



Союз
педиатров
России

ISSN 1727-5776

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Педиатрическая фармакология

2015 / том 12 / № 3

On-Line версия журнала
www.pediatr-russia.ru
www.spr-journal.ru



2015

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1727-5776 DOI: 10.15690/pf.v12i3

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

Рахманина Н., д.м.н., проф.;
Чумакова О.В., д.м.н., проф.

Научные редакторы

Макинтош Д., проф.;
Петозлло-Мантовани М., проф;
Эйгенманн Ф., д.м.н., проф.

Ответственный секретарь

Маргиева Т.В., к.м.н.

Секретариат редакции

Куличенко Т.В., д.м.н.,
Вишнёва Е.А., к.м.н.,
Алексеева А.А., к.м.н.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачёва У.Г.

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@nczd.ru
Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru
Телефон (499) 132-30-43

Адрес редакции

119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62
Телефон (499) 132-72-04
Факс (499) 132-30-43
e-mail: pedpharm@nczd.ru
www.spr-journal.ru

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

Редакционный совет

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

Алиев М.Д. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

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

Ахмедова Д.И. (Ташкент, Узбекистан), д.м.н., проф.

Баблюян А.С. (Ереван, Армения), д.м.н., проф.

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

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

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

Богомилский М.Р. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Боранбаева Р.З. (Астана, Казахстан), д.м.н., проф.

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Ван Ден Анкер Д. (Вашингтон, США), д.м.н., проф.

Гедике Г. (Берлин, Германия), проф.

Гнусаев С.Ф. (Тверь), д.м.н., проф.

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

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

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

Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.

Ильин А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

Конова С.Р. (Москва), д.м.н.

Константопулос А. (Афины, Греция), проф.

Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

Кудаяров Д.К. (Бишкек, Киргизия), д.м.н., проф.

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

Ладодо К.С. (Москва), д.м.н., проф.

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

Лобзин Ю.В. (Санкт-Петербург), акад. РАН

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Мойя М. (Аликанте, Испания), проф.

Набиев З.Н. (Душанбе, Таджикистан), д.м.н., проф.

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

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. РАН

Петровский Ф.И. (Ханты-Мансийск), д.м.н., 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. РАН

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

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

Рубино А. (Неаполь, Италия), проф.

Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Савина Н.В. (Якутск), д.м.н., проф.

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

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

Симонова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Смирнова Г.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

Стасий Е.Д. (Кишинев, Молдова), д.м.н., проф.

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

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. РАН

Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Цыгин А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Эрих Й. (Ганновер, Германия)

Янг Я. (Пекин, Китай), д.м.н., проф.

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

261

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2015 / ТОМ 12 / № 3

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»
119991, г. Москва,
Ломоносовский проспект, 2/62
Тел./факс: (499) 132-72-04



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

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

конным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ.

Отпечатано ООО «Ларго»,
117342, Москва, Севастопольский проспект,
д. 56/40.

Тираж 7000 экземпляров.
Подписные индексы в каталоге «Роспечать»
Для физических лиц – 18100
Для юридических лиц – 18101

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 12/ № 3/ 2015

СОДЕРЖАНИЕ

	ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ
270	Л.С. Намазова-Баранова
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
271	И.М. Гусева, Т.Э. Боровик, А.В. Суржик, Н.Н. Семёнова, А.Г. Ильин, Н.Г. Звонкова, В.А. Скворцова, О.Л. Лукоянова, Т.В. Бушуева, Т.Н. Степанова, Е.К. Кутафина ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 1–3 ЛЕТ, ПРОЖИВАЮЩИХ В г. МОСКВЕ
277	Ю.Р. Зарипова, А.Ю. Мейгал, В.И. Макарова РАЗВИТИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ОТДЕЛА ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ РЕБЕНКА ПЕРВЫХ ТРЕХ ЛЕТ ЖИЗНИ ПО ДАННЫМ НАКОЖНОЙ ЭЛЕКТРОМИОГРАФИИ
283	И.А. Деев, М.И. Петровская, Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Макарова, И.В. Зубкова, Н.А. Маянский SIGG4 И ДРУГИЕ ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА
	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
290	Л.Р. Селимзянова, Е.А. Вишнёва, Е.А. Промыслова ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ: ОБЗОР ОБНОВЛЕНИЙ GINA 2014–2015
296	И.А. Беляева, Е.П. Бомбардирова, Т.В. Турти, М.Д. Митиш, Т.В. Потехина КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ — СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
304	А.Р. Титова, И.Л. Асеецкая, С.К. Зырянов, В.А. Поливанов НЕРЕГЛАМЕНТИРОВАННОЕ (OFF-LABEL) ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ
	НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ
309	Р.Ф. Тепаев КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ Р.Ф. ТЕПАЕВА, О.Б. ГОРДЕЕВОЙ, В.В. БОТВИНЬЕВОЙ, О.К. БОТВИНЬЕВА «ГЕМОРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА»
310	Р.Ф. Тепаев, О.Б. Гордеева, В.В. Ботвиньева, О.К. Ботвиньев ГЕМОРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА
	ДИАГНОСТИКА В ПЕДИАТРИИ
315	Е.Ю. Дьяконова, И.В. Поддубный, А.С. Бекин СПАЕЧНАЯ КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ
320	Г.В. Ревуненков, К.А. Валялов ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА У НОВОРОЖДЕННЫХ
	КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
323	А.А. Лебеденко, А.М. Сарычев, А.В. Харламова, Е.В. Носова, Е.А. Тарасова, К.В. Гринько ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА У ДЕВУШКИ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ
327	М.М. Лохматов, А.Е. Гайдаенко, А.А. Шавров, М.О. Волков МЕЛАНОЗ ТОЛСТОЙ КИШКИ У РЕБЕНКА 15 ЛЕТ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
	В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА
330	Т.В. Куличенко, М.Н. Дымшиц, М.А. Лазарева, А.Р. Бабаян, Е.Г. Бокучава НАРУШЕНИЕ КАЛЕНДАРЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ДЕТЕЙ: ВЗГЛЯД ВРАЧЕЙ И РОДИТЕЛЕЙ НА ПРОБЛЕМУ
335	Л.С. Акимова ЧАСТОТА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРЫХ НАЗОФАРИНГИТАХ (J00) СРЕДИ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ г. ЯКУТСКА
340	Е.А. Балашова, Л.И. Мазур ОШИБКИ ФЕРРОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ
345	С.Г. Макарова, Л.С. Намазова-Баранова, Г.А. Новик, Е.А. Вишнёва, М.И. Петровская, С.Г. Грибакин К ВОПРОСУ О ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ДИЕТЫ ПРИ АЛЛЕРГИИ НА БЕЛКИ КОРОВЬЕГО МОЛОКА. КАК И КОГДА СНОВА ВВОДИТЬ В ПИТАНИЕ РЕБЕНКА МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ?
354	М.Д. Бакрадзе, Д.Д. Гадлия, О.А. Рогова, Т.А. Хохлова, В.К. Таточенко О ПРОБЛЕМАХ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ
	СТРАНИЦА ДЕТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ
360	О.Е. Баксанский ЭТИКА ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО СЕСТРИНСКОГО ПЕРСОНАЛА И ПАЦИЕНТОВ
	ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ
364	EUROPAEDIATRICS – 2015
	ПРЕСС-РЕЛИЗ
366	ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ГИПОФОСФАТАЗИИ
	ЮБИЛЕЙ
368	ИВАН ИВАНОВИЧ БАЛАБОЛКИН

Pediatric pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

ISSN 1727-5776 DOI: 10.15690/pf.v12i3

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

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

Deputy editors-in-chief

Rakhmanina N., MD, professor;
Chumakova O.V., PhD, professor

Research editors

McIntosh E.D.G., prof.;
Pettoello-Mantovani M., PhD, professor;
Eigenmann Ph., prof.

Editorial secretary

Margieva T.V., MD

Secretaries-general

Kulichenko T.V., MD, PhD,
Vishneva E.A., MD,
Alekseeva A.A., MD

Art director

Arkhotuk A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

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

Correspondence address

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

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

Editorial board

Akhmedova D.I. (Tashkent, Uzbekistan), PhD, professor

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

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

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

Babloyan A.S. (Yerevan, Armenia), PhD, professor

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

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

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

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

Boranbaeva R.Z. (Astana, Kazakhstan), PhD, professor

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

Botvin'eva V.V. (Moscow), PhD, professor

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

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

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

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

Ehrich J. (Hannover, Germany), prof.

Gaedicke G. (Berlin, Germany), prof.

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

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

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

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

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

Kharit S.M. (St. Petersburg), PhD, professor

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

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

Konova S.R. (Moscow), PhD

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

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

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

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

Kudayarov D.K. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor

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

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

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

Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), RAS academician

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

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

Nabiev Z.N. (Dushanbe, Tajikistan), PhD, professor

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

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

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

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

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

Petrovskii F.I. (Khanty-Mansiisk), PhD, professor

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

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

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

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

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

Rumiantsev A.G. (Moscow), PhD, professor, RAS member

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

Savina N.V. (Yakutsk), PhD, professor

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

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

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

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

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

Stasii E.D. (Kishinev, Moldova), PhD, professor

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

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

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

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

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

Van Den Anker J. N. (Washington, USA), MD, PhD

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

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

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

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

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

263

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2015 / ТОМ 12 / № 3

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLC
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

