

По результатам интраоперационного мониторинга нами был отмечен недостаточный анальгетический эффект моноанестезии ксеноном (масочным способом) при выполнении плановых оперативных вмешательств у детей. Это обусловило в большинстве (98%) случаев проводимых анестезий необходимость усиления анальгетического компонента введением фентанила. Фентанил вводили как на этапе вводной анестезии, так и для ее поддержания в ходе основного этапа наркоза, что представлено в табл. 3.

Таблица 3. Расход фентанила на этапах анестезии ксеноном у детей

Вид оперативного вмешательства	Этап вводной анестезии (мкг/кг)	Общий расход фентанила (мкг/кг/час)
Абдоминальные и урологические	3,0 ± 1,2	3,5 ± 1,5
Реконструктивно-пластические	3,3 ± 1,2	3,1 ± 1,3
Нейрохирургические	2,5 ± 1,1	2,4 ± 0,8
Торакальные*	3,0 ± 0,5	2,0 ± 0,2

Примечание. \* — при торакальных операциях использовалась ксеноновая эндотрахеальная анестезия + эпидуральная блокада.

**Таблица 4.** Сравнительный анализ расхода ксенона в зависимости от наркозно-дыхательного аппарата

Наркозный аппарат	Доза насыщения ксенона (мл/кг)	Общий расход ксенона (мл/кг/ч)
АХЕОМА (Финляндия)	129 ± 53	179 ± 68
SIESTA I Whispa (DAMECA, Дания) + КНП-01 (ООО «Акела-Н», Россия)	137 ± 58	189 ± 62
FELIX DUAL (ТАЕМА, Франция)	180 ± 65	202 ± 70

Примечание. В анализе расхода ксенона учитывались ларингомасочная и эндотрахеальная анестезии длительностью более 1 часа.

Количество фентанила, примененного на этапе вводной анестезии при различных видах плановых оперативных вмешательств, практически не отличалось от суммарно введенного за весь период анестезии и составляло в среднем около 3 мкг/кг. При торакальных операциях общий расход фентанила был наименьший ( $2,0 \pm 0,2$  мкг/кг/час), поскольку анестезия ксеноном включала эпидуральную блокаду. Необходимость введения фентанила на этапах анестезии в каждом конкретном случае определялась анестезиологом на основании данных мониторинга и зависела от травматичности операции. Фентанил вводили при появлении признаков недостаточного обезболивания, которыми являлись: артериальная гипертензия (подъем АД на 15–20% выше исходного), снижение перфузионного индекса (менее 1,0), тахикардия (ЧСС выше на 15–20% от исходных значений). Вегетативный ответ на ноцицептивное раздражение при анестезии ксеноном у детей младше 5 лет и в более старшем возрасте различался. Дети до 5 лет реагировали на боль появлением тахикардии, артериальной гипертензии и снижением перфузионного индекса. Реакция более старших детей на ноцицептивную импульсацию проявлялась только артериальной гипертензией и снижением перфузионного индекса, тахикардии у них не отмечалось.

В исследовании проведен анализ расхода ксенона в зависимости от модели наркозного аппарата (табл. 4). Учитывались только ларингомасочная и эндотрахеальная анестезии, продолжительность которых была более 1 часа. Наименьший расход ксенона в период насыщения был выявлен у НДА АХЕОМА (Финляндия) —  $129 \pm 53$  мл/кг. Данный расход оказался на 6% меньше,

чем при насыщении аппаратом SIESTA I Whispa (DAMECA, Дания), —  $137 \pm 58$  мл/кг и на 40% меньше, чем при насыщении FELIX DUAL (ТАЕМА, Франция), —  $180 \pm 65$  мл/кг.

В период поддержания анестезии ксеноном наиболее экономичным аппаратом оказался также НДА АХЕОМА (Финляндия). Расход газа при работе на нем составил  $179 \pm 68$  мл/кг/час, что на 6% меньше, чем у SIESTA I Whispa (DAMECA, Дания), —  $189 \pm 62$  мл/кг/час и на 13% меньше, чем при работе на FELIX DUAL (ТАЕМА, Франция), —  $202 \pm 70$  мл/кг/час.

## ВЫВОДЫ

1. Масочная моноанестезия ксеноном через лицевую маску у детей является неперспективной, поскольку она длительна по индукции, сложна по поддержанию герметичности контура в ходе анестезии и необоснованно дорогая по расходу газа.
2. Оптимальным видом анестезии с использованием ксенона является ларингомасочная или эндотрахеальная анестезии.
3. Перед проведением анестезии ксеноном целесообразно включать в премедикацию атропина сульфат 0,1%, а для усиления анальгезии на этапе вводной анестезии и при ее поддержании — фентанил.
4. Индукцию и вводную анестезию у детей младше 5 лет рекомендуется проводить севофлураном «болюсным» способом, через лицевую маску по полуоткрытому контуру, а у детей старше 5 лет — пропоролом.
5. Наиболее экономичным по расходу ксенона является наркозный аппарат АХЕОМА (Финляндия) по сравнению с SIESTA I Whispa (DAMECA, Дания) и FELIX DUAL (ТАЕМА, Франция).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boomsma F., Ruprecht J., Veld A.J. et al. Haemodynamic and neurohumoral effects of xenon anaesthesia. A comparison with nitrous oxide. *Anaesthesia*. 1990; 45: 273–8.
2. Lachmann B., Armbruster S., Schairer W. et al. Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. *Lancet*. 1990; 335: 1413–1415.
3. De Sousa S.L., Dickinson R., Lieb W.R. Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon. *Anesthesiology*. 2000; 92: 1055–1066.
4. Goto T., Nakata Y., Morita S. The minimum alveolar concentration of xenon in the elderly is sex-dependent. *Anesthesiology*. 2002; 112: 9–32.
5. Sanders R.D., Weimann J., Maze M. Biologic Effects of Nitrous Oxide: A Mechanistic and Toxicologic Review. *Anesthesiology*. 2008; 109 (4): 707–722.
6. Шулунов М.В. Оценка адекватности ксеноновой анестезии по данным гормональных, гемодинамических и биохимических показателей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1995. С 25.
7. Stuttmann R., Jakubetz J., Schultz K. et al. Recovery index, attentiveness and state of memory after xenon or isoflurane anaesthesia: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2010; 10: 5.
8. Ращупкин А.Б., Буров Н.Е. Изменения центральной гемодинамики при анестезии ксеноном и закисью азота у больных с компрометированной сердечно-сосудистой системой. *Анестезиология и реаниматология*. 2006; 4: 50.
9. Буров Н.Е., Молчанов И.В., Николаев Л.Л. и др. Методика низкотоковой ксеноновой анестезии. *Анестезиология и реаниматология*. 2003; 3: 31–34.
10. Dahmani S., Stany I., Brasher C. et al. Pharmacological prevention of sevoflurane- and desflurane-related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies. *Br J Anaesthesiol*. 2010; 104: 216–23.
11. Goto T., Saito H., Nakata Y. et al. Emergence times from xenon anaesthesia are independent of the duration of anaesthesia. *Br J Anaesthesiol*. 1997; 79: 595–9.
12. Буров Н.Е., Джабаров Д.А., Остапченко Д.А. и др. Клинические стадии и субъективные ощущения при ксеноновой анестезии. *Анестезиология и реаниматология*. 1993; 4: 7–11.
13. Буров Н.Е., Миронова И.И., Корниенко Л.Ю. и др. Влияние анестезии ксеноном на морфологию и свертывающую систему крови. *Анестезиология и реаниматология*. 1993; 6: 14–17.

О.В. Сыресина, Е.А. Жукова, Т.А. Видманова, Л.В. Коркоташвили, С.А. Колесов, О.А. Нефедова

Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Минздравсоцразвития России, Нижний Новгород

## Мелатонин в комплексном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

### Контактная информация:

Видманова Татьяна Алексеевна, руководитель отдела «Клиники патологии верхних отделов пищеварительного тракта»

Адрес: 603000, Н. Новгород, ул. Звездинка, д. 9, тел.: 8 (951) 904-39-66, e-mail: talev2001@mail.ru

Статья поступила: 30.09.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

Статья посвящена проблеме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей, которая имеет огромное медицинское и социальное значение. Несмотря на современные достижения в терапии, болезнь характеризуется повторными обострениями с развитием осложнений, что диктует необходимость поиска новых, патогенетически обоснованных схем лечения эзофагитов. В связи с этим оценена эффективность применения мелатонина в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у 20 пациентов. На фоне приема препарата установлена отчетливая положительная динамика в виде ликвидации болевого синдрома, отсутствия пальпаторной болезненности в эпигастрии и пилорородуоденальной области, выраженного снижения частоты диспептических проявлений, а также значительного уменьшения гастроэзофагеальных рефлюксов при динамическом эндоскопическом обследовании, улучшения кислотообразующей функции желудка, регуляторных процессов в пищеварительном тракте за счет нормализации уровня мелатонина. Научно доказано, что включение препарата в комплекс лечебных мероприятий больным ГЭРБ позволяет повысить эффективность проводимой терапии в 2,5 раза.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, мелатонин, лечение дети.

Несмотря на современные достижения в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), она характеризуется повторными обострениями с развитием осложнений, что диктует необходимость поиска новых, патогенетически обоснованных схем лечения эзофагитов у детей.

Очевидно, что ГЭРБ является многоплановым заболеванием, в патогенезе которого лежат нарушения регуляции пищеварительного тракта, в том числе гуморального механизма [1]. Существенную роль играют гастроинтестинальные гормоны, в частности мелатонин,

который влияет на процессы моторики, секреции, микроциркуляции, пролиферации, цитопротекции [2–4].

В мировой медицинской практике уже накоплен некоторый опыт его назначения при лечении различных заболеваний: у больных с нарушениями сна и циркадных ритмов, артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, а также при профилактике старения [5–8]. Доказан положительный эффект включения мелатонина в комплексную терапию язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и синдрома раздраженного кишечника в терапевтической клинике [9, 10]. Однако,

O.V. Syresina, Y.A. Zhukova, T.A. Vidmanova, L.V. Korkotashvilly, S.A. Kolesov, O.A. Nefedova

The Nizhniy Novgorod Scientific Research Institute of Childrens Gastroenterology, Nizhniy Novgorod

## Melatonin in complex treatment of gastroesophageal reflux disease in children

The article is devoted to gastroesophageal reflux disease (GERD) in children, which is of great medical and social significance. In spite of contemporary achievements in therapy, the disease is characterized by repeated relapses with complications. Hence it is very important to search for new pathogenetic schemes of esophagitis treatment. Therefore the efficacy of melatonin in complex therapy of gastroesophageal reflux disease was evaluated in 20 children. During the treatment a definitely positive dynamics was achieved: elimination of pain syndrome, absence of palpatory pain in epigastrics and pyloroduodenal region, decrease of the frequency of dyspeptic tendencies and also a significant decrease of registration of gastroesophageal reflux in control endoscopic investigation, improvement of acidforming function of the stomach as well as regulatory processes in digestion due to normalization of melatonin level were confirmed. It was scientifically proved that the use of the medicine in complex treatment of patients with GERD allows to increase efficacy of the studied therapy in 2,5 times.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, melatonin, treatment, children.

работ по изучению его применения при ГЭРБ у взрослых и детей нам не встретилось.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения мелатонина в комплексном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены у 40 детей с ГЭРБ в возрасте от 12 до 18 лет. В зависимости от схемы лечения больные были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й (основной) — 20 наблюдаемых — получали комплексную терапию, включающую диету, прием эзомепразола (Нексиум) по 40 мг в сутки, домперидона (Мотилиум) по 150 мг 3 раза в сутки и дополнительно через день перед сном по 3 мг 1 раз в сутки — мелатонин (Мелаксен, «Юнифарм», США; регистрационное удостоверение: П № 015325/01 от 02.02.2004). Во 2-й (контрольной) группе — 20 больных — получали только стандартное лечение (эзомепразол и домперидон). По показаниям всем пациентам назначались симптоматические средства. Продолжительность терапии составила 1 месяц. По возрастному, половому составу, характеру клинико-лабораторно-инструментальных нарушений обе группы достоверно не различались между собой.

Контроль эффективности терапии осуществлялся по динамике клинических проявлений, морфофункциональных изменений слизистой оболочки эзофагогастроудоденальной области, значений мелатонина в моче.

Диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни устанавливали на основании клинических и лабораторно-инструментальных исследований согласно классификации G. Tutgat в модификации В. Ф. Приворотского (1999) [11].

Содержание мелатонина оценивали по уровню его главного метаболита — 6-сульфатоксимелатонина — в моче с помощью метода «BUHLMANN 6-Sulfatoxy-melatonin ELISA».

Все лечебно-диагностические мероприятия, которые проводятся в стационаре и одобрены Этическим комитетом ФГУ «НИИ детской гастроэнтерологии» в 2008 г., выполнены при информированном согласии родителей и детей старше 15 лет.

Критерии включения: наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, возраст старше 12 лет, клинически стабильное состояние с отсутствием соматических забо-

леваний в стадии декомпенсации, согласие родителей на проведение лечения.

Критерии исключения: невозможность проведения эндоскопического исследования, возраст младше 12 лет, наличие соматических заболеваний в стадии декомпенсации, возникновение на фоне лечения побочных эффектов, требующих отмены терапии, отказ родителей от проведения лечения.

В работе применяли современные методы статистического анализа, интегрированные в программе Statistica 6.0 for Windows XP. Описательная статистика признака включала среднее значение ( $M$ ), ошибку средней величины ( $m$ ). Для сравнения показателей между группами использовали критерии Манна–Уитни, Вилкоксона, Спирмена. Различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия  $p < 0,05$ , как принято в биологии и медицине.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения у большинства больных отмечались боли в животе с локализацией преимущественно в области эпигастрия, а именно: у 19 (95%) детей 1-й группы перед назначением мелатонина и 20 (100%) пациентов контрольной группы. Пальпаторная болезненность эпигастриальной и пилородуоденальной зон различной степени выраженности имела место у 20 (100%) и 15 (75%) детей обеих групп, соответственно. Проявления диспептического синдрома в виде изжоги и отрыжки регистрировались у 16 (80%) и 11 (55%) пациентов 1-й группы, у 12 (60%) и 8 (40%) — 2-й группы. Тошнота и рвота после еды определялись в 7 (35%) и 10 (50%) случаев, соответственно (табл. 1). Из астено-вегетативных жалоб: 3 (15%) пациента 1-й и 4 (20%) — контрольной группы отмечали головные боли. Различные нарушения поведения: повышенная раздражительность, возбудимость, утомляемость встречались одинаково часто — у 8 (40%) больных.

Выявлено, что у всех детей проводимая терапия к окончанию курса дала четкие положительные изменения в виде улучшения общего самочувствия, значительного уменьшения или ликвидации болевого и диспептического синдромов заболевания. Так, у всех пациентов основной ( $p = 0,001$ ) и 16 — контрольной ( $p = 0,001$ ) группы отсутствовали жалобы на боли в животе. Независимо от лечения при пальпации эпигастрия и пилородуоде-

Таблица 1. Динамика частоты изменений клинических данных на фоне лечения у детей с ГЭРБ (%)

Показатели	Группы детей				p		
	Основная, n = 20		Контрольная, n = 20				
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	1–2	3–4	2–4
	1	2	3	4			
Боли в животе	19 (95)	0	20 (100)	4 (20)	0,001	0,001	
Пальпаторная болезненность	20 (100)	0	15 (75)	0	0,001	0,001	
Изжога	16 (80)	1 (5)	12 (60)	11 (55)	0,001		0,006
Отрыжка	11 (55)	2 (10)	8 (40)	8 (40)	0,003		0,001
Тошнота и рвота	7 (35)	0	10 (50)	5 (25)	0,004		0,02
Головные боли	3 (15)	1 (5)	4 (20)	1(5)			
Нарушения поведения	8 (40)	2 (10)	8 (40)	8 (40)	0,03		0,03

Примечание. p — достоверность различий между группами, n — число обследованных детей.

нальной области болезненность не определялась. Однако диспептические проявления, а именно изжога и отрыжка, купировались, соответственно, у 19 (95%;  $p = 0,001$ ) и 18 (90%;  $p = 0,003$ ) из 20 детей в основной группе и отчетливо меньше — в 9 (45%) и 8 (40%) случаях ( $p = 0,006$ ;  $p = 0,001$ ) — в контрольной. Только после приема мелатонина у всех пациентов определялось отсутствие рвоты после еды ( $p = 0,004$ ).

Среди вегетативных жалоб в основной группе отчетливо реже (в 2 раза по сравнению с исходными показателями) регистрировались нарушения поведения — у 2 из 20 (10%) наблюдаемых ( $p = 0,03$ ). После назначения эзомепразола и домперидона данные жалобы сохранялись значительно чаще — в 8 (40%) случаях;  $p = 0,03$  (см. табл. 1).

Таким образом, у больных ГЭРБ при проведении комплексного лечения с включением мелатонина клинически выявлялась выраженная положительная динамика, характеризующаяся не только купированием болевого синдрома с более частой нормализацией диспептических расстройств, но и отчетливым снижением количества вегетативных жалоб — повышенной раздражительности, возбудимости, утомляемости по сравнению с пациентами на стандартном лечении.

На фоне проводимой терапии установлены позитивные изменения эндоскопических показателей. Так, до лечения у всех детей были выявлены признаки неспецифического воспаления слизистой оболочки пищевода, такие как отек и гиперемия, единичные эрозии определялись одинаково часто — у 9 (45%) больных, множественные эрозии пищевода регистрировались в 5 (25%) и 7 (35%) случаях, язвенный процесс — у 1 (5%) и 2 (10%) обследуемых, соответственно. Изменения деструктивного характера у 6 (30%) и 4 (20%) человек имели начальное проявления эпителизации.

У наблюдаемых детей также отмечались нарушения моторно-эвакуационной функции пищеварительного тракта. Гастроэзофагеальный рефлюкс и недостаточность смыкания кардиального отдела пищевода установлены у 18 (90%) и 4 (20%) человек основной группы и у 19 (95%) и 7 (35%) — в контроле.

После окончания курса терапии независимо от ее комплекса, по данным эндоскопического исследования, уменьшилась степень выраженности гиперемии и отека слизистой оболочки пищевода, количество эрозий и язв пищевода; отсутствовали пациенты с начальной стадией деструктивных изменений слизистой оболочки. Следует отметить, что представленные выше нарушения моторики пищевода имели более отчетливую положительную динамику у больных, получивших мелатонин, по сравнению со стандартным лечением. Так, количество детей с диагностированным ГЭР снизилось вдвое и составило

8 (40%;  $p = 0,008$ ) человек в основной группе, в то время как в контроле патологический рефлюкс сохранялся у большинства — в 16 (80%;  $p = 0,02$ ) случаях.

Следовательно, на фоне терапии независимо от назначенной схемы отмечена положительная эндоскопическая динамика воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода. Однако, только комплексное лечение с применением мелатонина способствовало нормализации моторных нарушений эзофагогастроуденальной области за счет гуморальной регуляции пищеварительных функций.

По результатам внутрижелудочной pH-метрии, средний показатель pH фундального отдела желудка натощак у больных основной и контрольной групп составил  $1,36 \pm 0,06$  и  $1,6 \pm 0,24$  ТЕ, что соответствует гиперацидному состоянию. После проведенного лечения уровень кислотности уменьшился до  $2,7 \pm 0,59$  ( $p = 0,027$ ) и  $2,58 \pm 0,4$  ТЕ pH, соответственно, с более выраженной положительной динамикой после назначения мелатонина.

Таким образом, применение мелатонина в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни эффективно с целью коррекции кислотообразования.

В результате исследования метаболита мелатонина в моче выявлено, что у всех определялось отчетливое снижение его уровня до  $33,67 \pm 3,43$  ( $p = 0,04$ ) перед проведением терапии в основной группе и  $37,04 \pm 3,09$  нг/мл ( $p = 0,02$ ) — в контроле по сравнению с нормой, что подтверждало нарушения регуляции функций эзофагогастроуденальной зоны (табл. 2).

После проведенного лечения содержание 6-сульфатоксимелатонина в моче увеличивалось у больных, получивших мелатонин, до  $45,32 \pm 2,2$  нг/мл ( $p = 0,02$ ), достигая нормы. В то же время при применении стандартной схемы не определялось его значительной динамики, цифры 6-сульфатоксимелатонина равнялись  $35,77 \pm 3,46$  нг/мл (см. табл. 2).

Следовательно, использование мелатонина в комплексном лечении у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью способствовало улучшению регуляторных процессов в пищеварительном тракте за счет нормализации уровня гормона.

Таким образом, на фоне терапии в обеих группах клинически отмечено значительное снижение количества жалоб на боли в животе с уменьшением пальпаторной болезненности. Среди вегетативных признаков реже беспокоили головные боли. Полученные сдвиги подтверждались снижением выраженности отека и гиперемии слизистой оболочки пищевода и улучшением процессов эпителизации, уменьшением гиперацидности. Его применение приводило к положительной динамике регуляторных нарушений путем нормализации нейрогуморального

**Таблица 2.** Динамика частоты изменений уровня мелатонина на фоне лечения у детей с ГЭРБ ( $M \pm m$ )

Показатели	Норма $n = 18$	Группы детей				$p$	
		Основная, $n = 20$		Контрольная, $n = 20$			
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	1-2	2-4
		1	2	3	4		
6-сульфатоксимелатонин мочи, нг/мл	$43,52 \pm 1,43$	$33,67 \pm 3,43^*$	$45,32 \pm 2,20$	$37,04 \pm 3,09^*$	$35,77 \pm 3,46^*$	0,02	0,02

Примечание.  $p$  — достоверность различий между группами,  $n$  — число обследованных детей; \* — достоверность с группой здоровых детей,  $p < 0$ .

**Таблица 3.** Показатели оценки результатов комплексного лечения по отношению к приему стандартных препаратов

Группы сравнения	Показатели							
	ЧИЛ, %	ЧИК, %	СОР%, 95% ДИ	САР%, 95% ДИ	ЧБНЛ, 95% ДИ	ОШ, 95% ДИ	$\chi^2$	p
1 и 2	40	80	501,4–5,5	4013–67	2,52,23–2,77	0,172,7–5,5	0,02	< 0,05

Примечание. ЧИЛ — частота исходов (сохранение ГЭР) у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на лечении с включением мелатонина; ЧИК — частота исходов (сохранение ГЭР) в группе больных, получивших стандартную терапию; СОР — снижение относительного риска; САР — уменьшение абсолютного риска; ОШ — отношение шансов.

влияния мелатонина, что ассоциировалось с улучшением морфофункционального состояния эзофагогастродуоденальной области.

Включение данного препарата в комплексную терапию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей позволило отчетливо уменьшить диспептические проявления и вегетативные расстройства в виде повышенной раздражительности, возбудимости, утомляемости. Динамическое наблюдение за больными в течение 1 месяца подтверждало эффективность применения мелатонина, на что указывало выраженное снижение (в 2 раза) числа детей, имеющих сохранение гастроэзофагеального рефлюкса.

В соответствии с основами доказательной медицины была проведена ее оценка с применением метода «случай-контроль». Научно доказано, что включение мелатонина в комплекс лечебных мероприятий больным ГЭРБ позволяет повысить эффективность проводимой терапии с уменьшением в 2 раза числа регистрации гастроэзофагеальных рефлюксов при эндоскопическом обследовании, являющихся основой для формирования заболевания, за счет нормализации регуляции моторной функции ЖКТ.

При сравнении эффективности методов лечения параметр сохранения гастроэзофагеального рефлюкса при динамическом наблюдении был выбран как клинический признак для представления эффекта вмешательства с выявлением числа больных, которых нужно лечить в течение определенного времени, чтобы получить один благоприятный исход (ЧБНЛ) (Шпигель А.С., 2004). В табл. 3 представлены ключевые показатели эффективности вмешательства в 1 и 2-й группах пациентов.

Результаты, приведенные в таблице, характеризуют снижение неблагоприятных исходов заболевания

на фоне применения курса терапии с включением мелатонина по сравнению с использованием только стандартных методов лечения у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в 2 раза, соответственно, до 40 и 80%.

Уменьшение относительного риска, равное 50% при доверительном интервале 1,4–5,5 (ДИ больше 1), означает, что число пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, которых необходимо лечить предложенным терапевтическим комплексом в течение 1 месяца, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (сохранение ГЭР), равно 2,5 при ДИ от 2,23 до 2,77. Таким образом, у каждого второго больного при проведении комплексного лечения с включением мелатонина, отмечался положительный эффект по сравнению с базисной терапией. Следовательно, по показателю ЧБНЛ эффективность предлагаемого лечения превышает общепринятое.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение мелатонина в комплексное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей сопровождалось отчетливой положительной динамикой в виде ликвидации болевого синдрома у всех наблюдаемых, отсутствия пальпаторной болезненности в эпигастрии и пилородуоденальной области, выраженного снижения частоты диспептических проявлений, улучшения кислотообразующей функции желудка, коррекции регуляторных нарушений с нормализацией уровня мелатонина, а также значительного уменьшения регистрации гастроэзофагеального рефлюкса при динамическом эндоскопическом обследовании. Применение его в комплексе лечебных мероприятий больным ГЭРБ позволяет повысить эффективность проводимой терапии в 2,5 раза.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Осадчук М.А., Киричук В.Ф., Кветной И.М. Диффузная нейроэндокринная система: общепатологические и гастроэнтерологические аспекты. *Саратов*. 1996. С. 56–76.
- Малиновская Н.К. Роль мелатонина в организме человека. *Клиническая медицина*. 1997; 10: 15–22.
- Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Анисимов В.Н. Мелатонин в норме и патологии. М.: *Медпрактика-М*. 2004. С. 85–101.
- Арушанян Э.Б. Гормон эпифиза мелатонин и его лечебные возможности. *Русский медицинский журнал*. 2005; 13 (23): 1755–1760.
- Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине. *Русский медицинский журнал*. 2006; 4: 269–273.
- Заславская Р.М., Шакирова А.Н., Лилица Г.В., Щербань Э.А. Мелатонин в комплексном лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. М.: *ИД МЕДПРАКТИКА-М*. 2005. С. 192.
- Левин Я.И. Мелатонин (Мелаксен) в терапии инсомнии. *Русский медицинский журнал*. 2005; 13 (7): 498–500.
- Малиновская Н.К., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Клиническая медицина*. 2006; 1: 5–11.
- Райхлин Н.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Синдром раздраженной кишки. Клинико-морфологические аспекты при лечении Мелаксеном. *Русский медицинский журнал*. 2006; 8 (2): 97–102.
- Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Проект рабочего протокола диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России*. М., 2005. С. 7–8.

Ф.С. Харламова<sup>1</sup>, В.Ф. Учайкин<sup>1</sup>, О.В. Кладова<sup>1</sup>, Э.М. Сергеева<sup>2</sup>, В.Г. Нестеренко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздравсоцразвития РФ, Москва

## Клиническая и профилактическая эффективность индуктора интерферона при ОРВИ у детей младшего дошкольного возраста

### Контактная информация:

Харламова Флора Семеновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней педиатрического факультета ФГБУ «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/7, тел.: (499) 236-74-94

Статья поступила: 26.09.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

Стабильно высокий уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) сохраняется в настоящее время среди всех возрастных групп населения. Среди них особую опасность представляет гриппозная инфекция, которая характеризуется тяжелым течением, особенно у детей, высоким риском развития осложнений в любые сроки от начала болезни, что выдвигает грипп в число наиболее актуальных проблем педиатрии. В статье продемонстрированы результаты исследования эффективности и безопасности отечественного противовирусного препарата с индуцирующим интерферонез действием у детей старше 3 лет.

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции, иммунная система, интерферонез, лечение, эффективность, безопасность, дети.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) остаются одной из самых актуальных проблем здравоохранения во всем мире. В последнее время не только появляются впервые, но и возвращаются в циркуляцию новые варианты вирусов: вирус гриппа А (H5N1), вирус гриппа А пандемический Калифорния 0409-H1N1-new, метапневмовирус, бокавирус, коронавирусы (CoVNL63, CoVHKU1, CoV SARS), энтеровирус (EV71). Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2009 г. была объявлена VI фаза пандемии гриппа А Калифорния 0409-H1N1-new, причиной которой явился реассортант вирусов гриппа птиц, свиньи и человека. Новая гриппозная инфекция, при которой высокая смертность имеет место в основном среди групп риска (детей и пациентов, страдающих хроническими заболеваниями), зарегистрирована более чем в 140 странах мира. По данным ВОЗ,

в эпидсезоне 2011–2012 гг. в северном полушарии вирус пандемического гриппа А (H1N1)09 по-прежнему будет доминировать при одновременной циркуляции вирусов сезонного гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В.

Сравнительный анализ эпидситуации по пандемическому гриппу А (H1N1) Калифорния 0409 и сезонному гриппу в 2009–2010 гг. показал, что наименее вовлеченными в эпидемический процесс по пандемическому гриппу были дети дошкольного и младшего возраста. Однако, если в этой возрастной категории при сезонном гриппе причиной тяжелого течения заболевания с одинаковой частотой были пневмония и бронхит, то при пандемическом гриппе тяжесть заболевания в 2/3 случаев была обусловлена пневмонией и преимущественно регистрировалась у детей с неосложненным преморбидным фоном [1].

F.S. Kharlamova<sup>1</sup>, V.F. Utchaykin<sup>1</sup>, O.V. Kladova<sup>1</sup>, E.M. Sergeeva<sup>2</sup>, V.G. Nesterenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> N.F. Gamaleya Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology RAMS, Moscow

## Clinical and preventive efficacy of interferon inducer in viral respiratory tract infections in children younger preschool age

The level of acute respiratory infections (ARI) morbidity is still high nowadays among all age groups. The certain danger has influenza infection, which is characterized by severe course, especially in children, high risk of complications, which can occur at different period of time after the onset of the disease, that is what makes influenza one of the most urgent challenges in pediatrics. The results of efficacy and safety evaluation of Russian immunomodulating drug with interferonogenesis induction action in children younger preschool age.

**Key words:** acute respiratory infections, immune system, interferonogenesis, treatment, efficacy, safety, children.

В детском возрасте высокая восприимчивость к гриппу и возбудителям ОРВИ обусловлена отсутствием иммунологической памяти предыдущих контактов с патогенами. Из-за незрелости иммунитета не происходит адекватного восстановления функциональных характеристик иммунной системы при повторяющихся ОРВИ, при этом выраженная недостаточность системы интерферонов (IFN) определяет тяжесть течения заболевания, его продолжительность и способствует развитию бронхолегочных и других осложнений.

В случаях массивного заражения, при сниженной сопротивляемости организма (что имеет место при физиологическом иммунодефиците у детей первых лет жизни или дефектности системы IFN и клеточного иммунитета), неблагоприятной экологической обстановке, стрессах развитие заболевания сопровождается подавлением системы IFN, чем обеспечивается высокая эффективность трансляции вирусных мРНК. Это можно продемонстрировать на примере гриппозной инфекции.

Неструктурный белок вируса гриппа NS1 блокирует сплайсинг пре-мРНК в инфицированных клетках и подавляет ядерный экспорт клеточных РНК в цитоплазму, что приводит к прекращению синтеза белков, необходимых для жизнедеятельности клеток. Кроме того, вирус гриппа обладает пусковыми механизмами апоптоза, центральным звеном которого являются митохондрии, превращающиеся в мишень другого вирус-специфического геномного белка PB1-F2 — фактора патогенности вируса гриппа А [2]. При эффективной репродукции вируса, в подавлении синтеза белка и системы IFN клеточная гибель наступает через 20–40 ч от начала репликации. Особое место среди респираторных вирусов в механизме подавления ранних цитокиновых реакций и IFN 1-го типа занимает РС-вирус. Этот вирус блокирует внутриклеточную передачу сигналов с рецепторов IFN1 и 2-го типов в систему транскрипционных активаторов STAT1, 2, что приводит к полной блокаде сигнала с рецепторов  $\alpha/\beta$ -IFN и не подавляет трансдукцию сигнала с рецепторов  $\gamma$ -IFN [3].

Таким образом, патогенное вирусное воздействие осуществляется на сами интерфероны, их рецепторы, IFN-продуцирующие клетки (включая дендритные), пути передачи сигналов IFN внутри клеток, транскрипционные факторы, обеспечивающие активацию генов IFN и тех генов, которые кодируют белки, индуцируемые IFN, и обеспечивающие конкретные пути защиты клетки от вирусной инфекции.

Эпителиальные клетки легких слабо реагируют на вирусную инфекцию, продуцируя  $\alpha/\beta$ -IFN, интерлейкины (IL) 1, 6 и фактор некроза опухоли (TNF)  $\alpha$  на низком уровне в ответ на вирусное воздействие. Это может служить объяснением легочного тропизма вируса гриппа и других респираторных вирусов к эпителию респираторного тракта. При защитной слабости легочного эпителия компенсаторным механизмом защиты и продукции цитокинов служат макрофаги-моноциты дыхательных путей с наибольшей их потенцией у альвеолярных макрофагов. За продукцию IL 12 ответственны дендритные клетки, воздействующие через toll-рецепторы. Дендритные клетки в значительной степени определяют системный ответ организма на вирусную инфекцию и являются основным источником циркулирующего в крови IFN 1-го типа.

При ОРВИ или гриппе средней тяжести, по мере накопления вируса в тканях, в организме нарастает индукция IFN, и врожденный неспецифический иммунный ответ организма на клеточном уровне сдерживает репликацию вируса на ранней стадии, позволяя «выиграть» время

и в сжатые сроки активировать адаптивный иммунный ответ, необходимый для элиминации инфекции. В этом процессе имеется критический период. Диапазон между нарастанием титра вируса, цитотоксической активностью НК-клеток, неспецифической защитой и синтезом специфических антител цитотоксическими лимфоцитами очень узок. Именно в этот период решается судьба инфекционного процесса: произойдет ли быстрая элиминация вирусного агента или разовьются опасные для жизни осложнения. При бурном развитии инфекционного процесса отмечается эффект «запаздывания» неспецифического и специфического иммунного ответа при выраженном ингибировании ранних цитокиновых реакций высокопатогенными вирусами; это может происходить также на фоне исходного иммунодефицитного состояния [4].

Многочисленные исследования XX столетия были посвящены изучению причин ослабления иммунной системы у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. В результате было показано, что самыми частыми причинами депрессии иммунитета служат: дефицит иммуноглобулина (Ig) A; медленное восстановление численности Т лимфоцитов после перенесенной острой вирусной инфекции; снижение хемотаксиса нейтрофилов и макрофагов; изменения цитокинового статуса, выражающиеся в повышении концентрации IL 4, 8, 10 и снижении содержания IFN- $\gamma$ , что обуславливает слабый ответ на вторжение в организм вируса [5].

Известно, что резистентность к инфекциям зависит от генетически детерминированной активности иммунокомпетентных клеток (ИКК) человека к выработке интерферона. Развитие инфекционного процесса при острых респираторных инфекциях (ОРИ) реализуется в случае имеющегося дефицита синтеза IFN и других цитокинов, являющихся гуморальными продуктами ИКК. Иммунная система детей характеризуется высокой пролиферативной активностью лимфоцитов с преобладанием фракции недифференцированных, «наивных» лимфоцитов, сниженной цитотоксической и IFN-продуцирующей активностью ИКК [3–6].

Показано, что у 76,7–90,0% обследованных пациентов с наличием фоновой патологии, в том числе у ЧБД, имеющих неблагоприятный аллергоanamnez и/или хронические очаги инфекций, имеет место снижение активности всех показателей IFN-статуса [6].

Одной из главных проблем лечения гриппа и других ОРВИ у детей является поиск оптимально эффективных и безопасных средств этиотропной, иммуномодулирующей терапии, комплаентной для ребенка.

Этиотропные препараты должны сочетать в себе свойства ингибитора вирусной репродукции и эффективного стимулятора иммунной защиты организма с целью устранения инертности специфического противовирусного иммунного ответа у детей.

Согласно разработанным критериям, препараты IFN и его индукторы при гриппе и других ОРИ показаны пациентам с умеренным уровнем сывороточного IFN  $\alpha$  и  $\gamma$ , а также с исходно низкими показателями спонтанной продукции IFN  $\alpha$  и  $\gamma$ , но с высоким индексом стимуляции IFN  $\alpha$  и  $\gamma$  ИКК, что имеет место у детей в возрасте от 1 до 6 лет, а также у лиц с аллергопатологией в анамнезе [6].

В России накоплен определенный опыт иммунопрофилактики, предусматривающий применение различных препаратов с иммуностропной активностью, среди которых индукторы интерферона представляют собой

разнородное по составу семейство высоко- и низкомолекулярных синтетических и природных соединений, объединенных способностью вызывать в организме образование собственного (эндогенного) интерферона. Индукторы интерферона обладают противовирусными, иммуномодулирующими и другими характерными для интерферона эффектами. Образование эндогенного интерферона при этом является более физиологичным процессом, чем постоянное введение больших доз интерферона. В отличие от экзогенных препаратов рекомбинантных интерферонов, индукторы интерферона не приводят к образованию в организме пациента антител к интерферону [7].

Отечественный индуктор интерферона препарат Кагоцел (активное вещество — кагоцел) хорошо зарекомендовал себя в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях у взрослых и детей.

В 2006 г. в НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского (Москва) противовирусная активность кагоцела была изучена в культуре клеток, зараженных высокопатогенным вирусом гриппа А (H5N1) [8]. Немного позднее в НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского (2007), в ГП ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА» (2008–2009), в ГОУ ВПО РГМУ Росздрава на кафедре инфекционных болезней (2007–2009) были проведены исследования по изучению клинической и профилактической эффективности препарата у детей в возрасте старше 6 лет. В 2009 г. доказана его высокая эффективность при пандемическом гриппе А (H1N1)/Калифорния/04/09 [9, 11, 12].

Кроме того, в ходе указанных исследований было отмечено, что новый препарат не обладает токсичностью при применении в культуре клеток человека даже в очень высоких дозах [13].

Препарат представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола, получаемого из растительного сырья (хлопчатник) путем химического синтеза.

Кагоцел вызывает синтез эндогенных IFN  $\alpha$  и  $\beta$  в близких к физиологическим титрах с пиком активности через 24–48 ч, с последующей циркуляцией до 5 дней. Кагоцел — нерастворимый препарат, действующий на уровне тонкого кишечника, безопасный, нетоксичный, не вызывает побочных эффектов [14].

Препарат Кагоцел (Kagocel) (ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия; регистрационный номер Р № 002027/01-19.11.07) относится к противовирусным средствам, выпускается в таблетках, содержащих активное вещество кагоцел 12 мг. Основным механизмом его действия является способность индуцировать образование в организме человека так называемого позднего интерферона (смесь  $\alpha$ - и  $\beta$ -IFN), обладающего высокой противовирусной активностью. Препарат вызывает продукцию IFN практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т и В лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь одной дозы противовирусного препарата титр интерферона в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 ч. Интерфероновый ответ организма на введение препарата характеризуется продолжительной (до 4–5 сут) циркуляцией интерферона в кровотоке. Препарат при назначении в терапевтических дозах не токсичен, не накапливается в организме. Он также не обладает мутагенными и тератогенными свойствами, не канцерогенен и не обладает эмбриотоксическим действием.

Перечисленные свойства явились обоснованием для возможного применения нового противовирусного средства у детей более раннего возраста, начиная с 2 лет.

Целью исследования стала оценка клинической и профилактической эффективности и безопасности отечественного индуктора интерферона в слепом сравнительном плацебоконтролируемом исследовании при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у детей в возрасте от 2 до 6 лет.

В исследование по изучению клинической эффективности было включено 60 детей в возрасте от 2 до 6 лет, у которых на момент госпитализации отмечались клинические признаки острой респираторной вирусной инфекции в форме стенозирующего ларинготрахеита со стенозом гортани 1-й степени (41) и 2-й степени (13); ларингита без признаков стеноза (у 6); у 4 детей в виде ларинготрахеобронхита, у 2 — с признаками бронхообструкции.

Из исследования исключались больные, участвовавшие в других клинических исследованиях в течение последних 4 нед до начала заболевания ОРВИ; больные с повышенной чувствительностью к любому из компонентов противовирусного средства; страдающие хроническими почечными, эндокринными, гематологическими, иммунными, неврологическими, психиатрическими, сердечно-сосудистыми заболеваниями или другими заболеваниями/состояниями, которые, по мнению врача, могли бы повлиять на результаты исследования; дети, получающие лечение какими-либо иммуномодуляторами в течение 28 дней, предшествующих первому дню исследования.

Пациенты были распределены по случайному признаку на 2 группы: 1 — испытуемая и 2 — группа сравнения, по 30 детей в каждой. Дети в группах были сопоставимы по возрасту, полу и клиническим проявлениям ОРВИ.

В 1-й группе девочек было 12, мальчиков — 18; стеноз гортани 1-й степени отмечался у 19 больных, из них у 3 в сочетании с бронхообструкцией; 2-я степень стеноза гортани — у 7 больных, у 4 отмечены только симптомы ларингита без признаков стеноза. Рецидивирующий круп — у 6.

Из сопутствующей патологии: отит (у 4), конъюнктивит (1), дисбактериоз (3), бронхиальная астма (1), гастроэнтерит (1).

Антибактериальная терапия проводилась у 11 больных в связи с бактериальными осложнениями (отитом и бронхитом).

Во 2-й группе девочек было 12, мальчиков — 18. Проявления стеноза гортани 1-й степени — у 22 больных, из них у 1 с признаками бронхообструкции; 2-я степень стеноза гортани — у 6; стенозирующий ларинготрахеобронхит — у 6; ларингит без признаков стеноза — у 2; рецидивирующий круп — у 4.

Из сопутствующей патологии: отит (4), конъюнктивит (1), дисбактериоз (3), реактивный панкреатит (2), кандидоз (1).

Антибактериальная терапия проводилась у 9 больных в связи с отитом и бронхитом вирусно-бактериальной этиологии.

Больные 1-й группы принимали кагоцел по 1 таблетке два раза в день в течение первых 2 дней, затем по 1 таблетке 1 раз в день в течение последующих 2 дней. Суммарная доза препарата на 1 пациента за 4 дня составила 72 мг (6 таблеток).

Больные 2-й группы получали плацебо по такой же схеме в течение 4 дней.

Все пациенты обеих групп получали симптоматическое лечение в полном объеме (ингаляции, миксту-

ра от кашля, капли в нос, жаропонижающие средства) за исключением противовирусных препаратов и иммуномодуляторов. При бактериальных осложнениях (отиты, бронхиты) назначались антибиотики широкого спектра действия (цефалоспорины или макролиды).

Учет основных клинических симптомов в соответствии с индивидуальной картой больного проводился до приема препарата (0 день), затем ежедневно в течение 5 дней и при необходимости на 7 и 9-й дни лечения. У всех участников исследования в 1-й день (до лечения) и на 5-й (после лечения) проводились общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови.

Вирусологические исследования проводились у всех больных при включении в исследование до назначения терапии, т. е. в первый день (методом полимеразной цепной реакции, ПЦР).

Клиническая эффективность препарата оценивалась на основании частоты и длительности основных симптомов болезни и динамики лабораторных исследований, при этом учитывались сроки нормализации температуры тела и исчезновение симптомов токсикоза (интоксика-

ции); сроки обратного развития катаральных симптомов, сухого кашля и начала продукции мокроты; ларингита, стеноза гортани и бронхита; возникновение осложнений в процессе лечения.

В показателях безопасности учитывались вероятность нежелательных явлений, изменение количества эритроцитов и нейтрофилов периферической крови, повышение уровня печеночных ферментов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология заболевания была расшифрована методом ПЦР у 59 (98,3%) больных, среди них выявлены: парагрипп — у 4 (6,6%), грипп В — у 20 (33,3%), грипп А (H3N2) — у 5 (8,3%); грипп А (H1N1) — у 8 (13,3%); грипп А (H1N1 Калифорния 0409 — пандемический) — у 5 (8,3%); аденовирусная инфекция — у 13 (21,6%), респираторно-синцитиальная (РС) инфекция — у 8 (13,3%); бокавирусная инфекция (РС) инфекция — у 8 (13,3%); бокавирусная инфекция — у 11 (18,3%); риновирусная — у 5 (8,3%); микст-инфекция — у 26 (43,3%) обследованных и моноинфекция — у 33 (55%) (табл. 1, 2; рис. 1, 2).

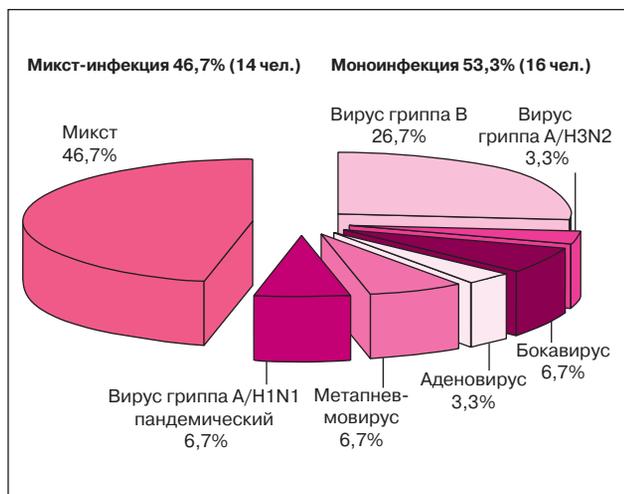
**Таблица 1.** Возбудители моноинфекции, выявленные у детей в возрасте от 2 до 6 лет

Этиология	Всего больных (n = 33)	Группа кагоцела (n = 16)	Группа плацебо (n = 17)
Грипп В	16	8	8
Бокавирус	3	2	1
Метапневмовирус	4	2	2
РС-вирус	1	–	1
Аденовирус	2	1	1
Грипп А (H3N2)	1	1	–
Грипп А (H1N1)	1	–	1
Грипп А (H1N1 Калифор. 0409-пандемический)	5	2	3

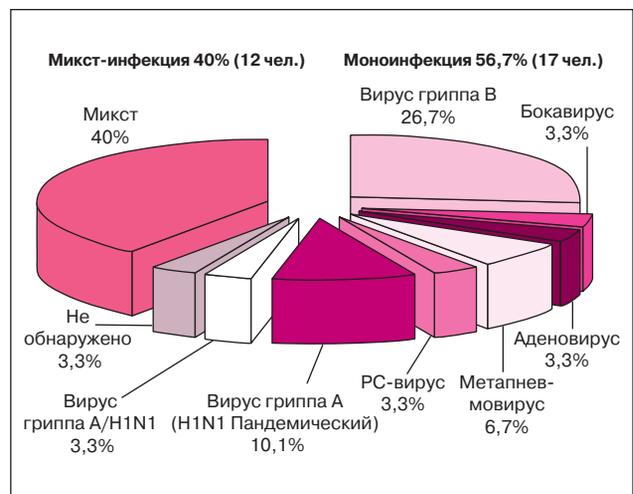
**Таблица 2.** Варианты сочетаний микст-инфекций у детей в возрасте от 2 до 6 лет

Этиология	Всего больных (n = 26)	Группа кагоцела (n = 14)	Группа плацебо (n = 12)
Бокавирус + РС-вирус	1	1	–
Аденовирус + метапневмовирус	1	1	–
Вирусы гриппа А (H3N2) + В	1	–	1
Метапневмовирус + РС-вирус	3	2	1
Аденовирус + риновирус	1	1	–
Вирус гриппа А (H3N2) + аденовирус	1	–	1
Аденовирус + РС-вирус	3	1	2
Аденовирус + бокавирус	1	1	–
Вирус гриппа А (H1N1) + аденовирус	2	1	1
Вирусы гриппа А (H1N1) + В	1	1	–
Вирусы гриппа А (H1N1) + А (H3N2)	2	1	1
Вирус гриппа В + парагрипп	1	1	–
Вирус гриппа В + Метапневмовирус	1	–	1
Вирус гриппа А (H1N1) + парагрипп	1	1	–
Аденовирус + парагрипп	1	1	–
Метапневмовирус + риновирус	2	1	1
Вирус гриппа А (H1N1) + аденовирус + парагрипп	1	–	1
Бокавирус + риновирус	2	–	2

**Рис. 1.** Этиологическая структура ОРВИ у детей в возрасте от 2 до 6 лет, получавших Кагоцел ( $n = 30$ )



**Рис. 2.** Этиологическая структура ОРВИ у детей в возрасте от 2 до 6 лет, получавших Плацебо ( $n = 29$ )



Характерной особенностью клинических проявлений при гриппе, в том числе пандемическом, были более продолжительные симптомы интоксикации и лихорадки, а также присоединение острого среднего отита; при метапневмо- и бокавирусной инфекциях (в моно- и микст-вариантах) в основном тотально поражались верхние и нижние дыхательные пути с явлениями ларинго- и бронхообструкции. Проявления конъюнктивита и ринита были характерны при моно- и микст-вариантах аденовирусной инфекции.

В группе детей, получавших противовирусное средство, на фоне симптоматической терапии у 19 (63,3%) признаки интоксикации и лихорадки купировались к 4-му дню лечения, при этом продолжительность лихорадки в этой группе составила в среднем  $1,7 \pm 0,4$  дня, а интоксикации —  $1,3 \pm 0,4$  дня. В контрольной группе, получавшей плацебо, у 17 (56,7%) больных симптомы интоксикации сохранялись до 5-го дня терапии при средней их продолжительности до  $2,75 \pm 0,2$ , а лихорадки — до  $2,8 \pm 0,3$  дней (табл. 3).

Продолжительность катаральных явлений достоверно была короче в основной группе по сравнению с группой плацебо, что в среднем составило  $4,2 \pm 0,2$  против  $5,9 \pm 0,3$  дней ( $p \leq 0,001$ ), соответственно (см. табл. 3).

Достоверно различались темпы исчезновения сухого кашля и появления продукции мокроты, симптомы ларингита, стеноза гортани исчезали быстрее у детей 1-й группы.

У больных на фоне приема противовирусного препарата сухой кашель исчезал достоверно быстрее в сравнении с больными, получавшими плацебо ( $4,4 \pm 0,3$  против  $5,4 \pm 0,3$  дней;  $p < 0,001$ ; см. табл. 3).

Симптомы ларингита исчезали достоверно быстрее у детей, получавших кагоцел, в среднем, спустя  $3,2 \pm 0,1$  дня, в сравнении с детьми, получавшими плацебо, у которых таковые купировались, в среднем, к  $5,2 \pm 0,2$  дню ( $p < 0,001$ , см. табл. 3).

Симптомы стеноза гортани у детей, получавших кагоцел, купировались ко 2 дню терапии у 100% больных, при средней продолжительности  $1,8 \pm 0,4$  дня, а у детей, получавших плацебо, на 2 день симптомы стеноза гортани сохранялись у 20%, при средней продолжительности  $2,4 \pm 0,2$  дня (см. табл. 3).

На фоне терапии кагоцелом количество койко-дней, проведенных детьми в стационаре, достоверно сокращалось и составило в среднем  $4,7 \pm 0,3$  против  $6,3 \pm 0,3$  дней ( $p < 0,001$ ) группы плацебо (см. табл. 3).

Прослеживалось влияние исследуемого препарата в сравнении с действием плацебо у детей, получавших в комплексной терапии антибиотики на фоне отита и бронхита. Результаты исследований, представленные в табл. 4, свидетельствуют о достоверном укорочении сроков применения антибиотиков на фоне приема отечественного индуктора интерферона в сравнении с таковыми у детей группы плацебо.

**Таблица 3.** Продолжительность симптомов ОРВИ на фоне лечения кагоцелом и плацебо у детей от 2 до 6 лет ( $n = 40$ )

Симптомы	Длительность в днях ( $M \pm m$ )	
	кагоцел + симптоматическая терапия ( $n = 19$ )	плацебо + симптоматическая терапия ( $n = 21$ )
Лихорадка	$1,7 \pm 0,4^*$	$2,8 \pm 0,3$
Интоксикация	$1,3 \pm 0,4$	$2,75 \pm 0,2$
Катаральные явления	$4,2 \pm 0,2^{**}$	$5,9 \pm 0,3$
Сухой кашель	$4,4 \pm 0,3^{**}$	$5,4 \pm 0,3$
Ларингит	$3,2 \pm 0,1^{**}$	$5,2 \pm 0,2$
Стеноз гортани	$1,8 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,2$
Койко-дни	$4,7 \pm 0,3^{**}$	$6,3 \pm 0,3$

Примечание. Различия достоверны: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

**Таблица 4.** Продолжительность симптомов ОРВИ у детей от 2 до 6 лет на фоне антибиотикотерапии ( $n = 20$ )

Симптомы	Длительность в днях ( $M \pm m$ )	
	кагоцел + антибиотикотерапия ( $n = 11$ )	плацебо + антибиотикотерапия ( $n = 9$ )
Лихорадка	$2,9 \pm 0,6^*$	$4,3 \pm 0,3$
Интоксикация	$3,8 \pm 0,3$	$5 \pm 0,7$
Катаральные явления	$5,7 \pm 0,4^*$	$6,9 \pm 0,5$
Сухой кашель	$5,7 \pm 0,3^*$	$6,8 \pm 0,4$
Ларингит	$3,0 \pm 0,2^{**}$	$4,8 \pm 0,3$
Стеноз гортани	$2,4 \pm 0,1^{**}$	$3,2 \pm 0,2$
Койко-дни	$6,1 \pm 0,3^*$	$7,3 \pm 0,4$

Примечание. Различия достоверны: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

Не выявлено достоверной зависимости темпа купирования основных клинических симптомов гриппа и ОРВИ от этиологии заболевания (моно- или микст-инфекции) на фоне терапии противовирусным препаратом.

В процессе лечения у всех больных отмечена хорошая переносимость препарата, не зафиксированы побочные реакции, что подтверждалось отсутствием отрицательной динамики в состоянии больных и показателях периферической крови, биохимии крови и общего анализа мочи в процессе наблюдения.

Таким образом, на примере клинической оценки эффективности противовирусного препарата нам удалось показать степень его воздействия на инфекционный процесс при различных этиологических вариантах ОРВИ у детей, начиная с 2-летнего возраста, и, что важно отметить, протекающих с особым синдромом ларингообструкции, указывающем на исходную иммунопатологию, сопровождающуюся дефицитом интерферонообразования и цитокинов, со сдвигом в Т клеточном иммунитете в сторону Th2 типа ответа, а также дефицитом в системе мононуклеарных фагоцитов [15].

С целью оценки профилактической эффективности и безопасности нового отечественного индуктора интерферона нами проведено еще одно исследование (слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое), в которое были включены 100 детей в возрасте от 3 до 6 лет: кагоцел получали 50 пациентов (основная группа) и плацебо — 50 (группа сравнения).

У детей в возрасте старше 3 лет для профилактики гриппа и ОРВИ в период, предшествующий росту заболеваемости, кагоцел назначали по 1 таблетке 1 раз в день первые 2 дня, 5 дней перерыв (7-дневный цикл), затем цикл повторяется. Длительность профилактического курса составила 4 недели.

В группе детей, получавших исследуемый препарат, было 30 (60%) детей в возрасте от 3 до 5 лет, 20 (40%) — в возрасте 5–6 лет. В группе детей, получавших плацебо, — 33 (66%) ребенка в возрасте от 3 до 5 лет, 17 (34%) — в возрасте 5–6 лет.

Досрочного выбытия пациентов из исследования в обеих группах не было.

Все дети, включенные в исследование, страдали рецидивирующими бактериальными и вирусными инфекциями верхних дыхательных путей (не менее 6 раз за предыдущий год), но на момент включения в исследование не имели симптомов ОРВИ.

В основной группе у детей наблюдалась следующая сопутствующая патология: у 10 — хронический тонзил-

лит, у 7 — атопический дерматит, у 9 — аденоидит, у 5 — инфекция мочевыводящих путей, у 1 — рецидивирующий обструктивный бронхит, у 1 — ангиоматоз гортани, у 1 — Эпштейн-Барр вирусная инфекция, у 1 — реактивный панкреатит, у 3 — дисбактериоз кишечника, у 1 — гастродуоденит, у 8 — пищевая аллергия, у 3 — дискинезия желчевыводящих путей, у 2 — бронхиальная астма.

В группе сравнения из сопутствующей патологии у 11 был хронический тонзиллит, у 5 — атопический дерматит, у 9 — аденоидит, у 3 — инфекция мочевыводящих путей, у 7 — рецидивирующий бронхит, у 8 — рецидивирующий круп, у 5 — дискинезия желчевыводящих путей, у 2 — хронический гастрит, у 1 — реактивный панкреатит, у 1 — гастродуоденит, у 2 — дисбактериоз, у 5 — пищевая аллергия, у 2 — гипертензионно-гидроцефальный синдром.

В основной группе за время профилактического 4-недельного приема препарата болели ОРВИ 9 детей (18%), все неоднократно. Из них легкая форма заболевания была у 6 (66,7%), среднетяжелая — у 3 (33,3%), протекавшая с осложнениями: вирусно-бактериальный конъюнктивит — у 1, бронхит — у 1, острый средний отит — у 1, по поводу которых больные получали антибактериальную терапию (табл. 5).

В группе сравнения за время 4-недельного приема препарата ОРВИ регистрировалась у 21 (42%) ребенка, из них по 1 эпизоду у 17 (34%) и у 4 (8%) — в виде двух и более эпизодов болезни. Всего зарегистрировано 25 случаев болезни, из них 10 — осложненных бактериальной инфекцией.

Легкая форма ОРВИ была в 15 (60%) случаях болезни, а среднетяжелая — в 10 (40%). У 10 детей с ОРВИ, осложненных бактериальной инфекцией (бронхит + аденоидит — у 3, тонзиллофарингит — у 3, отит + аденоидит — у 4), проводилась терапия антибиотиками широкого спектра действия.

Все пациенты, независимо от группы наблюдения, при заболевании ОРВИ получали симптоматическое лечение в полном объеме (микстура от кашля, капли в нос, жаропонижающие средства и др.) за исключением иммуномодуляторов.

Клиническая эффективность препарата оценивалась на основании отсутствия или уменьшения числа и длительности повторных инфекций дыхательных путей, определения индекса  $I = P2/P1$  и коэффициента  $E = (P2 - P1):P2 \times 100$  профилактической эффективности кагоцела, где  $P1$  — частота заболеваемости в группе детей, получавших исследуемый препарат, а  $P2$  — частота заболеваемости в группе сравнения. При этом учитывались:

**Таблица 5.** Показатели эффективности исследуемого препарата при профилактике гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте от 3 до 6 лет за время 4-недельного курса приема препарата

Показатели	Основная группа, n = 50	Группа сравнения, n = 50
Возраст детей		
3–5 лет	30	33
5–6 лет	20	17
Частота события (болезни)	9*	21
Частота случаев болезни	9*	25
Количество детей, болевших ОРВИ:		
однократно	9	21
повторно	9*	17
	–	4
Индекс эффективности	I = P2:P1 I = 25:9 = 2,77	
Коэффициент эффективности	E = (P2–P1): P2×100 E = (25–9):25×100 = 64%	
Степень тяжести течения ОРВИ:		
легкая	6	15
среднетяжелая	3	10
Количество осложнений	3	10
Осложнения ОРВИ:		
вирусно-бактериальный конъюнктивит	1	–
бронхит острый	1	+ аденоидит у 3
средний отит	1	+ аденоидит у 4
тонзиллофарингит	–	3

Примечание. \* — различия достоверны ( $p < 0,001$ ).

- 1) частота заболевания гриппом или ОРВИ;
- 2) степень тяжести ОРВИ (сроки нормализации температуры и исчезновение симптомов интоксикации, сроки обратного развития катаральных симптомов, возникновение осложнений в процессе лечения);
- 3) частота и длительность использования антибиотиков для лечения осложнений.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что при проведении 4-недельного профилактического курса приема препарата, количество болеющих ОРВИ регистрировалось в 2,3 раза меньше, а по частоте эпизодов — в 2,8 раза реже, в сравнении с такими же показателями в группе детей, получавших плацебо. Индекс эффективности приема противовирусного препарата составил 2,8, а коэффициент эффективности — 64% (см. табл. 5).

В течение последующих 4 месяцев наблюдения за детьми в основной группе болели ОРВИ 38 (76%) человек, из них 25 (50%) однократно, а 13 (26%) — повторно. Всего зарегистрировано 55 случаев болезни. Из них легкая форма была у 46 (83,6%), среднетяжелая — у 9 (16,3%), протекавшие со следующими осложнениями: аденоидит — у 1, бронхит — у 4, острый средний отит — у 2, ларинготрахеит — у 1, тонзиллофарингит — у 1, по поводу которых больные получали антибактериальную терапию (табл. 6).

В группе сравнения ОРВИ регистрировалась у 49 (98%) детей, из них по 1 эпизоду у 6 (12%) детей и у 43 (86%) в виде 2 и более эпизодов болезни. Всего 132 случая болезни (из них 18, осложненных бактериальной инфекцией).

Легкая форма была в 114 (86,3%) случаях болезни, а среднетяжелая — в 18 (13,6%). У 18 детей с ОРВИ,

осложненных бактериальной инфекцией (бронхит+ аденоидит — у 8, тонзиллофарингит — у 2, отит + аденоидит — у 7, ларинготрахеит — у 1), проводилась терапия антибиотиками широкого спектра действия (см. табл. 6).

Как показали результаты наблюдения за детьми в течение 4-х последующих месяцев после окончания профилактического курса приема кагоцела, количество болеющих ОРВИ регистрировалось в 1,3 раза меньше, а по частоте эпизодов — в 2,4 раза реже, в сравнении с таковыми показателями в группе контроля. Индекс эффективности кагоцела составил — 2,4, а коэффициент эффективности — 58% (см. табл. 6).

Число детей, заболевших ОРВИ в легкой форме, в основной группе было в 2,5 раза меньше, а количество среднетяжелых форм болезни — в 2 раза меньше, чем в группе сравнения.

При применении кагоцела не было зарегистрировано ни одного случая побочных эффектов и нежелательных явлений. Препарат хорошо переносился детьми.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что применение препарата Кагоцел для профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций у детей в возрасте от 3 до 6 лет с часто рецидивирующими бактериальными и вирусными инфекциями верхних дыхательных путей (не менее 6 раз за предыдущий год) было эффективным.

## ВЫВОДЫ

1. На фоне терапии кагоцелом у детей, начиная с 2-летнего возраста, при ОРВИ и гриппе, независимо от этиологии и клинических проявлений болезни, достоверно сокращаются продолжительность симптомов интоксикации, лихорадки, катаральных явлений

**Таблица 6.** Показатели эффективности кагоцела при профилактике гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте от 3 до 6 лет через 4 месяца

Показатели	Основная группа, n = 50	Группа сравнения, n = 50
Частота события (болезни)	38*	49
Частота случаев болезни	55*	132
Количество детей, болевших ОРВИ:	38	49
однократно	25*	6
повторно	13*	43
Индекс эффективности	I = P2:P1 I = 132:55 = 2,4	
Коэффициент эффективности	E = (P2–P1): P2×100 E = (132–55):132×100 = 58%	
Степень тяжести течения ОРВИ:		
легкая	46*	114
среднетяжелая	9*	18
Количество осложнений	9	18
Осложнения ОРВИ:		
аденоидит	1	–
бронхит острый	4	+ аденоидит у 8
средний отит	2	+ аденоидит у 7
затяжной ларинготрахеит	1	1
тонзиллофарингит	1	2

Примечание. \* — различия достоверны ( $p < 0,001$ ).

1. в носо-ротоглотке и основных симптомов стенозирующего ларинготрахеита (бронхита).
2. Ни в одном случае применения данного индуктора интерферона не было зарегистрировано побочных эффектов указанной терапии у детей.
3. Препарат хорошо переносится детьми, начиная с 3-летнего возраста, сокращает сроки антибиотикотерапии, пребывания в стационаре и может быть рекомендован для применения в педиатрической практике для лечения гриппа и ОРВИ у детей с 3-летнего возраста.

4. Препарат рекомендуется для профилактики гриппа и других острых респираторных заболеваний независимо от их этиологии у детей с 3-летнего возраста.
5. Прием препарата с профилактической целью способствует значительному снижению заболеваемости ОРВИ у часто болеющих детей.
6. Полученные данные позволяют рекомендовать включение данного препарата в программы иммунореабилитации и профилактики ОРВИ у часто болеющих детей, начиная с возраста 3 лет.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дондурей Е. А., Осидак Л. В., Гончар В. В. и др. Пандемический и сезонный грипп АН1N1 у госпитализированных детей. *Детские инфекции*. 2011; 10 (2): 14–21.
2. Garsia-Sastre A., Egorov A., Matassov D. et al. Influenzae A virus lacking the NS1 gene replicates in interferon-deficient systems. *Virology*. 1998; 252 (2): 324–330.
3. Ramaswamy M., Shi Lei, Monick M. M. et al. Specific inhibition of type 1 interferon signal transduction by respiratory syncytial virus. *Am J Resp Cell Mol Biol*. 2004; 30: 893–900.
4. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005. 368 с.
5. Намазова Л. С. с соавт. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций. *Педиатрическая фармакология*. 2006; 1.
6. Образцова Е. В., Осидак Л. В., Головачева Е. Г. Препараты интерферона и его индукторы при гриппе и ОРВИ у детей. *Детские инфекции*. 2010; 9 (1): 35–40.
7. Ершов Ф. И. Индукторы интерферона — новое поколение иммуномодуляторов. *Terra Medica*. 1998; 2: 2–7.
8. Дерябин П. Г. Инактивирующее действие препарата Кагоцел на инфекционные свойства высокопатогенного штамма вируса гриппа А птиц (H5N1). *Отчет ГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН*. Москва. 2006.
9. Киселев О. И. Изучение вирусингибирующей активности Кагоцела в комбинации с арбидолом в отношении пандемических изолятов вируса гриппа А (H1N1)sw. *Отчет НИР НИИ гриппа СЗО РАМНСПб*. 2009.
10. Харламова Ф. С., Учайкин В. Ф., Бевза С. Л. и др. Клиническая эффективность Кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей. *Детские инфекции*. 2008; 4: 28–35.
11. Харламова Ф. С., Кладова О. В., Сергеева Э. М. и др. Клиническая эффективность препарата Кагоцел при гриппе и ОРВИ у детей от 3 до 6 лет. *Детские инфекции*. 2010; 9 (4): 34–41.
12. Временные методические рекомендации Минздравсоцразвития РФ «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного высокопатогенным вирусом типа А/Н1N1 для взрослых» № 24-0/10/1-4053 от 30.06.2009.
13. Ершов Ф. И., Сайткулов А. М., Тазулахова Э. Б., Асламов Х. А. Растительные вещества — активные индукторы интерферона в культуре клеток. Сб.: *Интерферон-89*. Москва. 1989: 37–42.
14. Сазонов Н. В. Отчет об изучении общетоксического действия Кагоцела на неполовозрелых крыс. *ЦХЛСВНИХФИ*. Москва. 2002.
15. Кладова О. В. Иммунопатогенез, клиника и лечение рецидивирующего крупа у детей. *Автореф. дис. ... докт. мед. наук*. Москва. 2003. 55 с.

# Лечение приходит вовремя

## кагоцел®

противовирусный препарат

НАПРАВЛЕНИЕ РЕЙСА	ПРИЛЕТ ПО РАСП.	СТАТУС
Профилактика	17:00	отменен
Головная боль	18:00	прибыл
Насморк	19:30	прибыл
Озноб	19:50	прибыл
Температура	20:00	прибыл
Лечение	20:30	опаздывает



Кагоцел® – инновационный противовирусный препарат для лечения и профилактики простуды и гриппа у детей\* и взрослых.

- Начинать лечение препаратом Кагоцел® не поздно вплоть до 4-го дня от начала болезни
- Кагоцел® быстро улучшает самочувствие ребенка: снижает высокую температуру, устраняет озноб, насморк и кашель
- Кагоцел® хорошо переносится детьми, не вызывает развития побочных эффектов
- Кагоцел® способствует снижению заболеваемости ОРВИ и гриппом у часто болеющих детей
- Рекомендован Минздравсоцразвития РФ для профилактики свиного гриппа А/Н1N1

По данным результатов клинических исследований Кагоцел® достоверно укорачивает сроки антибактериальной терапии при лечении осложнений ОРВИ и гриппа у детей.

\* Кагоцел® для лечения гриппа и ОРВИ применяется у детей с 3-х лет

Препарат отпускается из аптек без рецепта.  
Пер. уд. № Р N002027/01 от 19.11.2007 г.

Подробную информацию  
Вы можете получить на сайте

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

**НИАРМЕДИК ПЛЮС**

123098, Москва, ул. Гамалеи, 18  
Тел./факс: +7 (495) 741 49 89

Телефон горячей линии:

**8 800 555 000 6**

Н.Н. Малофеев

ГУ «Институт коррекционной педагогики» Российской академии образования, Москва

## Комментарий к статье С.Б. Лазуренко, Л.С. Намазовой-Барановой «Организация психолого-педагогической помощи в комплексной программе реабилитации детей с тяжелыми хроническими наследственными болезнями обмена веществ (на примере мукополисахаридоза)»



Ведущий рубрики:

**Малофеев Николай Николаевич**, академик РАО, доктор педагогических наук, профессор, директор Государственного учреждения «Институт коррекционной педагогики» Российской академии образования  
**Адрес:** 119121, Москва, Погодинская ул., д. 8, корп. 1,  
**тел.:** (499) 245-04-52

90

Пополнение журнала рубрикой «Медико-психолого-педагогическая помощь детям» обусловлено отнюдь не просто желанием расширить круг тем для научного обсуждения на страницах медицинского издания. Это осознанный ответ на вызов времени. Длительные рассуждения о целесообразности объединения усилий врачей и педагогов в деле формирования физического, нейрокогнитивного и психического здоровья детского населения страны в современной России воплощаются в реальные дела. Равно заинтересованное сотрудничество стало результатом многолетних усилий ученых и практиков по объединению знаний и достижений педиатрии, педагогики, психологии, дефектологии и, одновременно, свидетельством кардинальных перемен, происходящих в последнее десятилетие в отечественной науке. В условиях демографического кризиса, переживаемого многими странами, в том числе и Российской Федерацией, особую тревогу вызывает неуклонное снижение уровня здоровья подрастающего поколения.

Взаимодействие специалистов разного профиля с целью выработки единого междисциплинарного взгляда на причины и механизмы нарушений психического развития представляет единственно надежный залог становления эффективной системы комплексной помощи ребенку с ограниченными возможностями здоровья.

Историческая ретроспектива убеждает, что пересечение интересов медиков, педагогов, психологов приводило к нахождению решений, равно обогащавших теорию и практику возрастной и клинической психологии, психофизиологии, общей и коррекционной педагогики. Достаточно напомнить, что отечественная дефектология — наука о закономерностях и особенностях развития детей с физическими и психическими нарушениями, о системах, принципах, методах, формах организации их воспитания и обучения — представляет собой интегративную область научного знания, органично соединяющую клинико-физиологическое и психолого-педагогическое направления исследований процессов развития и обучения детей. К приоритетным направлениям исследований современной науки следует отнести формирование научных основ системы раннего (с первых месяцев жизни) выявления нарушений в развитии и ранней комплексной (медико-психолого-педагогической) помощи

ребенку, разработку содержания и методов взаимодействия специалистов с семьей. Накопленный ФГНУ «Институт коррекционной педагогики» РАО опыт убеждает: при максимально раннем выявлении и ранней комплексной помощи ребенок достигает уровня психического развития, принципиально недостижимого при более позднем начале специального обучения и отсутствии скоординированного взаимодействия медиков и педагогов с первых месяцев жизни малыша. Неоспоримое доказательство этого факта привело к осознанию необходимости переустройства всей системы специальной помощи детскому населению.

С удовлетворением отметим позитивные изменения, происходящие в отечественном здравоохранении. К их числу следует отнести разработку и внедрение новых, неинвазивных методов сохранения и поддержания здоровья, полноценного развития ребенка, а также использование психологических и психотерапевтических методов воздействия на организм человека.

Таким образом, и логика движения научной мысли, и чаяния семей, воспитывающих детей с ограниченными возможностями здоровья, и запросы государства требуют от врача, специального педагога, специального психолога осознанного и скоординированного сотрудничества на разных возрастных этапах жизни ребенка. Хочется верить, что многократно критикованная ведомственная разобщенность останется в прошлом.

На наш взгляд, открывающаяся рубрика — свидетельство взаимной заинтересованности представителей здравоохранения и образования. Материалы, которые станут публиковаться под новой рубрикой, познакомят заинтересованного, профессионально подготовленного читателя с результатами научно-практической деятельности специалистов смежных научных областей; при оказании медицинской помощи ребенку, позволят учитывать играющую важную роль психологические и педагогические аспекты; наконец, предложат информационный повод для продуктивной дискуссии по вопросам разработки общей стратегии комплексной помощи детям.

Открывает рубрику статья, посвященная организации психолого-педагогической помощи детям с редким (орфанным) заболеванием — мукополисахаридозом. На примере данного исследования мы хотим продемонстрировать реализацию принципа комплексности и этапности в вопросах диагностики и восстановления здоровья.

С.Б. Лазуренко, Л.С. Намазова-Баранова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Организация психолого-педагогической помощи в комплексной программе реабилитации детей с тяжелыми хроническими наследственными болезнями обмена веществ (на примере мукополисахаридоза)

### Контактная информация:

Лазуренко Светлана Борисовна, кандидат педагогических наук, доцент, заведующая лабораторией специальной психологии и коррекционного обучения НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 340-01-04

Статья поступила: 20.12.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

В статье раскрыто содержание коррекционно-педагогического воздействия, которое определялось в зависимости от тяжести и длительности течения основного заболевания, структуры нарушений здоровья, степени недоразвития познавательной деятельности, типа эмоционального реагирования, особенностей поведения ребенка, то есть напрямую не было связано с возрастом ребенка. Описаны этапы коррекционно-педагогической помощи, направления работы с семьей, организация процесса воспитания и обучения ребенка с наследственными заболеваниями обмена веществ (на примере мукополисахаридоза). Доказано, что включение коррекционно-педагогической помощи в ход восстановительного лечения обеспечивает дополнительную оценку командой специалистов динамики психического развития как одного из важных показателей состояния здоровья детей; повышает эффективность огромных материальных затрат на лечение за счет социализации детей и сохранения психологического потенциала трудоспособных членов семьи.

**Ключевые слова:** дети с ограниченными возможностями здоровья, дети-инвалиды, специальная психолого-педагогическая помощь, медико-психолого-педагогическая реабилитация, состояние здоровья детей с наследственными болезнями обмена веществ, прогрессирующая деменция, обучение детей с тяжелым течением болезни.

На современном этапе развития педиатрии большое внимание уделяется поиску методов сохранения жизни и здоровья детей с наследственными болезнями обмена веществ [1, 2]. Сегодня известно 18 классов данного

рода заболеваний. Одним из них является класс лизосомных болезней, в число которых входит клинически полиморфная, относительно гетерогенная группа мукополисахаридозов (МПС) — тяжелых инвалидизирую-

S.B. Lazurenko, L.S. Namazova-Baranova

Scientific Centre of Children's Health RAMS, Moscow

## Organization of psychology and pedagogical care in children with severe chronic hereditary metabolic diseases rehabilitation (at the model of mucopolysaccharidosis)

The article contains the issue of correction-pedagogical influence, depending on severity and duration of the disease, structure of the health disorders, grade of the cognitive impairment, type of the emotional reactions and behavioral characteristics of the child, that means independence on the child's age. The stages of corrective and pedagogical care, ways of work with family, organization of the education and training process for children with hereditary metabolic diseases (at the model of mucopolysaccharidosis) are described. It is proved, that including of the corrective and pedagogical care into the rehabilitation provides the observation by the specialists the psychic development dynamics as one of the most significant indicators of children health, increases efficacy of enormous financial costs by means of children socialization and psychological potential of the able-bodied family members preserving.

**Key words:** children with limited abilities, disabled children, special psychological and pedagogical care, medical and psychological and pedagogical rehabilitation, children with hereditary metabolic diseases health, progressive dementia, education of children with severe course of disease.

щих заболеваний с быстро прогрессирующим течением и летальным исходом в детском или юношеском возрасте [2–4]. Болезнь обусловлена генетическим нарушением многоступенчатого процесса ферментного катализа гликозаминогликанов в лизосомах (ферментного расщепления углеводной части молекулы мукополисахаридов), что ведет к накоплению нерасщепленных элементов в соединительной ткани и нарушает ее строение [2, 3, 5]. Эта группа включает в себя 10 нозологических единиц, различных по характеру ферментативного нарушения и клинической картине, обозначение которых осуществляется с помощью цифр и букв: МПС I типа, МПС II типа, МПС III типа и т.д. Все они объединены в МКБ-10 в классе 4 под кодами E76.0–76.3 [4, 5]. Признаки болезни манифестируют в первые годы жизни, в течение раннего детства клинические проявления становятся выраженными, и позже, без адекватной терапии, наступает значительное ограничение жизнедеятельности ребенка и быстрый летальный исход [2, 5]. Патология обмена веществ вызывает нарушение функционального состояния различных органов и систем, что проявляется в виде сложных симптомокомплексов, имеющих ряд общих клинических проявлений. В большинстве случаев это приводит к грубым изменениям скелета, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, зрения и слуха, а также значительному искажению психики по типу деменции [3, 5]. Согласно законодательству Российской Федерации, реабилитация детей с тяжелыми проблемами здоровья включает в себя комплекс медицинских, психологических, педагогических, социально-экономических мероприятий, направленных на возможную компенсацию ограниченной жизнедеятельности [1, 6]. Для стабилизации или приостановления текущего патологического процесса сегодня повсеместно распространяется опыт комплексного лечения данного рода болезней путем сочетания следующих методов: симптоматической и ферментозаместительной терапии, трансплантации стволовых клеток, пересадки костного мозга, физиотерапии, лечебной физкультуры, психолого-педагогического воздействия [7, 8]. Комплекс мер по сохранению жизни и здоровья пациентов с мукополисахаридозами обобщен и законодательно закреплен в ст. 11 «Индивидуальная программа реабилитации инвалида» Федерального закона РФ от 24 ноября 1995 г. № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов Российской Федерации», а также в ст. 55, 66, 67 Семейного кодекса РФ, Законе РФ «Об образовании», в ст. 30 и 61 Федерального закона «Об охране здоровья граждан в РФ» [1, 2, 9].

Лечение направлено на улучшение процессов обмена, уменьшает накопление гликозаминогликанов в клетках в целях повышения активности дефицитного фермента, что в свою очередь позволяет замедлить скорость прогрессирования болезни, увеличить продолжительность жизни, предотвратить стремительное ухудшение соматического и неврологического состояния пациентов [2, 5]. В литературных источниках отмечается, что даже самые современные, дорогостоящие методы лечения, к которым относится новый биотехнологический продукт — рекомбинантная версия дефицитного фермента, не оказывают положительного воздействия на состояние центральной

нервной системы при уже состоявшемся ее поражении, не способствуют восстановлению ранее накопленных умений и навыков, познавательного потенциала [2, 3, 8]. Авторы связывают это с непроницаемостью гематоэнцефалического барьера для данного препарата [2, 5]. Таким образом, лечение улучшает общее состояние больного, но не осуществляет коррекцию особенностей поведения и реагирования этих детей на любые виды воздействия, что крайне осложняет процесс клинического ведения пациента врачом, а также опеку и уход за ним близким людям [2, 5].

К наиболее явным расстройствам психики относятся возбуждение, негативизм, боязнь всего нового, изменение настроения, нарушения пищевого поведения и актов дефекации. Международная психиатрическая ассоциация группирует их вместе под широким термином «поведенческие и психопатологические симптомы деменции» [8, 10]. Под деменцией понимают диффузное нарушение психических функций в результате органического поражения мозга, проявляющиеся нарушением мышления и памяти, а также расстройством эмоций и поведения [3, 10]. В случаях таких наследственных заболеваний обмена веществ, как мукополисахаридоз, вредоносный фактор оказывает разрушающее действие на ЦНС постоянно, в силу чего процесс характеризуется как прогрессирующий, проявляющийся неуклонно нарастающим распадом психических функций [2, 10]. Развитие прогрессирующей деменции происходит из-за поражения головного мозга, как очагового, так и диффузного характера, что клинически проявляется снижением познавательных возможностей, нарушением ориентировки в окружающем, утратой социальных навыков, то есть тяжелой неврологической симптоматикой и расстройством психики [8, 10]. Столь значительные изменения в неврологическом состоянии, психике и поведении маленьких пациентов требуют своевременной их оценки для определения методов возможной коррекции [2, 3, 9]. К одним из них относится метод психолого-педагогического воздействия на психологическое состояние пациента, который одновременно несет в себе эффект психологической поддержки родителей за счет их обеспечения необходимыми знаниями в вопросах воспитания и обучения особого ребенка [6, 9, 11]. Предполагалось, что включение коррекционно-педагогической помощи в лечение детей с тяжелыми хроническими болезнями обмена веществ (в частности мукополисахаридозом) наряду с другими (физиотерапевтические, физические, лекарственные) видами воздействия позволит затормозить регресс социальных умений и навыков. Достичь такого результата планировалось путем создания специальных условий, способствующих осуществлению ребенком познавательной деятельности и удовлетворяющих его психологические потребности [7, 11, 12].

Настоящее исследование было проведено в целях изучения специфических образовательных потребностей детей с таким заболеванием, как мукополисахаридоз, и определения механизма включения коррекционно-педагогической помощи в процесс реабилитации состояния их здоровья.

Для решения поставленной цели было необходимо определить методы психолого-педагогического обследования состояния познавательной деятельности детей указанной категории. В процессе практического научного поиска свою эффективность доказали две методики отечественных авторов: методика психолого-педагогического обследования Е. А. Стребелевой и методика обследования нервно-психического развития Г. В. Пантюхиной и соавт. [13, 14]. С их помощью были собраны и проанализированы сведения об особенностях познавательной деятельности, эмоций и поведения 11 детей в возрасте от 4 до 14 лет с заболеванием мукополисахаридоз I и II типа, с разной длительностью его течения. На момент обследования установлен актуальный уровень психического развития пациентов, то есть способы их ориентировки в окружающем мире, а в некоторых случаях — особенности развития познавательной деятельности. Для определения потенциальных возможностей обучения, эффективных методов и приемов коррекционно-педагогической помощи, режима педагогической нагрузки, формы и длительности занятий нами был использован метод диагностического обучения, предложенный А. Я. Ивановой, — наблюдение за изменениями в состоянии психики и поведении детей при включении их в процесс систематического обучения [9, 11]. Для этого нами еженедельно проводилось несколько специально организованных развивающих занятий, общее количество которых не превышало пяти. В промежутках между занятиями родители детей закрепляли навыки и умения в домашних условиях, ориентируясь на специально разработанную для каждого ребенка индивидуальную педагогическую программу. Такой подход позволил за 36 недель лечения, в течение которых дети еженедельно получали внутривенные заместительные инфузии (общее число не превышало 18 введений), изучить особенности течения основного заболевания, изменения в психическом развитии и поведении ребенка. Анализ полученных сведений позволил определить организационную форму, этапы, направления и содержание коррекционно-педагогической помощи в ходе лечения детей с мукополисахаридозом, осуществить повышение педагогической компетентности их родителей в вопросах воспитания ребенка и ухода за ним.

Тщательный анализ данных педиатрических и неврологических осмотров, психолого-педагогического обследования, диагностического обучения позволил объединить обследованных детей в три группы в зависимости от тяжести течения основного заболевания, глубины нарушения психики.

В первую группу вошли четыре ребенка (один дошкольник и один школьник с МПС I типа; два дошкольника с МПС II типа), у которых на фоне лечения отмечалась стабилизация основного заболевания, то есть детский организм положительно откликался на заместительную терапию, в силу чего регресс психологических и познавательных умений был медленным. Он проявлялся в незначительном распаде сформированных ранее психических функций, постепенном нарастании мнестических трудностей, эмоциональной лабильностью в виде пассив-

ности или бурного проявления негативизма, снижением работоспособности и трудностями в выполнении точных моторных актов, значительными расстройствами речи. У всех детей, вне зависимости от их возраста, мышление находилось на уровне наглядно-действенного, познавательная активность была резко снижена, потребности в изучении нового они не испытывали. Сами занять себя игрой не могли; действия с игрушками носили стереотипный манипулятивный характер с учетом свойств и назначения предмета. Произвольность действий была сохранена, но истощалась за 10–15 мин, по истечении которых активность в окружающей среде становилась хаотической, разрушительной. Речь являлась регулятором их действий, они понимали и выполняли просьбы взрослого, в целях коммуникации пользовались простыми грамматическими фразами. При этом словарь был крайне беден; при утомлении дети переходили на более ранние элементарные способы общения: с помощью жестов, мимики, интонации голоса.

Во вторую группу были включены три пациента (два дошкольника с МПС II и III типа, один подросток с МПС I типа), у которых наблюдалось постепенное ухудшение общего состояния здоровья и значительный регресс психики до уровня элементарной практической ориентировки в окружающем. Активность была непривольная, новое пространство пугало и возбуждало их, эмоциональное состояние было лабильным. Бурный аффект сменялся полной пассивностью. Мимолетный интерес к игрушкам мог вызвать желание самостоятельного передвижения в пространстве посредством плохо координированной ходьбы с широко расставленными ногами для удержания равновесия. Перемещаясь таким образом, они бесцельно обследовали помещение, удовлетворяя тем самым врожденную человеческую потребность в активности. Самостоятельно рассчитать расстояния до предмета и скорость движений не могли, часто спотыкались, ударялись о препятствия, падали. Завладев игрушкой, тут же ее бросали и интереса к ее обследованию, совершению действия с ней не испытывали, навык ориентировки на ее сенсорные свойства и качества был утерян. Речью не управляли, понимали несколько слов и реагировали на интонацию. О своих потребностях информировали взрослого криком, изменением поведения, бурными дифференцированными эмоциональными реакциями.

Третья группа состояла из четырех детей с мукополисахаридозом различного типа (один подросток, один школьник и два дошкольника), здоровье и психологическое состояние которых стремительно ухудшалось по причине тяжелого, быстро прогрессирующего течения болезни. Процесс распада психики мог быть охарактеризован как прогрессирующая деменция. Результаты обследования выявили грубое нарушение познавательной деятельности до уровня ориентировочных реакций на воздействие сенсорных раздражителей. Поведение детей было склонно к ажитации; имели место аффективные расстройства, расторможенность влечений, нарушение ходьбы; неспособность к самообслуживанию, контролю биологических потребностей. Вид новой игрушки вызывал возбуждение, желание захватить ее, но сам ребенок выполнить коор-

динированный моторный акт не мог, нуждался в помощи взрослого. В момент овладения игрушкой у детей отмечались положительные эмоции, мимика удовольствия, отдельные звуки восторженной интонации. Действий с предметом они не совершали, выполнив несколько размахивающих движений, вызвав звук, игрушку теряли и попытки ее поиска не производили, становились безразличными. Самостоятельная активность детей в течение дня могла быть охарактеризована как пассивная с тенденцией к возбуждению. Однако, с помощью специального педагогического воздействия возможно было активизировать у детей имевшуюся ранее способность ориентировки в окружающей обстановке, навык использования социальных способов коммуникации (голос, мимика) для сообщения о чувстве голода и боли, своих социальных желаниях и предпочтениях.

Таким образом, нами было установлено, что независимо от степени тяжести заболевания, его последствий в виде вторичных и третичных нарушений развития дети нуждались в постоянном контроле состояния здоровья, тщательном подборе медикаментозной терапии и режима реабилитационной нагрузки, а также создании специальных педагогических условий в процессе лечения из-за ограничения жизнедеятельности, которое проявлялось в неспособности самостоятельной адаптации в новых условиях, осуществлению социальных контактов, приобретению навыков и умений.