CONTENT

	EDITORIALS
270	L.S. Namazova-Baranova
	ORIGINAL ARTICLE
	I.M. Guseva, T.E. Borovik, A.V. Sujik, N.N. Semenova, A.G. Il'in, N.G. Zvonkova, V.A. Skvortsova, O.L. Lukyanova, T.V. Bushueva, T.N. Stepanova, E.K. Kutafina
271	EVALUATING THE PHYSICAL DEVELOPMENT AND NUTRITION OF CHILDREN AGED 1–3 LIVING IN MOSCOW
	Yu.R. Zaripova, A.Yu. Meigal, V.I. Makarova
277	DEVELOPMENT OF AN INFANT'S PERIPHERAL MOTOR SYSTEM WITHIN THE FIRST 3 YEARS OF LIFE AS STUDIED USING SURFACE ELECTROMYOGRAPHY
	I.A. Deev, M.I. Petrovskaya, L.S. Namazova-Baranova, S.G. Makarova, I.V. Zubkova, N.A. Mayansky
283	SIGG4 AND OTHER TOLERANCE PREDICTORS AT FOOD ALLERGY IN EARLY AGE CHILDREN
	REVIEW
	L.R. Selimzyanova, E.A. Vishneva, E.A. Promyslova
290	PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN AT THE PRESENT STAGE: GINA 2014–2015 REVIEW UPDATES
	I.A. Belyaeva, E.P. Bombardirova, T.V. Turti, M.D. Mitish, T.V. Potekhina
296	INTESTINAL MICROBIOTA IN PREMATURE CHILDREN — THE MODERN STATE OF THE PROBLEM (LITERATURE ANALYSIS)
	A.R. Titova, I.L. Asetskeya, S.K. Zyryanov, V.A. Polivanov
304	OFF-LABEL DRUG USE IN PEDIATRIC PRACTICE: UNSOLVED PROBLEMS
	EMERGENCY CONDITIONS IN CHILDREN
	R.F. Tepaev
309	COMMENTARY TO THE ARTICLE BY R.F. TEPAEV, O.B. GORDEEVA, V.V. BOTVINYEVA, O.K. BOTVINYEV "HEMORRHAGIC SYNDROME IN BABIES"
	R.F. Tepaev, O.B. Gordeeva, V.V. Botvin'eva, O.K. Botvin'ev
310	HEMORRHAGIC SYNDROME IN BABIES
	PEDIATRIC DIAGNOSTICS
	E.Y. Dyakonova, I.V. Poddubnyi, A.S. Bekin
315	ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION AS ONE OF THE CAUSES OF EMERGENCY CONDITIOND IN CHILDREN
	G.V. Revunenko, K.A. Valyalov
320	ECHOCARDIOGRAPHIC DIAGNOSTICS OF MYOCARDIAL INFARCTION IN NEWBORNS
	CLINICAL CASE
	A.A. Lebedenko, A.M. Sarychev, A.V. Kharlamova, E.V. Nosova, E.A. Tarasova, K.V. Grin'ko
323	EXPERIENCE OF USING RITUXIMAB IN A GIRL WITH SEVERE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
	M.M. Lokhmatov, A.E. Gaydaenko, A.A. Shavrov, M.O. Volkov
327	COLON MELANOSIS IN A 15-YEAR-OLD CHILD: CLINICAL OBSERVATION
	FOR PEDIATRICIANS' PRACTICE
	T.V. Kulichenko, M.N. Dymshits, M.A. Lazareva, A.R. Babayan, E.G. Bokuchava
330	VIOLATION OF THE CHILD VACCINATION CALENDAR: THE ATTITUDES OF DOCTORS AND PARENTS
	L.S. Akimova
335	THE FREQUENCY OF USING ANTIBIOTIC THERAPY FOR ACUTE NASOPHARYNGITIS (J00) AMONG PRESCHOOL CHILDREN IN OUTPATIENT CONDITIONS IN YAKUTSK
	E.A. Balashova, L.I. Mazur
340	FERROTHERAPY MISTAKES IN TODDLERS IN PRIMARY HEALTH CARE
	S.G. Makarova, L.S. Namazova-Baranova, G.A. Novik, E.A. Vishneva, M.I. Petrovskaya, S.G. Gribakin
345	CONCERNING DIET DURATION AT COW'S MILK PROTEIN ALLERGY. HOW AND WHEN SHOULD DAIRY PRODUCTS BE INTRODUCED AGAIN?
	M.D. Bakradze, D.D. Gadliya, O.A. Rogova, T.A. Khokhlova, V.K. Tatochenko
354	CONCERNING THE DIAGNOSTIC AND TREATMENT PROBLEMS OF CHILDREN WITH PNEUMONIA
	PAGE FOR CHILD HEALTH NURSE
	O.E. Baksansky
360	RELATIONSHIP ETHICS BETWEEN PAEDIATRIC NURSES AND PATIENTS
	INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
364	EUROPAEDIATRICS – 2015
	PRESS-RELEASE
366	OPTIMISING APPROACHES TO HYPOPHOSPHATASIA DIAGNOSIS AND TREATMENT
	JUBILEE
368	IVAN IVANOVICH BALABOLKIN

Фрисо – всегда найдется подходящий выбор!



Фрисопеп и Фрисопеп АС:

- Эффективные смеси-гидролизаты для диетотерапии детей с непереносимостью белков коровьего молока и сои
- Полноценные по составу смеси, содержащие все необходимые нутриенты для роста и развития
- Подходят для длительного применения
- Хорошие для гидролизатов вкусовые качества и запах
- Безупречное качество ингредиентов и стабильность состава*

- **Фрисопеп — смесь на основе высокогидролизованного сывороточного белка со сниженным содержанием лактозы.**

Для диетотерапии среднетяжелых форм аллергии к белкам коровьего молока

- **Фрисопеп АС — смесь на основе высокогидролизованного казеина, без лактозы.**

Для диетотерапии тяжелых форм аллергии к белкам коровьего молока

* **FrieslandCampina** – ведущий мировой производитель высококачественных ингредиентов для детского питания и фармацевтической промышленности.

Важное замечание*

Лучшим питанием для ребенка является грудное молоко! Всемирная Организация Здравоохранения* рекомендует кормить малыша исключительно грудным молоком в первые 6 месяцев жизни и поддерживать грудное вскармливание в дальнейшем. Компания Аника РУ, эксклюзивный дистрибьютор голландской компании FrieslandCampina на территории РФ, полностью поддерживает эти рекомендации. Необходимо информировать беременных женщин и рожениц, о преимуществах грудного вскармливания, способах повышения и поддержания лактации, обратить их внимание, что при подготовке к грудному вскармливанию, а также в период кормления грудью, маме нужно употреблять здоровую и сбалансированную пищу. Следует предупредить мам о том, что необоснованный переход на частичное питание смесью из бутылочки может негативно повлиять на грудное вскармливание, так как обратный переход к кормлению малыша грудью будет затруднен. При полном переходе на искусственное вскармливание необходимо информировать маму о финансовых последствиях такого решения: если ребенок полностью находится на искусственном вскармливании, то в неделю для его кормления потребуется более 1 упаковки (400 г) смеси. Если принято решение об искусственном вскармливании, необходимо проконсультировать женщину о методах правильного приготовления смеси (с использованием инструкции, указанной на упаковке продукта).

*См «Международный свод правил по сбыту заменителей грудного молока», Всемирная Организация Здравоохранения, Женева, 1981 г.

Телефон бесплатной консультации

8-800-333-25-08

www.anika-ru.ru, e-mail: hotline@anika-ru

Эксклюзивный дистрибьютор в России ООО «Аника РУ»

Познаем мир вместе  **Friso**

Информация только для медицинских работников

Товар сертифицирован. Реклама.

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции

Максимальный охват серотипов среди конъюгированных вакцин¹⁻³



Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

* от 2 месяцев до 5 лет

Первая и единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей* и взрослых старше 50 лет

ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13-ти серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

НАЗНАЧЕНИЕ
- профилактика заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F (включая бактериемию, сепсис, менингит, пневмонию и острый средний отит) у детей в возрасте 2 мес - 5 лет;
- профилактика пневмококковых заболеваний (в том числе пневмонии и инвазивных заболеваний), вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F у взрослых в возрасте 50 лет и старше.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

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

Не вводить Превенар® 13 внутривенно, внутриочно и внутримышечно в ягодичную область!
Схема вакцинации:

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2 мес-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация (в том числе особым группам пациентов): 3 дозы с интервалами между введениями не менее 1 мес. Первую дозу можно вводить детям с возраста 2 месяцев. Ревакцинацию проводят однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом между введениями не менее 2 мес. Первую дозу можно вводить детям с возраста 2 месяцев. Ревакцинацию проводят однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно во втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2-5 лет	1	Однократно
50 лет и старше	1	Однократно

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ
Превенар® 13 сочетается с любыми другими вакцинами, входящими в календарь иммунизации детей первых лет жизни. Превенар® 13 можно вводить детям одновременно (в один день) с любыми следующими антигенами, входящими в состав как моновалентных, так и комбинированных вакцин: дифтерийным, столбнячным бесклеточным или цельноклеточным коклюшным, *Haemophilus influenzae* тип b, инактивированным полиомиелитным, гепатита В, коревым, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы – без изменения реактогенности и иммунологических показателей. При одновременной вакцинации Превенар® 13 и другими вакцинами инъекции делаются в разные участки тела.

Лица в возрасте 50 лет и старше
Превенар® 13 можно вводить одновременно с тривалентной инактивированной гриппозной вакциной.

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

Срок годности
3 года

Петензии потребителей направлять по адресу:

1) Представительство компании Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн, 123317 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Телефон: (495) 287-5000 Факс: (495) 287-5300
2) ООО «НПО Петровас Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.
Тел./факс: (495) 926-2107 e-mail: info@petrovax.ru

Список литературы:

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Превенар® 13 от 12.07.2012. ЛП 000798-120712 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Синфлорикс ЛП 001412-110112 3. WHO position paper on pneumococcal vaccines / Weekly epidemiological record, No. 14, 6 April 2012, 129–144/

На правах рекламы

ООО «Пфайзер», Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



WRUPRMO15030

Карманный справочник ОКАЗАНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

Карманный справочник предназначен для врачей, медицинских сестер и других работников здравоохранения, которые оказывают медицинскую помощь детям в учреждениях первичного звена. Данное издание, второе по счету, содержит недавно обновленные и опубликованные клинические рекомендации ВОЗ, которые перевели и адаптировали для читателей российские педиатры.

В справочнике приведены рекомендации как по стационарному, так и по амбулаторному лечению детей в условиях ограниченных ресурсов, т.е. в небольшой больнице с базовыми возможностями по лабораторной диагностике и самыми необходимыми лекарствами. В некоторых случаях эти рекомендации, могут использоваться в крупных медико-санитарных центрах первичного уровня, где оказывается амбулаторная медицинская помощь больным детям.

Рекомендации карманного справочника направлены на лечение болезней, которые являются основными причинами детской смертности в развивающихся странах. К таким причинам относятся болезни новорожденных, пневмония, диарея, малярия, менингит, септицемия, корь и связанные с ними состояния, тяжелое острое нарушение питания, ВИЧ/СПИД у детей. Также здесь приведены рекомендации по лечению в условиях небольшой больницы наиболее частых хирургических болезней.