Значительные различия в патогенезе и течении заболевания, уровне психического развития определяли необходимость индивидуального подхода к выбору содержания, методов и приемов коррекционно-педагогической работы. Анализ индивидуальных программ обучения и воспитания позволил установить, что коррекционно-педагогическая работа с каждой группой детей имела разные цели, которые определялись тяжестью и длительностью течения основного заболевания, структурой нарушений здоровья, степенью недоразвития познавательной деятельности, особенностями эмоционального реагирования и поведения, при этом напрямую не были связаны с типом болезни и возрастом ребенка.

Так, для детей первой группы цель коррекционно-педагогического воздействия заключалась в создании условий для активизации потребности и навыка самостоятельного использования ранее сформированных умений и навыков, социальных способов поведения и коммуникативных форм взаимодействия с окружающими для постепенного накопления нового практического опыта.

В работе с детьми второй группы цель была определена как расширение актуальных познавательных навыков, а также закрепление самостоятельной ориентировки в окружающем пространстве с помощью простых, ранее сформированных навыков. По нашему мнению, это должно обеспечить ребенку возможность дольше осуществлять рациональное взаимодействие с социальной средой, испытывать чувство безопасности и самостоятельности в ней.

Целью коррекционно-педагогического воздействия для детей третьей группы стало создание условий для удовлетворения врожденной потребности в сенсорных

раздражителях и общении с окружающими, обеспечение эмоционального и физического комфорта. Коррекционно-педагогический процесс с этой группой пациентов строился по типу формирования поведенческого стереотипа, который ребенок мог использовать независимо от партнера по общению и изменений, происходящих в окружающей обстановке, условиях пребывания.

Обобщение полученных за полтора года работы результатов позволило определить алгоритм включения педагогических технологий в процесс восстановительного лечения детей с мукополисахаридозом различных типов. Коррекционно-педагогическая помощь детям с мукополисахаридозом осуществлялась в три этапа, каждый из которых представлял собой несколько взаимосвязанных частей. Количество и последовательность этапов в процессе лечения каждого из детей оставались неизменными. Однако, в силу значительных «колебаний» в состоянии здоровья и психике детей временные промежутки реализации каждого из этапов могли изменяться.

Первый этап — диагностический (определение темпа и особенностей психологического развития ребенка) — включал в себя две части.

Первая часть — изучение истории развития ребенка, анализ его анамнестических сведений, проведение психолого-педагогического обследования. Для диагностики психического развития детей раннего возраста использовалась методика Г. В. Пантюхиной и соавт. Психолого-педагогическое обследование всех остальных осуществлялось по методике Е. А. Стребелевой. С учетом значительных отличий в познавательном развитии, характере и тяжести нарушений поведения, особенностей проявления эмоций в процессе предъявления заданий детям с мукополисахаридозом необходимо использовать дополнительные сенсорные стимулы (новизна, цвет, звуковое сопровождение, тактильный контакт), крупные и крепкие игровые пособия, оказывать помощь путем совместного выполнения некоторых действий, делать больше пауз в ходе обследования, выделять время для отдыха.

Вторая часть этапа заключалась в диагностическом обучении, длительность которого не превышала трех недель. Данный прием использовался нами в целях выявления у детей потенциальных возможностей к усвоению нового с помощью обучения «зоны ближайшего развития», чего невозможно было сделать в ходе первичного обследования. Диагностическое обучение позволяло за два-три занятия сгладить негативную реакцию детей на контакт с незнакомым взрослым, помочь им адаптироваться к новой обучающей обстановке и правилам взаимодействия с педагогом, многократно предъявить одни и те же задания, добиться усвоения нового материала путем практического использования в течение определенного временного отрезка. Родители детей закрепляли навыки и умения путем организации аналогичного развивающего занятия в домашних условиях не реже двух раз в день. Полученные в ходе второго этапа сведения обобщались и подвергались тщательному анализу, что позволяло установить уровень психического развития ребенка на момент начала лечения.

Второй этап — коррекционно-педагогическое воздействие — составили четыре взаимосвязанные между собой части.

Первая часть была направлена на определение формы, режима и содержания коррекционно-педагогической помощи.

Вторая часть этапа предполагала разработку индивидуальной программы обучения и воспитания, которая составлялась отдельно для каждого ребенка (набор упражнений, методов и приемов, педагогический инструментарий, который целесообразно использовать педагогу во время занятий и дома родителям в повседневной жизни для повышения качества социальной адаптации ребенка).

Третья часть этапа была посвящена непосредственной реализации педагогической помощи и выражалась в форме индивидуальных занятий с ребенком. Теоретической базой реализуемого нами коррекционно-педагогического процесса стало учение Л.С. Выготского о том, что «одновременно с дефектом существуют психологические тенденции противоположного направления, обнаруживаются компенсаторные возможности для его преодоления, и именно они выступают на первый план в развитии ребенка и должны быть включены в воспитательный процесс как его движущая сила» [11]. Коррекционно-педагогическая помощь осуществлялась по двум направлениям: создание условий для коррекции как общих, так и специфических отклонений в развитии; формирование новых, более сложных уровней взаимодействия с действительностью в процессе осуществления ведущей или типичных видов деятельности. Еженедельные развивающие занятия проводились только в утреннее время до инфузии или через два дня после нее, не реже одного и не чаще двух раз в неделю; были организованы в игровой форме и заключались в стимуляции произвольной ориентировочно-исследовательской активности детей при выполнении ими практических действий с предметами на фоне положительного эмоционального общения со взрослым. Для этого были подобраны задания и дидактические материалы, оказывающие воздействие на несколько анализаторов одновременно, несущие в себе элемент новизны и посильной сложности. В процессе занятия педагог-дефектолог стремился активизировать компенсаторные возможности детского организма, восстановить утерянные психомоторные и познавательные умения ребенка.

Четвертая, заключительная, часть второго этапа была посвящена обучению родителей применения специальных педагогических технологий в течение дня. Практические занятия с родственниками происходили в форме наглядной демонстрации педагогом специальных методов и приемов развития познавательной и социальной активности ребенка, способов эмоционально-развивающего общения с малышом.

Третий этап — контрольный. Первая его часть реализовывалась ежеквартально и заключалась в проведении контрольного психолого-педагогического обследования, необходимого для своевременной оценки психологического состояния, эффективности педагогического воздействия, динамики познавательного разви-

тия и темпа формирования психологических достижений, фиксации характерных изменений в поведении и эмоциях, внесения необходимых изменений в образовательный процесс.

Вторая часть третьего этапа организовывалась каждое полугодие в целях уточнения командой специалистов состояния здоровья ребенка, обсуждения и принятия совместного с родными решения о тактике восстановительной терапии в дальнейшем (методы лечения, содержание программы реабилитации, специальные педагогические занятия).

Предложенный подход к организации коррекционно-педагогической помощи в процессе комплексной реабилитации детей в учреждениях здравоохранения обеспечивает возможность тщательного наблюдения командой специалистов за изменениями в состоянии здоровья и психическом статусе детей с тяжелыми хроническими наследственными болезнями обмена веществ на фоне приема заместительной терапии, и качественной педагогической оценки. Он помогает осуществить дифференцированный подбор коррекционно-педагогических методов и приемов в процессе систематической практической работы с ребенком по специально разработанной индивидуальной программе воспитания и обучения, а также реализовать гуманистический подход в предъявлении родителям новой специализированной информации (медицинская, педагогическая, психологическая) о состоянии здоровья малыша, необходимых видах медицинской и педагогической помощи, о прогнозах его психофизического развития, повысить эффективность огромных материальных затрат на лечение этих детей за счет повышения уровня их социализации и сохранения психологического состояния трудоспособных членов семьи.

В заключение на основе анализа данных, полученных в ходе двухлетнего исследования, необходимо сделать следующие выводы:

- быстро прогрессирующее и тяжелое течение болезни требует незамедлительного применения комплекса медико-психолого-педагогических методов реабилитации с момента обнаружения наследственной патологии обмена веществ у ребенка, то есть в период раннего детства;
- процесс распада психических функций у детей с тяжелыми хроническими болезнями обмена веществ может быть приостановлен только при использовании комплекса современных методов восстановительной терапии: симптоматической (паллиативной) и ферментозаместительной, физиотерапии, лечебной физкультуры, коррекционно-педагогической и психологической помощи;
- за один год комплексного лечения мукополисахаридоза I и III типов у детей старше 3 лет не наблюдается заметных изменений в состоянии здоровья пациентов, что может быть расценено как стабилизация течения болезни;
- тяжесть распада познавательной деятельности и психических процессов напрямую зависит от типа и длительности заболевания, времени начала приема ферментозаместительной терапии;

- в силу билатерального органического поражения вещества мозга и его проводящих путей сохранного компенсаторного потенциала организма и лечебного действия ферментозаместительной терапии недостаточно даже для частичного восстановления их нормального функционирования (минимальные позитивные изменения в психическом и физическом развитии детей в виде частичного восстановления распавшихся навыков и умений являются лишь свидетельством замедления темпа деменции психических функций);
- минимальные положительные изменения в объеме и качестве движений, снижение болевых ощущений наблюдаются по истечении шести месяцев комплексной реабилитации с применением ферментозаместительной терапии;
- систематическое применение значительного числа медикаментозных и немедикаментозных методов воздействия на организм ребенка в первую очередь способствует восстановлению самых простых, обеспечивающих жизнедеятельность организма, функций, элементарных (жестово-мимических) коммуникативных способностей, произвольности поведения;
- минимальное восстановление ощущений, способности осознания собственных биологических потребностей и навыка информирования окружающих с помощью знаков о своих биологических нуждах является свидетельством того, что нарушения обменного характера оказывают разрушающее воздействие на мозговые структуры: поражают белое вещество мозга и нарушают систему афферентации, что, в свою очередь, проявляется распадом психических функций, дви-

гательных навыков и чувствительности, в том числе контроля акта дефекации и мочеиспускания;

- тотальное поражение вещества головного мозга, проводящих путей сопровождается снижением чувствительности и невозможностью контроля чувства голода и насыщения. Данное обстоятельство требует тщательного подбора сбалансированного питания с учетом роста-весовых показателей и аллергологического статуса ребенка, строгого соблюдения пищевого режима, просвещения родителей в вопросах обслуживания ребенка с МПС и ухода за ним;
- потребность детей с МПС в систематическом высокотехнологичном медицинском уходе свидетельствует о необходимости создания в России системы государственных лечебных учреждений для длительной реабилитации тяжелобольного ребенка, в процессе которой могли бы принимать активное участие его родственники.

Результаты исследования показали, что нарушение обмена веществ приводит к значительному ограничению жизнедеятельности в виде стремительного искажения психики, нарушения поведения, утраты навыков и умений у всех без исключения детей с данного рода заболеваниями. Это, в свою очередь, становится препятствием для их социализации, крайне осложняет процесс воспитания и ухода за ними. Без создания специальных обучающих условий дети с тяжелыми хроническими болезнями обмена веществ значительно быстрее теряют сформированные ранее психологические достижения, поэтому необходимо включение педагогических технологий в процесс реабилитации состояния их здоровья в целях повышения качества жизни.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Зелинская Д.И. Инвалидность детского населения России. М.: Центр развития межсекторальных программ, 2008. 208 с.
2. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. М.: Медицина, 2005. 364 с.
3. Бадалян Л.О. Лекции по клинической генетике. М.: Медицина, 1974. 208 с.
4. Международная номенклатура нарушений, ограничений жизнедеятельности и социальной недостаточности: Руководство по классификации последствий болезни и причин инвалидности. М.: Медицина, 1995. 16 с.
5. Beck A.T. The diagnosis and management of depression. University of Pennsylvania Press, 1967. 147 p.
6. Малофеев Н.Н. От выявления дефекта к индивидуальному плану развития ребенка / Психолого-педагогическое и медико-социальное сопровождение развития ребенка: Материалы рос.-фламанд. науч.-практ. конф. Ч. 1. СПб., 2001. С. 19–25.
7. Малофеев Н.Н. Реабилитация средствами образования должна начинаться с первых месяцев жизни ребенка. URL: <http://www.ise.iip.net>
8. Beck A.T., Freeman A., Davis D.D. Cognitive therapy of personality disorders. The Guilford Press, 2003. 412 p.
9. Специальная дошкольная педагогика: учеб. пособие / под ред. Е.А. Стребелевой. М.: Издат. центр «Академия», 2001. 312 с.
10. Cohen-Mansfield J., Golander H., Arnhem G. Self-identity in older persons suffering from dementia: Preliminary results. *Social Science Medicine*. 2000; 51: 381–394.
11. Выготский Л.С. Собрание сочинений: в 6 т. Т. 2, 5. М.: Педагогика, 1983.
12. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975. 448 с.
13. Психолого-педагогическая диагностика детей раннего и дошкольного возраста / под ред. Е.А. Стребелевой. М.: Просвещение, 2003. — 164 с.
14. Пантюхина Г.В., Печора К.Л., Фрухт Э.Л. Диагностика нервно-психического развития детей первых трех лет жизни. М.: ЦОЛИУВ, 1979. С. 3–53.

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

Т.Э. Боровик, С.Г. Макарова, Т.В. Бушуева, С.Н. Сергеева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Оценка клинической эффективности смеси на основе высокогидролизованного казеина в диетотерапии тяжелых форм непереносимости белков коровьего молока у детей

## Контактная информация:

Боровик Татьяна Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением питания здорового и больного ребенка НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, стр. 1, тел.: (499) 132-26-00

Статья поступила: 18.11.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

98

Пищевая аллергия у детей раннего возраста наиболее часто бывает вызвана различными фракциями белков коровьего молока. Учитывая важнейшую роль молочной составляющей в рационе питания детей первых лет жизни, основу лечебной диеты составляют специализированные продукты — смеси-гидролизаты. Авторами было проведено исследование по оценке клинической эффективности смеси на основе высокогидролизованного казеина. Смесь получали 46 детей в возрасте 2–12 мес со среднетяжелым (SCORAD  $\geq$  20) или тяжелым (SCORAD  $\geq$  50) индексом проявления пищевой аллергии. У 73% обследованных детей в начале исследования отмечалось повышение IgE в сыворотке крови в 5–10 раз. В результате исследования у 96,2% детей отмечалось улучшение состояния кожных покровов, снижение уровня IgE, в том числе у 68% детей была достигнута клиническая ремиссия.

**Ключевые слова:** дети первого года жизни, аллергия к белкам коровьего молока, диетотерапия, смеси на основе высокогидролизованного казеина.

Пищевая аллергия (ПА) представляет собой одну из важных проблем современной педиатрии и детской аллергологии. В раннем детском возрасте причиной этого состояния чаще всего выступает непереносимость белков коровьего молока, а ее частота в популяции составляет около 2–3% [1–3]. Несмотря на то, что у значительной части детей к 3 годам формируется клиниче-

ская толерантность к белкам молока, у определенного процента детей ПА не проходит бесследно и становится дебютом «аллергического марша» [4, 5]. Основу лечения ПА у детей, наряду с медикаментозной и наружной терапией, составляет диетотерапия [6–8].

В профилактике аллергических болезней у детей широкое распространение получили смеси на основе

T.E. Borovik, S.G. Makarova, T.V. Bushueva, S.N. Sergeeva

Scientific Centre of Childrens Health, Moscow

## Assessment of clinical efficacy of extensively hydrolyzed casein formula in dietotherapy of severe forms of intolerance to cow's milk protein in children

The cause of alimentary allergy in infants is most common associated with different fractions of cow milk protein intolerance. As the milk component plays significant role in the diet of healthy infants and young children, the dietotherapy is based on special products — hydrolyzed formulas. The authors performed a research on assessment of the clinical efficacy of extensively hydrolyzed casein formula. This formula was given to 46 children at the age of 2–12 months with moderate (SCORAD  $\geq$  20) and severe (SCORAD  $\geq$  50) index of alimentary allergy manifestations. At the beginning of the investigation the increasing of serum IgE 5–10 times as normal was found in 73% of examined children. At the final follow-up the improvement of cutaneous symptoms, lowering of serum IgE were found in 96,2% of children, in 68% clinical remission was confirmed.

**Key words:** infants, allergy to cow milk proteins (cow milk proteins intolerance), dietotherapy, extensively hydrolyzed casein formulas.

частичных гидролизатов сывороточных белков, получившие название ГА-смеси (т.е. гипоаллергенные) [9, 10]. Они, прежде всего, показаны детям из группы высокого риска по развитию атопии и назначаются при необходимости перевода ребенка на смешанное или искусственное вскармливание при отсутствии клинических манифестаций ПА [11, 12]. При наличии легких или среднетяжелых форм ПА у детей продуктами выбора обычно служат смеси на основе высокого гидролиза сывороточных белков. При тяжелых формах ПА (распространенный атопический дерматит, анафилактический шок) наиболее высокой клинической эффективностью обладают специализированные смеси на основе высокого гидролиза казеина [13, 14]. Казеиновая фракция белков коровьего молока поддается более высокой степени гидролиза по сравнению с сывороточными белками. К тому же казеины сами по себе обладают меньшим аллергенным потенциалом, чем сывороточные белки.

Клиническое исследование специализированной смеси на основе высокогидролизованного казеина Фрисопеп АС (Фризленд Кампина, Голландия) у больных детей грудного возраста с пищевой аллергией проводилось в Научном центре здоровья детей РАМН в соответствии с принципами Good Clinical Practice (1991) и представляла собой открытое продольное, проспективное медицинское наблюдение.

*Критериями отбора детей в клинические исследования служили:*

- возраст детей от 1 мес до 1 года;
- наличие у пациентов атопического дерматита среднетяжелой (SCORAD  $\geq$  20) или тяжелой (SCORAD  $\geq$  50) степени с подострым или острым течением, и/или гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии, подтвержденной аллергией к белкам коровьего/козьего молока (БКМ).

*Критериями исключения из исследования служили:*

- наличие инфекционных заболеваний во время проведения клинических испытаний;
- отсутствие положительного эффекта или ухудшение на фоне исследуемого продукта в течение 2–4 нед.

Исследование предусматривало не менее 3 визитов, общение с помощью телефонной связи, при необходимости по показаниям осуществлялась госпитализация. Продолжительность наблюдения составляла 12 нед.

На всех участников исследования были заведены формализованная история болезни, лист учета SCORAD (шкала оценки тяжести атопического дерматита), получено информированное согласие родителей ребенка на участие в исследовании.

В качестве допустимой сопутствующей терапии разрешались следующие препараты: антигистаминные и ферментные, пре- и пробиотики, наружная терапия.

Список неразрешенных препаратов и продуктов питания включал: системные глюкокортикостероиды, любые продукты, содержащие белки коровьего молока, козьего молока, сои и индивидуально непереносимые пациентом продукты, любые другие смеси на основе высоко- или частично гидролизованного молочного белка.

Для проведения клинического исследования продукта была использована схема обследования детей, включающая такие параметры, как:

- оценка показателей физического развития: взвешивание — 1 раз в нед в течение исследования с использованием стандартизованных весов; изме-

рение длины тела — в начале и конце исследования с использованием стандартного ростомера;

- общеклиническая оценка состояния здоровья детей (общее состояние, эмоциональный тонус, аппетит, сон, результаты физикальных исследований и т.п.);
- оценка состояния кожи и динамики кожных поражений (зуда, нарушения сна и др.) по шкале SCORAD;
- оценка динамики симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта;
- оценка динамики иммунологических показателей (лакт-тест), клинических анализов крови и мочи, копрологии.

#### Назначение смеси

При введении исследуемой смеси соблюдались следующие правила:

- полная замена молочной составляющей рациона (или соевой смеси);
- постепенное введение смеси, начиная с 10 мл в каждое кормление в первый день, далее увеличение объема продукта на 30–60 мл ежедневно в каждое кормление до достижения необходимого объема; полный перевод на новую смесь в течение 5–7 дней;
- новую смесь давать только в отдельной бутылочке, не смешивая с вытесняемой смесью;
- изменение цвета стула на зеленовато-серый допустимо, не является причиной для отмены исследуемой смеси.

#### Медикаментозная терапия

В соответствии с протоколом симптоматическая медикаментозная терапия назначалась детям с изменениями характера стула, копрограммы, данных УЗИ, иммунологических показателей крови. Применялись ферментные препараты (Креон и др.), пребиотики и пробиотики, наружное лечение. Антигистаминные препараты (цетиризин и др.) назначались в случаях тяжелого течения дерматита, сопровождавшегося кожным зудом.

#### Характеристика лечебной смеси Фрисопеп АС

Исследуемая смесь представляет собой сухой продукт, созданный на основе гидролизата казеина с высокой степенью гидролиза для лечебного питания детей с рождения до 24 мес. Продукт содержит гидролизат казеина, растительные жиры (подсолнечное, пальмовое, рапсовое), углеводы (сироп глюкозы), обогащен витаминами, макро- и микроэлементами, таурином, холином, L-карнитином.

В состав белкового компонента входят преимущественно аминокислоты и протеины с небольшой молекулярной массой — менее 1,5 kD и низкой долей высокомолекулярных фрагментов — более 6,0 kD (табл. 1).

Состав лечебной смеси приведен в табл. 2.

**Таблица 1.** Молекулярно-массовое распределение пептидных фракций в гипоаллергенной лечебной смеси

Размеры частиц (kD)	% распределения
Свободные аминокислоты и пептиды менее 1,5 kD	94,2
1,5–3,5	5,5
3,5–6,0	0,16
Более 6,0	0,14

**Таблица 2.** Химический состав и энергетическая ценность лечебной смеси Фрисопеп АС

Ингредиенты	Единицы измерения	Содержание	
		в 100 г сухого продукта	в 100 мл готового к употреблению продукта
Белок (гидролизат казеина)	г	11,7	1,5
Жир линолевая кислота α-линоленовая к-та линолевая к-та / жирные к-ты, %	г	27	3,5
	г	3400	440
	мг	485	63
Углеводы сироп глюкозы	г	55,7	7,2
	г	55,7	7,2
<b>Минеральные вещества</b>			
Кальций	мг	515	67
Фосфор	мг	330	43
Железо	мг	5,2	0,68
Медь	мкг	375	49
Натрий	мг	225	29
Калий	мг	600	78
Хлорид	мг	335	44
Магний	мг	46	6,0
Цинк	мг	4,6	0,60
Йод	мкг	54	7,0
Марганец	мкг	365	34
Селен	мкг	7,0	0,91
<b>Витамины</b>			
Витамин А	мкг-RE	495	64
Ретинол	мкг-RE	445	58
Бета-каротин	мкг	310	40
Витамин D <sub>3</sub>	МГК	9,3	1,2
Витамин Е	мг	10	1,3
Витамин К <sub>1</sub>	мкг	38	4,9
Витамин В <sub>1</sub>	мкг	335	44
Витамин В <sub>2</sub>	мкг	700	91
Ниацин	мкг-NE	7400	960
Витамин В <sub>6</sub>	мкг	300	39
Фолиевая кислота	мкг	80	10
Пантотеновая кислота	мкг	1730	225
Витамин В <sub>12</sub>	мкг	0,8	0,10
Биотин	мкг	8,5	1,1
Витамин С	мг	65	8,5
Таурин	мг	35	4,6
Холин	мг	60	7,8
L-карнитин	мг	12	1,6
Инозитол	мг	115	15
Осмолярность	мОсм/л	+190	
Энергетическая ценность	кал	515	67

Как видно из табл. 2, лечебная смесь, созданная на основе высокого гидролиза казеина, является современным специализированным продуктом и соответствует требованиям Федерального закона Российской Федерации от 12 июня 2008 г. № 88-ФЗ «Технический регламент на молоко и молочную продукцию» и «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)», утвержденным Решением Комиссии таможенного союза от 28 мая 2010 г. № 299 к данному виду продуктов детского питания.

Результаты дегустации показали, что исследуемая смесь имеет кремово-белый цвет, молочный запах и горьковатый вкус, свойственный продуктам, содержащим гидролизованный молочный белок.

#### Характеристика обследованных детей

Лечебную смесь получали 46 детей в возрасте от 2 до 12 мес. Средний возраст пациентов составил 6,1 мес. Все дети имели тяжелое или среднетяжелое течение atopического дерматита. К началу исследования у всех детей имелись кожные проявления пищевой аллергии в виде распространенной формы atopического дерматита: у 26 (56,5%) детей отмечалось тяжелое течение (SCORAD > 60), и они составили группу III, у 16 (34,7%) — среднетяжелое течение (20 < SCORAD ≤ 60) в периоде обострения заболевания (группа II). У 4 (8,6%) детей со среднетяжелым течением atopического дерматита состояние кожных покровов соответствовало состоянию неполной клинической ремиссии (SCORAD < 20) — группа I (табл. 3).

Во всех случаях в ходе аллергологического обследования были выявлены повышенные уровни специфического иммуноглобулина (Ig) E к БКМ и его фракциям (1–3 классы реакции) (табл. 4).

На фоне приема лечебной смеси у большинства пациентов (97,9%) наблюдалось значительное улучшение состояния кожных покровов. Обострение atopического дерматита было отмечено только у одного ребенка с высокой степенью сенсибилизации к БКМ, в том числе, к казеиновой фракции, вследствие чего этот пациент был исключен из исследования.

Оценка фактического питания и динамики физического развития детей на фоне вскармливания данной смесью показала, что рацион их соответствовал физиологическим потребностям (табл. 5), а среднесуточная прибавка массы тела не отличалась от таковой у здоровых детей (табл. 6).

Важно отметить, что улучшение состояния кожи началось уже на 1–2-й нед от начала применения исследуемой смеси. К 4-й нед терапии существенно уменьшалась распространенность кожных поражений: более чем в 5 раз по балльной оценке уменьшился зуд кожи и улучшился сон пациентов. Значительно снижалась интенсивность кожного процесса — уменьшилась выраженность эритемы, полностью купировалась экссудация. У 37 (82,2%) детей из 45 наблюдавшихся наступила неполная клиническая ремиссия, у 5 (11,1%) отмечалась заметная тенденция к улучшению, у 3 — сохранялись умеренные проявления atopического дерматита. В среднем индекс SCORAD у наблюдаемых детей уменьшился более чем в 3 раза и составил 18,4 против 59,8 до начала лечения. Динамика интенсивности кожных проявлений представлена в табл. 7.

В дальнейшем, на 3–4-м мес наблюдения, состояние кожи продолжало улучшаться, обострений atopи-

**Таблица 3.** Клиническая характеристика наблюдаемых детей

Заболевание, форма	Распределение по возрасту			
	4–6 мес	7–12 мес	Всего	%
Атопический дерматит, среднетяжелое течение, неполная ремиссия, SCORAD ≤ 20 группа I (n = 4)	0	4	4	8,7
Атопический дерматит, среднетяжелое течение, период обострения, 20 < SCORAD ≤ 60 группа II (n = 16)	4	13	16	34,8
Атопический дерматит, тяжелое течение, SCORAD > 60 группа III (n = 26)	6	20	26	56,5
Всего	10	36	46	100
<b>Сопутствующая патология</b>				
Лактазная недостаточность	5	2	7	15,2
Последствия церебральной ишемии	3	11	14	30,4
Гипотрофия I степени	–	6	6	8,7
Железодефицитная анемия I степени	5	2	7	15,2
Дисфункции желудочно-кишечного тракта	7	6	13	28,3

**Таблица 4.** Частота выявления специфических IgE к белкам коровьего молока, его фракциям и белку козьего молока у детей первого года жизни с пищевой аллергией (n = 46)

Иммуноглобулины (класс реакции)	БКМ		БСА*		Казеин		β-ЛГ**		Козье молоко	
	n	%	n	%	n	%	Абс.	%	Абс.	%
I	14	31,0	8	17,2	6	13,8	8	17,2	13	29,3
II	6	12,0	3	6,9	1	1,7	1	1,7	2	5,2
III	4	8,6	5	10,3	0	0	0	0	4	8,6
Всего (I–III классы)	24	52,2	16	34,8	7	15,2	9	19,6	19	41,3

Примечание. БКМ — белок коровьего молока; \* — бычий сывороточный альбумин; \*\* — β-лактальбумин.

**Таблица 5.** Содержание основных нутриентов и энергетическая ценность среднесуточных рационов при использовании лечебной смеси

Суточный рацион/потребности	Основные пищевые ингредиенты, г/кг			Энергетическая ценность, ккал/кг (M ± m)
	белок (M ± m)	жир (M ± m)	углеводы (M ± m)	
Рацион с использованием смеси Фрисопеп АС	2,9 ± 0,8	6,0 ± 0,5	12,0 ± 0,2	114 ± 0,2
Возрастные потребности*	2,2–2,9	5,5–5,6	13	110–115

Примечание. \* — Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, Методические рекомендации (МР 2.3.1.2432-08), утверждены Главным санитарным врачом РФ Г.Г. Онищенко 18.12.2008.

**Таблица 6.** Среднемесячная прибавка массы тела у наблюдаемых детей с атопическим дерматитом, получавших лечебную смесь

Показатели	Возраст детей (мес)	
	4–6	7–12
Среднемесячная прибавка массы тела у наблюдаемых детей (г/мес), M ± m	564 ± 68	430 ± 124
Физиологическая среднемесячная прибавка массы тела (г/мес)	700–400	500–300

**Таблица 7.** Динамика величины индекса SCORAD у детей с атопическим дерматитом, получавших лечебную смесь

Группы	Число детей	Индекс SCORAD	
		в начале наблюдения (M ± m)	на фоне диетотерапии (M ± m)*
Группа I	4	12,5 ± 4,2	0
Группа II	16	42,9 ± 7,1**	5,3 ± 2,3**
Группа III	26	83,1 ± 8,7**	9,7 ± 2,2**

Примечание. \* — через 1–1,5 мес от начала лечения; \*\* — p < 0,01.

ческого дерматита не отмечалось ни в одном случае. К концу периода наблюдения (через 5–6 мес) все пациенты находились в периоде стойкой клинической ремиссии. Легкие проявления atopического дерматита сохранялись у 14 (31,1%) детей, при этом площадь поражения составляла не более 5–10%, у большинства (31, 68,9%) наблюдавшихся больных аллергических изменений на коже не было. Индекс SCORAD уменьшился на 89,1% к концу исследования и составил 6,5 против 59,8 балла до применения исследуемой смеси. Сон у пациентов нормализовался по мере уменьшения кожного зуда.

Уровень общего IgE на фоне приема лечебной смеси не повышался, у 30 (68%) детей отмечалось снижение чувствительности к белкам коровьего и козьего молока на 1 класс реакции. Повторное обследование с применением теста «ИФА-Лактест» было проведено 7 детям, при этом ни в одном случае в сыворотке крови не определялись антитела класса IgE к белково-пептидным фракциям исследуемой смеси.

Уровень общего IgE на фоне приема смеси Фрисопеп АС не повышался, у 30 (68%) детей отмечалось снижение чувствительности к белкам коровьего и козьего молока до I–III класса реакции, у 5 (12%) — к белкам сои до I–II класса реакции.

По данным УЗИ органов брюшной полости, у большинства детей (68%), имевших признаки реактивного панкреатита, размеры поджелудочной железы нормализовались.

Данные копрологических исследований, проводимых в динамике (через 3 мес), свидетельствовали о хорошей перевариваемости и усвоении продукта, что проявлялось отсутствием в копрограммах высокого содержания растительной клетчатки, нейтрального жира, йодофильной флоры, слизи и лейкоцитов. У детей с нормальным стулом смена смеси не оказала на него существенного влияния. У пациентов с неустойчивым характером стула и с частичной лактазной недостаточностью стул нормализовался

на 5–7-й день введения лечебной смеси. При повторном исследовании ни у одного ребенка не отмечалось повышенной экскреции лактозы с калом.

На фоне диетотерапии с использованием исследуемой смеси всем детям последовательно были введены гипоаллергенные продукты прикорма (безмолочные каши, овощное, мясное и фруктовое пюре). Через 3 мес на фоне вскармливания лечебной смесью и введения продуктов прикорма у детей с железодефицитной анемией I степени уровень гемоглобина в крови повысился до 110 г/л.

### Заключение

Результаты клинического исследования смеси на основе высокогидролизованного казеина свидетельствуют о том, что Фрисопеп АС соответствует современным, требованиям, предъявляемым к составу и показателям безопасности специализированных смесей для лечебного питания детей с тяжелыми проявлениями аллергии к белкам коровьего молока.

Высокая эффективность диетотерапии с использованием указанного продукта подтверждается стойкой положительной динамикой со стороны кожных и гастроинтестинальных проявлений аллергии, физического развития, иммунологических показателей крови, копрограммы и других лабораторных данных.

В табл. 2 приведен состав лечебной смеси в период проведения данного исследования. В настоящее время в состав смеси внесены некоторые изменения, в частности добавлены нуклеотиды, обладающие иммуномодулирующим действием.

Проведенные исследования позволяют высоко оценить качество, безопасность и клиническую эффективность смеси на основе высокогидролизованного белка при atopическом дерматите различной степени тяжести, обусловленном пищевой и/или поливалентной аллергией, и считать целесообразным ее назначение при данном виде патологии у детей грудного и раннего возраста.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Детская аллергология / под ред. акад. РАМН А.А. Баранова, член-корр. РАМН И.И. Балаболкина. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2006. 687 с.
2. Аллергология и иммунология / под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. М.: Союз педиатров России, 2011. 256 с. (Клинические рекомендации для педиатров).
3. Sampson H.A., Leung Y.M. Adverse reaction to food. In: *Nelson textbook of Pediatrics*. R.M. Kliegman et al. (Eds.). 18th ed. 2008: 986–990.
4. Гордеева Е.А. Особенности питания детей первого года жизни, страдающих пищевой аллергией. *Лечащий врач*. 2008; 4: 32–36.
5. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Сергеева С.Н., Гамалева А.В. Роль смесей-гидролизатов белка в профилактике и диетотерапии пищевой аллергии у детей раннего возраста. *Вопр. совр. педиатрии*. 2010; 1: 12–18.
6. Zeiger R.S. Dietary aspects of food allergy prevention in infants and children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 30: 77–86.
7. Макарова И.В. Диетотерапия и комплексный подход к наружному лечению при atopическом дерматите у детей. Пособие для врачей. СПб. 2005 76 с.
8. Сергеева С.Н. Эффективность диетотерапии при пищевой аллергии у детей первого года жизни. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2011. 30 с.
9. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Казакова С.Н. и др. Смеси на основе гидролизатов белка в профилактике и диетотерапии пищевой аллергии у детей. *Лечащий врач*. 2008; 7: 32–35.
10. Host A., Kolezko B., Dreborg S. et al. Dietary products used in infancy for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology ((ESPACI), Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child*. 1999; 81: 80–84.
11. Боровик Т.Э. Профилактика пищевой аллергии у грудных детей. В кн.: Питание матери и ребенка. Москва. 2006. С. 120–125.
12. Диетотерапия и диетопрофилактика пищевой аллергии. Национальная программа оптимизация вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. *Союз педиатров России*. Москва. 2010. С. 29–33.
13. Vandenplas Y., Brueton M., Dupont Ch. et al. Guidelines for the diagnosis and management of cows milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007; 92: 902–908.
14. Терхегген-Ларго С., Хау И.М., Шаафсма А., Воутерс Е. Клиническая оценка новой смеси на основе глубокого гидролизата белка у детей с аллергией к белкам коровьего молока: двойное слепое перекрестное исследование. *Вопр. дет. диетол.* 2005; 5: 10–14.

# Естественно, Доктор МОМ®!

Мазь  
при простуде



Камфора



Масло мускатного ореха



Эвкалиптовое масло

Симптоматическая терапия  
острых респираторных заболеваний:

при насморке  
и заложенности носа  
→ на крылья носа

при головной боли  
→ на виски

при болях в спине  
и мышцах  
→ на болезненные  
области

Для детей с 2-х лет

М.И. Петровская, Т.В. Куличенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Фитопрепараты в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей

### Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением неотложной педиатрии с группой анестезиологии и реанимации НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Ломоносовский проспект, д. 2/62, стр. 1, тел.: (495) 967-14-20, e-mail: TKulichenko@yandex.ru

Статья поступила: 02.10.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

Статья посвящена одному из частых проявлений болезней дыхательной системы и ЛОР-органов — кашлю. Имея в своей основе защитную функцию, кашель в некоторых случаях в значительной степени ухудшает состояние ребенка. Назначение лечения при кашле требует четкого представления механизма действия препарата, его профиля безопасности и эффективности. В данной статье авторы представляют сравнительную характеристику фитопрепаратов, относящихся к секретомоторным противокашлевым средствам. Наряду с описанием фармакологического действия компонентов этих препаратов освещены вопросы их эффективности и безопасности. Рассматриваются фитопрепараты, которые можно применять при влажном и сухом кашле у пациентов старше 2 лет.

**Ключевые слова:** кашель, респираторные инфекции, лечение, отхаркивающие средства, фитотерапия.

При современном изобилии лекарственных средств «от кашля» препараты на растительной основе по-прежнему прочно занимают свою нишу. Востребованность фитопрепаратов обусловлена, прежде всего, удовлетворительным профилем безопасности при эффективности, сопоставимой с синтетическими аналогами, а также возможностью достижения высокой приверженности пациентов лечению. Не секрет, что многие родители негативно относятся к назначению синтетических препаратов, охотно прибегая к фитотерапии, что позволяет достичь высокой комплаентности — важного фактора успеха при лечении ребенка.

### Классификация противокашлевых препаратов, показания к применению

Кашель является физиологическим защитным рефлексом организма, обеспечивающим проходимость дыхательных путей; кашель очищает дыхательные пути от инородных тел и слизи. Когда кашель становится постоянным, чрезмерным и тревожащим, необходимо начинать лечение, несмотря на то, что это естественный защитный механизм.

Лекарственные средства «от кашля» можно разделить на препараты центрального действия (подавляющие кашель), секретомоторные (стимулирующие отхар-

M.I. Petrovskaya, T.V. Kulichenko

Scientific Centre of Children's Health RAMS, Moscow

## Herbal medicines in treatment of the upper respiratory tract diseases in children

The article deals with one of the most common signs of the upper respiratory tract diseases — cough. Having the protective function as a base, cough in some cases can significantly worsen children's condition. Cough treatment requires clear knowledge of the drug mechanism of action, safety and efficacy. The authors represent comparative characteristics of herbal drugs with secretomotoric untussive mechanism of action. Along with the description of the pharmacological action of these drugs components, the issues of their efficacy and safety are reflected in the article. Herbal drugs which can be used for wet cough in children older than 2 years are discussed.

**Key words:** cough, respiratory infection, treatment, expectorative drugs, herbal drugs.

кивание) и муколитики [1, 2]. Отхаркивающие средства показаны при скоплении мокроты, ведущей к обструкции дыхательных путей, и малопродуктивном кашле. Выбор отхаркивающего средства обусловлен, с одной стороны, особенностью его действия, с другой — характером патологического процесса и обусловленного им нарушения дренажной функции.

Среди секретомоторных препаратов различают средства, воздействующие непосредственно на бронхиальные железы, и препараты рефлекторного действия со слизистой оболочкой желудка (содержащие зметины, сапонины и эфирные масла). Среди муколитиков выделяют средства, действующие на дисульфидные связи мукополисахаридов и пептидные связи белковых молекул, а также нормализующие внутриклеточное образование бронхиального секрета.

Фитопрепараты, хотя и отнесены по классификации в группу секретомоторных средств, часто обладают смешанным действием. Они раздражают рецепторы желудка и рефлекторно стимулируют нейроны рвотного, дыхательного центров, что приводит к усилению перистальтики бронхов и повышению активности мерцательного эпителия бронхов. Содержащиеся в фитопрепаратах эфирные масла и другие компоненты, выделяясь через дыхательные пути, вызывают усиление секреции и разжижение мокроты (резорбтивное и секретолитическое действие) [3, 4].

В данном обзоре представлена характеристика препаратов Гербион растительного происхождения в виде сиропа подорожника и сиропа первоцвета. Оба препарата обладают отхаркивающим, противовоспалительным, противомикробным действием; показаны при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей (ВДП): при бронхитах, трахеитах, трахеобронхитах и ларингитах.

### Состав, описание препаратов

Активными компонентами препарата в виде сиропа первоцвета являются водные экстракты корня первоцвета, травы тимьяна и ментол.

Препарат способствует уменьшению вязкости мокроты и улучшению ее отхождения. Своими свойствами, прежде всего, препарат обязан сапонином и гликозидам, содержащимся в экстракте первоцвета. Их действие направлено на подавление воспалительного процесса, разжижение мокроты и стимулирование дыхательного центра [4]. Эфирные масла тимьяна (20–55% тимола), левоментола способствуют снижению бронхоспазма, выведению мокроты из бронхов путем возбуждения дыхательного центра, а также оказывают антисептическое действие [4].

Таким образом, сироп первоцвета обладает муколитическим и секретомоторным свойствами; показан в качестве отхаркивающего средства в комплексной терапии воспалительных заболеваний ВДП с трудноотделяемой мокротой (табл. 1).

В состав описываемого фитопрепарата входят водные экстракты травы подорожника ланцетовидного, цветков мальвы и аскорбиновая кислота. Действие фитопрепарата направлено на снижение чувствительности слизистых оболочек и, как следствие, снижение частоты кашля.

Экстракты мальвы и подорожника обладают обволакивающим действием на слизистую оболочку ВДП, защищают от раздражения [3], в результате чего уменьшается интенсивность и частота кашля. Кроме того, эти экстракты обладают и противовоспалительным эффектом [3]. Содержащийся в подорожнике аукубин оказывает бактериостатическое действие, а входящая в состав сиропа аскорбиновая кислота обладает антиоксидантным действием.

Таким образом, фитопрепарат в виде сиропа подорожника показан при заболеваниях, сопровождающихся сухим кашлем (табл. 2).

### Сравнение с другими противокашлевыми препаратами

Известно, что каждое лекарственное средство обладает рядом побочных эффектов. Так, производные цистеина при больших объемах бронхиального секрета

**Таблица 1.** Механизмы действия компонентов фитопрепарата при влажном кашле

Действие	Гербион сироп первоцвета	Корень первоцвета	Трава тимьяна
Муколитическое	++	+	+
Отхаркивающее	++	+	+
Противовоспалительное	++	+	+
Антисептическое	+		+
Бронхолитическое	+		+

**Таблица 2.** Механизмы действия компонентов фитопрепарата при сухом кашле

Действие	Гербион сироп подорожника	Трава подорожника	Цветы мальвы
Противовоспалительное	++	+	+
Антисептик	++	+	+
Нормализация сурфактанта	+	+	
Повышение резистентности	+		+

могут вызывать застой мокроты, а также провоцировать бронхоспазм. Кроме того, препараты этой группы несовместимы с некоторыми антибактериальными препаратами (производные тетрациклина, полусинтетические пенициллины, аминогликозиды, цефалоспорины) [3, 5]. Сиропы «Гербион» совместимы с любыми антибактериальными средствами и не обладают подобными побочными эффектами.

Нередко отхаркивающие средства в качестве вспомогательных веществ содержат этиловый спирт и аммиак, что не позволяет использовать их у детей, а также при нарушениях функции печени, почек [4]. Представляемые сиропы готовятся на водной основе.

Многие отхаркивающие препараты растительного происхождения содержат среди прочих компонентов экстракт листьев плюща [4]. Однако, растение ядовито, это отражается на профиле безопасности лекарственных средств, содержащих экстракт листьев плюща. При передозировке возникают тошнота, рвота, головная боль, повышение артериального давления, диарея.

Средства, в состав которых входит экстракт корня истода, обладают такими побочными эффектами, как расстройство стула, конъюнктивит, за счет повышения секреции желез слизистых и слюнных желез [3, 4]. Действующие вещества сиропов Гербион оказывают секретомоторное действие только на железы бронхальных желез.

Некоторые отхаркивающие препараты на растительной основе, в составе которых есть такие растительные компоненты, как анис, солодка, душица, обладают выраженным слабительным эффектом [3]. Сиропы Гербион не содержат веществ, оказывающих слабительный эффект.

При использовании протеолитических препаратов возможно повышение температуры, тахикардия, осиплость голоса (за счет раздражения слизистых оболочек дыхательных путей) [3, 5]. Они также могут вызывать бронхоспазм и аллергические реакции. Препараты противопоказаны при заболеваниях печени, поджелудочной железы, сердечной недостаточности. Фитопрепараты в виде сиропа подорожника и сиропа первоцвета не ока-

зывают системного действия и могут быть назначены пациентам с хроническими заболеваниями.

### Эффективность фитопрепаратов

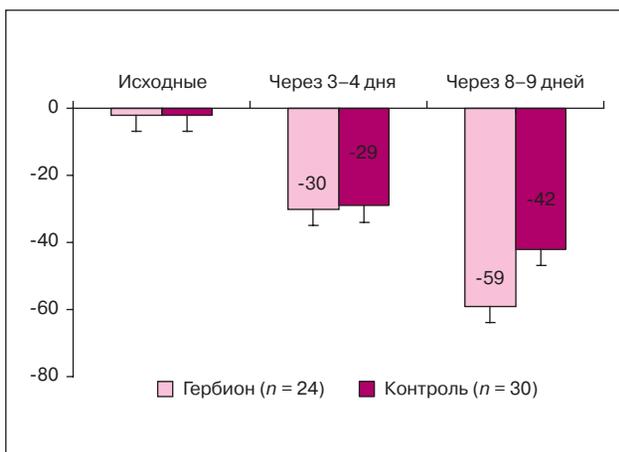
По данным клинического исследования у взрослых, препараты в виде сиропа подорожника и сиропа первоцвета показали высокую эффективность в лечении кашля. Многоцентровое сравнительное открытое исследование было проведено в НИИ пульмонологии СПбГМУ им. Академика Павлова и СПб НИИ уха, горла, носа и речи в 2007 г. В параллельных группах изучались безопасность и эффективность обоих сиропов — подорожника и первоцвета — в купировании симптомов ларингита, бронхита (острого/обострение хронического), трахеита, трахеобронхита. Оценивались такие показатели, как интенсивность кашля, количество и качество мокроты в динамике на фоне лечения сиропами.

Сироп первоцвета применялся в качестве отхаркивающего средства в комплексной терапии воспалительных заболеваний ВДП с трудноотделяемой мокротой (бронхит, трахеит, трахеобронхит и др.) и при острых респираторных заболеваниях, сопровождающихся непродуктивным кашлем. Было показано, что при терапии сиропом первоцвета частота приступов кашля снижалась на 30% на 3–4-й день заболевания и на 59% — на 8–9-й день заболевания (рис. 1). Значительно улучшалось отхождение мокроты: на 16% на 3–4-й день заболевания по сравнению с контрольной группой и на 21% — на 8–9-й день заболевания (рис. 2).

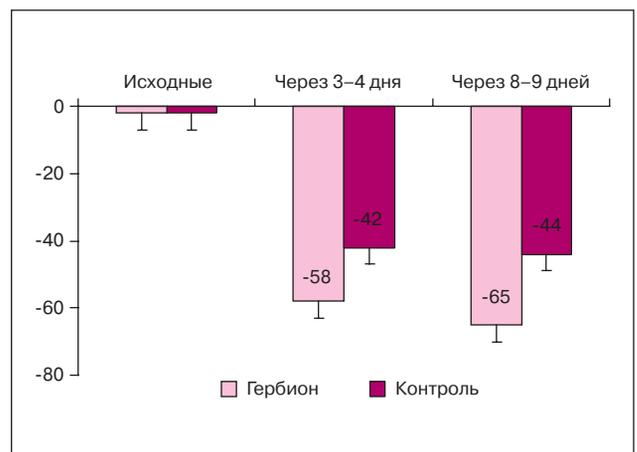
Исследуемый препарат сиропа подорожника применялся в комплексной терапии воспалительных заболеваний ВДП, сопровождающихся сухим кашлем. Отмечено, что частота приступов сухого кашля на 3–4-й день заболевания снизилась на 15% по сравнению с контрольной группой и на 22% — на 8–9-й день заболевания (рис. 3). Кроме того, сироп подорожника снизил на 1/3 частоту появления трудноотделяемой мокроты (рис. 4).

Полученные в ходе динамического наблюдения за пациентами данные свидетельствуют о том, что препарат в виде сиропа подорожника более эффективен в отношении тяжелых приступов кашля. Таким образом,

**Рис. 1.** Динамика частоты приступов кашля при лечении фитопрепаратом в виде сиропа первоцвета



**Рис. 2.** Влияние фитопрепарата в виде сиропа первоцвета на отхождение мокроты





То, что кажется одинаковым  
на первый взгляд, на самом деле  
может быть совершенно разным!

Раздражает кашель?

**Гербион® сироп подорожника**  
рекомендуется для облегчения  
сухого кашля:

- Простудные заболевания верхних отделов дыхательных путей, которые сопровождаются кашлем



Сложно отходит мокрота?

**Гербион® сироп первоцвета**  
рекомендуется для улучшения  
отхаркивания:

- Респираторные инфекции дыхательных путей (бронхит, фарингит) с трудноотделяемой мокротой
- Простуда и грипп, сопровождающиеся кашлем



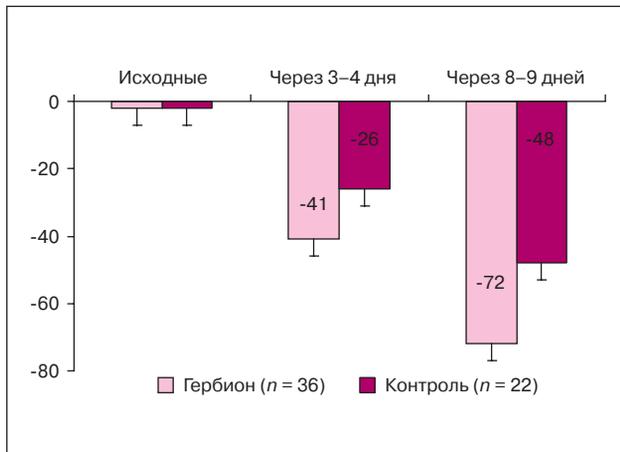
**Гербион®**  
Двойной удар по кашлю!

Рег. уд.: Гербион сироп первоцвета П №014840/01 от 25.12.2008 г.  
Гербион сироп подорожника П №014534/01 от 18.11.2008 г.

**KRKA**

*Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.*

**Рис. 3.** Динамика частоты приступов кашля при лечении фитопрепаратом в виде сиропа подорожника



проведенное исследование доказывает высокую эффективность исследуемых препаратов в лечении воспалительных заболеваний ВДП.

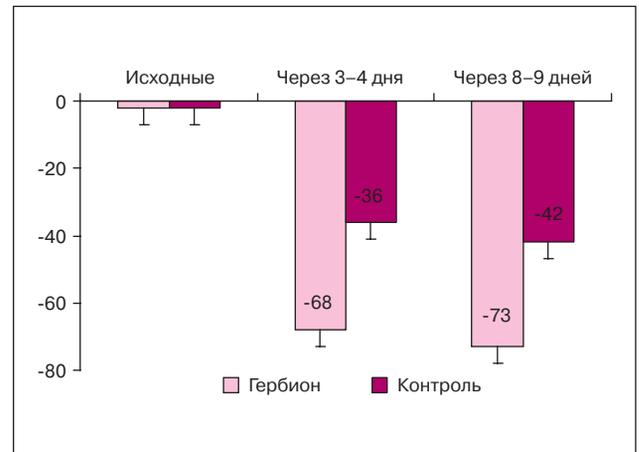
#### Безопасность фитопрепаратов

Доказана безопасность активных и вспомогательных веществ, входящих в состав препаратов. В исследовании у взрослых пациентов не отмечалось каких-либо серьезных нежелательных явлений. Однако, при использовании сиропов возможно развитие аллергических реакций, в очень редких случаях — тошнота, рвота.

Сиропы готовятся на водной основе, что позволяет с легкостью назначать их детям старше 2 лет; простой режим дозирования дает возможность использовать препарат в домашних условиях. Следует отметить, что сиропы не следует одновременно назначать с противокашлевыми препаратами и лекарственными средствами, уменьшающими образование мокроты [3, 5].

Основные противопоказания к использованию сиропов связаны с нарушением углеводного обмена и повышенной чувствительностью к активным компонентам препаратов: при повышенной чувствительности к компонентам препаратов, а также к препаратам, содержащим активные вещества семейства первоцветных и семейства яснотковых; при сахарном диабете, врожденной непереносимости фруктозы, синдроме нарушенного вса-

**Рис. 4.** Влияние фитопрепарата в виде сиропа подорожника на частоту трудноотделяемой мокроты



сывания глюкозы/галактозы, врожденной недостаточности сахаразы/изомальтазы; детям в возрасте до 2 лет, после перенесенного острого обструктивного ларингита (синдрома крупа) [4].

#### Способ применения и дозы

**Гербион сироп подорожника** назначается 3–4 раза в сутки детям старше 14 лет по 10 мл; детям в возрасте от 7 до 14 лет — по 5 мл, детям в возрасте от 2 до 7 лет — по 2,5 мл [4].

**Гербион сироп первоцвета** назначается после еды, 3–4 раза в сутки детям старше 14 лет по 10 мл; детям в возрасте от 5 до 14 лет — по 5 мл; детям в возрасте от 2 до 5 лет — по 2,5 мл [4]. Продолжительность лечения — 2–3 недели.

Препараты следует принимать внутрь, запивая достаточным количеством теплой воды.

#### Заключение

Простота выбора в зависимости от клинической картины заболевания, удобство в использовании, доказанная клиническая безопасность и эффективность, легкое достижение комплаентности лечения позволяют с уверенностью рекомендовать указанные фитопрепараты как отхаркивающие средства в терапии заболеваний бронхолегочной системы, сопровождающихся острым и хроническим кашлем.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепихина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медицина. 2009. 964 с.
2. Волков К.С., Вишнева Е.А., Алексеева А.А. и др. Терапия кашля у детей раннего возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7: С. 95–100.

3. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: рук-во для практикующих врачей. М.: Литтерра. 2004. 874 с.
4. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям (Фитотерапия). 3-е изд. М.: Металлургия. 1990. 427 с.
5. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис. 2010. 1760 с.

С.П. Яцык, Б.К. Шамов, И.Е. Смирнов, С.М. Шарков, О.М. Конова, А.Г. Буркин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Опыт физиотерапевтического лечения пузырно-зависимых форм мегауретера у детей

### Контактная информация:

Яцык Сергей Павлович, доктор медицинских наук, заведующий отделением уроандрологии НИИ педиатрии им. Г.Н. Сперанского НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 132-31-41, e-mail: makadamia@yandex.ru

Статья поступила: 22.10.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

Статья посвящена одному из важных вопросов детской урологии — лечению мегауретера у детей, наличие которого чревато развитием склеротических изменений в почечной паренхиме и формированием хронической почечной недостаточности. Авторы применили физиотерапевтический метод лечения, включающий электрофорез области мочевого пузыря и нижней трети мочеточников с препаратом, обладающим противосклеротическим действием. Представлены полученные результаты, которые демонстрируют положительный эффект указанной терапии.

**Ключевые слова:** мегауретер, осложнения, лечение, физиотерапевтические методы, дети.

В детской практике мегауретер — одна из серьезных проблем, приводящая к почечным осложнениям. Во-первых, нарушение пассажа мочи по мочеточнику не обеспечивает адекватной эвакуации проникающей в мочевые пути микробной флоры, которая вызывает воспаление в почечной паренхиме (пиелонефрит). Во-вторых, негативное воздействие на почечный кровоток оказывает повышенное внутрпочечное гидростатическое давление. Исходом хронического воспаления и нарушения почечного кровообращения является прогрессирование повреждения паренхимы почек с развитием склеротических процессов и нарушением ее функций (вторичное сморщивание почки, нефросклероз), развитие хронической почечной недостаточности (ХПН) и артериальной гипертензии [1].

По данным Российского регистра ХПН, у детей за 2000–2004 гг. обструктивные уropатии занимают

1-е место и составляют 43% в общей структуре болезней, формирующих ХПН [2].

Сложности в дифференциальной диагностике обструктивных и необструктивных видов мегауретера, тяжелое течение вторичного обструктивного пиелонефрита, участие нейрогенных дисфункций мочевого пузыря в патогенезе повреждения почек, высокая частота сочетанной патологии (миелодисплазия, аноректальные пороки и др.) и, как следствие, затруднения при выборе сроков и способов лечения (консервативного или оперативного) диктуют необходимость поиска быстрых, точных и малоинвазивных методов динамической оценки функционального состояния верхних мочевыводящих путей [3, 4].

Снижение перистальтической активности, а также нарушение эвакуаторной и замыкательной функции мочеточника напрямую связаны с апоптозом миоцитов

S.P. Jatsyk, B.K. Shamov, I.E. Smirnov, S.M. Sharkov, O.M. Konova, A.G. Burkin

Scientific Centre of Children's Health RAMS, Moscow

## The experience of physiotherapy treatment of vesico-dependent forms megaureter in children

The article reflects one of the important challenges in pediatric urology — treatment of megaureter in children, the condition which can lead to sclerotic changes in renal parenchyma and development of chronic renal failure. The authors used the physiotherapeutic method of treatment, including electrophoresis with the anti-sclerotic agent at the area of bladder and lower third of ureters. The received results, demonstrating successful effect of this treatment, are represented in the article.

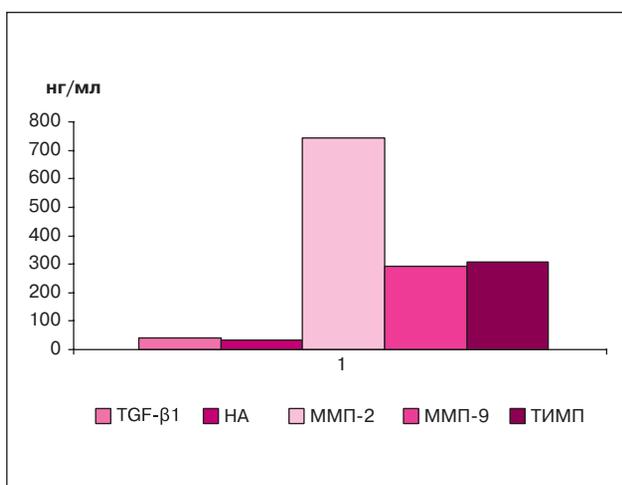
**Key words:** megaureter, complications, treatment, physiotherapeutic methods, children.

стенки мочеточника и повышенным отложением коллагена в стенке мочеточника [5]. Известно, что в основе процессов, определяющих воспалительно-репаративные изменения, лежат местные и общепатологические реакции, которые регулируются интегральной системой межклеточных взаимодействий посредством синтеза целого комплекса биологически активных соединений (цитокинов, факторов роста и т.д.). При длительном повреждении ткани мочеточника происходит накопление в крови агрессивных биологических соединений (гуморальных медиаторов воспаления), которые оказывают влияние непосредственно на клетки органа-мишени и на основные клеточные элементы воспаления, привлекая их в очаг альтерации [6, 7].

В последние годы нами интенсивно исследуются молекулярные механизмы повреждений тканей мочеточника при мегауретере. Установлено, что местные и системные реакции в мочевыводящей системе регулируются путем межклеточных взаимодействий, опосредуемых трансформирующим фактором роста  $\beta 1$  (TGF  $\beta 1$ ), а также изменениями активности ряда тканевых ферментов — матриксных металлопротеиназ (MMP) и их тканевого ингибитора (TIMP-1), непосредственно определяющих состояние внеклеточного матрикса (ВКМ) мочеточника [5, 7]. Многоплановая роль суперсемейства TGF  $\beta 1$  сводится к регуляции действия других цитокинов, стимуляции синтеза и снижению деградации ВКМ, контролю развития склеротических и воспалительных процессов в тканях мочеточника. Усиленная экспрессия TGF  $\beta 1$  опосредует развитие фиброза, что в свою очередь способствует прогрессированию ренальных и диспластических изменений при врожденных обструктивных уropатиях [8].

Таким образом, увеличение секреции провоспалительных цитокинов или дисбаланс соотношения про- и противовоспалительных цитокинов может иметь важное значение в патогенезе мегауретера у детей.

**Рис. 1.** Уровни содержания маркеров фиброза до физиотерапевтического лечения



*Примечание.* TGF  $\beta 1$  — трансформирующий фактор роста  $\beta 1$ ; MMP — матриксная металлопротеиназа; TIMP-1 — тканевой ингибитор MMP; HA — металлопротеиназа.

В нашем исследовании принимали участие 15 мальчиков с пузырьно-зависимой формой мегауретера в возрасте от 5 до 14 лет. Известно, что изменения мочеточника у таких больных имеют вторичный характер и зависят преимущественно от выраженности нарушений функции мочевого пузыря, поэтому тактика лечения направлена на восстановление резервуарной и эвакуаторной функции мочевого пузыря.

С целью оптимизации консервативной терапии детям данной группы проводился электрофорез области мочевого пузыря и нижней трети мочеточников с препаратом Ферменкол, действие которого направлено на разрушение избыточного коллагена.

### Методика проведения электрофореза

Для проведения процедуры электрофореза 4 мг сухого активного вещества, представляющего собой комплекс из 9 коллагенолитических протеаз с молекулярной массой от 23 до 36 кДа, разводили в 20 мл средства для приготовления раствора ферментов с pH  $5,0 \pm 0,5$ . Марлевая салфетка, смоченная в полученном растворе коллагеназ с концентрацией 0,2 мг/мл, накладывалась на область мочевого пузыря и мочеточников. Длительность процедуры составляла 20–25 мин. Длительность курса — 15 процедур.

В течение 1 года детям проводилось 3 курса.

Нами проведено изучение изменений содержания про- и противосклеротических маркеров склероза мочеточника в сыворотке крови пациентов до и после физиотерапевтического воздействия при помощи иммуносорбентного метода (ELISA).

Выявленные нами изменения уровней TGF  $\beta 1$  и металлопротеиназ свидетельствуют об активации процессов фиброгенеза. К процессам клеточной инфильтрации и дистрофии присоединяется активация фибробластов, макрофагов, эпителия и других клеточных систем, которые начинают интенсивно синтезировать компоненты ВКМ, что во многом определяет функциональную несостоятельность последующих процессов регенерации с формированием фиброза, стойкого расширения и нарушения функции мочеточника.

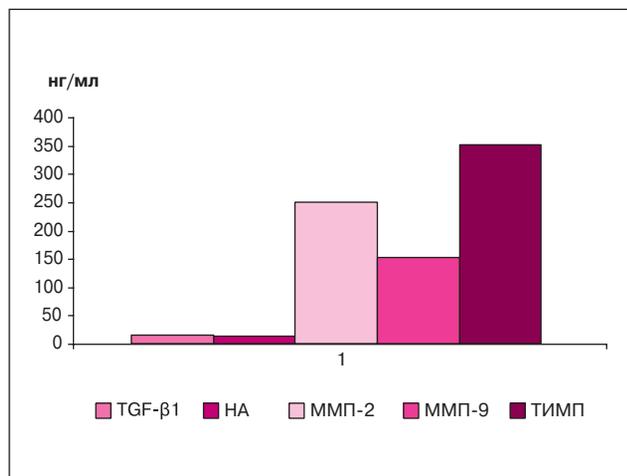
С этими процессами непосредственно связаны также изменения содержания изученных матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови больных, которые являются свидетельством активного фиброобразования ткани мочеточника при мегауретере у детей.

В норме выработка протеаз (в частности коллагеназ) и их ингибиторов (тканевых ингибиторов металлопротеиназ) уравновешена. Необходимым условием нормального протекания физиологических процессов является поддержание равновесия между активностью MMP и их ингибиторов. Нарушение этого равновесия может оказывать глубокое воздействие на состав внеклеточного матрикса и влиять на различные функции клеток, включая адгезию, миграцию и дифференциацию (рис. 1).

Всем детям через 12 мес (спустя 3 курса физиотерапии) проводилось повторное определение концентрации изучаемых биомаркеров. У всех детей не было выявлено статистически значимых изменений концентрации металлопротеиназ и TGF  $\beta 1$ .

# Канефрон® Н

**Рис. 2.** Уровни содержания маркеров фиброза после физиотерапевтического лечения



Полученные данные свидетельствуют о незначительном снижении концентраций MMP-2 (в 1,2 раза) у пациентов с пузырно-зависимой формой мегауретера, при этом равнозначно увеличивалась концентрация TIMP-1 у обследованных нами детей (рис. 2).

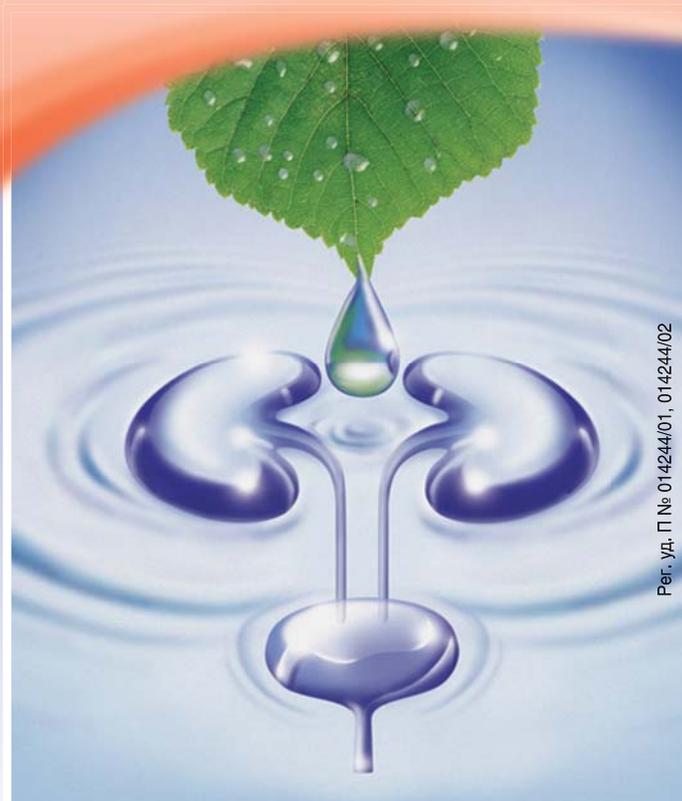
Гиперэкспрессия MMP под влиянием провоспалительных цитокинов при мегауретере у детей является свидетельством важной роли баланса MMP, их ингибиторов и стимуляторов в формировании и прогрессировании данной урологической патологии.

Таким образом, проведение физиотерапевтического воздействия на область мочевого пузыря и мочеточников с препаратом Ферменкол приводит не только к снижению процессов коллагенообразования, но и активации процессов протеолиза.

Эти данные рекомендуются использовать для мониторинга клинического течения мегауретера у детей и оценки эффективности его лечения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gimpel C., Masioniene L., Djakovic N. et al. Complications and long-term outcome of primary obstructive megaureter in childhood. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25 (9): 1679–1686.
- Ахмедов Ю.М., Ахмеджанов И.А., Мавлянов Ф.Ш. *Вест. вр. об пр.* 2006; 205–206.
- Краснова Е.И., Морозова О.Л., Дерюгина Л.А. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани в этиопатогенезе врожденного мегауретера у детей. *Детская хирургия.* 2010; 3: 42–44.
- Яцык С.П., Шарков С.М., Фомин Д.К. и др. Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита. — М.: МИА, 2007. — 176 с.
- Sen U., Basu P., Abe O. et al. Hydrogen sulfide ameliorates hyperhomocysteinemia-associated chronic renal failure. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2009; 297 (2): 410–409.
- Misseri R., Meldrum K.K. Mediators of fibrosis and apoptosis in obstructive uropathies. *Curr. Urol. Rep.* 2005; 6 (2): 140–145.
- Lee S.D., Akbal C., Kaefler M. Refluxing ureteral reimplant as temporary treatment of obstructive megaureter in neonate and infant. *J. Urol.* 2005; 173 (4): 1357–60.



Рег. уд. П № 014244/01, 014244/02

## Растительный лекарственный препарат для лечения и профилактики воспалительных заболеваний почек и мочевых путей, а также дисметаболической нефропатии

- Обладает оптимальным комплексным действием
- Уменьшает количество рецидивов заболевания
- Нормализует уродинамику
- Хорошо переносится

РЕКОМЕНДОВАНО:



Для взрослых и детей



Т.М. Чернова<sup>1</sup>, В.Н. Тимченко<sup>1</sup>, О.А. Дробаченко<sup>2</sup>, Н.В. Муразова<sup>3</sup>, А.Н. Рябова<sup>3</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия<sup>2</sup> ГУЗ ДПО № 45, Санкт-Петербург<sup>3</sup> ГУЗ ДПО № 41, Санкт-Петербург

## Возможности топической терапии тонзиллофарингитов у детей в практике участкового педиатра

### Контактная информация:

Чернова Татьяна Маратовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. М.Г. Данилевича СПбГПМА

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 295-61-88, e-mail: t-chernova@mail.ru

Статья поступила: 19.12.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

Из-за высокого риска развития бактериальных осложнений у детей с вирусными тонзиллофарингитами в домашних условиях часто превентивно назначают топические антисептические средства, способствующие удлинению периода восстановления нормальной микрофлоры у реконвалесцентов. Проведенное клиническое наблюдение показало, что динамика выраженности и длительности субъективных симптомов ОРВИ у детей при орошении слизистой оболочки ротоглотки элиминационным спреем, приготовленным на основе натуральной гипертонической морской воды с растительными экстрактами, сопоставима с эффективностью аэрозоля для местного применения, содержащего гексетидин. Однако, более широкий спектр действия способствовал нормализации фарингоскопической картины в среднем на 1,5 дня раньше, чем при назначении гексетидина. Полученные результаты позволяют рекомендовать спрей из натуральной гипертонической морской воды с ромашкой и алоэ в качестве стартового препарата для местной терапии неосложненных вирусных тонзиллофарингитов у детей в амбулаторных условиях.

**Ключевые слова:** тонзиллофарингит, лечение, морская вода, дети.

Несмотря на успехи современной профилактической медицины, острые респираторные инфекции (ОРИ) остаются ведущей инфекционной патологией, причем заболеваемость у детей в 3 раза выше, чем у взрослых. Одним из наиболее распространенных местных симптомов ОРИ у детей является поражение глотки.

Острые фарингиты, как правило, вызываются вирусами (гриппа, парагриппа, аденовирусами, риновирусами, энтеровирусами, реовирусами). В среднем за год ребенок переносит до 3–4 эпизодов острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Реже причиной могут

быть бактерии, грибы, а также различные ассоциации возбудителей.

В системе «наружных барьеров» слизистая оболочка верхних дыхательных путей представляет собой первую линию защиты организма против разнообразных патогенных факторов окружающей среды, таких как бактериальные, грибковые, вирусные, промышленные химические раздражители и загрязнения. Устойчивость слизистых оболочек к микробному заражению представляет собой «первый эшелон иммунитета» и обеспечивается, в частности, механизмом колонизационной

Т.М. Tchernova<sup>1</sup>, V.N. Timtchenko<sup>1</sup>, O.A. Drobatchesko<sup>2</sup>, N.V. Murazova<sup>3</sup>, A.N. Ryabova<sup>3</sup><sup>1</sup> Sankt-Petersburg State Pediatric Medical Academy<sup>2</sup> Children's Outpatient Department № 45, St. Petersburg<sup>3</sup> Children's Outpatient Department № 41, St. Petersburg

## Potentials of topic treatment of tonsillopharyngitis in children in local pediatricians practice

Due to high risk of bacterial complications in children with viral tonsillopharyngitis as an ambulatory preventive treatment the topic antiseptic drugs are frequently used. These drugs contribute to prolongation of normal microflora restoration in reconvalescents. The observed clinical observation showed the equal efficacy (according to dynamics of severity and duration of subjective viral respiratory tract infections complaints in children) of oropharynx mucous membrane instillations with elimination spray, prepared on the base of natural hypertonic sea water with herbal extracts, and topic drugs consisting hexetidine. However the wider range of action contributed to normalization of pharyngoscopic picture at the average of 1,5 days earlier, than during hexetidine treatment. Received data allow recommending spray with natural hypertonic sea water and chamomile and aloe extracts as the first-line drugs in ambulatory treatment of non-complicated viral tonsillopharyngitis in children.

**Key words:** tonsillopharyngitis, children, treatment, sea water.

резистентности, препятствующей закреплению бактерий и других возбудителей на поверхности слизистых оболочек. Колонизационная резистентность включает комплекс специфических факторов местного иммунитета, к которым принадлежат ингибиторы микробной адгезии, биоцидные и биостатические продукты секретов, нормальная микрофлора, механические факторы (мерцательный эпителий), антитела. Одним из главных узлов кооперации в системе противoinфекционной защиты является стыковка механизмов колонизационной резистентности слизистых оболочек с факторами, стабилизирующими внутреннюю среду. Ослабление антиколонизационных ресурсов открывает путь агрессивным агентам, вынуждая к подключению следующие эшелоны защиты [1].

Колонии микроорганизмов на поверхности слизистой оболочки верхних дыхательных путей существуют в так называемых биопленках, что снижает эффективность механизмов колонизационной резистентности. Биопленка — хорошо организованное саморегулирующееся сообщество микроорганизмов, в состав которого входят представители различных видов бактерий и грибов, погруженных в синтезируемый ими же полимерный матрикс [2]. Процесс проникновения вирусов в эпителиальные клетки верхних дыхательных путей сопровождается нарушением целостности биопленки и высвобождением большого количества свободных форм латентно персистирующих микробов. При отсутствии или недостаточности у ребенка сдерживающих факторов течение острой вирусной инфекции осложняется наслоением бактериального процесса. Дисбиотические нарушения после перенесенной ОРВИ сохраняются в течение 1–2 мес.

Неосложненный фарингит обычно не требует назначения системных антибиотиков (за исключением вызванного стрептококком группы А). В настоящее время в комплексной терапии острых воспалительных заболеваний глотки у детей в домашних условиях часто превентивно назначают топические средства с широким спектром антимикробной активности [3, 4]. Это обусловлено тем, что, с одной стороны, при ограниченных возможностях лабораторной диагностики педиатру сложно клинически определить начальные признаки бактериальной инфекции, с другой — при ОРВИ высока вероятность бактериальных осложнений (отиты, риносинуситы, бактериальные тонзиллиты), особенно у часто и длительно болеющих детей или имеющих хроническую патологию ЛОР-органов.

В состав этих препаратов обычно входит одно или несколько антисептических средств (реже антибиотики или сульфаниламиды), эфирные масла, местные анестетики, дезодорирующие средства, природные антисептики (экстракты растений, продукты пчеловодства). Препараты используются в виде полосканий, таблеток и леденцов для рассасывания, ингаляций. В детской практике наиболее удобна форма аэрозоля, так как лекарственное средство доставляется непосредственно к очагу воспаления. Однако, несмотря на широкий выбор средств для местной терапии воспалительных заболеваний глотки, использование их у детей ограничено из-за многочисленных нежелательных эффектов (токсичность, аллергенность, раздражающее действие). В связи с этим большинство участковых педиатров предпочитают назначать гексетидин аэрозоль из-за его малой токсичности, широкого спектра антибактериальной и противогрибковой актив-

ности, наличия слабого анестезирующего эффекта [4]. Однако, как и в случае с другими топическими антисептиками, антибактериальный эффект гексетидина направлен не только против патогенной, но и резидентной флоры. Именно поэтому использование его в терапии острых респираторных вирусных инфекций затягивает период восстановления нормальной микрофлоры, что значительно увеличивает у реконвалесцента риск развития нового эпизода респираторной инфекции.

В качестве альтернативы в терапии острых воспалительных заболеваний горла широко используются гипертонические солевые растворы, приготовленные в домашних условиях. Высокое осмотическое давление, создаваемое ими на поверхности слизистой оболочки, способствует оттоку жидкости из тканей, снятию отека, исчезновению болевого синдрома, очищению слизистой оболочки и лакун миндалин от слизи, продуктов распада и медиаторов воспаления, механическому удалению и гибели патогенов. Морская вода дополнительно содержит микроэлементы (K, Mg, I, Se, Zn, Cu, Fe и др.), благодаря чему при орошении слизистой оболочки верхних дыхательных путей не только восстанавливается мукоцилиарный клиренс, но и усиливается антисептический эффект, повышается местный иммунитет, активизируются репаративные процессы в эпителии, нормализуются функции его желез. Доказана высокая эффективность морской воды в лечении и профилактике сезонных ОРВИ [5–7].

Недавно на российском фармацевтическом рынке появился элиминационный спрей Аквалор для горла с ромашкой и алоэ, изготовленный на основе натуральной стерильной гипертонической морской воды, содержащий природные экстракты ромашки римской и алоэ вера. В клинических наблюдениях показано, что препарат высокоэффективен как монотерапия при лечении вирусных заболеваний горла, значительно снижает степень обсемененности слизистых оболочек патогенными микроорганизмами при бактериальных процессах, совместим с другими местными средствами, обладает высоким профилем безопасности [10]. Важным фактором является отсутствие консервантов и этанола, поэтому спрей разрешен к применению у детей с 6 мес.

Цель исследования — сравнить эффективность гексетидина аэрозоля и Аквалора для горла в терапии неосложненного тонзиллофарингита у детей.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На базе двух детских поликлиник Санкт-Петербурга было проведено открытое рандомизированное проспективное клиническое наблюдение в параллельных группах. В исследовании приняли участие 60 детей (30 мальчиков и 30 девочек) в возрасте от 3 до 17 лет (в среднем  $9,1 \pm 3,99$  лет) с диагнозом «ОРВИ, тонзиллофарингит». Диагноз устанавливали на основании характерных клинических проявлений: лихорадка, симптомы интоксикации (головная боль, недомогание, снижение аппетита, нарушение сна и др.), катаральный синдром (ощущение сухости/першения и/или боль в горле, сухой кашель, гиперемия и зернистость задней стенки глотки, увеличение размеров небных миндалин и тонзиллярных лимфоузлов).

Критериями включения пациентов в исследование являлись: 1–2-й день болезни, легкая или среднетяжелая форма заболевания, отсутствие топической терапии

до начала наблюдения, способность пациента/родителей адекватно оценивать свое состояние и выраженность симптомов.

К критериям исключения относились: наличие ринита, развитие осложнений, непереносимость компонентов, входящих в состав препарата, отказ пациента или родителей от дальнейшего участия в наблюдении, необходимость назначения системной антибактериальной терапии.

Всем пациентам назначалось теплое щелочное питье, по показаниям — жаропонижающие средства (парацетамол, ибупрофен). Допускалось применение противовирусных или иммуномодулирующих средств, выбор которых был индивидуален в каждом конкретном случае.

Наблюдаемые дети были рандомизированы в 2 группы. Пациенты 1-й группы ( $n = 30$ ) дополнительно к основной терапии получали гексетидин аэрозоль по 1 впрыскиванию 2 раза в сутки в течение 7 дней, пациентам 2-й группы ( $n = 30$ ) дополнительно к основной терапии проводилось орошение небных миндалин и задней стенки глотки исследуемым элиминационным спреем для горла с ромашкой и алоэ по 3–4 впрыскивания 4–5 раз в сутки в течение 7 дней. Обе группы сформированы однородно по возрасту (средний возраст  $9,4 \pm 4,09$  и  $8,7 \pm 3,93$  лет в 1 и 2-й группах, соответственно), полу (по 15 мальчиков и 15 девочек в каждой группе) и начальным клиническим проявлениям, что допускает проведение сравнительной оценки результатов наблюдения и определения достоверности результатов. Размер выборки был достаточным для формирования выводов.

Осмотр проводился ежедневно до выздоровления и включал сбор и анализ анамнеза болезни, субъективную оценку пациентом выраженности симптомов (першение, боль в горле, частота кашля), объективную оценку врачом наличия и выраженности симптомов (фарингоскопия, размеры тонзиллярных лимфоузлов). Выраженность симптомов оценивали по 4-балльной шкале, где 0 — отсутствие симптома, 1 — слабая выраженность симптома, 2 — умеренная выраженность симптома, 3 — сильная

выраженность симптома. Все результаты фиксировали в индивидуальной регистрационной карте (ИРК).

Эффективность терапии определяли по срокам уменьшения выраженности и полного исчезновения клинических проявлений, наличия и тяжести осложнений ОРВИ.

На протяжении всего наблюдения проводился мониторинг нежелательных явлений, при возникновении которых применение препаратов могло быть прекращено.

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с помощью пакетов программ STATGRAPHICS Plus 3.0, Microsoft Excel 2010. Для параметрических переменных определяли среднее значение показателя по группе пациентов ( $M$ ), стандартного отклонения ( $s$ ). Различия средних величин считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ , соответствующим достоверной вероятности  $\geq 0,95$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Причиной обращения в поликлинику у всех больных послужило повышение температуры тела до  $37,5$ – $38,9^\circ\text{C}$ , наличие симптомов интоксикации (общее недомогание, снижение аппетита, головная боль), различной степени выраженности боль в горле ( $88,3\%$ ), ощущение сухости/першения в горле ( $73,3\%$ ) и сухой кашель ( $51,7\%$ ). При фарингоскопии у всех пациентов выявлялись различной степени выраженности признаки типичного тонзиллофарингита: у  $100\%$  гиперемия небных миндалин, дужек и маленького язычка, у  $56,7\%$  — с разрыхлением слизистой оболочки ротоглотки; увеличение миндалин — в  $71,7\%$  случаев, в том числе у  $43,3\%$  за счет отека; зернистость задней стенки глотки выявлена у  $23,3\%$  пациентов. В  $30\%$  случаев отмечалось увеличение тонзиллярных лимфоузлов.

Большинство больных обращалось в поликлинику на 2-й день заболевания ( $73,3\%$ ). При первичном осмотре выраженность болевого синдрома у детей 1 и 2-й групп статистически не различалась и составила в среднем  $2,2 \pm 0,59$  и  $2,3 \pm 0,61$  балла, соответственно (табл. 1).

**Таблица 1.** Частота (%) и выраженность (баллы,  $M \pm s$ ) начальных клинических проявлений в исследуемых группах

Симптомы	1 группа	2 группа
Температура тела	100	100
	$38,4 \pm 0,41$	$38,3 \pm 0,45$
Симптомы интоксикации	90,0	93,3
	$1,9 \pm 0,53$	$1,8 \pm 0,49$
Сухость/першение в горле	76,7	70,0
	$2,1 \pm 0,64$	$2,2 \pm 0,75$
Боль в горле	90,0	86,7
	$2,2 \pm 0,59$	$2,3 \pm 0,61$
Гиперемия слизистых оболочек ротоглотки	100,0	100,0
	$2,6 \pm 0,49$	$2,5 \pm 0,57$
«Разрыхленность» слизистой оболочки	53,3	56,7
«Зернистость» задней стенки глотки	26,7	20,0
Увеличение небных миндалин	70,0	73,3
Отечность небных миндалин	46,7	40,0
	$1,3 \pm 0,47$	$1,3 \pm 0,49$

Примечание. При сравнении каждого показателя в исследуемых группах  $p > 0,05$ .

Оценка пациентами обеих клинических групп ощущения сухости/першение в горле на момент обращения также достоверно не различалась и составила в среднем  $2,1 \pm 0,64$  и  $2,2 \pm 2,75$  балла, соответственно. Кашель с одинаковой частотой регистрировался в обеих группах (23,3 и 26,7%, соответственно). Фарингоскопические признаки заболевания показали аналогичные результаты — выраженность гиперемии  $2,6 \pm 0,49$  и  $2,5 \pm 0,57$ , увеличение небных миндалин  $1,88 \pm 0,44$  и  $1,73 \pm 0,55$  балла, соответственно ( $p > 0,05$ ). Таким образом, на момент обращения в клинику группы были сопоставимы не только по основным демографическим, но и по клиническим признакам.

При повторном осмотре через 1 сутки от начала терапии у пациентов обеих групп регистрировалось значительное снижение температуры тела (в среднем до  $37,2 \pm 0,47^\circ\text{C}$  в 1-й группе и  $37,0 \pm 0,42^\circ\text{C}$  — во 2-й), практически в 2 раза уменьшились ощущение сухости/першения в ротоглотке (до  $1,3 \pm 0,61$  баллов в 1-й группе и  $1,2 \pm 0,81$  — во 2-й) и выраженность болевого синдрома (до  $1,2 \pm 0,68$  баллов в 1-й группе и  $1,3 \pm 0,50$  — во 2-й). В то же время во 2-й группе наблюдалось не только значительно меньшее количество больных с симптомами интоксикации и отеком миндалин (50,0 и 13,3 против 83,3 и 46,7%, соответственно, в 1-й группе), но и меньшая выраженность этих симптомов ( $0,6 \pm 0,57$  и  $0,3 \pm 0,49$  против  $1,3 \pm 0,61$  и  $1,1 \pm 0,36$  баллов, соответственно, в 1-й группе). Несмотря на то, что гиперемия ротоглотки сохранялась у всех наблюдаемых детей, выраженность ее была также меньше во 2-й группе ( $1,6 \pm 0,67$  против  $2,2 \pm 0,67$  балла в 1-й группе).

В дальнейшем у всех больных отмечалось уменьшение симптомов интоксикации, болевого синдрома и дискомфорта в горле, значительное улучшение фарингоскопической картины (рис. 1–3). На 3-й день в обеих группах количество детей с симптомами тонзиллофарингита уменьшилось вдвое. При этом следует отметить, что у 5 пациентов (16,7%) 2-й группы полностью нормализовалась фарингоскопическая картина (в 1-й группе такие дети отсутствовали), у остальных восстановился рельеф небных миндалин (в 1-й группе у 1/3 детей сохранялась их отечность). К 4-му дню наблюдения фарингоскопические признаки отсутствовали уже у 33,3% больных 2-й группы и только у 10,0% — 1-й. На 5-й день жалобы у всех пациентов практически отсутствовали. Однако, при осмотре ротоглотки у 70,0% детей 1-й группы сохранялась слабо выраженная гиперемия слизистых оболочек небных дужек и маленького язычка (в среднем  $0,7 \pm 0,47$  балла), тогда как в группе сравнения этот симптом регистрировался только в 16,7% случаев.

Анализ динамики клинических проявлений показал, что длительность лихорадки, болевого синдрома и ощущения дискомфорта в горле, а также реакция лимфатической системы сопоставимы в обеих группах ( $p > 0,05$ ). Однако, симптомы интоксикации и фарингоскопические признаки воспалительного процесса у пациентов 2-й группы купировались в среднем на 1,5 дня быстрее по сравнению с больными 1-й группы (табл. 2).

Независимо от сроков нормализации клинической картины, в соответствии со стандартами ведения детей с неосложненной ОРВИ в амбулаторных условиях, все пациенты были выписаны с выздоровлением на 7-й день наблюдения.