ИЗДАНИЕ 2013 ГОДА

КАРМАННЫЙ
СПРАВОЧНИК

ОКАЗАНИЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ



РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ
НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ
БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ

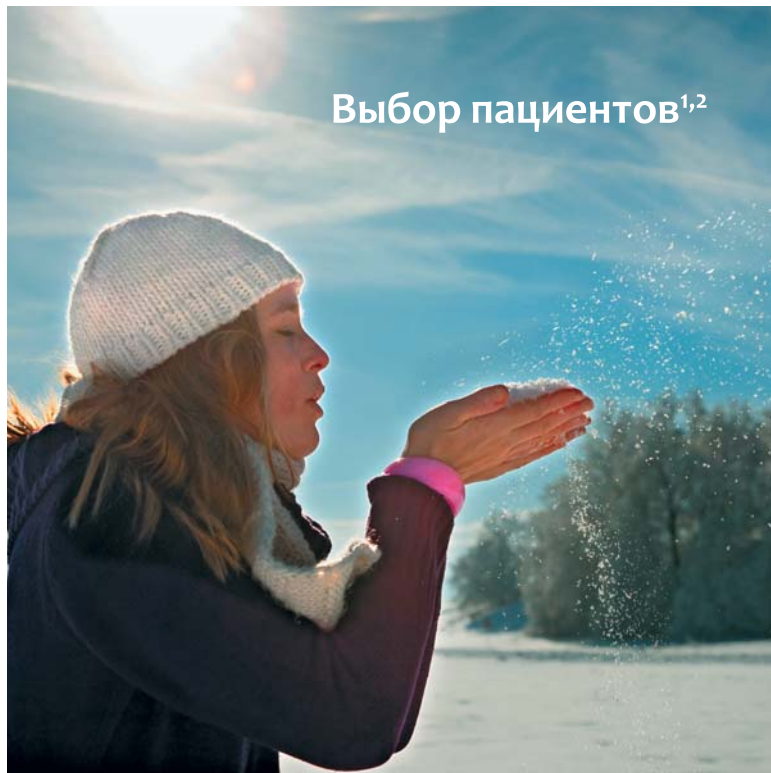
ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ



World Health
Organization

Цена без учета доставки 500 руб.

Изихейлер
Формотерол
Будесонид



Выбор пациентов^{1,2}

- ✿ Порошковые ингаляторы, активируемые вдохом³
- ✿ Стабильное высокоточное дозирование⁴
- ✿ Эффективная бронходилатация даже при сниженной функции дыхания^{5, 6}
- ✿ Легко обучить, легко научиться, легко применять^{1, 7-13}

На правах рекламы

- 1) Ahonen A, et al. Curr Ther Res Clin Exp 2000;61:61-73
- 2) Kurzawa R, et al. Pneumo Info 2009;25:1-8
- 3) Инструкция по препаратам Изихейлер будесонид, Изихейлер Формотерол
- 4) Palander A, et al. Clin Drug Invest 2000; 20:25-33
- 5) Koskela T, et al. Respir med 2000; 94:1229-1233
- 6) Malmberg LP, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2010;5:257-262
- 7) BUNNAG et al, ASIAN PACIFIC JOURNAL OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY (2007) 25:99-109.
- 8) JAEGER et al, Int J Clin Pract, 2000;54(6):368-72.
- 9) Juntunen-Backman et al, Clin Drug Investig, 2002;22(12):827-35.
- 10) Schweisfurth et al, Respir Med, 2002;96(8):599-606.
- 11) Vanto et al, J Aerosol Med, 2004;17(1):15-24.
- 12) Tukiainen et al, Respir Med, 2002;96(4):221-9.
- 13) Wettengel et al, Respiration. 2000;67(1):77-82.

Будесонид Изихейлер: № регистрационного удостоверения ЛС-002227 от 20.10.2011
Формотерол Изихейлер: № регистрационного удостоверения ЛС-002226 от 30.09.2011

ООО "Орион Фарма"
119034, г. Москва,
Сеченовский пер., д. 6, стр.3
Тел.: +7 (495) 363-50-71
www.orionpharma.ru

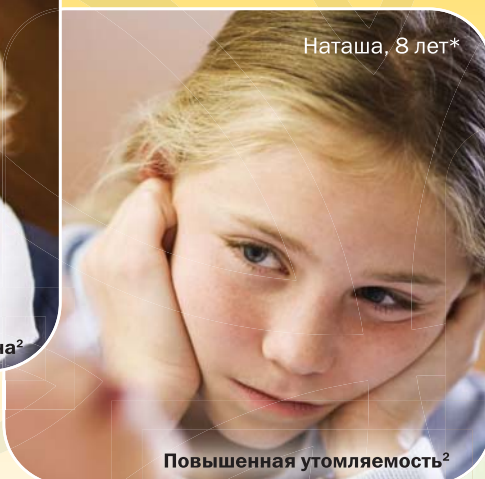
ORION
PHARMA

МАГНЕ В₆[®] — препарат первого выбора при лечении дефицита магния у детей от года^{1,2}



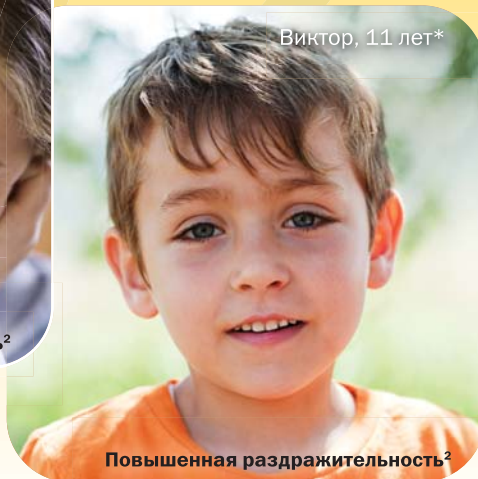
Егор, 3 года*

Незначительные нарушения сна²



Наташа, 8 лет*

Повышенная утомляемость²



Виктор, 11 лет*

Повышенная раздражительность²

Курс Магне В₆[®]

поможет устранить дефицит магния и связанные с ним симптомы³

Магне В₆[®] ампулы: раствор для приема внутрь для детей от 1 года²



- обеспечивает быстрое повышение уровня магния в плазме крови (в течение 2–3 часов)⁴
- возможность более точного дозирования⁵
- простой способ применения — разведение раствора в воде для приема внутрь²
- имеет приятный запах карамели²
- не содержит сахара²

Магне В₆[®] форте для детей от 6 лет



Удобная форма приема — одна таблетка вместо двух⁶

Пер. уд. МЗ РФ П №013203/01, Пер. уд. МЗ РФ П №013203/02, ЛСР-007053/09

¹Доля в назначениях магнийсодержащих препаратов среди педиатров России по данным Synovate Compul HealthCare Prindex «Drug Prescriptions Monitoring», 11 городов, осень 2014. ²Инструкция по медицинскому применению Магне В₆[®] (ампулы), ³Громова О.А. Магний и пиридоксин. Обучающие программы ЮНЕСКО, М, 2006. С.176. ⁴Громова О.А. и пр. Динамика концентрации магния в крови после приема различных магниесодержащих препаратов. Фарматека, 2008;10:63-68. ⁵Заваденко Н.Н. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: диагностика, патогенез, принципы лечения. Вопросы практической педиатрии 2012; 7(1): 54-62. ⁶В отличие от формы приема Магне В₆[®] N50. * Данные пациента изменены.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆[®]. Состав. Таблетки, покрытые оболочкой: магния лактата дигидрат* — 470 мг, пиридоксина гидрохлорид — 5 мг. Раствор для приема внутрь. Действующие вещества: магния лактата дигидрат** — 186,00 мг, магния гидрохлорид*** — 936,00 мг, пиридоксина гидрохлорид — 10,00 мг. *Эквивалентно содержанию магния (Mg++) 48мг. **Эквивалентно суммарному содержанию магния (Mg++) 100мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитами состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), фенилкетонурия, детский возраст до 6 лет (для таблетированной лекарственной формы) и до 1 года (для раствора), при непереносимости фруктозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, дефицит сахаразы-изомальтазы (только для препарата в форме таблеток из-за наличия в составе сахаразы), однократный прием леводопы. **С осторожностью.** При умеренной недостаточности функции почек, так как существует риск развития гипермагниемии. **Применение при беременности и в период лактации.** Магне В₆[®] может применяться в период беременности только по рекомендации врача. Магний проникает в грудное молоко. Следует избегать применения препарата в период лактации и кормления грудью. **Способ применения и дозы.** Перед приемом препарата необходимо проконсультироваться с врачом. Таблетки, покрытые оболочкой. Взрослым рекомендуется принимать 6-8 таблеток в сутки. Детям старше 6 лет (массой тела более 20 кг) 4-6 таблеток в сутки. Раствор для приема внутрь: взрослым рекомендуется принимать 3-4 ампулы в сутки. Для детей старше 1 года (массой тела более 10 кг) суточная доза составляет 10-30 мг магния/кг веса (0,4-1,2 ммоль магния/кг) и равняется 1-4 ампулам. Суточную дозу следует разделить на 2-3 приема, принимать во время еды, запивая стаканом воды. Раствор в ампулах растворяют в 1/2 стакана воды для приема 2-3 раза в день во время еды. В среднем продолжительность лечения 1 месяц. Лечение следует прекратить сразу же после нормализации концентрации магния в крови. **Внимание.** Самонадеждающиеся ампулы с Магне В₆[®] не требуют использования пилочки. Чтобы открыть ампулу, возьмите ее за кончик, предварительно покрыв ее куском ткани, и отломите ее резким движением. **Побочное действие.** Аллергические реакции к компонентам препарата. Расстройства желудочно-кишечного тракта: боли в животе, диарея, тошнота, рвота, метеоризм. **Передозировка.** При нормальной функции почек пероральный прием магния не вызывает токсических реакций. Однако отравление магнием может развиваться при почечной недостаточности. Токсические эффекты в основном зависят от содержания магния в сыворотке крови. Симптомы передозировки: снижение артериального давления, тошнота, рвота, угнетение ЦНС, снижение рефлексов, искажение результатов электрокардиограммы, угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анорексический синдром. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может значительно уменьшать всасывание магния в желудочно-кишечном тракте. Препараты магния снижают всасывание тетрациклина, рекомендуется делать интервал в 3 часа перед применением Магне В₆[®]. Магний ослабляет действие пероральных тромболитических средств, уменьшает усвоение железа. Витамин В₆ угнетает активность леводопы. **Особые указания.** Информация для больных сахарным диабетом: таблетки, покрытые оболочкой, содержат сахарозу в качестве вспомогательного вещества. **С осторожностью.** В случае сопутствующего дефицита кальция, при частом употреблении слабительных средств, алкоголя, напряженных физических и психических нагрузках, у больных группы риска (аллергические реакции, включая анафилактические), таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет. Для детей младшего возраста рекомендуется препарат в форме раствора для приема внутрь. **Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆[®] форте.** Состав. Таблетки, покрытые оболочкой. Действующие вещества: магния цитрат — 618,43 мг, что соответствует 100 мг магния (Mg++), пиридоксина гидрохлорид — 10 мг. **Показания к применению.** Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитами состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах. Если через месяц лечения отсутствуют уменьшение этих симптомов, продолжение лечения нецелесообразно. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), фенилкетонурия, возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не установлены), наследственная галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы или недостаточность лактазы (в связи с присутствием в составе препарата лактозы), однократный прием леводопы (смотри «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** умеренная почечная недостаточность (опасность развития гипермагниемии), при однократном дефиците кальция и магния. **Беременность и период грудного вскармливания.** Беременность. В период беременности препарат принимается только по рекомендации врача. **Период грудного вскармливания.** Принимая во внимание, что магний проникает в материнское молоко, при необходимости приема препарата рекомендуется прекратить кормление грудью. **Способ применения и дозы:** таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды. Взрослые: 3-4 таблетки в сутки, разделив на 2-3 приема, во время еды. Дети в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг): 10-30 мг/кг/сутки (0,4-1,2 ммоль/кг/сутки), то есть детям старше 6 лет (весом около 20 кг) 2-4 таблетки в сутки, разделив на 2-3 приема, во время еды. Обычно продолжительность лечения составляет один месяц. **Побочное действие.** Аллергические реакции, в т.ч. кожные, расстройства желудочно-кишечного тракта: диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм. **Передозировка.** При нормальной функции почек передозировка магния при приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием. Симптомы передозировки, выраженность которых зависит от концентрации магния в крови: снижение артериального давления, тошнота, рвота, угнетение центральной нервной системы, снижение рефлексов, изменения на электрокардиограмме (угнетение и/или нарушение ритма сердца), угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анорексия. Лечение: регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** **Противопоказанные комбинации с леводопой.** **Нерекомендуемые комбинации.** Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция. **Особые указания.** Таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет.