Рис. 1. Динамика болевого синдрома в обеих группах

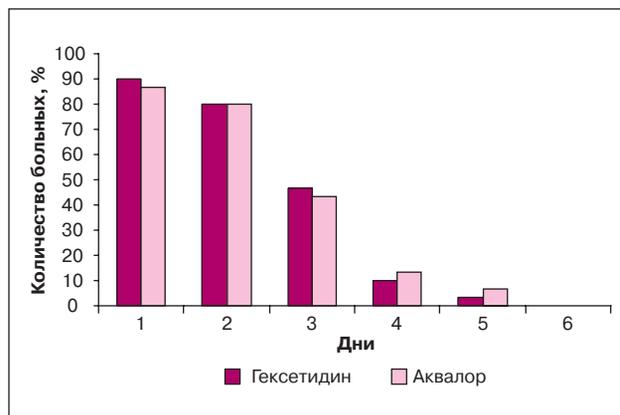


Рис. 2. Динамика жалоб на сухость/першение в горле в обеих группах

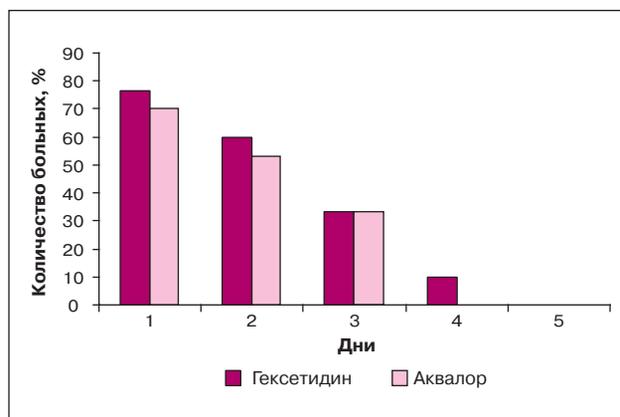
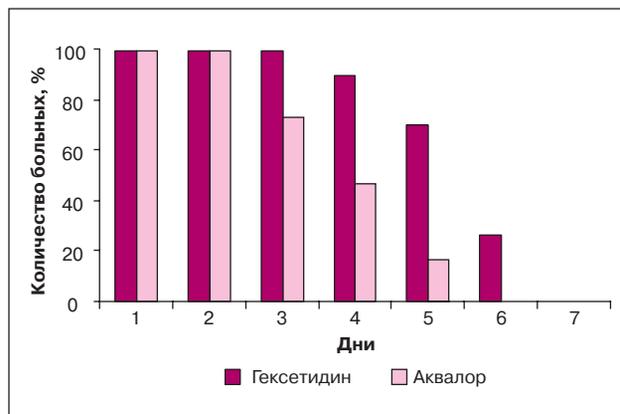


Рис. 3. Динамика гиперемии ротоглотки в обеих группах



На фоне проводимой терапии ни у одного из пациентов не обнаружено нежелательных явлений. В ходе наблюдения были исключены 7 детей: у 3 развилась лакунарная ангина, у 2 — инфекционный мононуклеоз, в 2 случаях родители самостоятельно изменили терапию.

Таким образом, проведенное клиническое наблюдение показало, что динамика выраженности и длительности симптомов острого вирусного тонзиллофарингита у детей при орошении слизистой оболочки ротоглотки элиминационным спреем, приготовленным на основе натуральной гипертонической морской воды с расти-

**Таблица 2.** Продолжительность (дни,  $M \pm s$ ) клинических симптомов в обеих группах

Симптомы	1 группа	2 группа
Лихорадка	1,6 ± 0,85	1,5 ± 0,57
Симптомы интоксикации	2,4 ± 0,84	1,7 ± 0,76
Ощущение сухости/першения	2,3 ± 0,99	2,2 ± 0,83
Кашель	4,7 ± 0,79	3,4 ± 0,86
Боль в горле	2,6 ± 0,84	2,6 ± 1,01
Гиперемия ротоглотки	4,8 ± 0,99	3,3 ± 1,03
Разрыхление слизистых оболочек ротоглотки	3,8 ± 0,83	2,9 ± 0,83
Зернистость задней стенки глотки	4,4 ± 0,52	4,2 ± 0,41
Увеличение небных миндалин	4,7 ± 0,86	3,9 ± 1,32
Отечность небных миндалин	3,1 ± 0,83	1,3 ± 0,49
Увеличение тонзиллярных лимфоузлов	4,9 ± 1,08	4,5 ± 0,53

Примечание. При сравнении каждого показателя в исследуемых группах  $p > 0,05$ .

тельными экстрактами, сопоставима с эффективностью широко используемого аэрозоля для местного применения, содержащего гексетидин. Однако, при использовании препарата Аквалор для горла с ромашкой и алоэ, обладающего широким спектром действия (антисептическое, противовоспалительное, увлажняющее, иммуностимулирующее), нормализация фарингоскопической картины происходила в среднем на 1,5 дня раньше, чем при назначении гексетидина, оказывающего только антисептическое и анестетическое действие. Следует отметить,

что при выборе средств для местного лечения острых воспалительных заболеваний горла у детей в амбулаторных условиях предпочтение следует отдавать препаратам широкого спектра действия, которые при прочих равных условиях способствуют более быстрому восстановлению качества жизни и выздоровлению пациента. Полученные результаты позволяют рекомендовать элиминационный спрей для горла с ромашкой и алоэ в качестве стартового препарата для местной терапии неосложненных вирусных тонзиллофарингитов у детей в амбулаторных условиях.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рязанцев С. В., Хмельницкая Н. М., Тырнова Е. В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов. *Вестник оториноларингологии*. 2001; 5.
2. Романова Ю. М., Гинцбург А. Л. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и в организме хозяина. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; 3: 99–109.
3. Егорова О. А. Целесообразность применения местных антимикробных препаратов при лечении инфекций верхних дыхательных путей. *Фарматека*. 2006; 5: 107–109.
4. Лопатин А. С. Лечение острого и хронического фарингита. *РМЖ*. 2001; 9 (16–17): 694–698.
5. Рябова М. А. Внезональные ОРВИ — лечение и профилактика. *Лечащий врач*. 2011; 8.
6. Tano L., Tano K. A daily nasal spray with saline prevents symptoms of rhinitis. *Acta Otolaryngol.* 2004; 124 (9): 1059–62.
7. Slapak I., Skoupa J., Strnad P. et al. Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children. *Arch Otolaryngol.* 2008; 134 (1): 67–74.
8. Богомильский М. Р., Радциг Е. Ю., Котова Е. Н. и др. Местная терапия воспалительной патологии гортаноглотки у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2010; 2: 63–65.
9. Ковалец Е. С., Радциг Е. Ю., Богомильский М. Р., Китайгородский А. П. Местная терапия фурункула носа у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (6): 25–29.
10. Солдатский Ю. Л., Онуфреева Е. К., Исаева Е. К. и др. Сравнительная эффективность различных способов элиминационной терапии в комплексном лечении тонзиллофарингитов у детей. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*. 2011; 2: 66–69.

# Двойная защита от простуды и насморка

аквалор®

ВИТАМИШКИ®



Укрепление детского иммунитета  
изнутри и снаружи

[www.aqualor.ru](http://www.aqualor.ru) [www.kidsformula.ru](http://www.kidsformula.ru)

телефон горячей линии (495) 7440627

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. О ВОЗМОЖНЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Е.В. Митенко, Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, А.М. Чомахидзе, К.Б. Исаева, Е.Г. Чистякова, Р.В. Денисова, Т.В. Слепцова, Т.Ю. Поляева, А.Н. Фетисова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Опыт применения адалимумаба у больного ювенильным анкилозирующим спондилитом и увеитом

### Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, стр. 1, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 16.12.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

В данной статье представлен случай раннего дебюта и тяжелого течения ювенильного спондилита с поражением глаз, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами. Описано успешное применение биологического агента — адалимумаба. Уже к 4-й нед терапии купировались островоспалительные изменения в пораженных суставах, полностью восстановился объем движений в них; к 8-й нед отмечена ремиссия увеита, нормализовались лабораторные показатели активности заболевания — СОЭ, сывороточная концентрация СРБ.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный идиопатический артрит, ювенильный анкилозирующий спондилит, увеит, адалимумаб.

Ювенильный идиопатический артрит — артрит неустановленной причины, длительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте не старше 16 лет при исключении другой патологии суставов. По критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR), выделяют несколько вариантов ювенильного идиопатического артрита. Одним из них является энтезитный артрит, который по классификации Европейской лиги против ревматизма (EULAR) соответствует ювенильному анкилозирующему спондилиту. Ювенильный анкилозирующий спондилит (ЮАС) — хроническое воспалительное заболевание периферических суставов, сухожильно-связочного аппарата и позвоночника, начинающееся до 16-летнего возраста и харак-

теризующееся преимущественной заболеваемостью лиц мужского пола, тенденцией к семейной агрегации и ассоциацией с HLA-B27. Лечение ЮАС — сложная проблема детской ревматологии. Лекарственные препараты, традиционно используемые для лечения ювенильного артрита, неэффективны или малоэффективны при ЮАС [1]. Большинство иммунодепрессантов не оказывают селективного действия на иммунную систему и не устраняют звено в патогенетической цепи ювенильного спондилита. Следствием этого становится неуклонное прогрессирование заболевания, быстрое развитие деструкции суставов, инвалидизация пациентов и значительное снижение их качества жизни. В ряде случаев применение иммунодепресс-

E.V. Mitenko, E.I. Alekseeva, T.M. Bzarova, S.I. Valieva, A.M. Tchomachidze, K.B. Isaeva, E.G. Tchistyakova, R.V. Denisova, T.V. Sleptsova, T.J. Polyaeva, A.N. Fetisova

Scientific Centre of Children's Health RAMS, Moscow

## Experience of adalimumab treatment in patient with juvenile ankylosing spondylitis and uveitis

A medical case of early onset and severe course of juvenile ankylosing spondylitis and eyes involvement resistant to routine immunosuppressive drugs is represented in this article. The successful treatment with biological agent adalimumab is described. By the 4th week of treatment the acute inflammatory changes in joints have been arrested, the motion capacity completely restored. By the 8th week of treatment the remission of uveitis has been confirmed, the laboratory indicators of active stage of disease (ESR, serum CRP) have been normalized.

**Key words:** children, ankylosing spondylitis, uveitis, adalimumab.

сантов сопровождается развитием тяжелых нежелательных явлений. Таким образом, внедрение в практику новых лекарственных препаратов для лечения ЮАС весьма актуально. Такими препаратами являются блокаторы фактора некроза опухоли (ФНО  $\alpha$ ), полученные генно-инженерным путем. При ЮАС нередко развивается поражение глаз, проявляющееся увеитом [2]. Эту локализацию ревматоидного воспаления связывают с общим мезенхимальным происхождением тканей суставов и сосудистого тракта глаз. Течение увеита может быть острым, подострым и хроническим [2, 3]. При остром увеите у ребенка развиваются инъекция склеры и конъюнктивы, светобоязнь и слезотечение, боли в глазном яблоке. Процесс характеризуется поражением радужной оболочки и ресничного тела, формируется иридоциклит, в ряде случаев панувеит. Развитие иридоциклита сопровождается выпадением белка в передней камере глаза, помутнением роговицы с отложением преципитатов. Чаще всего увеит при ювенильном спондилите носит подострый и острый характер. При прогрессировании увеита развивается дистрофия роговицы, помутнение хрусталика (катаракта), формируются спайки, что приводит к деформации зрачка и уменьшению его реакции на свет. Течение увеита, как правило, бывает билатеральным и приводит к значительному снижению остроты зрения, может развиться полная слепота. Наиболее сложными следует считать случаи увеита, предшествующие развитию суставного синдрома [3, 4].

В ряде случаев местное лечение увеита (дексаметазон в каплях или инъекциях, капли с противовоспалительными препаратами, мидриатики), пероральный прием циклоsporина и глюкокортикоидов не способны предотвратить дальнейшее поражение органа зрения. Более того, длительное лечение глюкокортикоидами приводит к развитию других тяжелых, часто необратимых последствий (в частности к низкорослости, задержке полового развития, надпочечниковой недостаточности). Учитывая изложенное выше, актуальными являются поиск и внедрение новых лекарственных препаратов для лечения ювенильного спондилита с поражением глаз. Такими препаратами могут стать биологические агенты, полученные генно-инженерным путем, о чем свидетельствует представленное ниже клиническое наблюдение.

Больной У., возраст 17 лет (1995 года рождения), наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с марта 2005 г. Мальчик родился от второй беременности, протекавшей с токсикозом в первой половине. Роды срочные. Масса при рождении составила 3400 г, длина тела — 51 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Мальчик был приложен к груди на первые сутки. На грудном вскармливании находился до возраста 2 лет. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. До 2 лет вакцинация проводилась по календарю. Перенесенные заболевания: ОРИ — 1–2 раза в год. Родители мальчика практически здоровы. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена.

Ребенок заболел в возрасте 2 лет, когда без видимых провоцирующих факторов у него появилась отечность и болезненность в левом коленном суставе.

Родители обратились к хирургу, мальчик был госпитализирован в стационар по месту жительства. После проведенного обследования был выставлен диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит». Мальчику была назначена антибактериальная терапия пенициллином, а также преднизолоном для перорального приема в дозе 0,5 мг/кг массы тела в сутки. На фоне терапии преднизолоном состояние ребенка быстро улучшилось, полностью купировались островоспалительные изменения в суставах, исчез болевой синдром. Через 6 мес от начала приема преднизолона был полностью отменен, что спровоцировало обострение суставного синдрома. В возрасте 3 лет мальчик перенес острую кишечную инфекцию, сопровождавшуюся конъюнктивитом и уретритом, с этого момента диагноз стал трактоваться как болезнь Рейтера. При обследовании у ребенка были выявлены антигены хламидий в эпителиальных клетках из конъюнктивы и уретры. Вновь был назначен преднизолон в дозе 0,5 мг/кг массы тела в сутки, а также проводилась антибактериальная терапия макролидами.

В течение четырех месяцев от начала лечения преднизолоном был отменен. Назначена терапия гидроксихлорохином, эффекта не наблюдалось.

С пятилетнего возраста ребенок у ревматолога не наблюдался, так как его родители приняли решение лечиться нетрадиционными методами — гомеопатией, биорезонансной терапией, пользоваться услугами целителей. На фоне проводимой нетрадиционной терапии суставной синдром принял полиартикулярный, генерализованный характер, заболевание неуклонно прогрессировало, появилась фебрильная лихорадка.

В марте 2005 г. ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства, а затем, учитывая тяжесть состояния, переведен в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН.

При поступлении состояние мальчика было расценено как крайне тяжелое: не мог передвигаться самостоятельно, был истощен, обращал внимание резкий дефицит веса (более 20%). Лихорадил ежедневно до фебрильных цифр. Отмечалось выраженное слезотечение, светобоязнь, блефароспазм, склеры и конъюнктивы были инъецированы.

Суставной синдром носил полиартикулярный характер: отмечались выраженные экссудативно-пролиферативные изменения в коленных и голеностопных суставах с резким ограничением их функции. Также было затруднено разведение и ротация в тазобедренных суставах. Обращала внимание «сосискообразная» деформация пальцев стоп. Отмечались множественные энтезопатии.

При обследовании в клиническом анализе крови выявлено повышение числа тромбоцитов до  $650 \times 10^9$ /л, СОЭ до 55 мм/ч. В иммунологическом анализе крови повышение сывороточной концентрации СРБ до 12,5 мг% (норма до 0,8 мг%). При иммуногенетическом исследовании обнаружен В27 антиген I класса главного комплекса гистосовместимости. При проведении компьютерной томографии илеосакральных сочленений выявлен двусторонний сакроилеит.

Мальчик был консультирован офтальмологом: диагностирован двусторонний увеит в стадии тяжелого обострения.

На основании данных анамнеза, клинического осмотра и результатов инструментально-лабораторных методов исследования мальчику был установлен диагноз: «Юношеский анкилозирующий спондилит, двусторонний иридоциклит» согласно МКБ-Х (M08.1).

Учитывая начало заболевания в раннем возрасте, неуклонно прогрессирующее течение заболевания с развитием инвалидности, с целью предотвращения дальнейших деструктивных изменений в суставах, купирования проявлений увеита, по жизненным показаниям мальчику было начато введение химерных моноклональных антител к ФНО  $\alpha$  — инфликсимаба. До начала терапии инфликсимабом было получено согласие локального этического комитета, одобрение Ученого совета НЦЗД РАМН и информированное согласие родителей пациента.

В качестве фонового препарата был назначен метотрексат в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> стандартной поверхности тела в неделю. Учитывая тяжесть течения увеита, угрозу потери зрения, после консультации офтальмолога был назначен циклоспорин в дозе 4,4 мг/кг массы тела в сутки.

На фоне проводимой терапии состояние мальчика быстро и значительно улучшилось: уже после первой инфузии инфликсимаба полностью купирован болевой синдром и скованность в суставах, ребенок перестал лихорадить. Также значительно уменьшилась припухлость пораженных суставов, вырос объем движений в них.

После третьего введения инфликсимаба полностью купированы воспалительные изменения в суставах, восстановился объем движений в них, мальчик стал самостоятельно передвигаться.

У ребенка также нормализовались лабораторные показатели активности — сывороточный уровень СРБ, СОЭ и число тромбоцитов. Мальчик был повторно консультирован офтальмологом — отмечено снижение воспалительной активности увеита.

В дальнейшем ребенок находился под постоянным наблюдением в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН и МНИИ офтальмологии им. Гельмгольца.

На фоне лечения инфликсимабом, метотрексатом и циклоспорином развилась клиничко-лабораторная ремиссия анкилозирующего спондилита. Полностью исчезли воспалительные изменения в суставах, ребенок смог полностью себя обслуживать. Ремиссия суставного синдрома сохранялась в течение 2 лет.

Несмотря на ремиссию артрита, на протяжении всего периода наблюдения (с мая 2005 по 2007 г.) у мальчика с частотой 1 раз в 2–3 месяца рецидивировал увеит: отмечались инъекция склеры и конъюнктивы, выраженные светобоязнь, слезотечение, боли в глазах, снижалась острота зрения, а в дальнейшем развилась двусторонняя катаракта. Ребенку постоянно проводилась местная терапия увеита. В 2006 г. мальчик был оперирован в МНИИ им. Гельмгольца по поводу правосторонней катаракты, удален хрусталик. Для дальнейшего оперативного лечения было необходимо наличие ремиссии увеита, однако, в течение полутора лет длительной, стойкой ремиссии добиться не удавалось.

Анализ состояния ребенка свидетельствовал о необходимости коррекции проводимой терапии для индукции у него ремиссии увеита.

В данном случае были все показания для назначения глюкокортикоидов для перорального приема. Однако, ретробульбарное введение глюкокортикоидов не оказывало даже кратковременного положительного эффекта, в связи с чем был сделан вывод, что пероральный прием преднизолона, с одной стороны, скорее всего, будет недостаточно эффективен, а с другой — вызовет у подростка неконтролируемую гормонозависимость и развитие медикаментозного синдрома Кушинга.

Все вышеизложенное дало основание воздержаться от перорального назначения преднизолона и начать терапию другим блокатором ФНО  $\alpha$  — адалимумабом (Хумира, Эбботт, Германия).

Адалимумаб отличается от инфликсимаба тем, что представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела, что обуславливает низкую иммуногенность и снижение частоты аллергических реакций.

Адалимумаб разрешен к применению в США (FDA; декабрь, 2002) и странах Западной Европы (EMA; сентябрь, 2003). В России препарат зарегистрирован в начале 2007 г., а по показанию «Ювенильный идиопатический артрит у детей и подростков с возраста 13 лет» — в июле 2010 г. В настоящее время адалимумаб разрешен к применению в 67 странах мира. Основное показание для назначения адалимумаба — тяжелый и умеренно тяжелый ревматоидный артрит. У взрослых препарат также применяется для лечения анкилозирующего спондилита, псориаза, псориатического артрита, болезни Крона.

Представляет интерес изучение эффективности и безопасности адалимумаба у пациентов с ревматоидным артритом, ранее получавших другие антиФНО препараты. Так, из 899 взрослых пациентов с ревматоидным артритом, лечившихся ранее инфликсимабом и/или этанерцептом, у 60% зарегистрировано 20% улучшение, у 33% больных — 50 и у 12% — ремиссия DAS28 < 2,6. По критериям Европейской лиги против ревматизма у 23% больных был зарегистрирован хороший, а у 76% — удовлетворительный ответ [5]. Результаты данных исследований свидетельствуют об отсутствии существенной разницы в эффективности и частоте возникновения побочных эффектов между пациентами, кто ранее не получал антиФНО препараты и теми, кто лечился инфликсимабом или этанерцептом [5–9].

Адалимумаб с успехом применяется для лечения анкилозирующего спондилита [10, 11]. В исследование было включено 315 пациентов. Во время первой фазы (двойное слепое рандомизированное исследование, 24 нед) проводилось сравнение эффективности адалимумаба с плацебо. Из 315 пациентов 107 получали адалимумаб, а 208 — плацебо. В результате 50% улучшение по критериям ASAS (ASessment in Ankylosing Spondylitis) было зарегистрировано у 35,1% пациентов, получавших адалимумаб, и у 11,2% — плацебо ( $p = 0,001$ ); 50% улучшение по BASDAI — у 42,3% пациентов на адалимумабе и 15% — на плацебо ( $p = 0,001$ ). Во время второй открытой 52-недельной фазы уже все пациенты получали адалимумаб, и хороший эффект терапии сохранялся на протяжении всего времени наблюдения. В настоящее время опубликованы данные 5-летнего периода наблюдения [12]. В частности, активность болезни

(BASDAI) снизилась в 3 раза (с 6 до 1,8), качество жизни по ASQoL улучшилось в 2 раза (10,4 vs 4,8).

Высокая эффективность адалимумаба подтверждена и в крупном открытом исследовании у 1250 пациентов с анкилозирующим спондилитом [13]. В этой же популяции у 686 пациентов отмечались периферические формы и наличие энтезитов, у них также подтверждена высокая эффективность адалимумаба [14].

При ювенильном идиопатическом артрите нередко развивается поражение глаз, проявляющееся увеитом. Необходимо отметить, что именно ревматоидный увеит составляет 15% всех случаев этой болезни в детском возрасте [15–18]. В биологических жидкостях пациентов с увеитом определяются повышенные уровни ФНО  $\alpha$ . Полагают, что это ключевой медиатор воспаления при данной патологии. При экспериментальном аутоиммунном увеите ингибирование ФНО  $\alpha$  блокатором рецептора p55 ФНО  $\alpha$  купировало воспаление. Однако, в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании эффективности этанерцепта для лечения ювенильного идиопатического артрита с увеитом не было отмечено достоверной разницы между эффектом блокатора ФНО  $\alpha$  и плацебо.

В июне 2006 г. Р. Tunjaja были представлены результаты пилотного исследования эффективности и переносимости адалимумаба у детей с ювенильным идиопатическим артритом, протекающего с увеитом [19]. В исследование был включен 21 ребенок с ювенильным идиопатическим артритом и передним увеитом в возрасте от 6 до 19 лет, средний возраст — 13,5 лет. Длительность заболевания варьировала от 2,5 до 14,6 лет, и составила в среднем 10,1 лет. На момент включения в исследование 1/3 пациентов имели только обострение увеита, 1/3 — только обострение артрита, 1/3 — обострение как увеита, так и артрита. У 18 детей из 21 (86%) был выявлен двусторонний увеит. До начала исследования 18 из 21 ребенка получали болезнь-модифицирующие препараты, 12 из них (57%) — метотрексат; 95% больных до начала лечения адалимумабом лечились антиФНО  $\alpha$  препаратами: инфликсимабом — 8 детей, этанерцептом — 2, обоими препаратами — 10. Предшествующая антицитокиновая терапия проводилась в среднем за 38 мес до начала исследования (от 16 до 67 мес). Один пациент никогда не лечился биологическими агентами. Продолжительность терапии адалимумабом составила 17,5 мес (от 4,5 до 31,2 мес). Активность увеита оценивалась по числу клеток передней камеры глаза в поле зрения. Улучшение регистрировалось по редукции воспаления, по крайней мере, по одному градусу, ухудшение — по усилению воспаления, по крайней мере, на один градус, уменьшению остроты зрения, развитию осложнений.

Результаты исследования показали, что снижение активности увеита было отмечено у 11 (53%) пациентов, у 4 (19%) — не зарегистрировано никакой динамики, у 6 (28%) — активность увеита выросла. Среднее число обострений в год уменьшилось с 1,9 до 1,4 ( $p = 0,093$ ), особенно у девочек ( $p = 0,074$ ). Таким образом, положительная динамика в течении увеита наблюдалась у половины пациентов, лечившихся адалимумабом. Серьезных побочных эффектов не зарегистрировано. У 5 (24%) больных отмечалась локальная

кожная реакция. Терапия адалимумабом была прекращена у 7 пациентов: у 6 — в связи с недостаточной эффективностью проводимого лечения, у 1 — в связи с развитием ремиссии увеита. Полученные результаты являются обнадеживающими и позволяют полагать, что адалимумаб может быть перспективным препаратом для лечения рефрактерных увеитов.

L. V. Vazquez-Cobian с соавт. применяли адалимумаб при увеитах различной этиологии [20]. В исследовании вошло 14 детей, из них 11 девочек, средний возраст — 11,5 лет (от 4 до 9 лет). У 5 пациентов был диагностирован идиопатический увеит, у 9 — ревматоидный. У 5 детей суставной синдром протекал по типу олигоартрита, у 4 — полиартрита. У 51% больных определялись повышенные сывороточные уровни антинуклеарного фактора. Все дети плохо отвечали на стандартную терапию или имели проявления активного артрита. Во всех случаях идиопатического увеита были исключены другие причины заболевания. Адалимумаб вводился подкожно в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в нед, максимальная доза составила 40 мг в нед. Детям с площадью поверхности тела меньше 0,5 м<sup>2</sup> адалимумаб вводился в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед. Длительность лечения адалимумабом составила 18,1 ± 2,3 мес. Эффективность терапии оценивалась ежемесячно по динамике воспаления сосудистой оболочки глаза, внутриглазного давления, зрительной активности. Также контролировались побочные действия и токсичность препарата.

Результаты исследования показали, что у 80,8% больных клеточное воспаление в передней камере глаза уменьшилось. В 17 из 26 пораженных глаз (65,3%) терапия адалимумабом привела к снижению воспалительной активности. У 4 пациентов (15,4%) не было отмечено никаких изменений. Лишь у 1 ребенка воспаление усилилось. У 8 больных адалимумаб индуцировал развитие полной ремиссии увеита.

Улучшение зрительной активности было отмечено в 10 из 26 глаз (7 пациентов), острота зрения оставалась без изменений в 9 глазах. Лишь у 1 ребенка зрительная активность ухудшилась во время терапии ( $p < 0,0025$ ).

У 11 из 14 детей (78,5%) удалось уменьшить дозу топических стероидов (капли). Полностью отказались от капель 4 из 14 больных (28,5%). Кортикостероиды для перорального приема были отменены 2 из 3 детей, у одного ребенка доза глюкокортикоидов была снижена. Серьезных побочных эффектов и токсических реакций зарегистрировано не было. Единственной жалобой пациентов была боль в местах инъекций.

Проведено исследование, целью которого была оценка эффективности адалимумаба у детей с ревматоидным увеитом, ранее лечившихся блокаторами ФНО  $\alpha$  [21]. В исследование было включено 20 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, ассоциированным с увеитом, из них 17 (85%) с полиартрикулярным вариантом ЮИА, 19 (95%) ранее получали антиФНО препараты; средний возраст детей составил 13,4 лет, средняя длительность течения увеита 8,7 лет, средняя продолжительность лечения адалимумабом 18,7 мес. Как показали результаты исследования, у 7 (35%) было зарегистрировано уменьшение активности увеита, у 12 (60%) — состояние не изменилось,

у 1 (5%) — обострение увеита. Стоит отметить, что пациенты с ремиссией увеита были моложе и имели меньшую длительность болезни. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что адалимумаб является потенциальным препаратом для лечения увеита у детей с ЮИА, кто ранее не ответил на терапию другими антиФНО препаратами.

Особое внимание заслуживают исследования сравнительной эффективности антиФНО препаратов для лечения увеитов у детей [22]. Анализ методом Сох-регрессии не выявил достоверной разницы во времени достижения ремиссии увеита и отмены глюкокортикостероидов, однако вероятность достижения была больше на адалимумабе (Mantel-Cox  $\chi^2$  6.83,  $p < 0,001$ ). Через 40 мес оставались в ремиссии 60% пациентов на адалимумабе и 18,8% пациентов на инфликсимабе ( $p < 0,02$ ).

Все изложенное явилось основанием для назначения адалимумаба больному У. в дозе 40 мг на введение с 14 августа 2008 г. по схеме 1 раз в 2 нед. Назначение препарата было одобрено локальным Этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата. Мальчику было проведено 5 подкожных введений адалимумаба в дозе 40 мг. Лечение препаратом индуцировало у ребенка ремиссию увеита. Комбинированная иммуносупрессивная терапия метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> стандартной поверхности тела в неделю и циклоспорином в дозе 4,4 мг/кг массы тела в сутки была продолжена в прежних дозах. По месту жительства инъекции препаратом адалимумаб проводились регулярно.

До назначения препарата мальчик отмечал выраженную светобоязнь, слезотечение, боли в глазном яблоке. При офтальмологическом обследовании диагностирован двусторонний увеит, гипотония, OD — осложненная катаракта, OS — афакия. При осмотре острота зрения правого глаза: зрение отсутствует (осложненная катаракта), зрение левого глаза сниже-

но (0,02). Отмечались признаки воспалительных изменений переднего отдела глаз в виде конъюнктивальной инъекцированности и смешанной инъекции. Справа: зрачок неправильной формы, множественные синехии, отечность радужки, хрусталик мутный, рефлекс с глазного дна нет. Слева: роговица мутная, опалесцирует; на эндотелии роговицы множественные преципитаты, в стекловидном теле плавающие помутнения (рис. 1 А, Б).

Анализ темпов развития эффекта адалимумаба показал, что после второго введения препарата у мальчика уменьшились конъюнктивальная инъекцированность и светобоязнь. Через 8 нед от начала терапии (4 введения адалимумаба) исчезли отечность радужки, сократилось число преципитатов. После двух месяцев терапии у ребенка была отмечена медикаментозная ремиссия двустороннего увеита: полностью купировались признаки воспалительных изменений переднего отдела глаз, преципитаты не определялись (рис. 2 А, Б), острота зрения на левом глазу повысилась до 0,05.

### Заключение

Анализ представленного наблюдения демонстрирует очень тяжелое течение непрерывно рецидивирующего увеита. Заболевание дебютировало с пауциартикулярного поражения суставов, терапия метотрексатом и циклоспорином была недостаточно эффективна. Лечение химерными моноклональными антителами к ФНО  $\alpha$  — инфликсимабом индуцировало ремиссию суставного синдрома, обеспечило нормализацию лабораторных показателей. Однако, у ребенка сохранялась высокая активность увеита, который непрерывно рецидивировал, что привело к снижению остроты зрения. Это явилось основанием для отмены инфликсимаба и назначения второго ингибитора ФНО  $\alpha$  — человеческих антител — адалимумаба. Лечение адалимумабом индуцировало у мальчика ремиссию увеита. Высокий терапевтический эффект

**Рис. 1 А–Б.** Больной У., 17 лет, длительность болезни 15 лет. До назначения терапии адалимумабом

**А.** Конъюнктивальная инъекцированность правого глаза при увеите до назначения адалимумаба



**Б.** Преципитаты в передней камере правого глаза при увеите до назначения адалимумаба



# Хумира помогает ВАШИМ ПАЦИЕНТАМ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ (ЮИА) ДОСТИЧЬ ВЫРАЖЕННОГО И ДЛИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ НАД ЗАБОЛЕВАНИЕМ

# Я играю сбуду артрит



**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ХУМИРА**  
Регистрационный номер: ЛО-005232 от 10.09.2008  
Международное непатентованное название: АДАЛИМУМАБ  
Лекарственная форма: раствор для подкожного введения  
Состав: 0,8 мг раствора содержит — активное вещество: адалимумаб — 40 мг

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

Адалимумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, глиттерина последовательность которого идентична IgG1 человека. Фармакодинамика. У больных ревматоидным артритом Хумира вызывает быстрое снижение уровней острофазных показателей воспаления (С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов) и сверхострых уровней цитокина (ИЛ-1). Кроме того, отмечается снижение сывороточной активности матричных металлопротеиназ (ММР-1 и ММР-3), вызывающих ремоделирование тканей, которые лежат в основе разрушения хряща. Сложив групп. Тяжелые люди. Возраст оказывает минимальное влияние на клиренс адалимумаба. Дети. Адалимумаб не изучался у детей. Пол, раса. Различный показатель фармакокинетики (с поправкой на массу тела) у пациентов разного пола и расовой принадлежности не выявлены. Печеночная и почечная недостаточности. Сведения о фармакокинетике адалимумаба у больных с нарушением функции печени или почек нет.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

- Среднетяжелый и тяжелый активный ревматоидный артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другим базисным противовоспалительным препаратом).
- Активный периферический артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другим базисным противовоспалительным препаратом).
- Активный анкилозирующий спондилит.
- Болезнь Крона (среднетяжелый или тяжелой степени) при неадекватном ответе на традиционную терапию или при неэффективности (или снижении эффективности) инфликсимаба.
- Хронической болезнью гортани (среднетяжелой и тяжелой степени), когда показана системная терапия или фотодинамическая и когда другие варианты системной терапии не являются оптимальными.
- Ювенильный идиопатический артрит у пациентов от 13 до 17 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Гиперчувствительность к адалимумабу или любому его вспомогательным компонентам.
- Беременность.
- Детский возраст до 18 лет, кроме пациентов от 13 до 17 лет с ювенильным идиопатическим артритом.
- Инфекционные заболевания, в том числе туберкулез.
- Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA.
- Совместный прием с препаратом акинетики и блокатором.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ**

Исферики. При лечении блокаторами ФНО, включая Хумиру, наблюдались серьезные инфекции, редкие случаи туберкулеза и оппортунистические инфекции. Во многих случаях серьезные инфекционные процессы развивались у больных, получающих сопутствующую иммуносупрессивную терапию. Ревматоидный артрит сам по себе предрасполагает к развитию инфекционных осложнений. Хумиру не следует назначать больным с активными инфекциями, в том числе хроническими или очаговыми. Лечение может быть начато только после того, как будет достигнут контроль инфекции. Как и при лечении другими блокаторами ФНО, до, во время и после терапии Хумирой следует контролировать наличие признаков инфекции, включая туберкулез. В случае развития любой инфекции на фоне терапии Хумирой больные должны находиться под тщательным наблюдением. В серьезных случаях лечение Хумирой следует прекратить. Оно может быть возобновлено только после того, как будет достигнут контроль инфекции. Пациенты с. Прием блокаторов ФНО может сопровождаться реактивацией вируса гепатита В (HBV) у инфицированных пациентов-носителей этого вируса. Вопрос о назначении нуклеотидной НВТ терапии блокаторами ФНО должен решаться с учетом возможного риска для пациента. Неподходящие осложнения. Врачи должны соблюдать осторожность при назначении Хумиры больным с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы. Злокачественные опухоли. В контролируемых исследованиях частота злокачественных опухолей, включая лимфому у больных, получающих блокаторы ФНО, была выше, чем у пациентов контрольных групп. В длительных клинических исследованиях Хумиры частота развития злокачественных новообразований соответствовала двукратному показателю у пациентов такого же возраста, пола и расы в общей популяции. Однако имеются данные о повышенном риске развития новообразований, чтобы исключить возможный риск развития лимфомы или других злокачественных опухолей у больных, получающих блокаторы ФНО. Необходимо соблюдать особую осторожность при лечении больных с Хумирой у таких пациентов.

**МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ**

Аллергические реакции в клинических исследованиях. Серьезные аллергические реакции на фоне применения Хумиры встречались редко. Во многих случаях серьезные реакции начались немедленно при начале терапии Хумирой и назначении соответствующего лечения. Контакт с иглой содержит латекс, который может вызвать тяжелую аллергическую реакцию у пациентов с гиперчувствительностью к латексу. Туберкулез и другие оппортунистические инфекции. При начале лечения Хумирой всех больных необходимо обследовать для исключения активного или неактивного (латентного) туберкулеза. Необходимо собрать паровый медицинский анамнез, в том числе выявить наличие контактов с больными активным туберкулезом, и уточнить, проводился ли им/им проводилась ли иммуносупрессивная терапия. Следует провести серологические исследования (напрямую, рентгенографно) органов грудной клетки или туберкулиновый проб). Необходимо принимать во внимание возможность ложно-положительных туберкулиновых проб, особенно у тяжелобольных пациентов и пациентов в состоянии иммунодефицита. Если диагностирован активный туберкулез, начинать лечение Хумирой не следует. При латентном туберкулезе перед началом лечения Хумирой следует провести профилактическое профилактическое лечение. Пациенты следует информировать о необходимости обращения к врачу при появлении признаков туберкулезной инфекции (стойкий кашель, потеря веса, субфебрильная температура). Гастродуоденальные осложнения. При лечении блокаторами ФНО описаны редкие случаи панкреатита, включая атипичную анатомию. У больных с серьезными изменениями крови следует рассмотреть вопрос об отмене Хумиры. Следующие больные, получающие Хумиру: Моет проводиться вакцинация (исключение составляют живые вакцины). Сведений о возможности инфицирования при вакцинации живыми вакцинами на фоне лечения Хумирой нет. Хроническая сердечная недостаточность. Хумира специально не изучалась у больных хронической сердечной недостаточностью. Врачи должны соблюдать осторожность при назначении Хумиры больным с хронической сердечной недостаточностью и тщатель-

но наблюдать их. Аутоиммунные процессы. Терапия Хумирой может сопровождаться образованием аутоантител. В течение длительного применения Хумиры на развитие аутоиммунных заболеваний не известно. Хумиру необходимо отменить, если у пациента в процессе лечения развиваются признаки ювенильного идиопатического синдрома. Влияние на результаты лабораторных тестов. Сведений о влиянии Хумиры на результаты лабораторных тестов нет.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Рекомендуемая доза Хумиры у взрослых больных ревматоидным артритом, периферическим артритом и анкилозирующим спондилитом составляет 40 мг подкожно один раз в две недели. При назначении Хумиры терапия глюкокортикоидными, нестероидными противовоспалительными препаратами (в т.ч. селективными ингибиторами циклооксигеназы и нестероидными метотрексатом и другими базисными противовоспалительными препаратами может быть продолжена. У некоторых больных, не получающих метотрексат, может быть достигнут дополнительный эффект при увеличении кратности применения Хумиры до 40 мг один раз в неделю.

**Болезнь Крона**

Рекомендуемый режим дозирования Хумиры для взрослых с болезнью Крона — 160 мг в 1-4 дня (применяется по четыре инъекции по 40 мг в день или по две инъекции по 40 мг в день последовательно в течение двух дней), через две недели (на 15-й день) — 80 мг, еще через две недели (29-й день) начинают применять поддерживающую дозу — 40 мг один раз в две недели. При назначении Хумиры терапия иммуносупрессантами, глюкокортикоидными или антималярийными (такими, как меркаптопурин и азатиоприн) может быть продолжена. Пациенты, получающие уменьшения ответа на лечение препаратом, могут получить дополнительный эффект от повышения дозы на 40 мг в неделю.

Некоторые пациенты не могут не отвечать на терапию Хумирой в течение первых 4-х недель, однако лечение следует продолжить, т.к. положительный эффект может быть достигнут в течение 12 недель. Решение о прекращении терапии может быть принято в случае, если пациент не получает эффекта от лечения в течение этого периода.

**Хронический бляшечный псориаз**

Начальная доза для взрослых пациентов составляет 80 мг. Поддерживающая доза — по 40 мг раз в две недели начиная через неделю после начальной дозы. **Ювенильный идиопатический артрит** Длительность от 13 до 17 лет — по 40 мг раз в две недели. Клинический ответ обычно достигается в течение 12 недель лечения. Решение о прекращении терапии может быть принято в случае, если пациент не получает эффекта от лечения в течение этого периода. Лечение препаратом Хумира проводится под контролем врача. Если врач считает это возможным, то частота соответствующего обращения точной поддержки инъекций больные могут самостоятельно вводить себе препарат.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Инфекция верхних и нижних дыхательных путей (включая пневмонию и бронхит), инфекция мочевыводящих путей, герпетическая инфекция (включая простую и опоясывающий герпес), грипп, поверхностная грибковая инфекция (включая поражение кожи и ногтей), сепсис, суставная и мышечная инфекция, абсцесс, инфекция кожи (включая импетиго), инфекция волосяного фолликула (включая фурункулы и карбункулы), паронихия, инфекция зубов и пародонтия, инфекция уха, гастроэнтерит, кандидоз полости рта и полости, вагинальные инфекции (включая грибковую), вирусная инфекция, папиллома кожи, ангина, лимфаденопатия, лейкопения, лейкоцитоз, лимфаденопатия, нейтропения, тромбоцитопения, реакция гиперчувствительности, сыпь, сыпь, гиперчувствительность, гиперчувствительность, инфекция, снижение аппетита, гипотензия, повышение или снижение массы тела, диспепсия, серозная сыпь, расстройство (включая нервозность и агитацию), бессонница, спутанность сознания, головная боль, головокружение, лабиринтная инфекция, мигрень, сонливость, обмороч, инверсия ритма, некроз, некроз, конъюнктивит, фиброзит, боль, покраснение, сухость в глазах, отек века, глаукома, боль, заложенность ушей, заложенность в ушах, артериальная гипертензия, галитоз, тахикардия, скарлатина, кашель, боль в горле, заложенность носа, одышка, ангина, дисфония, легочная критическая, изъязвление слизистой оболочки носа, отек верхних дыхательных путей, покраснение зева, тошнота, боль в животе, диарея, диспепсия, изъязвление слизистой оболочки полости рта, язва, метастаз, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, дисфония, паритиз, колит, гастрит, геморроидальное кровотечение, возмущенная сыпь в ротовой полости, зубная боль, сухость во рту, гингивит, изъязвление языка, стоматит, сыпь, кожный зуд, выпадение волос, ичthyosis, сыпь, экзема, дерматит, псориаз, крапивница, эозинофилия, пурпура, анне, оспа на коже, ангионевротический отек, изменение кожной пигментации, реакция фотосенсибилизации, шелушение кожи, ревматоидные узелки, артралгия, боль в конечностях, боль в спине и плечевом поясе, мышечные судороги, миалгия, усталость суставов, синдром Бурнот, тендинит, гематурия, дисурия, мигрень, паронихия, боль в области лопатки, некроз, реакция в месте инъекции, повышение утомляемость (включая астению), гриппоподобный синдром. Отклонения лабораторных показателей. Частые: повышение активности печеночных ферментов (включая аланинаминотрансферазу и аспартатаминотрансферазу). Нечастые: повышение уровня триглицеридов, снижение фосфатазы, креатининфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, мочевины и креатинина в крови, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, снижение уровня кальция в крови, образование аутоантител, повышение белка в моче.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

У больных ревматоидным артритом, получающих метотрексат, нет необходимости в коррекции дозы адалимумаба или метотрексата. В клинических исследованиях не отмечено признаков взаимодействия адалимумаба с другими базисными средствами (бульваризоном, гидрохлоридом, метотрексатом и парентеральными препаратами (золото), глюкокортикоидами, салicyлатами, нестероидными противовоспалительными препаратами и анальгетиками.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

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

ООО «Беллери Лаборатории»  
141400, Московская область, г. Жимла, ул. Ленинградская, владение 39, строение 5.  
Тел. (495) 258 4270

Более подробная информация приведена в инструкции по препарату.

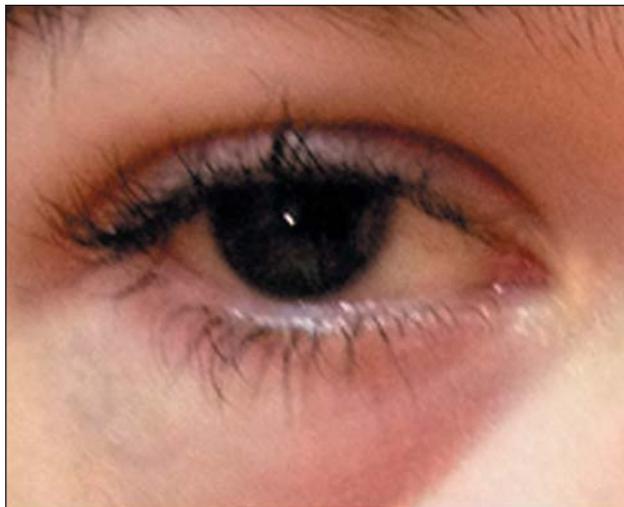
Хумира показана при ювенильном идиопатическом артрите у пациентов от 13 до 17 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом



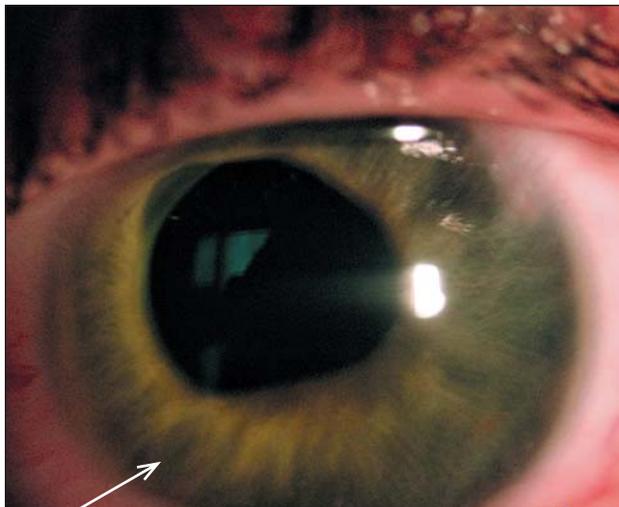
PR-RU-ABB-HUM 11 (05/2011)

**Рис. 2 А–Б.** Больной У, 17 лет. Через 8 нед терапии адалимумабом

**А.** Конъюнктивальная инъекцированность правого глаза при увеите на фоне терапии адалимумабом



**Б.** Преципитаты в передней камере правого глаза при увеите на фоне терапии адалимумабом



адалимумаба позволил воздержаться от назначения глюкокортикостероидов. Нежелательных явлений на введение препарата не было. Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что в случае непереносимости или развития вторичной

неэффективности инфликсимаба переключение на второй ингибитор — человеческие антитела к ФНО  $\alpha$  — адалимумаб обеспечивает восстановление терапевтического эффекта, а также индуцирует развитие ремиссии при тяжелом течении увеита.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J., Petty R. eds. 6th ed. Textbook of paediatric rheumatology. Elsevier Saunders. 2010.
2. Benezra D., Cohen E., Maftzir G. Uveitis in children and adolescents. *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 89 (4): 444–48.
3. Foster C. Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis. *Current. Opin. Ophthalmol.* 2003; 14 (6): 395–98.
4. Dana M., Merayo Lloves J., Schaumberg D., Foster C.S. Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis associated uveitis. *Ophthalmology.* 1997; 104 (2): 236–44.
5. Bombardieri S., Ruiz A., Fardellone P. et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology.* 2007. doi:10.1093/rheumatology/kem091.
6. Burmester G. et al., Three-Year Effectiveness of Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis with and without History of Other Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapies. *ACR.* 2009, abstract 1681.
7. Wick M.C. et al. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *Scand J Rheumatol.* 2005; 34: 353–8.
8. Rudwaleit M., Van den Bosch F., Kron M. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12 (3): R117.
9. Brocq O., Albert C., Roux C. et al. Adalimumab in rheumatoid arthritis after failed infliximab and/or etanercept therapy experience with 18 patients. *Joint Bone Spine.* 2004; 71: 601–3.
10. Van der Heijde D., Salonen D., Weissman B. N., Landewe R. et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res. Ther.* 2009; 11 (4): 127.
11. Van der Heijde D. et al. Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients With Ankylosing Spondylitis Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Jul; 54(7): 2136–46.
12. Van der Heijde et al. Sustained Improvement of Spinal Mobility, Physical Function, and Quality of Life in Patients with Ankylosing

13. Rudwaleit M., Claudepierre P.J. et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *Rheumatol.* 2009; 36 (4): 801–808.
14. Rudwaleit M., Claudepierre P., Kron M. et al. Effectiveness of adalimumab in treating patients with ankylosing spondylitis associated with enthesitis and peripheral arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12 (2): 43.
15. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Бзарова Т.М. и др. Эффективность лечения инфликсимабом резистентных форм ювенильного ревматоидного артрита. *Вопросы современной педиатрии.* 2006; 5 (2): 20.
16. Barrera P., Boerbooms A.M., Janssen E.M. et al. Circulating soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin 2 receptors, tumor necrosis factor alpha, and interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis. Longitudinal evaluation during methotrexate and azathioprine therapy. *Arthritis Rheum.* 1993; 36 (8): 1070–1079.
17. Kalden J. Emerging role of antitumor necrosis factor therapy in rheumatic disease. *Arthritis Research.* 2002; 4 (Suppl. 2): 34–40.
18. Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Annals of Rheumatic Disease.* 2003; 62 (3): 245–47.
19. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis — a pilot study. 8th Annual European League Against Rheumatism. *Barcelona.* 2007. Abstract THU0483.
20. Vazquez Cobian L. B., Flynn T., Lehman T.J. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J. Pediatr.* 2006; 149 (4): 572–75.
21. Heiligenhaus A., Horneff G., Greiner K. et al. Inhibitors of tumour necrosis factor-alpha for the treatment of arthritis and uveitis in childhood. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2007; 224 (6): 526–31.
22. SIMONINI G., TADDIO A., CATTALINI M. et al. Prevention of Flare Recurrences in Childhood-Refractory Chronic Uveitis: An Open-Label Comparative Study of Adalimumab Versus Infliximab. *Arthritis Care & Research.* 2011; 63 (4): 612–618.

А.В. Орлов, М.И. Никитина, М.Н. Игнатъева, С.В. Хват

Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург

## Опыт применения тобрамицина для ингаляций у детей с муковисцидозом

Благодаря эффективности и безопасности, ингаляционные антибактериальные препараты все шире используются при лечении пациентов с муковисцидозом, имеющих первичный высев или хроническое течение синегнойной инфекции [1, 2]. На сегодняшний день наиболее применяемым ингаляционным антибиотиком у пациентов с муковисцидозом в мире (в том числе в России) является ингаляционный тобрамицин. Этот препарат относится к группе аминогликозидов и предназначен для контроля легочной синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом. Так, применение ингаляционного тобрамицина при первичном высева синегнойной палочки позволяет обеспечить эрадикацию бактерий с отсутствием в последующем высева патогена в среднем до 26 месяцев [3]. Оригинальным препаратом ингаляционного тобрамицина является препарат Тоби, впервые зарегистрированный в США в 1997 г., в РФ — в 2008 г.

Исследования показывают, что при ингаляционном введении данного препарата его концентрация в мокроте превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) в 25 раз, а риск побочных эффектов существенно ниже по сравнению с другими способами введения [4, 5]. Данные российских ученых также подтверждают эффективность тобрамицина. Ингаляционное введение препарата позволяет добиться эрадикации синегнойной палочки у 74% пациентов [6], а курсовое применение в амбулаторных условиях позволяет получить прирост объема форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub>) на 9% [7].

Считается, что при появлении новых форм уже существующего препарата (дженериков) для его регистрации компания-производитель может ссылаться на данные уже существующих клинических исследований оригинального препарата, предоставив только результаты

исследования биоэквивалентности. При необходимости компания-производитель может провести дополнительные исследования клинической эффективности, безопасности и переносимости самостоятельно или по рекомендации регуляторных органов. Однако, подобных исследований практически не существует, т.к. их проведение может повлиять на конечную стоимость дженерика, приравняв его к оригинальному лекарству. В связи с этим, клиницисты часто оказываются в ситуации, когда отсутствуют данные, подтверждающие или опровергающие эффективность, безопасность и переносимость конкретного препарата-дженерика.

В 2010 г. в России был зарегистрирован новый лекарственный препарат, относящийся к классу ингаляционных антибиотиков для лечения синегнойной легочной инфекции у пациентов с муковисцидозом, дженерик Тобрамицин-Гобби. Поскольку клинических исследований долгосрочного применения данного лекарственного вещества не проводилось, то первое различие, на которое можно было обратить внимание, — это формулировка показаний к его применению, которая звучит следующим образом (ЛСР-006248/10-010710): *«Инфекции дыхательных путей, вызванные P. aeruginosa у больных с муковисцидозом»*. В отличие от показаний оригинального препарата (ЛСР-003819/08-190508): *«Длительное лечение хронической легочной инфекции, вызванной P. aeruginosa (синегнойной палочкой) у пациентов с муковисцидозом в возрасте от 6 лет и старше»*.

Учитывая вышеизложенное, возможность апробации данного препарата в реальной клинической практике явилась для нас одинаково интересной и спорной, поскольку контроль над легочной инфекцией у пациентов с муковисцидозом является жизненно важным [8–10].

A.V. Orlov, M.I. Nikitin, M.N. Ignatiev, S.V. Khvat

City Children's Hospital of St. Olga, St. Petersburg

## Experience of the use of tobramycin for inhalation in children with cystic fibrosis

**Таблица.** Динамика показателей ФВД и посевов мокроты у пациентов с муковисцидозом при применении тобрамицина для ингаляций Гобби

Пациент	Показатели	Исходные	После 1-го курса	После 2-го курса	Общая оценка врача	Общая оценка родителей
А., 17 лет	ОФВ <sub>1</sub> ЖЕЛ Посев мокроты	2,36 л (66,5%) 3,11 л <i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>5</sup>	2,24 л 3,12 л <i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>5</sup>	2,34 л 2,85 л	Без эффекта	Без эффекта
Д., 10 лет	ОФВ <sub>1</sub> ЖЕЛ Посев мокроты	0,38 л (27,7%) 0,42 л (26,6%) <i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>3</sup>	0,32 л 0,38 л <i>C. albicans</i> 10 <sup>3</sup>		Без эффекта	Без эффекта
П., 6 лет	ОФВ <sub>1</sub> ЖЕЛ Посев мокроты	1,0 л (87,7%) 1,14 л (95%) <i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>5</sup>	0,98 л 1,12 л <i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>5</sup>		Без эффекта	Без эффекта

Применение Тобрамицина-Гобби производилось у 3 пациентов с муковисцидозом в возрасте старше 6 лет. Среди них один пациент с первичным высевом *Pseudomonas aeruginosa* (10 лет) и двое пациентов с хронической синегнойной инфекцией. Последние ранее получали ингаляционный тобрамицин (ТОБИ), было отмечено нарастание показателей ОФВ<sub>1</sub> и жизненной емкости легких (ЖЕЛ) в динамике на 10–25%.

В соответствии с инструкцией по применению, препарат назначался 2 раза в день по 300 мг/5 мл через небулайзер. Перед ингаляцией пациенты применяли сальбутамол для усиления бронходилатации и увеличения площади бронхиального дерева, на которой должно осесть лекарственное средство. Пациентам проведен 1 курс терапии в течение 28 дней (2 пациента), 2 курса лечения по 28 дней с перерывом между ними в 28 дней у 1 пациента. Оценивались стандартные показатели функции внешнего дыхания, микробиологическое исследование мокроты, интенсивность кашля, качество и количество мокроты (полуколичественно), данные аускультации легких. Эффективность терапии предлагалось оценить врачам и родителям пациентов.

Динамика показателей ФВД и результаты посевов мокроты представлены в табл.

Как видно из представленной таблицы, микробиологическая эффективность была отмечена только у одного больного (Д., 10 лет), у остальных же пациентов состоя-

ние оставалось без динамики. Результаты показателей функции легких тоже не отражали значимых положительных изменений по ОФВ<sub>1</sub> и/или ЖЕЛ. Нами не получено значимых изменений характера и интенсивности кашля, количества и качества мокроты. К сожалению, применяемый препарат-дженерик не предупреждал обострений процесса, все пациенты были экстренно госпитализированы, проводилась внутривенная антибактериальная терапия, после которой были получены приросты ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ. У одного пациента обострение протекало по пневмотическому типу.

Побочных явлений во время проведения ингаляций пациенты и врачи не отмечали.

Наш опыт показал, что тобрамицин для ингаляций Тобрамицин-Гобби при проведении курсового лечения (у 3 пациентов, 4 курса лечения) не оказал существенного влияния на показатели ФВД, результаты посевов мокроты и динамику кашля. Также врачи и пациенты оценили результат применения данного препарата как «без эффекта».

Безусловно, опыт трех пациентов не является достаточным для формулирования окончательного вывода. Однако, принимая во внимание, что муковисцидоз является орфанным заболеванием, а на территории РФ зарегистрировано от 1500 до 1700 больных, нам представляется важным поделиться первым в России клиническим опытом.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Doringet G. et al. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2004; 3:67–91.
- ECFS consensus on inhaled antibiotics July 22, 2008.
- Ratjen F. et al. Inhaled tobramycin nebulizer solution for treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection: the ELITE study 31st European Cystic Fibrosis Conference, Prague, 11–14 June 2008.
- Ramsey B. et al. Safety and efficacy of tobramycin-solution for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol. Suppl.* 1997; 14: 137–138.
- Ramsey B. et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 23–30.
- Семыкин С.Ю. и др. Проблемы и перспективы антибактериальной терапии хронической синегнойной инфекции у пациентов с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; (2): 94–98.
- Капранов Н.И. и др. Опыт амбулаторного применения ингаляционных антибиотиков у пациентов с муковисцидозом и синегнойной инфекцией. *Лечебное дело*. 2010; 3: 35–40.
- Cystic Fibrosis Foundation. *Annual Report*. 2004.
- Kerem E. Reisman J. Corey M. et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992. 30;326 (18): 1187–91.
- Emerson J., Rosenfeld M., McNamara S. et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2002; 34: 91–100.

# INTERNATIONAL PEDIATRIC ASSOCIATION

## Message From The President

Dear members of the IPA. We have reached one third of our tenure leading our association and its time to make a report of what has been done so far. First of all we dedicated much of this time to secure an administrative structure that can keep us moving on. Our Executive Director, William Keenan, has organized an ED Office, working with Mrs. Alejandra Lule-Rivera, our Executive Manager, and we are searching for a place for establishing our headquarters in Europe. IPA has reviewed and increased its partnership with WHO and is fully engaged in all global health initiatives involving children, like the UN high level meeting on noncommunicable diseases, the Partnership for Maternal, Newborn and Child Health (where we are represented by Zulfiqar Bhutta and past president Chokwan Chan) and many others. Immunization is also one of our priorities and our Technical Advisory Group in this field, led by past president Adenike Grange, Ciro de Quadros and Louis Cooper, is about to initiate a series of group meetings in Africa, moving on with the Champions in Immunization program, initiated in 2010 by Jane Schaller and Sverre O Lee. IPA took part in many meetings of our Member Societies, engaging in fruitful discussions on local and regional programs. We had the

opportunity of writing two comments in very important publications. The first one on January 2011, in The Lancet (jointly prepared with FIGO), on Stillbirths and the second in Pediatrics, invited by Jay Berkelhamer (to be published in January 2012), entitled Overview of the global health issues facing children. Both are papers directed to advocacy on child health what is ultimately one of our most important roles. So, as you can see, we keep moving on and should definitely be happy with ourselves! Nevertheless, in spite of all the hard work and results obtained to this point, IPA is nothing without the full engagement and participation of its Member Societies. Our communications are much better now, including the launching of a new and much functional website and this Electronic Newsletter (by which we are extremely grateful to the hard work from Naveen Tacker and Swati Bhawe). We hope to use this improvement in our communication tools, to improve our dialogue and mutual understanding with our members. That's all for now and we take this opportunity to wish you all a Merry Christmas and a very happy New Year.

*Sergio Cabral*  
President IPA 2010–13.

127

## From the Desk of the Editor

Dear Members

We have been regularly bringing out the Quarterly news letter of IPA from 2009. This year due to some unavoidable circumstances I was unable to bring out the Jan- March, April- June and July-Sep Issues. The number of enquires I got, as to why the news letter was not being sent made me very happy, as it reflected on the popularity of this news letter, which is one of the new ventures that IPA started in 2009 with me as the editor. So this issue is a combined January to October 2011 issue.

Our President has already highlighted the various collaborations IPA is doing with various International agencies. Our Executive Director Bill Keenan is actively working for NCD with Jonathan Klein from AAP and also on Vaccine issues with our past president Dr. Nike Grange and senior members of AAP. Apart from detailed news about these collaborations, this issue is rich in its contents. We have news from our three program areas: Environment and child health, children in disaster situations, IPA AAP global Tobacco control program. We have a report from one of our regional societies EPA/UNEPSA. Conference news from other Regional societies: UMEMPS, UPR, UNPSTR, Regions, Euro-congress and IPA Specialty society ISTP congress. Collaborations between various IPA societies make it really a global organization. We have reports of collaboration of the Turkish Pediatric society with AAP and the Italian society, The Union of Arab pediatric societies with Lebanese

pediatric society, Indian Academy of Pediatrics with the UAE and AAP Pakistan pediatric society with AAP, ISTP with Thailand Pediatric Society and UMEMPS with Jordan Pediatric society. The preparations for IPA congress at Melbourne in 2013 August are in full swing under the dynamic chairmanship of Dr. Neil Wigg who has given an update on the congress. Our IPA website is being revamped to have a state of art status under the able guidance of our website co-ordinator Dr. Naveen Thacker from India. He has given a report of its many capabilities. Please do visit it [www.ipa\\_world.org](http://www.ipa_world.org) give a feedback. Also browse through the news section to see the old issues of our Newsletter. Life is full of joys and sadness in an ever flowing cycle. We have the sad news of the passing away of a very senior pediatrician from Finland, Niilo Hallman who was associated with IPA and happy news about the grand felicitation of a very renowned senior pediatrician from Russia, Alexander Baranov. We have put in the event section news of forthcoming events for 2011–13. Do send us news of future events for your region and your society. The next issue of this year will be the Nov-Dec issue. Please do send me your critical comments so as to help me to better the issue. We will put them with your name in the Readers Response section which we will restart from next issue.

*Happy Reading*  
*Dr. Swati Y Bhawe*  
Editor IPA News letter.

# News from IPA Congress

## Update November 2011

Planning for the next International Congress of Pediatrics 2013 of the IPA has moved into «second gear». Only 22 months remain before this gala event on our pediatric calendar. The ICP2013 will be held at the Melbourne Convention and Exhibition Centre, Australia between 24 and 29 August 2013. Your hosts will be the Paediatric and Child Health Division of the Royal Australasian

College of Physicians, and we promise you an exciting and challenging Congress. The local Congress Committee is supported by Kenes International and the IPA in bringing this event together. Visit [www.kenes.com/ipa/](http://www.kenes.com/ipa/) to keep informed. This month Melbourne will be the venue for the World Society of Pediatric Infectious Diseases Congress. Immediately following this Congress the ICP2013 Scientific Program Committee will also meet in Melbourne — immediately following this a preliminary program will be announced and posted on the Congress website. I am delighted to receive the enthusiastic support of a distinguished panel of IPA nominated Scientific Program Committee members. Drs Jie Ding, China (nephrology), Olle Soder, Sweden (endocrinology), Ricardo Uauy, Chile (nutrition), Peter Cooper, South Africa (academic pediatrics), Ali el Halabi, Jordan (cardiology), Ralph Cohen, Australia (surgery) and Gary Pekeles, Canada (general pediatrics/Indigenous health) make up the IPA panel. Joining this panel at the Melbourne SPC meeting on 20 November this year are the host society nominees: Drs. Elizabeth Elliott (SPC Chair), Paul Colditz (perinatology), Andrew Day (gastroenterology), Harriet Hiscock (maternal and

child health), Heidi Peters (genetics/metabolic), Jill Sewell (Congress co-chair), and Jacqueline Small (developmental medicine). Drs Keith Grimwood (infectious disease/research) and Angela Alessandri (oncology/ethics) are also members of the SPC. This local panel will ensure the very best of pediatrics and child health in New Zealand and Australia is brought to you in the Congress. In parallel to the ICP 2013 the Australian College of Children and Young People's Nurses will be hosting an international Nursing Congress in Melbourne. Please encourage international colleagues to participate. (<http://www.accypnconf.com.au/>)

Personally, I have been delighted to meet so many international colleagues during the past year. My visits to Pedicon 2011 in Jaipur, India, the UMEMPS Congress in Jordan and the ESSOP meeting in Maastricht, The Netherlands, have each been richly rewarding. The enthusiastic support for ICP2013 is very encouraging. My travels in 2012 to promote our IPA Congress, will be more extensive and I look forward to meeting colleagues and friends from across all the regions of IPA. Thanks also to Kenes International for marketing the ICP2013 in many other paediatric congresses across the globe this year.

Spread the word about ICP2013, come «down-under» in August 2013 and bring your colleagues with you!

*Best wishes from Australia  
Neil Wigg, IPA Congress Director  
ICP2013, Melbourne Australia.*

# News from IPA Administration

United Nations Environment Programme (UNEP) Mercury Treaty — Vaccine Issue Overview WHO has brought to the health community attention the fact that the UN Environment Program is negotiating a treaty on mercury and mercury containing products which may limit access to vaccines, by banning the use of thiomersal. Thiomersal is a mercury-based preservative used in most multi-dose vaccines (including d PT, H Flu, Influenza, Hep B and meningococcal disease). Studies show no evidence of harm caused by the low dose of thiomersal in vaccines, all mercury-added pharmaceutical products, including vaccines, are included in a draft list of products to be banned if the treaty is adopted. Abundant data exists supporting safety. A ban would limit the availability of vaccines and result in a negative health impact. According to Erin Fry, Government Affairs Officer at PATH, the only organized nongovernmental organization response related to vaccines prior to October, 2011 was from anti-thiomersal groups. In a 'Dear Colleagues' letter, PATH noted that «it is critical that the voice of the public health community be heard so that country delegates to the UNEP understand the public health implications of banning thiomersal.» Since that time, several global health organizations submitted materials, some of which are now available on the UNEP website. A negotiation meeting recently concluded in Nairobi which included a discussion of thiomersal. WHO provided

a technical briefing and groups on both sides of the issue presented. The majority of countries represented agreed that a thiomersal ban would have negative implications for immunization programs and global health, the issue will likely not be resolved until negotiations conclude in early 2013. PATH has prepared fact sheets about the issue and is coordinating outreach and advocacy efforts. Please contact Erin ([efry@path.org](mailto:efry@path.org)) for more information. Dr. Keenan, IPA Executive Director, issued a memo to IPA Standing and Executive Committee Members in November alerting them to this issue and noting that there may be discussion of the use of thiomersol for vaccines with their own governments. Pediatric societies are encouraged to inform country level health officials about the issue, encourage health officials to educate country delegates to the UNEP about thiomersal and the potential impact of a ban, and urge the UNEP delegates to rely on scientific evidence from WHO in the committee's decisions about mercury in vaccines. AAP and IPA representatives met with the US State Department in early November along with representatives from the Gates Foundation, PATH, Sabin Institute, Every Child by 2, UN Foundation and others. There were also antithiomersol groups present, advocating for a ban on thiomersal. The US Deputy Assistant Secretary for Environment and Sustainable Development said that the US had studied the issues of vaccines and found the WHO

arguments in favor of maintaining thiomersal in vaccines «compelling» and that the US had reached the same conclusions as WHO that a ban is not supported. He said that the US position in the UNEP meetings on the treaty will be against a ban. The UNEP meets next in June 2012. PATH reports that anti-thiomersal advocates are actively

lobbying governments in Africa and South America. Other IPA member countries who have been involved in this issue are also encouraged to send reports to the Dr. Adenike Grange, IPA Vaccine technical Assistance lead ([nikegrange@yahoo.com](mailto:nikegrange@yahoo.com)) and to IPA Executive Director William Keenan ([keenanwj@slu.edu](mailto:keenanwj@slu.edu)).

## **IPACOLLABORATION FOR NCD (Non Communicable Diseases)**

**September 2011**

**18, New Voic, USA**

The United Nations General Assembly hosted a high level meeting September 18 through 21 at their New York headquarters on Non-Communicable Diseases (NCDs). As usual with UN meetings numerous side meetings were hosted by major funders of global health initiatives, NGOs and major corporations. The International Pediatric Association was represented by Dr. Bill Keenan, Executive Director of the IPA, Errol Alden, MD a former of the IPA Standing Committee and chairman of the IPA Foundation Board, Dr. Jonathan Klein, a member of the IPA technical committees for both Adolescent Health and Non-Communicable Diseases and Dr. Louis Cooper, a member of the Immunization technical committee. These representatives attended a variety of meetings hosted by UN and NGO organizations including the Secretary General's Every Woman Every Child Commitment, the Global Health Council, the White Ribbon Alliance, the United Nations Foundation, the World Bank and major corporations. In addition to the NCD theme events, and focused meetings on tobacco control and obesity, IPA was represented in side meetings discussing Child Survival, Immunizations, M-Health priorities, and Workforce issues. The emphasis of many of the NCD summit meetings were heart disease, obesity, cancer and diabetes. While the role that women play in a healthy society received some emphasis, children and adolescents' issues received relatively minor attention. The UN Declaration on NCDs can be found at [http://www.un.org/ga/search/view\\_doc.asp?symbol=A/66/L.1](http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/66/L.1) IPA representatives used every opportunity in these meetings to emphasize the importance

of NCDs to the well being of children. Several broad areas of emphasis were used in the efforts to advocate for children:

- a) Immunizations can greatly influence the incidence of some cancers (ex. Hepatitis B, HPV) and impacts numerous causes of life long disability (ex. Measles, Rubella).
- b) Safe deliveries and proper newborn resuscitation will prevent asphyxia deaths and also will prevent chronic disabilities and special health care needs in many children.
- c) Proper nutrition, nutritional interventions, avoidance of maternal obesity, smoke free environment, and elimination of alcohol exposure will all reduce the incidence of prematurity (the most common cause of disability) fetal growth delay (associated with increased risk of «adult» diseases, including obesity, diabetes, heart disease and renal disease) and congenital malformations (associated with specific maternal nutritional deficiencies and fetal drug or alcohol exposure).

Each of the four representatives felt that our contacts were receptive to hearing of child and adolescent issues related to NCDs but that much ongoing work is required so that the very cost efficient and effective interventions on behalf of newborns, infant, children and adolescents attain equal regard in global priority, budgeting and goal setting processes.

*Report submitted by William Keenan  
Executive Director IPA  
and Dr. Jonathan Klein  
Associate Executive Director AAP*

## **Global consultation on Emerging Issues in Adolescent Health: Implications for Low and Middle-Income countries**

**October 2011**

**23–26 , Wisconsin USA**

This was hosted by Dr. Robert Blum from the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. The aim of the meeting was to bring together scientists, policy makers and program planners to discuss the implications of recent

scientific advances of particular importance to adolescents for policies and programs that affect their health in the present and, by association, across the life span. The meeting was aimed at presenting cutting-edge research in

ways that make it accessible to non-scientists, and to explore the implications of the new science for interventions directed toward adolescents in relation to alcohol use, food consumption, mental health and violence. Together, these issues account for far more than half of all the morbidity in the second decade of life and set the stage for adult noncommunicable conditions (NCCs). This meeting was building on the Resolution on Youth and Health Risks that was adopted at the recent 64th World Health Assembly and the outcome of the High-Level Meeting of the UN General Assembly on non-communicable diseases that took place in September 2011. There were 24 participants from the following countries Bangkok, Brazil, Jamaica, Hong Kong, India, Mexico, Nigeria, USA, UK, Vietnam and Switzerland. There was representation from organisations like John Hopkins Bloomberg School of Public Health, WHO, PAHO, PATH, and various NGO's like AACCI, PHFI, MAMTA. There were excellent scientific deliberations presented by academicians who were experts in the field. Neurodevelopment during

Adolescence by Linda Spears, The Neurobiology of Addictions by Marc Potenza, Epigenetics by Xiaobin Wang. Implications for the science for mental health promotion by Vikram Patel, obesity prevention by Albert Lee, substance abuse prevention by Maria Elena Medina-Mora and violence prevention by Elizabeth Ward. The group deliberated in working sessions for drafting recommendations for prioritising issues on Adolescent health. After the consultation there will be a number of follow-up activities, including the publication of the recommendations IPA participation: Dr. Swati Y Bhave who was called as Executive Director of her NGO—AACCI—Association of Adolescent and Child Care in India, also represented two Professional organisations IPA (where she is Technical Advisor Adolescent Health) and IAAH (where she is Regional Vice President for Middle East and South east Asia)

*Report submitted by Dr. Swati Y Bhave  
Co-ordinator and Technical Advisor Adolescent Health.*

## News from Program Areas

### IPA Environment and child health programme

130

По материалам EPA/UNEP/PSA и IPA

The IPA Environmental Health Committee has continued to post monthly research findings on the IPA website. Please go to <http://www.ipa-world.org/page.php?id=257> to stay current on the most recent findings about child health and the environment. The Environmental Health Committee also continues its work with the Global Alliance to Eliminate Lead Paint. The Global Alliance is a voluntary collaborative initiative to achieve international goals to prevent children's exposure to lead from paint and to minimize occupational exposures to lead paint. The Global Alliance is a joint undertaking of the United Nations Environment Programme (UNEP) and the World Health Organization (WHO). Though an online survey WHO and UNEP we are trying to get a broad a picture as possible and obtain initial information about

the current status of lead paint and any related prevention and control activities. Please go to the IPA website at <http://www.ipa-world.org/page.php?id=319> to learn more. The Environmental Health Committee reports that WHO has several recent publications about Children's Health and the Environment. They are listed here, with links to the WHO website.

1. Children's Exposure to Mercury Compounds
  2. Healthy Environments for Healthy Children
  3. Children's Environmental Health Units
  4. Childhood Lead Poisoning
  5. Persistent Organic Pollutants: Impact on Child Health
- Submitted by Ruth Etzel Technical Advisor IPA program on Environment and child Health.

## IPA — Children in Disasters Programme

9–11 March

Port au Prince. Haiti

A workshop on «Psychosocial Issues of Children in Disasters» was held by the IPA technical advisory committee on children in humanitarian emergencies, under the direction of Dr. Karen Olness, from Case Western Reserve University (CWRU), and Dr. Ronald Eveillard, President of the Haitian Pediatric Society. Participants included 21 Haitian pediatricians, 15 child psychologists, and 5 social workers. The workshop was supported by the International Pediatric Association, Health Frontiers, and CWRU.

Visiting faculty included Karen Olness, MD, Srivieng Pairajkul, MD, Marisa Herran, MD, Marlene Goodfriend, MD,

Kathleen Clegg, MD, Felicite Chatel-Katz, MA, and Mark Cheren, EdD. Local presenters included Dr. Ronald Eveillard, Dr. Edwige Millien, who is a Haitian Psychologist working in schools, and Patricia Landinez, a UNICEF representative.

The workshop coordination was provided by Ms. Felicite Chatel-Katz, from CWRU, in close partnership with Dr. Elsie Pothel Ovile, from the Haitian Pediatric Society. All course materials were translated into French by Felicite Chatel-Katz. Direct translation of talks and discussions was provided on site by Felicite Chatel-Katz and Dr. Jacqueline Gautier, Haitian Pediatrician.

*Topics included:* The Special Needs of Children Victims of Disasters, The Problem Based Learning (PBL) Methodology, Signs and Symptoms of Trauma in Children, Medical and Psychological Triage, Principles of Epidemiological Assessment, Report on Psychosocial Interventions in Thailand, Helping Rescue Workers Cope with Stress, Rapid Psychosocial Interventions to Foster Resilience, the Role of UNICEF, Sharing from Haitian Pediatricians and Psychologists, The Essential Roles of Education and Schools, Orphans and Unaccompanied Minors, Child Trafficking, Sexual Violence, Safety Issues, and Death and Bereavement.

*The Methodology:* Didactic lectures were extensively supplemented with problem-based learning (PBL) exercises, skills training and practice. Participants were separated in small groups to reflect on evolving stages of an original case history that had been specially developed to address the needs and resources of Haiti. The methodology required participants to think on their feet and strategize to address complex and evolving situations; it fostered an intensive and interactive learning experience.

The Haitian participants responded extremely well to this PBL methodology and were very engaged. Many commented on the great value of this educational method. Several mentioned that it was the first time they had attended a training program which included pediatricians and child psychologists working in collaboration and that this interaction was extremely valuable.

Many participants had been intensely involved in the aftermath of the Haitian earthquake and several had lost family members. They shared their experiences with one another and with faculty. Dr. Mark Cheren facilitated a

wrap up session on future plans. Participants discussed their intention to apply several key content areas in their work. As encouraged, they also shared who they hoped to exchange mutual support with in pursuing such efforts. Several participants indicated their intention to replicate the course within the year.

There were many topics that participants felt would be of immediate value in treating or assisting children who suffered from last year's earthquake and its aftermath. A particular highlight was Dr. Pairojkul's description of what was being done on a local, regional and national level for children who had been impacted by the Tsunami, in Thailand, in the way of long term rehabilitation and resiliency training. At the same time, it was striking to hear the extent to which some participants felt this experience also encouraged and supported their thinking about ways they could better prepare for the time when the NGOs will be leaving Haiti, and plan for the management of future disasters, as difficult as it was to contemplate such possibilities at this stage of things. Finally, a few participants commented on the impact of learning about the details of disaster situations that have occurred during the past several years, in other nations. Hearing that others were dealing with so many of the same issues and what they were doing in these various situations helped them to put their own experience in a somewhat different perspective. It enabled them to feel their collegiality with others engaged in the same critically important work. And they were able to draw strength from this.

*Report submitted by Karen Olness, Chair IPA Technical Advisory committee, Children in Humanitarian Emergencies.*

## News from IPA AAP Tobacco Control Program Area

AA Pand IPA continue to work with the WHO Tobacco Free Initiative in the Western Pacific Region to develop pediatric tobacco control efforts in Asian and Pacific countries. The 8 Asian Pacific countries that participated in the training network launch in December, 2010 will be reconvening in February, 2011. Drs. Klein and Keenan also participated in the United Nations General Assembly high level meeting activities on tobacco control and other Non-Communicable Diseases (NCDs) in September, 2011. In a session sponsored by Global Bridges, a Mayo Clinic based worldwide science-based initiative to help healthcare providers treat tobacco dependence and advocate for effective tobacco control policies, Global Bridges is partnering with J&J, WHO, HHS, and the American Cancer Society in these efforts. Dr. Klein spoke about the importance of including child health leaders in adult tobacco control efforts. Discussions with Global Bridges are ongoing to identify support for pediatric advocacy training on tobacco and secondhand smoke in IPA member countries and at regional meetings. Douglas Betcher, MD, Director of the WHO Tobacco Free Initiative will present the AAP 2011 Christopherson lecture and participate in meetings with IPA leadership at the AAP 2011 NCE in Boston in October. Additionally, Karen Wilson, MD, MPH, FAAP will present a keynote on children and tobacco control, and will participate in a workshop on engaging child

health leadership in tobacco control at the 3rd Latin American and Caribbean Conference on Tobacco OR Health in Lima, Peru, also in October 2011. This meeting will help prepare for follow-up discussions and planning towards future collaborative training activities with PAHO during ALAPE regional pediatric meetings. Indian Academy of Pediatrics: The IPAAAP tobacco control program was launched in India in collaboration with the Indian Academy of Pediatrics in 2009. The President of the Indian Academy has identified tobacco control in 2011 as part of a 5 year action plan; activities will be conducted in collaboration with the IAP meeting in January, 2012. An Educative CD for tobacco Awareness for school children has been developed by IAP with input from the Association of Adolescent and child care in India. This will be launched by the President Dr. T U Sukumaran in Nov 2011 and will be sent to all the IAP city and state branches and the Pediatric Depts. of medical colleges in India, to use in school Health programs. A session on Tobacco awareness will be held in the Annual IAP conference in Jan 2012. There will also be a meeting with AAP and IAP to plan a collaborative project to train members of IAP adapting a training module developed by AA Pin the year 2012-13.

*Report submitted by Swati Y Bhave, Ruth Etzel, Jonathan Klein co-ordinators of IPAAAP Global Tobacco Program*

# AAP Richmond Center Launches New and Improved Web site! WSLETTER

## JANUARY-OCTOBER

The American Academy of Pediatrics Julius B. Richmond Center of Excellence is proud to launch a new and improved Web site! The new site contains information about many tobacco-related topics, and has been expanded to meet the needs of a variety of audiences, including clinicians, researchers, community-level advocates, educators, parents, and children. A clearer structure, simplified navigation, and improved search functions make finding information easier than before. Features of the Web site include: Tobacco Prevention Policy Tool- This tool offers policy strategies to further prevention of secondhand smoke exposure, cessation, and tobacco control efforts at multiple advocacy levels, and can be used by anyone, regardless of profession or level of advocacy experience. Downloadable Power point Presentations- These ready-made presentations contain the most recent information on a variety of tobacco control topics and are available to download and present at Grand Rounds, noon hour conferences, or other events. Citations, reference notes, and instructions on inserting local statistics are available with these presentations. Funding Opportunities- The AAP Richmond Center offers four types of funding opportunities throughout the years: grants, fellowships, visiting lectureships, and Community Access to Child Health (CATCH) grants. Funding amounts vary from \$3,000 to \$24,000.

Faculty Expert Panel- Looking for a national expert to come speak at your institution about creating a tobacco-free campus, incorporating secondhand smoke exposure discussions into pediatrics visits, or getting through to teens who use tobacco products? The AAP Richmond Center Faculty Expert Panel fills this need to sending experts to present on these topics and more.

AAP Richmond Center E-mail List- To stay informed of the latest in tobacco control news, visitors can sign up for the AAP Richmond Center e-mail list. This list is open to anyone, regardless of profession or location, and offers monthly information on webinars, meetings, funding opportunities, and new resources through the AAP Richmond Center and other organizations. Solving the Puzzle: A Guide to Pediatric Tobacco Control- Created by the AAP Richmond Center, this resource guide offers handouts that clinicians can use with youth and families, strategies to integrate cessation counseling into practice settings, and strategies to keep communities tobacco-free.

Explore these features and more by visiting [www.aap.org/richmondcenter](http://www.aap.org/richmondcenter), and feel free to pass this information to interested colleagues and organizations.

*If you have any questions, suggestions, or comments, please contact Janet Brishke at [jbrishke@aap.org](mailto:jbrishke@aap.org) or 800/434-9016 x7783.*

## The 33rd congress of the UMEMPS (Union of Mediterranean and Middle East Pediatric Societies) and the 6th congress of Jordan pediatric society

May 2011  
4-7, Amman, Jordan

The UMEMPS consists of pediatric societies from 32 countries in the region. The congress was a big occasion for pediatricians from all over the world to discuss and share information in the field of pediatrics. 150 papers and lectures were presented by 253 authors covering all fields of pediatrics and neonatology in three parallel sessions. Guest speakers from Asia, Africa, Europe, North and South America, and Australia had their valuable contributions in the conference. In addition, there were 2 successful workshops during the congress, the first was in adolescent medicine

and was organized in collaboration with WHO, and the second was in neonatal life support. Both activities attracted many attendants. Many of the participants and their families found it an opportunity to visit the famous attractive places in Jordan like Petra, which is one of the seven wonders in the world, the Dead Sea, the lowest point on earth, and Jerash which is one of the famous ancient Greco-Roman cities.

*Edited version of report submitted by Ali El-Hababi IPASC member and President of UNEMPS Combined*

# 16 th Congress of EUSUHM (European Union for School and University Health and Medicine)

June 2011

9–11, Moscow, Russia

Organizers: The European Union for school and University medicine (EUSUHM), Union of pediatricians of Russia (UPR) ([www.pediatr-russia.ru](http://www.pediatr-russia.ru)), Russian Ministry of health and social development, Russian society for school and university medicine. For the first time in the history of Russia, «EUSUHM-2011» has been held. The motto of the Congress was: Education and health from childhood to adult life. The Congress was attended by 1197 experts from 22 countries (Belarus, Belgium, Great Britain, Hungary, Denmark, Germany, India, Spain, Italy, Kyrgyzstan, China, Moldova, Netherlands, United Arab Emirates, Russia, Slovenia, Ukraine, Croatia, Finland, Sweden, Switzerland and Estonia). 119 reports were presented. At the poster alley 98 reports were also demonstrated. The Scientific program included a discussion of the following issues: Healthy nutrition and physical health and healthy life style for preschool children, schoolchildren and students. 4. Neuro-psychological, cognitive development. Reproductive health of children, adolescents and youth. Youth friendly Clinics. Vaccination. Early detection of abnormalities, affecting the learning process, and its prevention. Career counseling Children with disabilities: medical-psychological and social rehabilitation. International Classification of Functioning, work incapacity

and health — the version for children and youth (ICF CY). 12. The role of school nurses in child healthcare. Strengthening the role of parents in children's health care. Use of new technologies in the pediatric healthcare system. Medical and psychological support for young sportsmen. Leading specialists from WHO, IPA, EUSUHM, UPR took part in the plenary sessions The results of all discussions and sharing the experience were following: Despite the fact that we live in different systems (social, educational, etc.), formulation and review of medical and psycho-pedagogical problems of education in children, adolescents and students is actual and timely in all countries. We need to continue our united activities directed on health promotion (school, universities, kindergarten, nursery schools, community) for providing psychical, mental and sexual welfare for children and youth, formation of healthy life style for children in the World.

IPA presence: Dr. Swati YB have Co-ordinator and Technical Advisor Adolescent Health.

*Report submitted by executive secretary  
of Union of Pediatric societies  
of Russia executive secretary  
Komarova Olga ([komarova@nczd.ru](mailto:komarova@nczd.ru))*

## 5th Europaediatrics Congress Vienna

June 2011

23, Europe

A Global Event Representing European Child Health Care was held in Vienna. More than 2,000 professionals representatives from 92 countries attended Nearly 200 speakers and chairpersons served up 99 sessions — including lectures, debates, round tables and practical sessions. The overall emphasis of the content was placed firmly in the European arena and took into account social and demographic change within the continent as well as syndromes and diseases particularly relevant in

Europe. However, delegates came from all over the world to attend the comprehensive programme.

The congress was awarded 18 credits by the European Union of Medical Specialists (UEMS) / The European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME). More than 70% attendees taking part in our evaluation process graded the conference over all as good to excellent. The venues for the next two Europaediatrics congresses have been named — Glasgow in July 2013 and Rome in 2015.

*Edited version of Report submitted  
by Andreas Konstantopoulos President Elect IPA*

# UNPSTR — Tenth Regional Congress of Pediatrics

**September 2011**  
**16–17, Astana, Kazakhstan**

Eurasian countries have similar child health problems. The Union of Pediatric Societies of Turkish Republics (UNPSTR) is encouraging these countries to improve their child health situations in this area, since its establishment in the year 1993 thorough organizing congresses and workshops. The theme was «Current Problems in Pediatrics and Pediatric Surgery». The Congress was organized by UNPSTR in collaboration with the Ministry of Health of Kazakhstan. Nursultan Nazarbayev (President of the Republic of Kazakhstan) was the Honorary President, Zhaksylyk Doskaliyev (Minister of Health Republic of Kazakhstan) and Enver Hasanoglu (Secretary General of the UNPSTR) were Vice-Presidents of the Congress. Yermek Ayazbekov (Director of the Scientific Centre of Pediatrics and Pediatric Surgery, Kazakhstan) was the President, Nasib Guliyev (President of the UNPSTR) and Auken Mashkeyev (President of the Kazakh National Pediatric Society) were Vice-Presidents; Kairat Dzhanabergenov, Kuanysh Nurgaziev, Myrzabek Rysbekov, Nurgul Khamzina, Murat Yurdakok, Daulethan Yesimov, Aikan Akanov, Yelzhan Birtanov, Tezer

Kutluk, Zaure Dushimova, Saule Nurtazayeva were the Members of the Organizing Committee. Congress was held at the Congress Hall of Hotel Rixos Astana President. Zhaksylyk Doskaliyev, Enver Hasanoglu, Nasib Guliyev, and Kamal Ormantayev have had opening remarks in the morning of September 16, 2010. «Environmental Pollution and Fetus» was the topic of the Opening Lecture and given by Kadriye Yurdakok (Deputy Director of International Children's Center). IPA presence «Enver Hasanoglu SC member IPA There were 259 registered participants from six countries: Azerbaijan, Kazakhstan, Kyrgystan, Tajikistan, Turkey, Turkmenistan and Uzbekistan. Forty oral presentations on various topics of pediatrics and pediatric surgery were discussed. Abstracts of the poster presentations in numbers 405 were printed in the Congress Book. The congress is announced to be held in Dushanbe, Tajikistan in 2011. Europe.