SANOFI

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00. www.magneb6.ru. ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ.

для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению



Безглютеновая диета

Компания Balviten является производителем безглютеновых и низкобелковых продуктов для людей с особыми потребностями в питании

Отсутствие разнообразия в ежедневном рационе питания — это проблема, с которой больные целиакией и пациенты с аллергической реакцией на глютен сталкиваются каждый день. Компания Balviten прилагает все усилия для того, чтобы расширить меню и предложить безопасные и вкусные продукты на каждый день.

Основным приоритетом компании является качество производимой продукции. Тщательный отбор сырья, постоянный контроль над всеми этапами производства с использованием интегрированной системы управления качеством — всё это даёт уверенность в том, что ваше питание будет вкусным и полезным.



Безглютеновый
продукт



Не содержит
пшеницу



Не содержит
молоко



Не содержит
яйца

Макаронны

Концентраты

Мука

Хлеб

Закуски

Печенье

Супы

сайлент2000

Официальный дистрибьютор:

ООО «Сайлент 2000»

+7 495 947-98-08 | www.slt2000.ru





Настало лето, а у нас, педиатров, как всегда, дел невпроворот: кому с детьми в лагерь ехать, кому соседний поликлинический участок прикрывать, кому в отделении за двоих работать... Да и болезни, которые летом, вроде бы, должны отступать, на самом деле, парадоксальным образом только нарастают! И те, кто успел со своими детьми насладиться летним отдыхом, уже лечат их у нас от отитов и синуситов, вирусных и бактериальных инфекций, контактного дерматита, возникшего на месте такого «безобидного» тату, а также на фоне совершенно сбитого распорядка дня...

Ну а нам в радость возвращать потерянное здоровье нашим пациентам! Мы по-прежнему ведем образовательную работу среди родителей и лечим наших маленьких и больших подопечных. А еще радуемся предстоящему отпуску или, напротив, делимся впечатлениями об уже состоявшемся отдыхе, узнаем новости медицинских будней, читая профессиональные журналы, и делимся с коллегами полученными знаниями. В летнем номере нашего издания есть все, что может быть интересно и полезно для вас: лечение и диагностика, разбор клинических случаев, советы и рекомендации, охватывающие широкий круг педиатрических вопросов, в том числе пищевую аллергию и бронхиальную астму, назофарингиты, железодефицитную анемию, неотложные состояния (геморрагический синдром), нарушения календаря вакцинопрофилактики...

Ну и, конечно, мы хлیم и лелеем в памяти незабываемые моменты Европедиатрикса-2015 (материал о мероприятии читайте на стр. 364).

«Учеба без границ!» — вот девиз прошедшего конгресса ведущих детских врачей Европы. И стало ясно — Россия играет на нашем континенте весьма заметную роль, являясь не только «реципиентом», но и «донором» как знаний, так и финансов для проектов по улучшению качества оказания медицинской помощи в ряде стран. Тому подтверждением были выступления об успехе совместного проекта России и ВОЗ. И мы все могли в этом убедиться, когда на торжественной церемонии открытия зал в едином порыве пел Гимн педиатров, привезенный на конгресс Российской делегацией. Пел и улыбался... Зарубежным коллегам понравились и музыка, и слова, потому что это красиво... И это знак — несмотря на политические интриги, европейские педиатры продолжают дружить и работать вместе, и никому не удастся сбить нас с намеченного курса!

С уважением,
главный редактор журнала, член-корреспондент РАН, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
заместитель директора НЦЗД по научной работе — директор НИИ педиатрии НЦЗД,
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,
Президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA)
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова

Summer has arrived, but we, paediatricians, as always have so much to do: some of us must go to summer camps with the children, others must take care of the neighboring paediatric district, some must work for two at the hospital... And paradoxically those diseases that should be retreating during the summer, are actually advancing! And those who had time to take advantage of the warm holidays with their children have not come to us to treat them against otitis and sinusitis, viral and bacterial infections, contact dermatitis, which had appeared at the spot of such an "innocent" tattoo and together with a totally messed up daily routine...

However, it is only a pleasure for us to return their health to our patients! We are still educating parents and teaching our small and big children. In addition, we are cheerfully looking forward to the upcoming holidays or are already exchanging impressions after a holiday that has already happened, learning the medical news while reading professional magazines and sharing the knowledge with our colleagues. The summer issue of our magazine has all that may be interesting and useful for you: treatment and diagnostics, review of clinical cases, advice and recommendations covering a broad area of paediatric issues, including food allergy and bronchial asthma, nasopharyngitis, iron-deficient anemia, urgent conditions (hemorrhagic syndrome), violations of the vaccination calendar...

And, of course, we cherish the memories from the unforgettable Europaediatrics-2015 (you can read about the event on page 364).

"Learning without limits!" — such was the motto of the past congress of leading European children's doctors. Moreover, it became obvious that Russia is playing quite a noticeable role on our continent, being not only the "recipient", but also the "donor" not only of knowledge, but also in terms of funding projects for improving healthcare in a number of countries. This was confirmed by the statements concerning the success of the Russia-WHO project. We were all convinced about that when, at the solemn opening ceremony, the hall was singing the Anthem of Paediatricians brought by the Russian delegation. The people were singing and smiling... Our foreign colleagues liked both the music and the words, because they are beautiful... And this is a sign — despite all political intrigues, the European paediatricians remain friends and continue working together, and no one will be able to mislead us from our course!

Yours faithfully,
Editor-in-Chief, Corresponding Member of the RAS, Professor,
Deputy Director for Science of Scientific Center of Children's Health
Director of Institute of Pediatrics of Scientific Center of Children's Health,
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,
the President of the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA)
Leyla Namazova-Baranova

И.М. Гусева¹, Т.Э. Боровик^{1, 2}, А.В. Суржик¹, Н.Н. Семёнова¹, А.Г. Ильин^{1, 2}, Н.Г. Звонкова^{1, 2}, В.А. Скворцова¹, О.Л. Лукоянова¹, Т.В. Бушуева¹, Т.Н. Степанова¹, Е.К. Кутафина¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

Оценка физического развития и питания детей в возрасте 1–3 лет, проживающих в г. Москве

Контактная информация:

Боровик Татьяна Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 132-26-00, e-mail: borovik@nczd.ru

Статья поступила: 09.12.2014 г., принята к печати: 05.05.2015 г.

Нерациональное питание может привести к нарушениям физического и интеллектуального развития ребенка, снижению сопротивляемости организма к агрессивным факторам внешней среды. **Цель исследования:** оценить физическое развитие и питание детей в возрасте 1–3 лет, проживающих в г. Москве. **Методы:** обследовано 106 детей в возрасте от 1 до 3 лет: I группу (n = 59) составили дети 1–2 лет, II группу — дети 2–3 лет (n = 47). Антропометрические данные оценивались с использованием программы WHO AnthroPlus: рассчитывались показатели Z-score — массы тела для возраста (WAZ), длины тела для возраста (HAZ), а также индекс массы тела/возраст (BAZ). Оценка питания проводилась методом воспроизведения 3-дневного рациона (фактического питания) с использованием программы Dietplan 6. Анализировались объем съеденной пищи, суточная калорийность питания, количество потребляемых белков, жиров, углеводов. **Результаты:** для большинства (76,4%) обследованных детей были характерны средневозрастные показатели физического развития и нутритивного статуса (BAZ от -2 до +1). У 1/5 детей были выявлены избыточная масса тела и ожирение (BAZ > 1). При избыточной массе тела, особенно у детей 1–2 лет, было установлено превышение потребляемых объемов пищи на 200–300 г/сут, белка — на 47,5%, жира — на 36,7% и энергетической ценности — на 21,3% (p < 0,001) по сравнению с рекомендуемыми нормами потребления. **Заключение:** выявленные нарушения питания у детей в возрасте 1–3 лет (переедание и разбалансированный рацион) приводят к развитию у них избыточной массы тела вплоть до ожирения. Детей с высокими показателями веса при рождении и Z-score BAZ на момент исследования можно отнести к группе риска по развитию ожирения. Наиболее информативным для оценки нутритивного статуса ребенка является показатель BAZ.