*Edited version of Report submitted by Enve Hasanoglu IPASC member and Secretary General of UNPSTR*

**September 2011**  
**20–22, Kazan , Russia**

The scientific conference of Union of pediatricians of Russia «Pharmacotherapy and Nutrition in pediatrics»

This was held — Kazan, Volga federal Region. Kazan State Medical University, which hosted the Conference is renowned for the pediatric school for over two hundred years of existence. Many Great Russian pediatricians and pediatrician's dynasties are natives the Kazan University and its also is the alma mater for our leader professor Alexander Baranov. The forum was opened by the Solemn Plenary session with the greeting from the chairman of the Union of pediatricians of Russia professor A.A. Baranov and fundamental presentations of the representatives of the State Parliament (professor T.V. Yakovleva), Ministry of Health of Russian Federation (professor O.V. Chumakova), Minister of Health of the Republic of Tatarstan (A.Z. Farrahov), as well as leading pediatricians from Moscow (professor L.S. Namazova-Baranova) and Kazan (professors A.S. Sozinov, R.A. Faizullina). As usual, Union of pediatricians of Russia in order to maintain CME for pediatricians has formed the scientific program of the conference on the principle of specialized training courses.

Sessions were organized simultaneously in seven halls: 62 symposiums, 3 lecture, 3 round tables, as well as clinical cases and poster presentations. Discussions on the key topics were devoted at the sessions of pediatric nephrology, gastroenterology, allergy, vaccination, rheumatology, nutrition, pediatric surgery. Special attention was turned to the social aspects in pediatrics. The conference was attended by one of the European experts in this field, General Secretary of Turkish National Pediatric Society professor Enver Hasanoglou. Our professional association traditionally provided new issues of medical journals «Current pediatrics», «Pediatric pharmacology», «Pediatric diagnostics» for participants. High level of the scientific program, alive audience interest and involvement in the discussions became the privilege for the successful conference in Kazan.

IPA presence: L.S. Namzova Baranova and Enver Hasanoglou SC members of IPA.

*Edited version of Report submitted by executive secretary of Union of Pediatric societies of Russia executive secretary Komarova Olga (komarova@nczd.ru)*

# UNPSTR — Eleventh Eurasian Congress of Pediatrics

September 2011

29–30, Dushanbe, Tajikistan

The Union of Pediatric Societies of Turkish Republics & Central Asia (UNPSTR), one of the regional branches of IPA, is encouraging Eurasian countries to improve their child health situations in Eurasia, since its establishment in the year 1993 thorough organizing congresses and workshops. The thema of the Elevent Eurasian Congress of Pediatrics was «Recent Advances in Pediatrics and Pediatric Surgery». The Congress was organized by UNPSTR in collaboration with the Ministry of Health of Tajikistan. Nusratullo Salimov (Minister of Health, Tajikistan) was the President, Fayzulloev Nusratullo (President of Tajik Academy of Medical Sciences), Enver Hasanoglu (Secretary General of the UNPSTR) were Vice-Presidents, and Murat Yurdakok (Past-President of the Turkish National Pediatric Society) and Nasib Guliyev (President of the UNPSTR) were General

Secretaries of the Congress. Congress was held at the Congress Hall of Vahdad Congress Center. Rukia Kurbanova (Deputy Prime Minister of Tajikistan), Nusratullo Salimov (Minister of Health, Tajikistan), Lola Bobokhojieva (Head of the Department of Women and Family Affairs of the Executive Office of the President), Enver Hasanoglu (Secretary General of the UNPSTR), Fayzulloev Nusratullo (President of Tajik Academy of Medical Sciences), Nasib Guliyev (President of the UNPSTR), and Zohir Nabiev (Director of the Tajik Scientific

Clinical Center Pediatrics and Pediatric Surgery) have had opening remarks in the morning of September 29, 2011. Scientific sessions of the Congress took place on September 29 and 30, 2011 with 251 registered participants from 17 countries: Afghanistan (24), Armenia (1) Azerbaijan (4), Baskhortostan (2), Belarus (2), Iran (3), Kazakhstan (8), Kyrgyzstan (1), Russian Federation (5), Slovenia (1), Tajikistan (179), Tataristan (2), Turkey (12), Turkmenistan (3), Ukrain (2), Uzbekistan (1), and Yakutia (2). 63 oral presentations on various topics of pediatrics and pediatric surgery were discussed. Abstracts of the poster presentations in numbers 166 were printed in the Congress Book. Just after the Congress, application of Iranian Society of Pediatrics to the UNPSTR was approved by the Executive

Board which increases the acting members of the UNPSTR to 13: Afghanistan, Azerbaijan, Bashkortostan (Russian Federation), Crimea (Ukraine), Iran, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Tatarstan (Russian Federation), Turkish Republic of Northern Cyprus, Turkmenistan, Turkey, and Uzbekistan.

IPA presence: Enver Hasanoglu IPASC member

*Edited version of Report submitted by Murat Yurdakok Past President of the Turkish National pediatric society*

## The 9th ICTP Congress

October 2011

18–20, Bangkok

The 9th International Congress of Tropical Pediatrics (9th ICTP) was held under the auspices of the International Society of Tropical Pediatrics in collaboration with the Thailand Chapter of the International Society of Tropical Pediatrics (TCISTP) and the Pediatric Infectious Disease Society of Thailand at the Queen Sirikit National Convention Center (QSNCC), Bangkok, Thailand. There were 2 joint congresses namely the 3rd Travel Medicine and Immunization entitled «Travel Medicine in the Tropics» on October 18–19, 2011 and the Dengue Conference on October 20, 2011. The 9th ICTP addressed the need for Global Partnerships and Networking for Child Health emphasizing the latest new ideas and strategies in various aspects of Tropical Pediatrics. The scientific program comprised 15 Plenary sessions, 18 symposia, 8 sessions of Meet the Experts. There were world renowned 90 speakers who are experts in Paediatrics. There were more than 1000 participants from over 42 representing countries all over the world. 187 abstracts were submitted for poster presentation, 10 abstracts were selected for the 3 awards as the best poster award, the 2nd and the 3rd runner-ups which were awarded to Dr. Jia-Feng Wu, Dr. Agarawal Vishnu and Dr. Yong Poovorawan, respectively. The first three plenary sessions on AIDS: A continuing global challenge by the president of the 9th ICTP, Prof. Usa Thisyakorn, the Rights of the

Child: Key Implications for the Medical Profession by Prof. Dr. Vitit Muntrabhorn, a Professor in Law, and Serving the Underserved Children by Prof. Roberto Tapia Conyer, a former Deputy Minister of Health, Mexico gave an excellent overview of the direction of the congress. The opening ceremony was graciously presided by Her Royal Highness Princess MahaChakriSirindhorn on October 18, 2011 followed by the Keynote speech from His Excellency Ambassador Kulkumut Singhara Na Ayudhaya, the Ambassador of Thailand to the Kingdom of Spain, entitled «Global partnerships and Networking for Child Health».

There was a great exhibition of HRH Princess MahaChakriSirindhorn as the Princess Pavilion organized by the Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University. Another interesting exhibition demonstrated the need for understanding the special children «Children with special needs: lesson learned from Manoy».

IPA presence: Dr. Swati YBhave IPATEchnical Advisor on Adol Health delivered a plenary lecture on Pediatrics role in sexuality education.

The 10th ICTP will be held in Kenya in 2014.

*Edited version of Report Submitted by Prof. Krisana Pengsaa, Secretary General, 9th ICT President, TCISTP*

# News from National Pediatric Societies

September 2011

23, Sharjah UAE

The Indian Academy of Paediatrics (IAP) started its first foreign branch in UAE with the name IAP Emirates. The branch is officially affiliated to IBPC- (Indian Business and Professional Council) harjah. The event was attended by 600 delegates and attendees from all parts of UAE. The workshops and CME lectures were conducted by a panel of eminent faculty IAP Indian Academy of Pediatrics. This CME had the unique distinction of being accredited by all three health authorities of UAE — MOH, DHA and HAAD. The inauguration was in presence of a large audience at the Sharjah Cultural Palace Auditorium followed by a two-day international event featuring an Oration, Workshops and CME lectures. The inauguration was by HE Shri Sanjay Verma, Consul General of India, Dubai in the presence of Shaikh Mohammed bin Saqer Al Qassimi, Director, Sharjah Medical

district, Sheikh Majid bin Hamad Al Qassimi, Sheikh Sultan bin Majid Al Qassimi, Mr. Faisal Al Midfa, Ministry of Health, Sharjah, Dr. T U Sukumaran, President Indian Academy of Pediatrics, Dr. MKC Nair, President, National Neonatology Forum (NNF). Dr. Sunny Kurian, President, IAP Emirates said that «the first overseas branch of IAP will play a crucial role in developing the knowledge base of Paediatricians in this part of the world». IPA presence Dr. Swati Y Bhave President IAP 2000 and IPA coordinator for IPAAAP global Tobacco Control program gave the oration on adverse effects of Tobacco in children and teens (more details in the Bouquet section).

*Edited version of report submitted by  
Dr. Tanmaya Amladi Secretary General Indian  
Academy of Paediatrics*

136

По материалу EPA/UNEPSA и IPA

# News from collaboration between National Pediatric Societies

October 2011

6–8, Beirut, Lebanon

**18 th congress of the Union of Arab Pediatric Societies,  
the 8th Lebanese Pediatric Society (LPS) congress & the  
5th Pan Arab Pediatric Nephrology Association congress**

The meeting was organised by the LPS headed by Prof Joseph Haddad. The meeting was held at the Lebanese Order of Physicians building in Beirut Lebanon and was attended by almost 1200 participants from the middle and East areas as well as north Africa countries. In addition, delegations from Turkey, Greece and Cyprus were present. The following societies and professional bodies were involved: IPA, 22 societies of the Arabic countries, WHO, UNICEF, Turkish, Hellenic, Cyprus paediatric societies, Lebanese Order of Physicians, Lebanese Order of Nurses, Lebanese Society of Obs Gyn, Lebanese Society of Perinatal Medicine. Representation from IPA presence: Prof Andreas

Konstantopoulos, President Elect IPA and IPASC members: Prof. Enver HASANOGLU, Prof Joseph HADDAD and Dr. Ali Halabi The meeting was accredited 47 CME points, the most

highly ranked congress in Lebanon for 2011. More than 200 speakers and chairmen participated to the meeting. Four our amphitheaters were running at the same time for 3 days. The scientific program included topics on epigenetics, nutrition, environment health, vaccination, infections, community pediatrics, and update on all pediatric subspecialties. LPS has issued recommendations at the end of the meeting during a press conference on: breastfeeding and beneficial effects on short, mid and long term outcomes of the human being — nutrition and importance of balanced nutrition emphasising on Omega 3, vitamin D and Iron, vaccinations and RSV prophylaxis — the burden of auto medication in the behavior of parents, especially the abuse of antibiotics and anti cough medicines the effects of media and TV in children and adolescents the drug abuse in adolescence.

*Edited version of report submitted  
by Joseph Haddad IPASC member*

# 55th Turkish National Pediatric Congress, and First Italian — Turkish Pediatric Meeting

October 2011

12–15, Antalya, Turkey

55th Turkish National Pediatric Congress was held at the Congress Center of Rixos Sungate Hotel in Antalya, Turkey on October 12–15, 2011 with the participation of more than

1400 pediatricians from Turkey. In addition to Turkish speakers, Berthold Koletzko (Germany), Marin Burlea (Romania), Zeljko Roncevic (Bosnia and Herzegovina), Mahmoud Elshandidi

(Saudi Arabia), and Hanns Haberlein (Germany) were invited speakers. Turkish National Pediatric Society hosted the «First Italian-Turkish Pediatric Meeting» during the annual pediatric meeting in October 15, 2011, in Antalya, Turkey. In the Opening Ceremony, Enver Hasanoglu (Secretary General, Turkish National Pediatric Society) and Salvatore Vendemmia (President, Societa Italiana di Pediatria Ospedaliera) have had opening remarks, Murat Yurdakok (Past-President, Turkish National Pediatric Society) made an Opening Lecture entitled «Italian Contributions to Turkish Pediatrics During Ottoman Empire». In the scientific sessions of the meeting, 11 oral presentations on various topics of pediatrics were discussed with Italian and Turkish pediatricians. Second meeting will be organized by the Societa Italiana Pediatria Ospedaliera in Italy. A protocol for «Russian-Turkish Pediatric Meetings» was

assigned between Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Science) and Turkish National Pediatric Society during the annual national pediatric meeting in 2011 in Antalya, and planned to organize the first meeting in Turkey. Turkish National Pediatric Society and American Association of Pediatrics (AAP) will also be organized a meeting in 2012 in Antalya. Signature Ceremony of Russian-Turkish Pediatric Meetings: Alexander Alexandrovich Baranov (Chairman of the Executive Committee of Union of Pediatricians of Russia) and Enver Hasanoglu (Secretary General, Turkish National Pediatric Society).

IPA presence: Enver Hasanoglu IPASC member.

*Edited version of report submitted  
by Enver Hasanoglu IPASC member*

## News from collaboration between National Pediatric Societies AAP and PPS

The AAP has been working with the Pakistan Pediatric Association, working with Dr. Arif, then Dr. Fasih as she took over the PPS leadership. After sending an initial \$10,000, AAP has also sent additional \$54,000 of funds that have been raised for the country needs. AAP had been working in partnership with the Association of Physicians of Pakistani descent of North America (APPNA) on these efforts. The PPS had requested that AAP Friends of Children support be used for typhoid vaccines for children in flood affected areas. To date, they have vaccinated

approximately 17000 children for typhoid in different flood effected areas of Ounjab, Sindh and Khaber Pak Khaw. The PPA plans to vaccinate nearly one million children in the near future. Their plans also include future collaboration with AAP on a disaster preparedness training courses to better serve childrens' needs in future disaster situation.

*Submitted by Jonathan D. Klein,  
Associate Executive Director AAP*

## News from Regional Pediatric societies The European Paediatric Association (EPA/UNEPSA)

The Union of National European Paediatric Societies and Associations (UNEPSA) was founded in 1976 by 18 European countries. In the first 30 years of its existence UNEPSA created a forum for the mutual discussion of matters concerning paediatrics. Early on it became clear that the diversity of pediatric care in different countries in Europe is extreme. During the «cold war» UNEPSA was able to cross boundaries between socialist and capitalist countries in Europe, and it was due to the activity of individual members of the UNEPSA council that clinical co-operation and research activities were initiated crossing many political borders. In 2007, UNEPSA was renamed European Paediatric Association (EPA/UNEPSA) and a revised constitution was introduced and approved by the General Assembly. EPA/UNEPSA continues the work of UNEPSA and maintains its character and activities. Annual meetings of national pediatric presidents focus on the most urgent problems of pediatric health care. The main research activities of EPA concentrate on identifying the demography of primary, secondary and tertiary care pediatrics in Europe. EPA constantly plans new activities in an effort to demonstrate that it is an active paediatric association counting 40 member countries and representing today more than three quarters of all European countries.

In 2009, EPA/UNEPSA also opened its doors to individual members. Currently EPA recruits international clinical expert teams for examination of urgent clinical issues in their areas of expertise, and for working on solutions to address those, ultimately with new best practice guidelines. This work will be documented on our website ([www.epa-une psa.org](http://www.epa-une psa.org)) via published meeting reports and consensus statements. We also continue develop our educational activities through our flagship conference Europaediatrics, our participation in Excellence in Paediatrics, and clinical workshops for all general paediatricians and paediatric sub-specialists in Europe.

Following the past congresses held in Rome (2000), Prague (2003), Istanbul (2008) and Moscow (2009) the 5th Europaediatrics congress was held in Vienna, Austria, 23–26 June 2011 ([www.europaediatrics2011.org](http://www.europaediatrics2011.org)) Also, for a third consecutive year, EPA and the Cochrane Collaboration/Child Health Field will actively contribute to the development and delivery of a focused thematic stream in the context of the prestigious annual international conference Excellence in Paediatrics ([www.excellence-in-paediatrics.org](http://www.excellence-in-paediatrics.org)). Following a focus on nutrition in 2009, and respiratory medicine in 2010, this year's conference to

be held on 2–3rd Dec at Istanbul, Turkey will on pediatric dermatology and particularly the ongoing challenge to help paediatricians acquire the necessary skills to integrate evidence based medicine into their day to day practice. In addition, a new highly interactive version of the EPA website ([www.epa-unepssa.org](http://www.epa-unepssa.org)) is currently under development focusing on the concept of «working and learning together». The new website will include utilities for individual members and national societies and up-to-date contents such as news, education through e-learning opportunities and discussion threads for visitors. EPA also runs campaigns for improved paediatric practice across Europe. For the future, EPA has developed novel ideas to stimulate European paediatric innovation, based on modern web technology. These ideas aim to address unmet industrial innovation needs and to stimulate innovative thinking among interested EPA members. Current examples that could quickly be developed into real projects include a paediatric problem solutions exchange, and a web centre for clinical trials that could potentially dramatically speed up paediatric patient recruitment. EPA announced Evidence Based Child Health: A Cochrane Review Journal as the Official Journal of the association at the beginning of 2009. The journal is edited by the paediatric leadership within the Child Health Field of the Cochrane Collaboration and their mission «to ensure that children and adolescents receive effective interventions for the best health outcomes based on up-to-date evidence» is closely aligned with the EPA vision. The Journal provides EPA members the opportunity to benefit from the relevant, timely and topical Cochrane systematic reviews in a

synthesised and easily accessible format. The aim is to allow all readers put evidence-based decision making in their child health practice. EPA/UNEPSA also publishes a quarterly e-newsletter which is accessible through the associations website ([www.epa-unepssa.org](http://www.epa-unepssa.org)).

After more than 30 years, EPA/UNEPSA is still an expanding and vital instrument in improving the medical care of all children and the co-operation of their caretakers in Europe.

The EPA/UNEPSA Council: *President*: Andreas Konstantopoulos, Hellenic Paediatric Association (GREECE); *President Elect*, IPA *Secretary General* Massimo Pettoello-Mantovani, Institute of Pediatrics, University of Foggia (ITALY), *Vice President*, Alexander Baranov, Union of Paediatricians of Russia (RUSSIA). *Vice President* Manuel Moya, Pediatric Department, University M. Hernandez/Hospital U.S. Juan (SPAIN) Councilors Fugen Cullu Cokugras, Cerrahpasa Tip Fakultesi; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD; Pediatric Gastroenteroloji (TURKEY). Laszlo Szabo, Hungarian Pediatric Association; Borsod County University Teaching Hospital; Child Health Centre (HUNGARY). *Treasurer* Jochen Ehrich, MHH Children's Hospital (GERMANY) Past President Armido Rubino, Department of Paediatrics, University Federico II (ITALY).

*President of 5th Europaediatrics*  
Wilhelm Kaulfersch, Department of Pediatrics & Adolescent Medicine, General Hospital of Klagenfurt (AUSTRIA).

*Submitted by Andreas Konstantopoulos,  
President Elect IPA and President EPA/UNEPSA council*

## News from IPA website

IPA Webmaster Dr. Naveen Thacker Dr. Naveen Thacker has taken the challenge of upgrading the existing IPA Website Our website [www.ipa-world.org](http://www.ipa-world.org) is a great tool of communication for pediatricians around the world. New Features that are going to be added are:

- Language translator tool: User has the option to view the site in his or her language the site will be converted in seconds to his selected language
- Member societies can be located on Google Map with its contact Details/Upcoming events, News.
- IPA Virtual Learning System: Online Training, Online examination/evaluation, Online Survey, Real-time Results of surveys and Tests, On-line Polls
- Dynamic Chat area fully controlled by admin and can be used for secure inter office and intra office communication tool
- IPA — TV channel on YouTube, IPA on Facebook so that societies can stay in touch — Social Media website link Face book, tweeter etc.
- Print/PDF/Email/Change Font/Share tool
- Stay up to date: Register once and you will get automated email, Newsletter,
- Dynamic Chat area fully controlled by admin and can be used for secure inter office and intra office communication tool
- IPA — TV channel on YouTube, IPA on Facebook so that societies can stay in touch — Social Media website link Face book, tweeter etc.
- Print/PDF/Email/Change Font/Share tool
- Stay up to date: Register once and you will get automated e-mail, Newsletter,
- Dynamic Events/News/Change contact details One Page for each member societies
- EVENTS: Powerful calendar to view day wise, month wise year wise, print events of any day/month/year, search whole database of events, list view to see all events on one page, e-mail reminders can be sent automatically to the members
- Share files, Photo Gallery Tool

We wish him all success to make our IPA website a state of the art soon

*Editor Swati Y Bhawe*

# Bouquets

Professor Alexander Baranov who celebrates his 70-th anniversary this year. He is a leading pediatrician, famous scientist, physician and teacher, a great organizer of pediatric health care in Russia, the Chairman of the Union of pediatricians of Russia-which has 80 thousand pediatricians. He is the Vice-

President of the European Pediatric Association and Russian Academy of Medical Sciences. Professor Baranov heads main federal pediatric center in Russia — Scientific Center of Children's Health. Warm wishes from all his colleagues around the world! A special CD was made on this occasion.

## Section — OBITUARY

Niilo Hallman, emeritus professor of paediatrics, University of Helsinki and the former head of the University Children's Hospital died after prolonged illness in Helsinki at 13th January, 2011 in age of 94-years. He was born in Kuopio, Finland at 15th July 1916. Hallman graduated as MD (Univ. Helsinki) in 1943. From 1939, he served as a medical officer in the Finnish army during the war period. He was also active in research from early on, finishing his extraordinary PhD thesis during his MD studies. After war, he found his way straight into paediatrics, which had been his mission since childhood. Already in 1947 he got a U.S. fellowship at the Children's Hospital in Boston as the first research assistant of the recently appointed professor of paediatrics at Harvard Medical School, Charles Janeway. In James Gamble's laboratory he studied pathophysiology of nephrotic syndrome and especially the electrolyte balance. These studies opened the doors to several directions: first of all to paediatric nephrology, where he was one of the founding members of European and international societies and to medical genetics. Prompt application of knowledge resulted striking decrease in the risk of lethal diarrhea during late 40ies and early 50ies in Finland. Few years later he published early studies on congenital nephrotic syndrome. Hallman was appointed to professor of paediatrics (Univ. Helsinki) in 1957 and thus he became also head of the new, large Children's hospital, leading of which required lot of his energy during the years until his retirement in 1983. In addition to his everyday activities as university teacher, paediatrician, hospital manager, scientist and leader of many national societies and organizations Hallman was especially interested in international issues, i.e. developing internationalization

of paediatrics. His first post-war contacts were with Sweden and other Western European countries and with USA. He was a founding member the European Club of Paediatric Research (predecessor of ESPR) in 1953 and European society of his own subspecialty, nephrology. An important forum of internationalization was IPA, which congresses Hallman and a group of Finnish paediatricians attended regularly since the New York meeting in 1947. He was elected treasurer of this society in Mexico in 1968. That was the start of his 30-year career as a board member of IPA in different roles, including treasurer, director, vice-president, president, past president and coordinator. As a member of the board he took the initiative in founding continental-wide paediatric unions for Europe (UNEPSA) and Africa (UNAPSA). The African union needed a lot of supportive activities from the IPA, which was then mediated often by Hallman. His closest friend among IPA leaders was prof. Ihsan Dogramaci: both Hallman and Dogramaci were nephrologists educated by Janeway and both about the same age, thus developing life-long friendship and also cooperation between Turkish and Finnish paediatricians. The activities of IPA initiated Hallman's interest in child health problems in developing countries, which again was the start of the real globalization of Finnish paediatrics. In cooperation with a Finnish child welfare society he established rural health centres in three African countries (Nigeria, Uganda and Malawi) including health education activities and regular maternity and health centres. His son is professor Mikko Hallman in Oulu university ([Mikko.Hallman@oulu.fi](mailto:Mikko.Hallman@oulu.fi)) submitted by Jarmo Visakorpi, Professor (emeritus) of Paediatrics, University of Tampere, Finland 1,2 & 3 (Combined)

## Новости с Конгресса IPA

Ноябрь, 2011

Процесс планирования Международного конгресса педиатров IPA-2013 перешел на следующий этап. Только 22 месяца остается до торжественного мероприятия нашего педиатрического календаря. ICP-2013 будет проходить в Мельбурне (Австралия) с 24 по 29 августа 2013 г.

В организации и проведении Конгресса Местному комитету обеспечивается поддержка со стороны Kenes International и IPA. Для получения более полной информации посетите [www.kenes.com/ipa/](http://www.kenes.com/ipa/)

В этом месяце Мельбурн будет местом проведения конгресса Всемирного общества детских инфекционных болезней. Сразу же после конгресса Научный комитет по программе ICP-2013 также будет встречаться в Мельбурне (предварительная программа будет объявлена и размещена на сайте конгресса).

Членами Научного программного комитета назначены видные эксперты IPA — доктор Jie Ding, Китай (нефрология), Olle Soder, Швеция (эндокринология), Ricardo Uauy, Чили (питание), Peter Cooper, Южная Африка (академическая педиатрия), Ali el Halabi, Иордания (кардиология), Ralph Cohen, Австралия (хирургия) и Gary Rekeles, Канада (общая педиатрия/здоровье коренного населения).

На заседании SPC 20 ноября 2011 г. в Мельбурне к этой группе экспертов присоединились специалисты принимающего общества: доктор Элизабет Эллиотт (Elizabeth Elliott; председатель SPC), Пол Голдиц (Paul Colditz; перинатология), Эндрю Дэй (Andrew Day; гастроэнтерология), Харриет Хискокк (Harriet Hiscock; здоровье матери и ребенка), Хейди Петерс (Heidi Peters; генетика/метаболизм), Джилл Сьюэлл (Jill Sewell; сопредседатель Конгресса) и Жаклин Смолл (Jacqueline Small; развивающая медицина). Доктор Кейт Гринвуд (Keith Grimwood; инфекционные заболевания/исследования) и Анжела Алессандри (Angela Alessandri; онкология/этика) также являются членами SPC. Эта локальная группа лучших специалистов в области педиатрии и детского здоровья из Новой Зеландии и Австралии будет с вами во время конгресса.

Параллельно с ICP-2013 Австралийский колледж медсестер для детей и молодежи будет принимать в Мельбурне Международный конгресс. Пожалуйста, призывайте международных коллег принять в нем участие. (<http://www.accypnconf.com.au/>).

*С наилучшими пожеланиями из Австралии,  
Нейл Уигг (Neil Wigg), директор Конгресса IPA  
ICP-2013, Мельбурн (Австралия)*

140

## Новости от администрации IPA

### Международная программа по Охране окружающей среды (UNEP). Конвенция по ртути. Обзор выпуска вакцин

ВОЗ обратила внимание медицинского сообщества, что программа ООН по Охране окружающей среды ведет переговоры о ртути и ртутьсодержащих продуктах, которые могут ограничить доступ к вакцинам вследствие запрета на использование тиомерсала. Тиомерсал — это консервант на основе ртути, используемый в большинстве мультидозовых вакцин (в том числе АКДС, грипп, гепатит В и менингококковые заболевания). Ни в одном из исследований не получено доказательств вреда, причиненного низкими дозами тиомерсала в вакцинах. Имеются многочисленные данные, подтверждающие безопасность этих продуктов. Тем не менее, все ртутьсодержащие фармацевтические продукты, в том числе вакцины, включены в проект перечня продуктов, которые будут запрещены, если договор будет принят. Запрет будет ограничивать доступность вакцин и в результате отрицательно скажется на здоровье населения.

По словам Эрин Фрай (Erin Fry), представителя правительства по связям в PATH, только ответ сформированной неправительственной организации относительно использования вакцин до октября 2011 г. носил антиотиомерсальную направленность. В письме PATH отметил, что «очень важно, чтобы голос общественного здравоохранения был услышан, чтобы делегаты стран в UNEP понимали последствия запрета тиомерсала для общественного здравоохранения». С тех пор несколько международных медицинских

организаций здравоохранения представили материалы, некоторые из которых сейчас доступны на сайте UNEP. В Найроби недавно закончились переговоры, где прошло обсуждение ртутьсодержащего консерванта. ВОЗ провела технический брифинг, на котором были представлены группы с обеих сторон. Большинство представленных стран согласились, что запрет тиомерсала будет иметь негативные последствия для программ иммунизации и здравоохранения во всем мире. Вопрос вряд ли будет решен до завершения переговоров в начале 2013 г. PATH подготовил информационные бюллетени о проблеме и координации пропагандистской и просветительской деятельности.

Для получения дополнительной информации необходимо связаться с Эрин (Erin) ([efry@path.org](mailto:efry@path.org)).

Доктор Кинан (Keenan), исполнительный директор IPA, в памятках для членов Постоянного и Исполнительного комитетов IPA уведомлял, что вопрос об использовании тиомерсала для вакцин может обсуждаться с их собственными правительствами. Педиатрическим обществам предлагается информировать органы здравоохранения своих стран о проблеме, поощрять работников здравоохранения по обучению делегатов стран на UNEP по вопросам тиомерсала и потенциальном значении запрета, и настоятельно призывать делегатов UNEP опираться на научные данные ВОЗ в принятии решений комиссии по использованию ртути в вакцинах.

Представители AAP и IPA в начале ноября встретились с государственным департаментом США совместно с представителями Фонда Гейтса, PATH, института Sabin, Every

Child by 2, Фонда ООН и другими. Были также представители групп антииомерсал, выступающих за запрет препарата. Заместитель помощника госсекретаря США по вопросам окружающей среды и устойчивого развития заявил, что в США изучили вопросы вакцин, нашли аргументы ВОЗ в пользу сохранения тиомерсала в вакцинах «убедительными», пришли к тем же выводам, что и ВОЗ, и запрет не поддерживают. Решено, что на заседании UNEP по договору США будет выступать против запрета. Следующее заседание UNEP должно состояться в июне 2012 г.

PATN сообщает, что противники тиомерсала активно лоббируют правительства в Африке и Южной Америке. Другим странам — членам IPA, принимавшим участие в этом вопросе, рекомендуется отправить отчеты доктору Аденик Гранж (Adenike Grange).

*Технический руководитель комитета по содействию использованию вакцин IPA ([nikegrange@yahoo.com](mailto:nikegrange@yahoo.com))  
и исполнительный директор IPA  
William Keenan ([keenanwj@slu.edu](mailto:keenanwj@slu.edu)).*

## ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ IPA В ОБЛАСТИ NCD (неинфекционных заболеваний) Сентябрь, 2011

С 18 по 21 сентября в Нью-Йорке в штаб-квартире ООН на заседании Генеральной Ассамблеи ООН состоялась встреча на высшем уровне по проблеме неинфекционных заболеваний (NCD). Были организованы многосторонние встречи с основными организациями, участвующими в финансировании глобальных инициатив в области здравоохранения, неправительственными организациями и крупными корпорациями. Международная педиатрическая ассоциация была представлена доктором Биллом Кинаном, исполнительным директором IPA; Эрролом Элденом (Errol Alden), доктором медицинских наук, бывшим членом Постоянного комитета IPA и председателем совета Фонда IPA; доктором Джонатаном Клейном (Jonathan Klein), членом двух технических комитетов IPA по здоровью подростков и неинфекционным заболеваниям; доктором Луисом Купером (Louis Cooreg), членом технического комитета по иммунизации.

Представители IPA приняли участие в различных совещаниях, организованных ООН и такими неправительственными организациями, как комитет «Каждая женщина, каждый ребенок», Всемирный совет по здравоохранению, альянс «Белая лента», Всемирный банк и др. В дополнение к мероприятиям по теме NCD и тематическим совещаниям по борьбе против табака и ожирения IPA участвовала в совещаниях, посвященных обсуждению тем по выживанию детей, иммунизации, приоритетов тысячелетия в области здравоохранения и кадровым вопросам.

На заседаниях по неинфекционным заболеваниям акцент был сделан на болезнях сердца, ожирении, раке и диабете. В то время, как роли женщины в здоровом обществе было уделено большое внимание, темы, посвященные детям и проблемам подростков, вызвали не столь высокую заинтересованность.

Декларацию ООН по борьбе с неинфекционными заболеваниями (NCD) можно найти на сайте [http://www.un.org/ga/search/view\\_doc.asp?symbol=A/66/L.1](http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/66/L.1)

Представители IPA использовали любую возможность на этих встречах, чтобы подчеркнуть важность NCD для благополучия детей. С целью защиты интересов детей было привлечено внимание к ряду других важных вопросов:

- прививки могут существенно влиять на частоту некоторых видов рака (например, вакцинация против гепатита В и папилломавируса человека) и развитию болезней, потенциально инвалидизирующих на всю оставшуюся жизнь (например, корь, краснуха);
- безопасные роды и правильная реанимация новорожденных позволяют предотвратить смерть от асфиксии, а также избежать специфического лечения и развития хронических заболеваний у многих детей;
- правильное питание, пищевые добавки, предотвращение материнского ожирения, свободная от табачного дыма окружающая среда и устранение воздействия алкоголя — эти мероприятия способствуют снижению частоты рождения недоношенных младенцев (наиболее частая причина инвалидности), задержки внутриутробного развития (повышенный риск развития «взрослых болезней», включая ожирение, диабет, болезни сердца и почек) и врожденных пороков развития (определенные недостатки питания матери и воздействие на плод наркотиков или алкоголя).

Таким образом, текущая работа Ассоциации необходима для того, чтобы выгодные по цене и эффективные мероприятия во имя новорожденных, младенцев, детей и подростков получили равное к себе отношение в глобальных приоритетах при составлении бюджета и в процессе достижения целей.

*Отчет представлен Уильямом Кинаном (William Keenan),  
исполнительным директором IPA,  
и доктором Джонатаном Клейном (Jonathan Klein),  
исполнительным директором ААР.*

# Новости из области программ IPA

## Программа IPA «Окружающая среда и детское здоровье»

Экологический комитет по здравоохранению продолжает размещать ежемесячные результаты исследования на сайте IPA (<http://www.ipa-world.org/page.php?id=257>), что позволяет каждому врачу быть в курсе самых последних данных о детском здоровье и окружающей среде.

Экологический комитет по здравоохранению продолжает свою работу с Глобальным альянсом по ликвидации свинцовой краски. Глобальный альянс является совместным предприятием на основе программы Объединенных Наций по окружающей среде (UNEP) и ВОЗ; представляет добровольную инициативу, направленную на достижение международных целей в области предотвращения воздействия свинца на детей.

Получить более подробную информацию можно на сайте <http://www.ipa-world.org/page.php?id=319>

Экологический комитет здравоохранения сообщает, что ВОЗ опубликовал на своем сайте ряд новых сообщений о здоровье детей и окружающей среде:

1. Воздействие на детей соединений ртути.
2. Здоровая окружающая среда для здоровых детей.
3. Места со здоровой экологией для детей.
4. Отравленное свинцом детство.
5. Стойкие органические загрязнители: вредное влияние на здоровье детей.

ВОЗ также опубликовала новый буклет о подверженности детей воздействию соединений ртути. Брошюра размещена на веб-сайте ВОЗ: [http://www.who.int/ceh/publications/children\\_exposure/en/index.html](http://www.who.int/ceh/publications/children_exposure/en/index.html)

142

По материалам EPA/UNEP/SA и IPA

## Новости Международной педиатрической ассоциации из Американской академии педиатрии о борьбе против табака

ААР и IPA продолжают работать над инициативой ВОЗ по освобождению от табака западной части Тихоокеанского региона и развивать усилия по борьбе с курением среди детей в странах Азии и Тихоокеанского региона.

Доктора Кляйн и Кинан (Klein и Keenan) приняли участие в заседании Генеральной Ассамблеи ООН, посвященном мероприятиям по борьбе с курением и другими неинфекционными заболеваниями в сентябре 2011 года. На сессии, финансируемой Глобал Бриджес (Global Bridges), Мэйо Клиник (Mayo Clinic) была предложена всемирная инициатива по помощи в лечении от табачной зависимости и пропаганде эффективной политики борьбы против табака. Доктор Кляйн рассказал о важности включения лидеров по борьбе за здоровье детей во взрослые кампании по контролю над курением. Продолжаются переговоры с Global Bridges с целью определения помощи в подготовке педиатров для пропаганды против использования табака и пассивного курения в странах-членах IPA и на региональных мероприятиях.

В Индии, совместно с Индийской академией педиатрии, в 2009 г. приступили к реализации программы по контролю за табакокурением IPAAAR. Президент Индийской академии определил борьбу против курения в 2011 г. как часть 5-летней программы.

Просветительский компакт-диск для школьников о вреде табака был разработан IPA при участии Ассоциации здоровья подростков и детей в Индии. Диск будет запущен в действие президентом, доктором T.U. Sukumaran в ноябре 2011 г. и будет направлен во все города и штаты, а также в детские отделения медицинских колледжей в Индии для использования в школьных программах здравоохранения. Заседание, посвященное пропаганде борьбы против табака, состоится во время ежегодной конференции IPA в январе 2012 г. Также состоится заседание ААР и IPA по планированию совместного проекта по подготовке членов IPA для адаптации учебного модуля, разработанного ААР, на 2012–2013 годы.

# 16-й Конгресс Европейского союза школьной и университетской медицины и здоровья «EUSUM-2011»

9–11 июня 2011 г., Москва

Организаторами 16-го Конгресса «EUSUM-2011» выступили Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Европейский союз школьной и университетской медицины и здоровья, Всероссийское общество развития школьной и университетской медицины и здоровья (РОШУМЗ), Союз педиатров России и Научный центр здоровья детей РАМН при поддержке Представительства ЮНИСЕФ в Российской Федерации и Европейского регионального бюро ВОЗ.

Конгресс EUSUM состоялся в России впервые, его лозунгом стало «Образование и здоровье с детства и до взрослой жизни».

В работе Конгресса приняли участие 1197 специалистов из 22 стран (Беларусь, Бельгия, Великобритания, Венгрия, Германия, Дания, Индия, Испания, Италия, Киргизия, Китай, Молдова, Нидерланды, Объединенные Арабские Эмираты, Россия, Словения, Украина, Финляндия, Хорватия, Швейцария, Швеция, Эстония). Заслушаны 119 докладов. На постерной сессии представлено 98 докладов.

Научная программа включала в себя обсуждение следующих вопросов: здоровое питание и физическое здоровье и здоровый образ жизни для детей дошкольного возраста, школьников и студентов; нейропсихологическое, умственное развитие; репродуктивное здоровье детей, подростков и молодежи. Клиники, дружественные к молодежи; вакцинация; раннее выявление нарушений, влияющих на процесс обучения, и их профилактика; консультирование по профессиональной ориентации детей с ограниченными возможностями; международная классификация функционирования, нетрудоспособности и здоровья — версия для детей и молодежи (ICF CY); роль школьной медсестры в детском здравоохранении; усиление роли родителей в детском здравоохранении; использование новых технологий в системе охраны здоровья детей; медицинская и психологическая поддержка молодых спортсменов.

От IPA присутствовала д-р Свати Бхаве (Swati Y Bhave), координатор и технический советник здоровья подростков.

## Сентябрь, 2011 16–17, Астана (Казахстан)

### UNPSTR (Союз педиатрических обществ Турецкой республики), X региональный Конгресс по педиатрии

Страны Евроазиатского региона имеют одинаковые проблемы в области детского здоровья. С момента своего создания в 1993 г. путем проведения конгрессов и семинаров Союз педиатрических обществ Турецкой республики (UNPSTR) призывает эти страны улучшить ситуацию с детским здоровьем в регионе. Тема была обозначена следующим образом: «Актуальные проблемы педиатрии и детской хирургии».

Конгресс организован UNPSTR совместно с Министерством здравоохранения Республики Казахстан. Нурсултан

Назарбаев (президент Республики Казахстан) был почетным президентом; Жаксылык Доскалиев (министр здравоохранения Республики Казахстан) и Энвер Насаноглу (Генеральный секретарь UNPSTR) — вице-президентами Конгресса.

От IPA присутствовал Энвер Насаноглу, член Исполкома IPA.

Зарегистрировано 259 участников из 6 стран: Азербайджана, Казахстана, Кыргызстана, Таджикистана, Турции, Туркменистана и Узбекистана. Заслушано 40 устных докладов на различные темы педиатрии и детской хирургии. Тезисы стендовых докладов (всего — 405) были опубликованы в Книге Конгресса.

## Всероссийская научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»

20–22 сентября 2011 г., Казань

Конференция состоялась в столице Приволжского федерального округа — Казани. Казанский государственный медицинский университет, где проходила конференция, является известной педиатрической школой с более чем

двухсотлетней историей существования. Многие великие русские педиатры являются выпускниками Казанского университета, это также alma mater председателя Исполкома Союза педиатров России, академика РАМН А. А. Баранова.

Форум открылся Пленарным заседанием, на котором с тематическими докладами выступили первый заместитель руководителя фракции «Единая Россия» в Государственной Думе РФ Т.В. Яковлева, министр здравоохранения Республики Татарстан А.З. Фаррахов, заместитель директора департамента развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздравсоцразвития России О.В. Чумакова, заместитель директора по научной работе Научного центра здоровья детей РАМН профессор Л.С. Намазова-Баранова. О казанской школе педиатров, ее истории и выпускниках 1964 года рассказали профессор Р.А. Файзуллина и ректор КГМУ А.С. Созинов. Традиционно Союз педиатров России сформировал научную программу конференции по принципу специализированных учебных курсов (школ) с целью обеспечения Непрерывного медицинского образования (СМЕ) педиатров.

Интенсивная работа шла одновременно в 7 залах: за 2 дня проведены 62 симпозиума, 3 лекции, 3 круглых

стола, а также клинические разборы. Дискуссии по принципиальным вопросам развернулись на симпозиумах по детской нефрологии и редким болезням, гастроэнтерологии, аллергологии, вакцинации, ревматологии, питанию, детской хирургии. Особое внимание было обращено на социальные аспекты в педиатрии. В конференции принял участие один из европейских экспертов в этой области — Генеральный секретарь Турецкого национального педиатрического общества, профессор Энвер Хасаноглу. Российская профессиональная ассоциация традиционно предоставила участникам новые выпуски медицинских журналов «Вопросы современной педиатрии», «Педиатрическая фармакология», «Вопросы диагностики в педиатрии». Залогом успешного проведения конференции в Казани стали высокий уровень научной программы, живой интерес аудитории и ее участие в дискуссиях.

От IPA присутствовали: Л.С. Намазова-Баранова и Энвер Хасаноглу, члены Исполкома IPA.

## UNPSTR, 11-й Евразийский

### конгресс педиатрии

Сентябрь, 2011

29–30, Душанбе (Таджикистан)

Темой 11-го Евроазиатского Конгресса по педиатрии стали «Новейшие достижения в области педиатрии и детской хирургии».

Конгресс был организован UNPSTR совместно с Министерством здравоохранения Республики Таджикистан. Нусратулло Салимов (министр здравоохранения, Таджикистан) был президентом; Нусратулло Файзуллоев (президент Таджикской Академии медицинских наук), Энвер Хасаноглу (Генеральный секретарь UNPSTR) — вице-президентами; Мурат Юрдакок (экс-президент Турецкого национального педиатрического общества) и Насиб Гулиев (президент UNPSTR) — генеральными секретарями Конгресса.

Конгресс проходил в Конгресс-холле Конгресс-центра Вахдад.

Зарегистрирован 251 участник из 15 стран: Афганистан (24), Армения (1) Азербайджан (4), Башкортостан

(2), Беларусь (2), Иран (3), Казахстан (8), Кыргызстан (1), Российская Федерация (9), Словения (1), Таджикистан (179), Турция (12), Туркменистан (3), Украина (2), Узбекистан (1).

Заслушано 63 устных доклада на различные темы педиатрии и детской хирургии. 166 тезисов стендовых докладов были напечатаны в Книге Конгресса.