Ключевые слова: дети раннего возраста, физическое развитие, AnthroPlus, Z-score, избыточная масса тела, белки, жиры, углеводы, энергетическая ценность.

(Для цитирования: Гусева И.М., Боровик Т.Э., Суржик А.В., Семёнова Н.Н., Ильин А.Г., Звонкова Н.Г., Скворцова В.А., Лукоянова О.Л., Бушуева Т.В., Степанова Т.Н., Кутафина Е.К. Оценка физического развития и питания детей в возрасте 1–3 лет, проживающих в г. Москве. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (3): 271–276. doi: 10.15690/pf.v12i3.1350)

I.M. Guseva¹, T.E. Borovik^{1, 2}, A.V. Sujik¹, N.N. Semenova¹, A.G. Il'in^{1, 2}, N.G. Zvonkova^{1, 2}, V.A. Skvortsova¹, O.L. Lukyanova¹, T.V. Bushueva¹, T.N. Stepanova¹, E.K. Kutafina¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

Evaluating the Physical Development and Nutrition of Children Aged 1–3 Living in Moscow

Irrational feeding can lead to a child's physical and intellectual development disorders, a decrease in the body's ability to resist aggressive environmental factors. **Aim:** to evaluate the physical development and nutrition of children aged 1–3 years living in Moscow. **Methods:** 106 children aged 1–3 years were examined: group 1 (n = 59) was comprised of children aged 1–2 years, group 2 — children aged 2–3 years (n = 47). Anthropometric data was evaluated using AnthroPlus (WHO software). The following Z-score figures were calculated: WAZ (body mass for age), HAZ (height for age) and BAZ (body mass index for age). Nutrition was evaluated by reproducing a 3-day food allowance (actual nutrition) using the Dietplan 6 software. Figures analyzed: the volume of consumed food, daily calorificity, the amount of consumed proteins, fats and carbohydrates. **Results:** for the majority (76.4%) of examined children BAZ was between -2 and +1. 20% of children had an excessive body mass and obesity (BAZ > 1). Children with an excessive body mass demonstrated exceeding volumes of food consumption (by about 200–300g. per day, p < 0.001), protein consumption by 47.5%, fat consumption — 36.7% and calorificity by 21.3% (p < 0.001) as compared with the recommended consumption norms. Conclusion: the revealed nutrition disorders in children aged 1–3 years (overeating and unbalanced diet) lead to an increased body mass and obesity. Children with high body mass indexes at birth and Z-score and BAZ at the time of the study can be attributed to the obesity risk group. The BAZ index is the most informative one in terms of evaluating the child's nutritive status.

Key words: early age children, physical development, ANTHROPlus, Z-Score, excessive body mass, proteins, fats, carbohydrates, calorificity.

(For citation: Guseva I.M., Borovik T.E., Sujik A.V., Semenova N.N., Il'in A.G., Zvonkova N.G., Skvortsova V.A., Lukyanova O.L., Bushueva T.V., Stepanova T.N., Kutafina E.K. Evaluating the physical development and nutrition of children aged 1–3 living in Moscow *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (3): 271–276. doi: 10.15690/pf.v12i3.1350)

ОБОСНОВАНИЕ

Физическое развитие — интегральный показатель здоровья ребенка, который отражает процессы роста и развития в изменяющихся условиях среды обитания. На показатели физического развития оказывают влияние не только возраст, наследственная предрасположенность, но и национальные и региональные особенности, стиль жизни, экологическая обстановка, наличие или отсутствие болезней [1, 2]. Важность показателей физического развития обусловила включение их во многие информационно-аналитические системы социально-гигиенического мониторинга и мониторинга здоровья детей [3].

К ключевым факторам гармоничного физического и психоэмоционального развития ребенка относится питание. Несбалансированный по макро- и микронутриентам пищевой рацион ребенка может привести как к немедленным, так и отдаленным неблагоприятным последствиям в отношении физического и интеллектуального статуса ребенка, снижению сопротивляемости организма к агрессивным факторам внешней среды [4]. Наиболее тяжелые последствия воздействия неполноценного питания на физическое развитие и состояние здоровья ребенка наблюдается в период его активного роста в раннем возрасте [5, 6]. Основными критериями оценки физического развития принято считать массу и длину тела (у детей в возрасте старше 2 лет — рост), окружность грудной клетки, окружность головы (для детей раннего возраста), а также соотношение этих показателей между собой, статические функции (двигательные умения ребенка) и своевременное прорезывание молочных зубов (у детей в возрасте до 2 лет) [7]. Каждый из представленных критериев, имея самостоятельное значение, не может быть маркером общего развития ребенка, если он рассматривается изолированно, а не в связи с другими признаками [8].

Считается, что наиболее устойчивыми показателями физического развития детей, являются динамика массы (весовая составляющая) и размеров тела (линейная составляющая) [9]. Оценку индивидуальных антропометрических показателей проводят путем сопоставления с возрастными нормами, представленными в виде перцентильных ростовых таблиц или кривых стандартных отклонений [10]. Измерения, сделанные в динамике, позволяют определить, насколько перманентно и гармонично развивается ребенок. Знание о физическом развитии ребенка необходимо не только для того, чтобы правильно ориентироваться в том, как он растет и насколько упитан, но и для определения способности организма к адаптации в стрессовых ситуациях (интеллектуальных, эмоциональных, физических, психологических). Кроме того, эта информация необходима для прогнозирования последующих проблем здоровья, заболеваемости, смертности, умственного развития, работоспособности, репродуктивной функции и риска возникновения хронического заболевания [11].

Оценка показателей физического развития по международным стандартам у детей раннего возраста и влияние на них алиментарных факторов в условиях такого крупного мегаполиса, как Москва, ранее не проводилась, что и послужило предпосылкой для проведения данного исследования, **целью которого** явилась оценка показателей физического развития и питания детей в возрасте 1–3 лет жизни, проживающих в г. Москве.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Работа проводилась в рамках Всероссийского межрегионального эпидемиологического многоцентрового исследования состояния питания детей в возрасте

1–3 лет, выполненного под руководством специалистов Научного центра здоровья детей и Российской медицинской академии последиplomного образования.

Исследование представляло собой поперечное (одномоментное) наблюдение.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- здоровые дети, относящиеся к 1-й и 2-й группам здоровья;
- возраст детей на момент включения в исследование от 1 до 3 лет;
- масса тела ребенка при рождении 2500–4500 г;
- оценка по шкале APGAR при рождении (на 1-й мин) ≥ 7 баллов;
- согласие родителя ребенка выполнять требования исследования;
- подписание родителем информированного согласия на участие ребенка в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- дети, получающие лечебное питание;
- любые другие причины (медицинские и социальные), нарушающие привычный режим питания и аппетит ребенка, а также изменение образа жизни ребенка на момент включения в программу (например, поступление в детский сад).

Условия проведения

Исследование проводилось на базе детских городских поликлиник г. Москвы — ГБУЗ ДГП № 149 и ФГБУ «Поликлиника Детская» Управления делами Президента РФ, а также Научного центра здоровья детей (Москва) в соответствии с принципами надлежащей клинической практики, действующими в странах Европейского союза с 1991 г. (European Good Clinical Practice Guidelines, 1991), директивными указаниями Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Продолжительность исследования

Исследование проводили в период с 2011 по 2013 г.

Методы исследования

Оценка физического развития

Проведена оценка физического развития детей, которая включала стандартный осмотр с анализом антропометрических показателей (рост, масса тела). Оценивали однократно следующие показатели физического развития: масса тела и рост. Измерение массы тела проводилось с использованием стандартизированных весов, измерение длины тела — с использованием стандартного ростомера. Оценку физического развития детей выполняли по стандартам роста Всемирной организации здравоохранения (2006) с использованием программы WHO AnthroPlus (2009) и определением величин Z-score:

- WAZ (Weight-for-Age Z-score) — масса тела для возраста (норма от $-2SD$ до $+2SD$);
- HAZ (Height-for-Age Z-score) — длина тела (рост) для возраста (норма от $-2SD$ до $+2SD$);
- BAZ (BMI-for-Age Z-score) — индекс массы тела для возраста (норма от $-2SD$ до $+1SD$).

При значениях индексов ниже нормы диагностировали дефицит массы тела (задержку прибавки массы тела; $WAZ < -2$), низкорослость ($HAZ < -2$) и/или недостаточность питания ($BAZ < -2$), выше нормы — избыточную массу тела ($WAZ > 2$; $+1 < BAZ < +2$) или ожирение ($WAZ > 2$; $BAZ > 2$) и/или высокорослость ($HAZ > 2$).

Оценка пищевой ценности рациона

Пищевую ценность рациона определяли с применением программы Dietplan 6 (Forestfield Software Ltd., Великобритания). Рассчитывали суточное потребление основных нутриентов с учетом различных факторов (возраста, пола, веса, физической активности и т. п.). Оценивали фактическое питание — 3-дневный рацион в течение двух будних и одного выходного дня. Полученные данные сравнивали с референтными значениями потребления нутриентов и калорийности пищи, рекомендованными в 1991 г. Комитетом по медицинским аспектам продовольственной политики (Committee of Medical Aspects of Food Policy), и с учетом норм и стандартов питания, принятых в Российской Федерации (2008) [12–14].

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (от 30.09.2011, № 14).

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программы STATISTICA v.6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического значения и стандартной ошибки ($M \pm m$). Различия между показателями считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 106 детей в возрасте 1–3 лет.