Сразу после съезда обращение Иранского общества педиатрии в UNPSTR было утверждено Исполнительным советом, что увеличило число действующих членов UNPSTR до 13: Афганистан, Азербайджан, Башкортостан (Российская Федерация), Крым (Украина), Иран, Казахстан, Кыргызстан, Таджикистан, Татарстан (Российская Федерация), Турецкая Республика Северного Кипра, Туркменистан, Турция и Узбекистан.

От IPA присутствовал Энвер Хасаноглу, член IPASC.

## Новости Национальных педиатрических обществ

Сентябрь, 2011

23, Шарджа (ОАЭ)

Индийская академия педиатрии (IAP) открыла свой первый зарубежный филиал в ОАЭ под названием IAP Emirates. Филиал официально входит в IBPC (Индийский деловой и профессиональный совет). В мероприятии приняли участие

600 делегатов и посетителей со всех концов ОАЭ. Семинары и лекции СМЕ (Системы последовательного непрерывного образования) были проведены группой известных факультетов IAP Индийской академии педиатрии.

# Новости о сотрудничестве между Национальными педиатрическими обществами

Октябрь, 2011

6–8, Бейрут (Ливан)

## 18-й конгресс Союза Арабских педиатрических обществ, 8-й конгресс Ливанского педиатрического общества (LPS) и 5-й конгресс Пан-Арабской ассоциации детских нефрологов

Встреча была организована LPS, которую возглавлял профессор Джозеф Хаддад. Встреча состоялась в помещении Ливанского Ордена врачей в Бейруте; на ней присутствовали почти 1200 участников из центрального и восточного районов, а также из стран Северной Африки. Кроме того, присутствовали делегации из Турции, Греции и Кипра. Были привлечены также следующие общества и профессиональные организации: IPA, 22 общества из Арабских стран, ВОЗ, UNICEF, Турция, Греция, Кипр, Ливанский Орден врачей, Ливанский Орден медсестер, Ливанское общество акушеров и гинекологов, Ливанское общество перинатальной медицины. Присутствовали представители IPA: профессор Андреас Константинопoulos, избранный президент IPA, и члены SC (научного комитета) IPA — проф. Энвер Хасаноглу, проф. Джозеф Хаддад и доктор Али Халаби.

Этот конгресс имел самый высокий рейтинг в Ливане в 2011 г. В нем приняло участие более 200 докладчиков и председателей. В научную программу были включены темы по эпигенетике, питанию, гигиене окружающей среды, вакцинации, инфекциям, сообществам педиатров, а также представлена новая информация по всем узким специальностям в педиатрии. По итогам заседания во время пресс-конференции LPS выпустила рекомендации: «Грудное вскармливание и его благотворное влияние в ближайшие, средние и отдаленные периоды жизни человека; питание и важность сбалансированного питания, особое внимание уделяется роли таких компонентов, как омега-3, витамин D и железо, вакцинации и профилактике инфекций, самолечению и поведению родителей, особенно злоупотреблению антибиотиками и препаратами от кашля, влияние средств массовой информации и телевидения на детей и подростков в плане злоупотребления наркотиками в подростковом возрасте».

145

## 55-й Турецкий национальный педиатрический конгресс и первая итальянско-турецкая встреча педиатров

Октябрь, 2011

12–15, Анталия (Турция)

55-й Турецкий национальный конгресс педиатров состоялся в Конгресс-центре отеля Риксос Сангейт (Rixos Sungate) в Анталии (Турция) 12–15 октября 2011 г. В нем приняли участие более 1400 педиатров из Турции. В качестве докладчиков помимо турецких участников были приглашены Бертольд Колечко (Berthold Koletzko, Германия), Марин Бурлеа (Marin Burlea, Румыния), Желько Рончевич (Zeljko Roncevic, Босния и Герцеговина), Махмуд Элхандиди (Mahmoud Elshandidi, Саудовская Аравия) и Ханс Хаберлайн (Hanns Haberlein, Германия).

Турецкое национальное педиатрическое общество во время ежегодной встречи педиатров 15 октября 2011 г. в Анталии (Турция) принимало «Первую итальянско-турецкую встречу педиатров».

Итальянские и турецкие педиатры в ходе научных заседаний обсудили 11 устных докладов на различные темы педиатрии. Следующее заседание будет организовано в Италии Итальянским обществом педиатров.

Протоколом «Русско-турецкой встречи педиатров» между Научным центром здоровья детей Российской академии медицинских наук и Турецким национальным педиатрическим обществом во время ежегодных национальных встреч педиатров в 2011 г. в Анталии запланирована первая встреча в Турции. Турецкое национальное педиатрическое общество и Американская ассоциация педиатрии (AAP) также будут проводить встречу в 2012 г. в Анталии.

# Поздравления

Академик РАН и РАМН Александр Баранов отметил свое 70-летие в этом году. Это ведущий педиатр, известный ученый, врач и учитель, крупный организатор детского здравоохранения в России, председатель Союза педиатров России, насчитывающего более 80 000 членов.

Профессор Александр Баранов является вице-президентом Европейской педиатрической ассоциации и Российской академии медицинских наук. Профессор Баранов возглавляет главный федеральный педиатрический центр в России — Научный центр здоровья детей. Теплые пожелания от лица всех его коллег во всем мире!

# Мероприятия с участием IPA в 2012 г.

15 и 16 февраля 2012

19-й ежегодный съезд Филиппинского общества по детским инфекционным заболеваниям  
Манила, Филиппины  
[www.pidsphil.org](http://www.pidsphil.org)

16–20 февраля 2012

58-й ежегодный педиатрический съезд Сан Хуан, Пуэрто Рико (США)  
[www.pediatraspr.org](http://www.pediatraspr.org)

22–24 февраля 2012

Общественная конференция (Мексиканская педиатрическая Ассоциация совместно с Американской академией педиатрии, Канадским педиатрическим обществом и ALAPE)  
Мехико Сити, Мехико  
[www.amp.org.mx](http://www.amp.org.mx)

20–22 марта 2012

5-я Международная педиатрическая конференция Аль Баха Аль Баха, Египет  
[www.albahakfhaa.org/bahapediaconfr.htm](http://www.albahakfhaa.org/bahapediaconfr.htm)

22–24 марта 2012

16-й Конгресс педиатрического общества Непала (NEPAS)  
Катманду, Непал  
[www.nepas.org.np](http://www.nepas.org.np)

27–30 апреля 2012

Национальный конгресс педиатрии (CONAPEME)  
Мехико Сити, Мехико  
[www.conapeme2012.com](http://www.conapeme2012.com)

28 апреля — 1 мая 2012

Заседание педиатрических академических обществ Бостон, США  
[www.pas-meeting.org](http://www.pas-meeting.org)

8–12 мая 2012

Европейское общество по детским инфекционным заболеваниям (ESPID)  
Салоники, Греция  
[www.kenes.com/espид2011](http://www.kenes.com/espид2011)

16–19 мая 2012

11-й конгресс Европейского общества детской дерматологии  
Стамбул, Турция  
[www.espd2012.org](http://www.espd2012.org)

17–19 мая 2012

8-й конгресс Азиатского общества исследований в области педиатрии (ASPR) и ежегодное собрание педиатрических обществ Кореи  
Сеул, Корея  
[www.aspr2012.org](http://www.aspr2012.org)

25–26 мая 2012

Третья Польско-Американская встреча педиатров  
Ржешов, Польша

31 мая — 2 июня 2012

60-й Конгресс Испанской ассоциации педиатрии  
Гранада, Испания  
[www.aeped.es/eventos/60-congreso-asociacion-espanola-pediatria](http://www.aeped.es/eventos/60-congreso-asociacion-espanola-pediatria)

8–12 сентября 2012

14-й Азиатско-Тихоокеанский конгресс по педиатрии (APPA)  
Кучинг, Саравак, Малайзия  
[www.apcp2012.org](http://www.apcp2012.org)

26–29 сентября 2012

34-й конгресс педиатрических обществ Ближневосточного Союза и Средиземноморья  
Кос, Греция  
[www.ememps-congress.org](http://www.ememps-congress.org)

6–9 октября 2012

Конгресс Европейских академических педиатрических обществ  
Стамбул, Турция  
[www.2kenes.com/paediatrics/Pages/home.aspx](http://www.2kenes.com/paediatrics/Pages/home.aspx)

20–23 октября

Национальная конференция и выставка AAP's  
Новый Орлеан, США  
[www.aapexperNCE.org](http://www.aapexperNCE.org)

24–27 октября 2012

6-й Азиатский конгресс по детским инфекционным заболеваниям (ASPID)  
Коломбо, Шри-Ланка  
[www.srilankacollegeofpaediatricians.com/news.php?cid=687](http://www.srilankacollegeofpaediatricians.com/news.php?cid=687)

14–18 ноября 2012

Конгресс Латиноамериканской ассоциации педиатрии (ALAPE)  
Картегеня, Колумбия  
[www.alape.org](http://www.alape.org)

14–18 ноября 2012

4-й Всемирный конгресс детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (WCPGHAN)  
Тайбэй, Тайвань  
[www.wcpghan2012.com](http://www.wcpghan2012.com)

28 ноября — 2 декабря 2012

Национальный педиатрический конгресс  
Первое объединенное собрание Американской академии педиатрии и Турецкого национального педиатрического общества  
Анталья, Турция

## СОБЫТИЯ В 2013 г.

Июнь, 2013 (TBD).  
6-й Европедиатрикс, Глазго, Шотландия

24–29 августа 2013

Конгресс Международной педиатрической ассоциации (IPA), Мельбурн, Австралия  
[www.2kenes.com/IPA/Pages/home.aspx](http://www.2kenes.com/IPA/Pages/home.aspx)

24–27 сентября 2013

36-й Конгресс педиатров Аргентины  
Мар дел Плата, Буэнос Айрес, Аргентина  
[www.3sap.org.ar](http://www.3sap.org.ar)

# Правила оформления публикаций

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственность за достоверность собственных клинических исследований авторов статей.

Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В редакцию по электронной почте направляется рукопись вместе с отсканированным направляющим письмом учреждения, заверенным ответственным лицом, на имя главного редактора журнала.

## ПРИ ОФОРМЛЕНИИ СТАТЕЙ НЕОБХОДИМО ПРИДЕРЖИВАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИХ ПРАВИЛ:

1. Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см. Запрещается использование автоматических переносов. Внизу справа ставится нумерация страници.
2. В текст статьи не включаются иллюстрации (таблицы и рисунки) или кадровые рамки для указания места их размещения в тексте.
3. Титульная страница: *название статьи* (не допускается употребление сокращений, а также торговых названий препаратов, продуктов питания и биодобавок); *инициалы и фамилия(и) автора(ов)*; *полное официальное название учреждений, на базе которых выполнено исследование, город, страна* (если учреждение находится за пределами РФ); *принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению* указывается цифрами, надстрочным индексом в порядке упоминания; *аннотация статьи* (не более 150 слов) имеет следующую структуру: краткое вступление, отражающее актуальность проблемы, материалы и методы исследования, результаты исследования и выводы; *перечень ключевых слов статьи; данные «Для корреспонденции»* одного из авторов статьи (фамилия, имя и отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание, а также рабочий адрес с почтовым индексом, номерами контактных телефонов, факса, e-mail).
4. Объем статей: не более 15 страниц — для оригинальной, 20 — для лекции или обзора литературы, 7 — для описания клинического наблюдения. Оригинальная статья должна иметь следующие разделы: введение, пациенты и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводы (заключение). При описании клинического наблюдения приводятся результаты только тех исследований, которые имеют дифференциально-диагностическую и диагностическую ценность для описываемого случая.
5. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения. Употребление в статье общепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Сокращение слов и названий, кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках.
6. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Использование в тексте статьи торгового наименования одного препарата должно встречаться не чаще трех раз. В остальных случаях используется МНН. Способ применения, дозы и формы используемых лекарственных препаратов и биодобавок должны учитывать возраст пациентов и соответствовать официальным предписаниям. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок и средств по уходу за детьми должны обязательно включать информацию о регистрации и

разрешении к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

7. При упоминании использованной в ходе выполнения работы лечебно-диагностической аппаратуры необходимо в скобках указать название фирмы и страну производства аппаратуры. Описание данных, полученных при использовании оригинальной, разработанной в данном учреждении, лечебно-диагностической аппаратуры требует указания номера авторского свидетельства и лицензии на внедрение этой аппаратуры, а также разрешения на ее использование у детей.

8. При применении авторами инвазивных исследований и процедур должно быть приведено исчерпывающее обоснование их проведения. В отдельных случаях, до публикации материала, редакция оставляет за собой право потребовать у авторов предоставления разрешения этического комитета учреждения.

9. Все латинские названия пишутся курсивом. Первое упоминание микроорганизма должно включать полностью родовое и видовое названия, даже если микроорганизм широко известен. В дальнейшем пишется сокращенное родовое и полное видовое название.

10. Иллюстративный материал с подписями располагается в файле после текста статьи и списка литературы и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word. Необходимо указывать цифровое значение каждого элемента диаграммы (столбик, сектор) или каждой точки графика; на осях должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 ppi, и ширину объекта не менее 100 мм.

11. Список использованной в статье литературы прилагается в порядке цитирования источников. Библиографические ссылки даются в квадратных скобках через запятую в строгом соответствии со списком использованной литературы. В оригинальных статьях допускается цитирование не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 60. В списке литературы указывается:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

## ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в педиатрии. — М., Союз педиатров России, 2010. — 272 с.
2. Godlee F., Jefferson T. Peer Review in Health Sciences. London: BMJ Books; 1999.
3. Yank V., Rennie D. Disclosure of researcher contributions: a study of original research articles in The Lancet // Ann Intern Med. 1999; 130(8): 661–70.
4. Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С. Пневмококковая инфекция: реальная угроза для детей. Как от нее защититься? // Педиатрическая фармакология. — 2010; 1: 114–117.

## Статьи присылать по адресу:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62  
тел.: (499) 132-72-04  
тел./факс: (499) 132-30-43  
e-mail: pedpharm@nczd.ru

В.Ю. Альбицкий

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Сотрудники Научного центра здоровья детей РАМН — члены российских государственных академий

### Контактная информация:

Альбицкий Валерий Юрьевич, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделом социальной педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-19

Статья поступила: 02.12.2012 г., принята к печати: 25.01.2012 г.

Статью хотел бы начать с трех положений.

**Первое.** За два с половиной века в Научном центре здоровья детей и в его исторических предшественниках (Императорском Московском воспитательном доме, Центральном доме охраны младенца, Государственном институте охраны материнства и детства, НИИ педиатрии РАМН) работало большое число выдающихся ученых, организаторов детского здравоохранения, педиатров-клиницистов. Без сомнения, жизнь, профессиональная деятельность и научное творчество каждого из них заслуживает если не специального исторического исследования, то хотя бы краткого резюме (статьи, воспоминания, упоминания т.п.). **Второе.** В декабре ушедшего года сразу три сотрудника НЦЗД РАМН были избраны членами и членами-корреспондентами российских государственных академий. Это можно расценивать не только как признание научным сообществом их выдающейся роли в развитии отечественной педиатрии, но и как знаменательное событие в истории НЦЗД РАМН. **Третье.** Впервые в истории отечественной медицины действительным членом Российской академии наук избран ученый-педиатр, что, думаю, навсегда останется в исторических анналах отечественной педиатрии золотой страничкой.

Краткие описания наиболее существенных научных достижений членов российских государственных

академий, работавших в НЦЗД РАМН и в его исторических предшественниках, расположены в хронологическом порядке согласно времени их избрания в академии.

**Георгий Несторович Сперанский** (1873–1969 гг.). Выпускник медицинского факультета Московского университета (1898), ученик основоположника отечественной научной педиатрии Н.Ф. Филатова, он в 1918, 1921–1922 гг. работал заведующим клиническим отделением Центрального дома младенца, в 1922–1931 гг. — директором Государственного НИИ ОММ, в 1948–1951 гг. — директором НИИ педиатрии АМН СССР, с 1922 по 1960 г. — научным руководителем названных институтов.

**В 1939 г. Г.Н. Сперанский был избран членом-корреспондентом Академии наук СССР (АН СССР), а в 1944 г. в числе первых 60 действительных членов стал академиком Академии медицинских наук СССР (АМН СССР).**

Основные достижения Г.Н. Сперанского как ученого, организатора науки и детского здравоохранения:

- Он один из основоположников отечественной неонатологии. Под его руководством проведен комплекс физиологических и биохимических исследований организма новорожденных, разработаны принципы антенатальной профилактики. Им созда-

V.Yu. Albitsky

Scientific Centre of Children's Health RAMS, Moscow

**Scientific Research Centre of Children's Health Personnel —  
Members of Russian State Academies**



Сперанский  
Георгий Несторович



Соколова-Пономарева  
Ольга Дмитриевна



Щелованов  
Николай Матвеевич



Доброхотова  
Александра Ивановна

на отечественная школа неонатологов (профессора Т. Н. Чеботаревская, Е. А. Кравец, Е. В. Новикова, академик В. А. Таболин).

- Г. Н. Сперанский — основоположник научного направления по изучению физиологии и патологии раннего детского возраста: им и его учениками изучены возрастные особенности обмена, функций пищеварительных желез, высшей нервной деятельности, расстройств питания у детей раннего возраста.
- Г. Н. Сперанский — один из идеологов и активных строителей государственной (советской) системы охраны материнства и детства.
- Г. Н. Сперанский — организатор и руководитель первого отечественного научно-исследовательского учреждения в области педиатрии.
- Благодаря научным трудам Г. Н. Сперанского и его учеников на порядок была снижена младенческая смертность в нашей стране. Эта заслуга ученого была отмечена присуждением ему Ленинской премии.
- Г. Н. Сперанский — основоположник образовательной программы для родителей.

Высоко полезной была общественная деятельность Г. Н. Сперанского. В течение 25 лет он возглавлял Всесоюзное общество детских врачей, основал журнал «Педиатрия», ныне носящий его имя. Труд Г. Н. Сперанского был высоко оценен. Он был награжден четырьмя орденами Ленина, двумя орденами Трудового Красного знамени, имел звание Героя Социалистического Труда. Его имя присвоено Институту педиатрии НЦЗД РАМН и ДКБ № 9 г. Москвы.

**Ольга Дмитриевна Соколова-Пономарева** (1888–1966 гг.), выпускница медицинского факультета Томского университета (1913 г.), с 1954 по 1960 гг. — директор, с 1954 г. — заведующая, а затем консультант кардиологического отделения Института педиатрии АМН СССР.

Перу О. Д. Соколовой-Пономаревой принадлежат более 100 научных работ по различным вопросам физиологии и патологии детей, в т.ч. 4 монографии, 2 руководства для практических врачей и руководство по кардиологии детского возраста. Особое место занимают работы по краевой патологии, ее монографии «Бруцеллез у детей» и «Эндемический зуб у детей»

были первыми книгами по этим проблемам в мировой литературе. Ученым изучались вопросы переливания крови у детей при различных болезнях. Многолетние исследования ревматизма она обобщила в монографии «Ревматизм у детей».

**О. Д. Соколова-Пономарева в 1945 г. была избрана членом-корреспондентом, а в 1960 г. — действительным членом АМН СССР.** Награждена орденами Трудового Красного Знамени и «Знак почета».

**Николай Матвеевич Щелованов** (1892–1984 гг.), выпускник Петербургского психоневрологического института (1911). В 1918–1931 гг. работал в Петрограде в Институте мозга, где возглавил отдел и клинику по изучению развития высшей нервной деятельности младенца. В 1931 г. отдел и клиника были переведены в Москву в Государственный НИИ ОММ, этим отделом он руководил до 1961 г.

Н. М. Щелованов — один из основоположников онтогенетического метода изучения проблем высшей нервной деятельности человека. В своих исследованиях он показал, что становление основных функций полушарий большого мозга у человека происходит в первый месяц жизни. Многие годы Н. М. Щелованов изучал особенности формирования и развития высших психических функций человека в течение первых трех лет жизни. Полученные им данные легли в основу системы воспитания и физиологически обоснованных режимов для детей раннего возраста.

**В 1946 г. Н. М. Щелованов был избран членом-корреспондентом АМН СССР.** Он награжден орденами Ленина, Трудового Красного Знамени, «Знак Почета».

**Александра Ивановна Доброхотова** (1884–1958 гг.), выпускница медицинского факультета Московских высших женских курсов (1912 г.), в 1922–1958 гг. возглавляла отдел детских инфекций в Государственном НИИ ОММ и Институте педиатрии АМН СССР, главный педиатр Минздрава СССР (1945–1952 гг.).

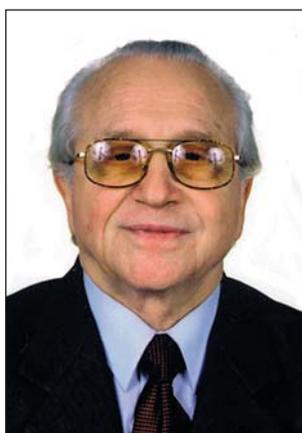
А. И. Доброхотова оставила яркий след в изучении возрастных особенностей течения инфекционного процесса, клинических проявлений и лечения антибиотиками ряда детских инфекционных заболеваний. Она доказала, что у детей, болеющих диспепсией (особен-



Кловсовский  
Борис Никодимович



Носов  
Сергей Дмитриевич



Студеникин  
Митрофан Яковлевич

но токсической), в верхних отделах кишечника наличествуют кишечная палочка и другие микробы, т.е. заболевание имеет инфекционную природу. Ученый активно участвовал в совершенствовании и широком внедрении в практику серопротективной кори. Ее труды несомненно внесли весомый вклад в снижение младенческой и детской смертности от острых желудочно-кишечных заболеваний и детских инфекций — ведущих причин смер-

ти детей в нашей стране в 20–50-е годы прошлого столетия.

В 1947 г. А.И. Доброхотовой было присвоено звание заслуженного деятеля науки РСФСР. **В 1952 г. она была избрана членом-корреспондентом АМН СССР.** Награждена орденом Ленина и Трудового Красного Знамени. Под ее руководством выполнено 6 докторских и 28 кандидатских диссертаций.

**Борис Никодимович Кловсовский** (1898–1976 гг.), выпускник медицинского факультета Азербайджанского университета (1925), с 1952 по 1971 г. заведовал лабораторией патологической физиологии в Институте педиатрии АМН СССР.

Б.Н. Кловсовский — автор около 300 научных работ, в т.ч. 15 монографий, посвященных вопросам морфологии и физиологии мозга. Он описал ряд проводящих путей и открытое им вестибулярное ядро. В 1937 г. им была предложена и произведена совместно с Н.Н. Бурденко операция бульботомии. Б.Н. Кловсовский изучил и описал рост капилляров мозга, соотношение между клетками и капиллярами. В 1958 г. он открыл железистый орган в области сосудистых сплетений, участвующий в пренатальном развитии мозга. В своих работах ученый показал взаимо-

зависимость изменений нейронов, глии, кровеносных сосудов и парапластического вещества мозга в состоянии возбуждения и торможения.

**В 1962 г. Б.Н. Кловсовский был избран действительным членом АМН СССР.** В 1952 г. он удостоен Государственной премии СССР. Награжден орденом Трудового Красного Знамени.

**Сергей Дмитриевич Носов** (1902–1989 гг.), выпускник медицинского университета Ярославского университета (1924 г.), руководитель инфекционного отделения (1959–1977 гг.) и зам. директора по научной работе (1962–1977 гг.), старший научный сотрудник (с 1977 г.) Института педиатрии АМН СССР. Его труды были посвящены клинике и лечению скарлатины у детей, эпидемиологии и профилактике брюшного тифа, паратифов и основных детских инфекций. В 1960–70-е годы руководимая им клиника плодотворно занималась изучением острых респираторных и энтеровирусных инфекций, а также влиянием профилактических прививок на организм ребенка. С.Д. Носов написал первую отечественную монографию «Деонтология в педиатрии». Он автор учебника «Детские инфекционные заболевания» (4 издания на русском и 3 издания на иностранных языках).

**С.Д. Носов в 1963 г. избран членом-корреспондентом АМН СССР,** в 1971 г. ему присвоено почетное звание заслуженного деятеля науки РСФСР, а в 1978 г. он стал лауреатом Государственной премии СССР, награжден двумя орденами «Знак Почета».

**Митрофан Яковлевич Студеникин** (род. в 1923 г.), выпускник педиатрического факультета 2-го Московского медицинского института (1952 г.), с 1960 по 2005 г. директор Института педиатрии, с 2005 г. — главный научный сотрудник научно-организационного отдела Научного центра здоровья детей РАМН.

М.Я. Студеникин является автором более 300 научных работ, среди которых 10 монографий и 40 глав в коллективных монографиях, руководствах, справочниках и сборниках. «Справочник педиатра» под его редакцией выдержал 4 издания, а книга «О здоровье детей», изданная на 9 языках мира, являлась настольной для многих родителей.

Значительная часть научных исследований ученого посвящена врожденным и приобретенным поражениям сердца у детей, клиническим проявлениям токсоплазмоза и цитомегалии у новорожденных и грудных детей, сосудистым дистониям, заболеваниям печени и желчных путей, почек, крови, социальным вопросам педиатрии. По словам А.А. Баранова, значение деятельности М.Я. Студеникина, возглавлявшего Институт педиатрии РАМН без пяти лет полвека, заключается в том, что он, во-первых, «чутко уловил проявления научно-технической революции 50–60-х годов прошлого столетия и обеспечил внедрение ее достижений в педиатрическую науку. Во-вторых, он способствовал дифференциации педиатрии на отдельные клинические дисциплины».

**М.Я. Студеникин в 1971 г. избран членом-корреспондентом, а в 1975 г. действительным членом АМН СССР,** награжден орденами Октябрьской

Революции, Отечественной войны 2-й степени, Трудового Красного Знамени, Красной Звезды, «За заслуги перед Отечеством».

**Александр Александрович Баранов** (род. в 1941 г.), выпускник педиатрического факультета Казанского медицинского института, с 1998 г. — директор Научного центра здоровья детей РАМН, с 2005 г. — директор Института педиатрии этого центра.

А. А. Барановым опубликовано более 400 научных трудов, в том числе более 40 монографий и книг, под его руководством подготовлены более 80 докторов и кандидатов медицинских наук. Ученый — один из основоположников современной детской гастроэнтерологии, педиатрической экопатологии, фундаментальных исследований по неспецифической резистентности ребенка. Он создал научную школу профилактической педиатрии. Под его руководством разработаны «Концепция государственной политики в области охраны здоровья детей в Российской Федерации» и «Концепция федерального закона «Об охране здоровья детей в Российской Федерации», научно обоснованы методология и стратегия снижения младенческой смертности в нашей стране.

В 2001 г. А. А. Баранов стал лауреатом премии имени Н. Ф. Филатова, в 2009 г. — лауреатом премии имени А. А. Богомольца Российской академии медицинских наук, в 2010 г. — лауреатом Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники.

А. А. Баранов — выдающийся общественный деятель. Он главный внештатный специалист — педиатр Минздравсоцразвития РФ, член Совета при Президенте Российской Федерации по науке, технологиям и образованию. Ученый был инициатором создания Союза педиатров России (1994), ставшего правопреемником Всесоюзного общества детских врачей и Всероссийского общества детских врачей, и с момента его образования является Председателем Исполкома Союза педиатров России. Александр Александрович — вице-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA).

**В 1991 г. А. А. Баранов был избран членом-корреспондентом, а в 1995 г. действительным членом РАМН, в 2011 г. — академиком РАН, став таким образом первым ученым-педиатром в составе Российской академии наук за ее почти 300-летнюю историю.**

За заслуги перед Отечеством в деле охраны здоровья детей А. А. Баранов награжден орденами Трудового Красного Знамени, Почета, «За заслуги перед Отечеством» III и IV степени.

**Иван Иванович Балаболкин** (род. в 1935 г.), выпускник педиатрического факультета 2-го Мос-

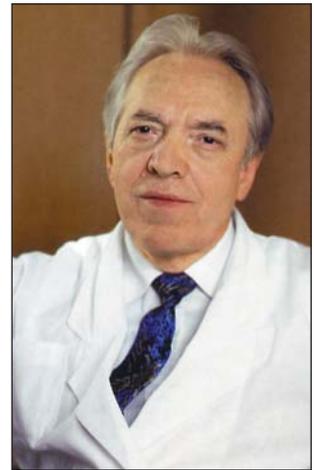
ковского медицинского института им. Н. И. Пирогова (1959 г.), научный сотрудник (1964–1983 гг.), заведующий (1983–2008 гг.) аллергологическим отделением, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии Института педиатрии РАМН.

И. И. Балаболкин — автор свыше 500 научных работ, в т. ч. 9 монографий, 7 патентов. Основными направлениями научной деятельности ученого является изучение механизмов развития аллергических болезней и совершенствование методов их терапии и профилактики у детей. Так, коллективом исследователей под его руководством при изучении врожденного и адаптивного иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями установлена взаимосвязь изменений в иммунном ответе с развитием различных клинических проявлений аллергии, разработаны эффективные методы неинвазивной аллерген-специфической иммунотерапии, определена тактика вакцинопрофилактики управляемых инфекций у детей с аллергией. Также проведено исследование эндокринного и метаболического статуса у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом; установлено развитие у них эндокринных и метаболических нарушений и предложены эффективные методы коррекции. И. И. Балаболкиным и его учениками выполнен комплекс исследований по выяснению взаимодействия генетических и средовых факторов, влияния вирусных инфекций на развитие и течение атопических болезней у детей. Это позволило разработать эффективные методы профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций у детей с аллергической патологией.

И. И. Балаболкин — создатель крупной отечественной школы педиатров-аллергологов. При его научном консультировании и руководстве выполнено и защищено 80 кандидатских и 35 докторских диссертаций.

**В 1999 г. И. И. Балаболкин избран членом-корреспондентом РАМН, в 2003 г. ему присвоено звание заслуженного деятеля науки РФ. Он является президентом ассоциации детских аллергологов и иммунологов России.**

**Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова** (род. в 1963 г.), выпускница педиатрического факультета 2-го Московского медицинского института им. Н. И. Пирогова (1987 г.), врач, старший научный сотрудник аллергологического отделения НИИ педиатрии РАМН (1990–2000 гг.), заведующая отделением стационарозамещающих технологий (с 2000 г.), главный врач Консультативно-диагностического центра (2003–2006 гг.), заместитель директора по науке — директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН (с 2006 г.).



Балаболкин  
Иван Иванович



Баранов  
Александр Александрович



Намазова-Баранова  
Лейла Сеймуровна

Л. С. Намазовой-Барановой опубликовано более 400 научных трудов, в том числе более 30 книг, руководств, пособий для врачей, монографий, методических рекомендаций по различным разделам детской аллергологии. Она является основоположником изучения цитокинового статуса и медиаторных взаимодействий у детей с аллергией с обоснованием применения цитокиновой и антицитокиновой терапии в педиатрии. Ею внесен большой вклад в изучение механизмов развития аллергических болезней у детей, а также разработаны и внедрены в практику новые профилактические, лечебные и реабилитационные технологии в детской аллергологии; Лейла Сеймуровна — разработчик клинических рекомендаций и научно-практических программ для педиатров по аллергическим и йоддефицитным заболеваниям. Широко известны ее труды в области иммунопрофилактики.

Под руководством Л. С. Намазовой-Барановой защищено 33 кандидатских и 6 докторских диссертаций, оформлены 4 патента на изобретения.

Л. С. Намазова-Баранова — активный участник международного сотрудничества в области педиатрии: она член Исполкома Международной педиатрической ассоциации (IPA — International pediatric association), европейских экспертных комитетов по аллергологии — иммунологии, советник ВОЗ по вопросам охраны здоровья детей.

В 2010 г. награждена грамотой Правительства РФ.

**В 2011 г. Л. С. Намазова-Баранова избрана членом-корреспондентом РАМН.**

**Владислав Ремирович Кучма** (род. в 1951 г.), выпускник медико-профилактического факультета 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова (1975 г.). С 1998 г. — директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков, с 2006 г. — заместитель директора по научной работе, директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков Научного центра здоровья детей РАМН.

В. Р. Кучма — автор около 500 научных работ, в том числе 14 монографий, 20 книг, 42 учебников и руко-

водств. По результатам НИР, под его руководством и участием подготовлены и утверждены 96 нормативно-методических документов и пособий для санитарно-эпидемиологической службы и здравоохранения страны.

Основными направлениями научных исследований является изучение функционального состояния организма человека и здоровья в связи с факторами окружающей среды и условиями жизнедеятельности различных групп населения. Владиславом Ремировичем научно обоснована система донозологической гигиенической диагностики в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения; разработаны научно-методические подходы к организации социально-гигиенического мониторинга наиболее уязвимых групп населения. Ученым изучены тенденции физического развития и состояния здоровья детей в условиях современной экологической ситуации; разработаны научные основы и технологии обеспечения химической и биологической безопасности предметов детского обихода; разработаны основы формирования здорового образа жизни детей, подростков и молодежи и организации медицинского обеспечения детей в образовательных учреждениях.

При консультации и под руководством проф. В. Р. Кучмы выполнены и успешно защищены 24 кандидатских и 9 докторских диссертаций.

В. Р. Кучма — председатель Российского общества развития школьной и университетской медицины и здоровья, член Комитета по планированию Европейской сети школ здоровья, приглашенный член Исполкома Европейского союза школьной и университетской медицины и здоровья (EUSUHM).

**В 2011 г. В. Р. Кучма избран членом-корреспондентом РАМН.**

Итак, с 1939 г., т. е. за последние 72 года, 11 сотрудников Научного центра здоровья детей стали членами российских государственных академий. Двое из них были избраны в нашу главную большую академию — РАН, 6 ученых стали действительными членами Российской академии медицинских наук, 5 — ее членами-корреспондентами. Сказанное достаточно ярко иллюстрирует тот факт, что НЦЗД РАМН был и остается центром научной педиатрии и научных основ охраны здоровья детей России.



Кучма Владислав Ремирович

## К юбилею Елены Марковны Булатовой



Педиатр с большой буквы, талантливый ученый, педагог, доктор медицинских наук, профессор Елена Марковна Булатова в этом году празднует свой юбилей!

Елена Марковна уже более 35 лет преданно служит отечественной педиатрии. За эти годы она воспитала не одно поколение квалифицированных врачей, способствуя сохранению традиций и развитию известной во всем мире Санкт-Петербургской педиатрической школы. Она щедро делится своими знаниями не только со своими коллегами, но и с педиатрами всей России.

За годы работы в Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии (с 1976 г.) Е.М. Булатова прошла путь от ассистента до профессора (2006 г.), заведующей кафедрой пропедевтики детских болезней СПбГПМА (2010 г.).

В 1984 г. она успешно защитила кандидатскую диссертацию, в 2005 г. — докторскую.

Елена Марковна постоянно оказывает помощь органам практического здравоохранения: выступает с лекциями для врачей, проводит многочисленные семинары, участвует в консилиумах и консультирует сложных пациентов в различных лечебных учреждениях Санкт-Петербурга, Ленинградской области, республики Карелия и Северо-Западного федерального округа. На протяжении 15 лет Елена Марковна была организатором и руководителем мобильной клинической группы, работавшей в различных зонах экологического неблагополучия нашей страны (Гомельская, Челябинская область, Карелия) и ближнего зарубежья (Казахстан).

Благодаря практическим разработкам и научным исследованиям, которые проводились под руководством Е.М. Булатовой, в Санкт-Петербурге сформировалась целостная система организации питания детей. Результаты проведенных научных исследований нашли отражение более чем в 150 опубликованных научных работах, внедренных в практическое здравоохранение.

Е.М. Булатова — талантливый организатор, руководитель современной городской нутрициологической научной школы. Являясь с 2000 г. главным внештатным специалистом по питанию детей Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Е.М. Булатова активно содействовала созданию уникальной системы обеспечения питанием детей раннего возраста,

позволяющей внедрить индивидуальные программы питания детям с особыми диетологическими потребностями. Результаты научно-практических исследований Е.М. Булатовой по мониторингу состояния питания детей в Санкт-Петербурге легли в основу законодательной базы, регламентирующей обеспечение специализированным питанием Санкт-Петербургских детей раннего возраста. В течение 10 лет Елена Марковна принимает активное участие в адаптации и реализации всех законов Санкт-Петербурга, направленных на повышение качества питания и жизни детей города.

В 2008 г. педиатрическая общественность Санкт-Петербурга избрала Е.М. Булатову вице-президентом Санкт-Петербургского отделения «Союза педиатров России». В период с 2008 г. по настоящее время при активном участии Е.М. Булатовой возрождена деятельность профессиональной общественной организации; организовано и проведено более 20 крупных Всероссийских научно-практических форумов по различным аспектам педиатрии, регулярно проходят научно-практические заседания СПР.

Елена Марковна — автор и руководитель ряда социально-значимых проектов Санкт-Петербургского отделения «Союза педиатров России»: «Охрана и поддержка грудного вскармливания в мегаполисе», «Медицина здоровья», «Школа практического врача-педиатра».

Ею лично и в соавторстве подготовлено 20 монографий, руководств, книг и учебников, методических рекомендаций и указаний, учебных пособий, пособий для врачей по различным аспектам детской нутрициологии и педиатрии, которые служат настольными книгами для специалистов.

Значим вклад заведующей кафедрой Е.М. Булатовой в совершенствование преподавания пропедевтики детских болезней и актуальных вопросов педиатрии. Высокий профессионализм, добросовестное отношение к своим обязанностям, строгий научный подход к решаемым вопросам, любовь к научной и педагогической деятельности и своей профессии, доброжелательность и интеллигентность снискали ей заслуженный авторитет и глубокое уважение со стороны медицинской общественности города и профессорско-преподавательского состава СПбГПМА.

Специалист высшей квалификационной категории по специальности «педиатрия», профессор Е.М. Булатова участвует в работе профильных диссертационных советов в СПбГПМА, является членом городской аттестационной комиссии по присвоению врачебных категорий, входит в состав редакционной коллегии ряда ведущих отечественных журналов, является членом Всероссийской проблемной комиссии «Питание здорового и больного ребенка» и Национальной ассоциации диетологов и нутрициологов Российской Федерации.

Отличительные черты характера Елены Марковны — инициативность, исключительное трудолюбие, принципиальность и настойчивость в сочетании с коммуникабельностью и корректностью. Ей присущи добросовестность, ответственность и высокая человеческая порядочность. Она обладает способностью воодушевить свой коллектив на целеустремленное решение поставленных задач. За многолетний и добросовестный труд Е.М. Булатова имеет благодарности от Министра здравоохранения и социального развития РФ, грамоты от губернатора Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, грамоту Комитета по образованию Правительства Санкт-Петербурга.

# КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

## Серия «Клинические рекомендации для педиатров»

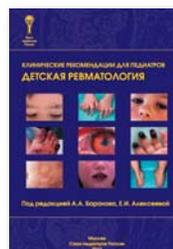


### Аллергология и иммунология. 3-е издание

Под общей редакцией: А.А. Баранова, Р.М. Хайтова. 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 атопического 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: 450 руб. Наложным платежом: 592 руб. По предоплате: 546 руб.



### Детская ревматология

Под редакцией: А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. Переплет, 236 с., 2011 г.

Издание содержит современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении ревматических болезней у детей.

Издание предназначено педиатрам, ревматологам, врачам общей практики, терапевтам.

Цена без учета доставки: 600 руб. Наложным платежом: 780 руб. По предоплате: 720 руб.



### Лечебное питание детей первого года жизни

Под общей редакцией: А.А. Баранова, В.А. Тутельяна, Т.Э. Боровик. Обложка, 160 с., 2010 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: 325 руб. Наложным платежом: 423 руб. По предоплате: 390 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: 420 руб. Наложным платежом: 545 руб. По предоплате: 505 руб.

## Атласы, монографии, исторические очерки



### Детская ревматология. Атлас

Под общей редакцией: А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. Переплет, 248 с., 2009 г.

Атлас «Детская ревматология» посвящен одной из актуальных проблем педиатрии — ревматическим болезням у детей, распространенность которых неуклонно растет. Атлас является первым в мире, уникальным изданием по детской ревматологии, в котором представлено более чем 600 качественных цветных иллюстраций.

Атлас предназначен для практикующих врачей: педиатров, ревматологов, иммунологов, врачей общей практики, терапевтов; а также научных сотрудников и студентов медицинских вузов.

Цена без учета доставки: 2000 руб. Наложным платежом: 2600 руб. По предоплате: 2400 руб.

# КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

## Серия «Современная педиатрия: от теории — к практике»



### Аллергия у детей: от теории к практике

Под редакцией: Л.С. Намазовой-Барановой. Переплет, 668 с., 2011 г.

Монография посвящена наиболее распространенной форме нарушения иммунного реагирования детского организма — аллергии. Работа раскрывает историю вопроса, описывает этиологию, патогенез аллергии, наиболее распространенные клинические проявления аллергических болезней, содержит сведения по их диагностике, лечению, профилактике, а также реабилитации детей с различными формами аллергии. На основе принципов доказательной медицины Союзом педиатров России и другими профессиональными ассоциациями врачей подготовлены и отдельно приведены современные данные о вакцинации детей с аллергией. В монографии представлены также алгоритмы действия врача при неотложных аллергических состояниях.

Монография предназначена для научных сотрудников и практикующих врачей: педиатров, аллергологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, дерматологов, иммунологов; студентов медицинских вузов.

Цена без учета доставки: 800 руб. Наложным платежом: 1040 руб. По предоплате: 960 руб.

## ДРУГИЕ КНИГИ ПО ПЕДИАТРИИ

Наименование	Автор	Издательство	Стоимость, руб.
4th Europaediatrics 2009. Специальное издание на 4-х дисках (Сборник материалов Конгресса: презентации, стенограммы, видеофильмы, фотографии)	Коллектив авторов	Союз педиатров России	300 (п — 396, н — 430)*
Главный детский доктор. Сперанскому посвящается. 2009 г., 280 стр., переплет	Овчинников А.	Союз педиатров России	500 (п — 600, н — 650)
Государственная политика в области охраны здоровья детей: вопросы теории и практика (серия «Социальная педиатрия»). 2009 г., 188 стр., обложка	А.А. Баранов, Ю.Е. Лапин	Союз педиатров России	130 (п — 156, н — 170)
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)
Клинические рекомендации. Педиатрия. 2-е изд., перераб. и доп. 2009 г., 432 стр., обложка	Под ред. А.А. Баранова	ГЭОТАР-Медиа	495 (п — 593, н — 642)
Неотложные состояния в педиатрии. 2008 г., 256 стр., обложка	Учайкин В.Ф.	ГЭОТАР-Медиа	430 (п — 516, н — 559)
Педиатрия + CD. Национальное руководство. В 2-х томах. 2009 г., 1024 + 1024 стр., переплет	Под ред. А.А. Баранова	ГЭОТАР-Медиа	4000 (п — 4680, н — 5070)
Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. В 2-х томах. 2007 г., 1600 стр., переплет.	Под ред. А.А. Баранова	Литтерра	2080 (п — 2496, н — 2704)
Российский национальный педиатрический формуляр. 2009 г., 912 стр., обложка	Под ред. А.А. Баранова	ГЭОТАР-Медиа	980 (п — 1170, н — 1268)
Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии + CD. 2-е изд. 2009 г., 592 стр., переплет	Под ред. А.А. Баранова	ГЭОТАР-Медиа	650 (п — 780, н — 845)
Смертность детского населения России. Выпуск 9 (серия «Социальная педиатрия»). 2009 г., 392 стр., обложка	А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий	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): _____
_____
_____



К 100-ЛЕТИЮ СОЗЫВА  
В 1912 ГОДУ В ПЕТЕРБУРГЕ  
І ВСЕРОССИЙСКОГО  
СЪЕЗДА ДЕТСКИХ ВРАЧЕЙ



К 100-ЛЕТИЮ СОЗЫВА  
В 1912 ГОДУ В ПАРИЖЕ  
І МЕЖДУНАРОДНОГО  
КОНГРЕССА ПЕДИАТРОВ