Все дети в зависимости от возраста и принятых в России возрастных норм потребления пищевых веществ и энергии были разделены на две группы: I группу составили 59 детей в возрасте 1–2 лет, II группу — 47 детей

в возрасте 2–3 лет [15]. В исследуемой популяции 54,7% составили мальчики, 45,3% — девочки.

В целом существенных различий в массе тела при рождении, а также по шкале APGAR в исследуемых группах (1–2 и 2–3 лет) не выявлено. Во II группе детей масса тела при рождении у мальчиков была несколько выше ($p = 0,039$), чем у девочек (табл. 1).

При оценке соматометрических показателей установлено, что средняя масса тела детей I группы на момент обследования составляла $11,5 \pm 0,2$ кг, рост — $82,8 \pm 0,6$ см, во II группе — $13,6 \pm 0,2$ кг и $93,2 \pm 0,6$ см, соответственно. В обеих возрастных группах росто-весовые показатели соответствовали средневозрастным величинам, причем мальчики были достоверно выше девочек, при этом показатели массы тела у мальчиков и девочек не имели существенных различий (табл. 2).

Как видно из табл. 2, для всех обследованных детей средние Z-score имели положительные значения: WAZ $0,47 \pm 0,04$, HAZ $0,54 \pm 0,05$, BAZ $0,4 \pm 0,08$. Вместе с тем исследуемые показатели Z-score имели достаточно большой диапазон колебаний.

В зависимости от интерпретации показателей Z-score было установлено, что WAZ был в пределах допустимых значений (от -2 до +2) у большинства — 56 (94,9%) детей I группы и у всех детей II группы. Низкая масса тела (WAZ < -2) не выявлена ни у одного ребенка. Избыточная масса тела (WAZ > +2) была отмечена у 3 (5,1%) детей I группы (табл. 3).

Расчет HAZ показал, что в целом у большинства детей обеих групп (89 случаев, 83,9%) он был в пределах допустимых значений (от -2 до +2). Нормальные показатели роста отмечались у 49 (83%) детей I группы и у 40 (85,1%) — во II. Низкорослость (HAZ < -2) наблюдалась у 2 детей (3,4% случаев) в I группе. Высокий рост (HAZ > +2) установлен у 8 (13,6%) детей I группы и у 7 (14,9%) — II (см. табл. 3).

Таблица 1. Масса тела при рождении и оценка по шкале APGAR

Показатель	I группа (n = 59)		II группа (n = 47)	
	мальчики (n = 25)	девочки (n = 34)	мальчики (n = 24)	девочки (n = 23)
Масса тела: при рождении, г	3429,3 ± 95,8	3420,3 ± 63,4	3630,4 ± 84,2*	3401,1 ± 75,4
средняя по группе, г	3424,1 ± 54,1		3518,2 ± 58,5	
Оценка по шкале APGAR, баллы	8,6 ± 0,1	8,6 ± 0,1	8,5 ± 0,1	8,6 ± 0,1

Примечание. * — $p < 0,039$ (достоверность различий между мальчиками и девочками).

Таблица 2. Показатели физического развития обследованных детей 1–3 лет ($M \pm m$)

Показатель	I группа (n = 59)		II группа (n = 47)	
Пол	мальчики (n = 25)	девочки (n = 34)	мальчики (n = 24)	девочки (n = 23)
Возраст, мес	17,0 ± 0,7	16,8 ± 0,5	29,6 ± 0,6	29,2 ± 0,7
	16,9 ± 0,4		29,4 ± 0,5	
Рост, см	84,2 ± 0,9*	81,8 ± 0,8	94,5 ± 0,8**	91,8 ± 0,7
	82,8 ± 0,6		93,2 ± 0,6	
Масса тела, кг	11,9 ± 0,2	11,2 ± 0,2	14,1 ± 0,3	13,2 ± 0,2
	11,5 ± 0,2		13,6 ± 0,2	
WAZ	0,47 ± 0,04			
HAZ	0,54 ± 0,05			
BAZ	0,4 ± 0,08			

Примечание. * — $p = 0,043$; ** — $p = 0,015$ (достоверность различий между мальчиками и девочками).

Таблица 3. Показатели физического развития (Z-score) обследованных детей в возрасте 1–3 лет

Z-score		< -2	От -2 до -1	От -1 до +1	От +1 до +2	> +2
		Общее число детей I группы (n = 59) — абсолютное и в %				
WAZ (масса тела/возраст)	n	0	1	33	22	3
	%	0	1,7	55,9	37,3	5,1
HAZ (рост/возраст)	n	2	1	23	25	8
	%	3,4	1,7	38,9	42,4	13,6
BAZ (ИМТ/возраст)	n	2	5	36	13	3
	%	3,4	8,5	61,0	22,0	5,1
Z-score		Общее число детей II группы (n = 47) — абсолютное и в %				
WAZ (масса тела/возраст)	n	0	3	35	9	0
	%	0	6,4	74,5	19,1	0
HAZ (рост/возраст)	n	0	1	33	6	7
	%	0	2,1	70,2	12,8	14,9
BAZ (ИМТ/возраст)	n	1	9	31	5	1
	%	2,1	19,2	65,9	10,6	2,1

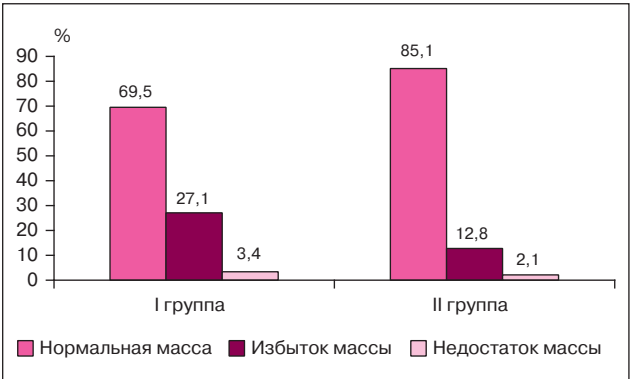
Допустимые значения BAZ (от -2 до +1) отмечены у большинства детей — 81 (76,4%) случай: 41 (69,5%) ребенок из I группы и 40 (85,1%) — из II. Недостаточность питания (BAZ < -2) диагностирована лишь у 2 (3,4%) детей I группы и у 1 ребенка (2,1%) II группы. Избыточная масса тела (BAZ от +1 до +2) выявлена у 18 детей (BAZ 1,6 ± 0,5): 13 (27,1%) из I группы и 5 (12,8%) из II (рис. 1). У четырех детей (3 из I группы, 1 — из II) BAZ был > 2 (их показатели составили: 2,18; 2,24; 2,68; 2,82) (табл. 3).

Показатели физического развития детей в зависимости от величины BAZ представлены в табл. 4.

В табл. 4 обращает на себя внимание, что в обеих возрастных группах дети с избыточной массой (BAZ > 1) с определенной достоверностью имели вес при рождении выше, чем дети со средними показателями BAZ на момент исследования (p = 0,049 и p = 0,019).

Средние показатели роста и веса, а также WAZ и HAZ (M ± m) в обеих возрастных группах были в пределах

Рис. 1. Распределение обследованных детей (%) в зависимости от возраста и показателей BAZ

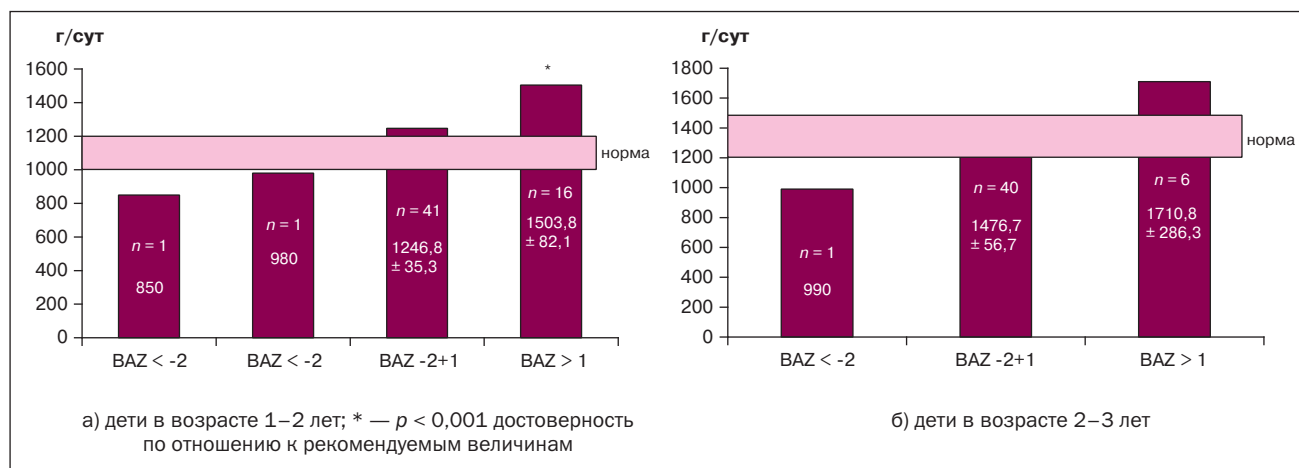


референтных значений, несмотря на отличие величин BAZ. Однако, WAZ у детей с избыточной массой тела (BAZ > 1) был достоверно выше как в I, так и во II группах

Таблица 4. Антропометрические показатели детей с различным индексом массы тела (BAZ), M ± m

Показатели		I группа (1–2 года)			II группа (2–3 года)		
BAZ		< -2	-2 – +1	> 1	< -2	-2 – +1	> 1
Абсолютное число		2	41	16	1	40	6
Мальчики (м.)		1	14	10	1	19	4
Девочки (д.)		1	27	6	0	21	2
Масса тела при рождении, г		м. 2750 д. 3830	3366,9 ± 59,1	3587,3 ± 113,7*	2780	3488,6 ± 60,9	3838,3 ± 117,3**
Масса тела при исследовании, кг		м. 12,1 д. 12,0	11 027,3 ± 165,8	12 711,9 ± 228,1	1050	13 406 ± 167,7	15 525 ± 832,0
Рост при исследовании, см		м. 95 д. 94,5	82,3 ± 0,7	82,7 ± 1,1	92	93,3 ± 0,6	92,5 ± 1,9
WAZ		м. 1,11 д. 1,21	0,56 ± 0,1	1,46 ± 0,2***	-1,29	0,3 ± 0,1	1,52 ± 0,2***
HAZ		м. 4,73 д. 4,83	1,0 ± 0,1	0,59 ± 0,3	1,57	0,7 ± 0,2	0,57 ± 0,2

Примечание. * — p = 0,049; ** — p = 0,019 (достоверность различий по отношению к группе с нормальным диапазоном величин BAZ); *** — p < 0,001 (достоверность различий по отношению к группе с нормальным диапазоном величин WAZ).

Рис. 2. Суточный объем принимаемой пищи (г/сут) в зависимости от индекса массы тела (BAZ)

(в 2,6 и 5 раз, соответственно). Достоверных различий HAZ у детей с различным нутритивным статусом не установлено. Полученные результаты подтверждают необходимость использовать показателя BAZ для определения недостаточности питания или избыточной массы тела у детей раннего возраста.

Индивидуальная оценка детей с BAZ < -2 (всего 3 человека — 2 ребенка из I группы и 1 из II) показала, что масса тела при рождении у них была в пределах референтных значений: 2750, 3830 и 2780 г. (см. табл. 4). При этом дети отличались высокорослостью.

Анализ суточного объема принимаемой пищи в I группе детей (1–2 года) показал, что объем питания детей с избыточной массой тела был выше рекомендуемых величин (1000–1200 г/сут) и достоверно ($p < 0,001$) превышал таковой у детей с нормальным нутритивным статусом (рис. 2 а, б).

Во II возрастной группе (2–3 года), несмотря на отсутствие достоверного различия, суточное потребление пищи среди детей с избыточной массой тела, так же как и в I группе, превышало рекомендуемые объемы (1200–1500 мл/сут) и было заметно выше, чем у детей с нормальным весом (см. рис. 2 б). Увеличение объема пищи у детей с повышенными показателями BAZ происходило за счет несоблюдения режима питания: увеличения порций, частых перекусов между основными приемами пищи, ночных кормлений.

У описанных 3 детей со сниженным нутритивным статусом суточный объем пищи был ниже рекомендуемого (от 850 до 990 г/сут).

В связи с малочисленностью группы детей с недостаточным весом проведем сравнительный анализ пищевой

и энергетической ценности рационов детей с нормальной и избыточной массой тела (табл. 5).

У детей младшей возрастной группы с показателями BAZ -2+1 выявлено превышение суточного потребления белка на 26,4%, жира — на 16,3% и некоторое снижение (на 11,6%) потребления углеводов. При этом энергетическая ценность суточного рациона соответствовала рекомендуемой норме. У детей с избыточной массой тела (BAZ > 1) на 2-м году жизни по средним показателям ($M \pm m$) избыточное потребление белка и жира было более выражено и превышало суточную норму на 47,5 и 36,7%, соответственно; потребление углеводов было близко к физиологической возрастной норме. Энергетическая ценность рациона была выше рекомендуемой на 21,3%. При сравнении пищевой и энергетической ценности суточных рационов рассматриваемой группы установлено, что калорийность суточного рациона детей с избыточной массой тела достоверно выше ($p < 0,001$), чем у детей с нормальным весом, при этом они больше получали пищевого белка и жира ($p = 0,092$), углеводов ($p < 0,001$).

Во II группе пищевая и энергетическая ценность суточных рационов была схожа, как у детей с нормальной, так и с избыточной массой тела. Потребление белка превышало норму на 34,3 и 41,2%, жиров — на 17,8 и 14,5%, соответственно; потребление углеводов было близко к норме. Энергетическая ценность питания незначительно превышала норму (на 7,6–10,6%). Полученные результаты не позволили установить достоверного влияния пищевой и энергетической ценности питания на нутритивный статус детей третьего года в отличие от детей второго года жизни. Возможно, это связано с недостаточным числом наблюдений.

Таблица 5. Химический состав рационов питания обследованных детей с различными показателями BAZ ($M \pm m$) [16]

Показатели	РНП	I группа (1–2 года)		РНП	II группа (2–3 года)	
		-2+1 (n = 41)	> 1 (n = 16)		-2+1 (n = 40)	> 1 (n = 6)
Белки, г/сут	36	45,5 ± 1,8	53,1 ± 2,9**	42	56,4 ± 2,8	59,3 ± 8,6
Жиры, г/сут	40	46,5 ± 2,9	54,7 ± 2,9*	47	55,4 ± 2,3	53,8 ± 7,3
Углеводы, г/сут	174	153,8 ± 1,8	184,1 ± 8,45*	203	194,8 ± 6,1	202,1 ± 19,6
Энергетическая ценность, ккал/сут	1200	1232 ± 29,4	1456 ± 43,0*	1400	1507 ± 43,7	1548 ± 176,7

Примечание. РНП — рекомендуемые нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения РФ, МР 2.3.1.2432-08, утвержденные 18.12.2008 г. * — $p < 0,001$, ** — $p = 0,092$ (достоверность отличий при сравнении групп детей с нормальным и избыточным весом).

ОБСУЖДЕНИЕ

В целом, средние показатели Z-score (масса тела/возраст, рост/возраст и ИМТ/возраст) обследованных детей имели положительные значения и находились в пределах допустимого диапазона колебаний, что свидетельствовало о гармоничном развитии большинства детей, проживающих в г. Москве [1, 2]. Вместе с тем исследуемые показатели Z-score имели достаточно большой диапазон колебаний.

У большинства (76,4%) детей BAZ (Z-score ИМТ/возраст) — показатель нутритивного статуса — находился в пределах допустимых колебаний (от -2 до +1). Избыточная масса тела (BAZ от +1 и более 2) была выявлена у 22 (20,8%) обследованных детей, при этом количество детей с BAZ > 1 на втором году жизни более чем в 2 раза превышало таковое на третьем году, что, по всей вероятности, связано с увеличением физической и познавательной активности ребенка (посещение спортивных и развивающих занятий).

Недостаточность питания, согласно показателю Z-score ИМТ/возраст (BAZ < -2) была выявлена лишь у 3 детей (2,8% случаев) и была обусловлена, скорее всего, их высокорослостью.

HAZ (рост/возраст) у большинства детей обеих групп (83,9%) был в пределах возрастной нормы (от -2 до +2). Нормальные показатели роста в I и II группах отмечались в 83,1 и 85,1% случаев, соответственно. Низкорослость (HAZ < -2) наблюдалась в 3,4% случаев в I группе. Высокорослость (HAZ > +2) диагностирована в целом у 14,2% детей старше одного года: в I группе — 13,6% случаев, во II группе — 14,9%, что можно рассматривать как отражение процессов акселерации и конституционных особенностей современных детей.

Объем питания детей в возрасте 1–2 лет с избыточной массой тела был выше рекомендуемых величин и достоверно ($p < 0,001$) превышал таковой у детей с нормальным нутритивным статусом [12, 13]. Аналогичная тенденция сохранялась у детей более старшего возраста. Как показал анализ анкетных сведений, увеличение суточного объема пищи у детей с избыточной массой (BAZ > 1) про-

исходило главным образом за счет несоблюдения режима питания: увеличения порций, частых перекусов между основными приемами пищи, а также ночных кормлений.

Для детей с избыточной массой тела (BAZ > 1), особенно в возрасте 1–2 лет, была характерна избыточная энергоценность питания и чрезмерное потребление белка (в 1,5 раза) и жира (в 1,4 раза) относительно существующих рекомендаций. Калорийность суточного рациона детей на втором году жизни с избыточной массой тела, по сравнению с детьми с нормальным весом, была достоверно выше ($p < 0,001$), при этом они больше получали пищевого белка и жира ($p = 0,092$).

Обращает на себя внимание тот факт, что превышение суточного потребления белка и жира было также характерно и для детей с нормальным нутритивным статусом (BAZ -2+1). При этом энергетическая ценность их суточного рациона не превышала рекомендуемую норму за счет снижения потребления углеводов [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование в условиях г. Москвы показало, что на физическое развитие детей 1–3 лет оказывало прямое влияние потребление избыточного объема пищи, белка, жира и, как следствие, превышение энергоценности суточного питания. Переедание и разбалансированный рацион приводили к развитию у детей избыточной массы тела. Наиболее информативным для оценки нутритивного статуса является показатель BAZ, позволяющий сопоставить вес ребенка, его длину/рост и возраст.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стандартизация и исправность измерительных приборов. Точное и добросовестное заполнение родителями анкет, их искренность при ответах на вопросы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Фундаментальные и прикладные исследования по проблемам роста и развития детей и подростков. *РПЖ*. 2000; 5: 5–12.
2. Чижова Ж.Г. Физическое и нервно-психическое развитие детей первого года жизни, рожденных матерями юного и зрелого возраста. Автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13. Москва. 2007. 208 с.
3. de Onis M., Garza C., Onyango A.W., Martorell R., editors. WHO Child Growth Standards. *Acta Paediatrica Suppl.* 2006; 450: 1–101.
4. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б. Влияние микронутриентов на когнитивное развитие детей. *Педиатрия. Приложение к журналу «МедиаМедика»*. 2014; 2: 16–20.
5. Aaltonen J. Early nutritional determinants in cardiometabolic programming. A prospective randomized controlled dietary intervention study. Department of Pediatrics and Functional Foods Forum, University of Turku, Finland. *Annales Universitatis Turkuensis*. T. 944. *Medica — Odontologica. Turku*. 2010. ISSN 0355–9483.
6. Плоскирева А.А., Николаева С.В. Роль обогащенных продуктов питания в формировании здоровья детей. *Педиатрия*. 2011; 91 (6): 59–63.
7. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии. Под ред. А.А. Баранова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 592 с.
8. Waterloo J.C., Buzina R., Keller W., Lane J.M., Nichaman M.Z. and Tanner J.M. The presentation and use of height and weight data for comparing nutritional status of groups of children under the age of 10 years. *Bulletin of the World Health Organization*. 1977; 55: 489–498.

9. Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста. Методические рекомендации для Европейского региона ВОЗ с особым акцентом на республики бывшего Советского Союза. *Всемирная организация здравоохранения*. 2003. 280 с.
10. Профилактическая педиатрия: Руководство для врачей. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М.: ПедиатрЪ. 2015. 744 с.
11. Булатова Е.М., Богданова Н.М., Волкова И.С., Пеньков Д.Г. Физическое развитие и состояние питания детей раннего возраста, находящихся в учреждениях закрытого типа. *Медицинский совет*. 2012; 6: 64–68.
12. Специализированные продукты питания для детей с различной патологией. Каталог под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо, В.А. Скворцовой. М. 2012. 184 с.
13. Химический состав и энергетическая ценность пищевых продуктов. 6-е изд. Справочник под ред. Макканса и Уидсона. Пер. с англ. СПб.: Профессия. 2006. 416 с.
14. Технологическая инструкция по производству кулинарной продукции для питания детей и подростков школьного возраста в организованных коллективах. Московский фонд содействия санитарно-эпидемиологическому благополучию населения. М. 2006.
15. Руководство по социальной педиатрии. Под ред. В.Г. Дьяченко. Хабаровск: Издательство ГОУ ВПО ДГМУ. 2010.
16. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, МР 2.3.1.2432-08, утверждены 18.12.2008.

Ю.Р. Зарипова^{1, 2}, А.Ю. Мейгал¹, В.И. Макарова³¹ Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Российская Федерация² Детская республиканская больница, Петрозаводск, Российская Федерация³ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

Развитие периферического отдела двигательной системы ребенка первых трех лет жизни по данным наджной электромиографии

Контактная информация:

Зарипова Юлия Рафаэлевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ПетрГУ

Адрес: 185910, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33, тел.: +7 (814) 275-05-90, e-mail: julzar@mail.ru

Статья поступила: 08.11.2014 г., принята к печати: 05.05.2015 г.

Актуальность. Клиническая оценка состояния двигательной системы растущего организма на практике может быть затруднительна в связи с лабильностью и непостоянством многих неврологических симптомов. **Цель.** Изучить развитие периферического отдела двигательной системы ребенка, начиная с 33-й нед гестационного возраста и заканчивая 3 годами (36 мес) постнатальной жизни. **Пациенты и методы.** Обследованы недоношенные (31/32 нед гестации) и доношенные (38/39 нед гестации) дети. Проведено лонгитудинальное выборочное исследование с соблюдением принципов стратифицированной рандомизации. Стратификация проводилась по гестационному и постнатальному возрасту, полу и неврологическому статусу. **Результаты.** У недоношенных детей в первые 6 нед жизни интерференционная электромиограмма (иЭМГ) имела сходство с таковой доношенного новорожденного первых суток и характеризовалась «упрощенной» временной структурой, низкой амплитудой и частотой. У недоношенного ребенка динамика параметров иЭМГ была замедлена. У доношенных детей временная структура иЭМГ к концу 2-й недели жизни уже достигает показателей, аналогичных взрослым. Быстрое увеличение нелинейных параметров иЭМГ у доношенных детей в течение первого года жизни отражалось на усложнении сигнала иЭМГ. Линейные параметры иЭМГ монотонно нарастали в течение года. Максимальные изменения показателей нелинейного и линейного анализа были в возрасте 6 мес — критического периода формирования кортикоспинальных проводников и появления произвольных, манипулятивных движений. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о важности первых 2 нед жизни в развитии скелетно-мышечной системы доношенных детей, в течение которых формируется «взрослый» тип организации мотонейронного пула. В то же время количественные изменения на иЭМГ (рост амплитуды) продолжаются в течение всех 36 мес обследования, что указывает на продолжающийся рост скелетных мышц. Особенностью иЭМГ недоношенных детей является более простая временная организация, что говорит о сохраняющемся «внутриутробном» паттерне работы мотонейронного пула.

Ключевые слова: недоношенные дети, доношенные дети, нелинейные и линейные параметры, электромиография, нейромускульный статус.

(Для цитирования: Зарипова Ю.Р., Мейгал А.Ю., Макарова В.И. Развитие периферического отдела двигательной системы ребенка первых трех лет жизни по данным наджной электромиографии. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (3): 277–282. doi: 10.15690/pf.v12i3.1351)

Yu.R. Zaripova^{1, 2}, A.Yu. Meigal¹, V.I. Makarova³¹ Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation² Republican Children's Hospital, Petrozavodsk, Russian Federation³ Northern State medical University, Archangelsk, Russian Federation

Development of an Infant's Peripheral Motor System Within the First 3 Years of Life as Studied Using Surface Electromyography

The clinical assessment of the motor system's condition of a growing infant is often complicated due to the volatility of neurological symptoms. **Aim.** The study was aimed to follow the ontogenesis of the motor function from the 33rd week of postconceptual life to the 36th week of postnatal life using linear and nonlinear parameters of the surface electromyography (sEMG). **Methods.** The study was longitudinal by its design, selective, stratified and randomized. Premature (31/32 week of gestation) and term (38/39 weeks of gestation) infants were studied. Stratified by gestational and postnatal age, sex and neurological status. **Results.** In the premature infants the sEMG had an appearance of that of the first day term newborn seen as «simplified pattern», low amplitude and spectral frequency. The temporal dynamics of sEMG parameters were slower in premature infants. In contrast, a fast increase of nonlinear sEMG parameters in term newborns within the first year of life may be an evidence for a complication of the sEMG signal. The linear sEMG parameters increased monotonously across the first life year. Maximal values of both linear and nonlinear parameters were characteristic for the 6th month of life. That might reflect the critical period of formation of the cortico-spinal pathways and manipulative motion. **Conclusion.** The findings suggest the importance of the first two weeks of life in the development of musculoskeletal term infants, which is formed during the «adult» type of the motoneuron pool organization. At the same time, quantitative changes in sEMG (increase of amplitude) continued during all 36 months of the study, which indicates a continuing growth of skeletal muscles. sEMG in preterm infants features a more simple temporal organization. This suggests the continuing «intrauterine» pattern of the motor neuron pool work.

Key words: premature infant, term infant, linear and nonlinear parameters, electromyography, neuromuscular status.

(For citation: Zaripova Yu. R., Meigal A. Yu., Makarova V. I. Development of an Infant's Peripheral Motor System Within the First 3 Years of Life as Studied Using Surface Electromyography. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (3): 277–282. doi: 10.15690/pf.v12i3.1351)

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время уже описан длительный этап постнатального созревания двигательной системы человека, включающий в себя становление скелетной мускулатуры и нервных центров [1]. Несмотря на это, упомянутые выше процессы созревания имеют ряд закономерностей, не согласованных (асинхронных) во времени с кризисными периодами созревания организма в целом [2]. Нейроэволюционная концепция развития нервной системы объясняет эти закономерности в первую очередь онтогенетической адаптацией, подразумевающей под собой смену двигательной активности для адекватной адаптации организма к условиям внутренней и внешней среды на различных этапах онтогенеза [3]. В качестве примера можно привести функциональную преемственность двигательной активности у нерожденного, новорожденного и ребенка раннего возраста, при этом драматический процесс родов не является значимым фактором для формирования одних видов двигательной активности, реакций и рефлексов и угасания других [4, 5].

Морфологическое развитие двигательной системы человека к настоящему времени широко и подробно описано в различных источниках [6, 7]. После рождения изменению подвержены как физиологические, так и морфологические свойства двигательных единиц [8–11]. У нерожденных и новорожденных детей особенностями морфологии нервной системы являются одновременное созревание ее структур, незрелый нейрональный аппарат и межнейрональные контакты, малая скорость проведения по немиелинизированным волокнам и низкие частоты разрядов [8]. Несмотря на то, что большая часть результатов получена на животных [8], в последние годы стали появляться работы с участием детей раннего возраста. В этих работах было показано, что характер интерференционной электромиограммы (иЭМГ) у детей первого дня жизни существенно отличается от такового у взрослых. В частности, такие нелинейные параметры, как фрактальная и корреляционная размерность, были значительно ниже (1,35 и 4,0) по сравнению со взрослыми (1,75 и 4,5, соответственно) [4]. Более того, даже в течение первых 4 суток эти параметры значительно изменялись, что указывает на их особую чувствительность к действию внеутробных факторов [12]. Также известно, что в течение первого года жизни меняются турнамплитудные параметры у детей первого года жизни [13]. Очевидно, что для понимания онтогенеза моторной системы растущего организма этих данных явно недостаточно.

С другой стороны, кроме морфологических особенностей, большое внимание уделяется функциональному состоянию двигательной сферы ребенка (максимальной скорости, силе и ритму сокращений мышцы, точности движений), оценка которого возможна лишь с 3–6-летнего возраста [14]. У детей раннего возраста тестирование динамики двигательной функции проводят по таким показателям моторики, как мышечный тонус, глубокие периостальные и сухожильные рефлексы, лабиринтные и шейно-тонические рефлексы, пассивные и спонтанные генерализованные движения [2]. Из всего вышеперечисленного одной из самых важных характеристик не только состояния нервной системы, но и состояния организма в целом у новорожденных детей является тонус мышц. Он может изменяться в зависимости от типа конституции, срока гестации, уровня сознания и физиологического состояния ребенка, вследствие этого важно не забывать, особенно в первые 3 мес жизни, о возможности девиантных или пограничных отклонений неврологического статуса. Что касается лабильных периостальных рефлек-

сов у новорожденного ребенка, оценка их изолированно от других показателей является малоинформативной [15]. Таким образом, диагностика состояния нервной системы растущего ребенка на практике может быть затруднительна в связи с тем, что разнообразные неврологические явления в тех или иных условиях и в различные возрастные периоды могут быть расценены как оптимальные и субоптимальные [2]. Теория «классической» неврологии, придающая тому или иному феномену однозначный атрибут «нормальное»/«ненормальное», «патологическое», становится малопродуктивной в неврологии развивающегося организма [2].

Целью нашего исследования с учетом существующих данных стало изучение развития периферического отдела двигательной системы ребенка, начиная с 33-й нед гестационного возраста (ГВ) и заканчивая 3 годами (36 мес) постнатальной жизни.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования

Исследование было лонгитудинальным выборочным с соблюдением принципов стратифицированной рандомизации. Стратификация проводилась по гестационному и постнатальному возрасту, полу и неврологическому статусу.

Критерии соответствия

Критерии включения для группы недоношенных детей: ГВ 31–32 нед; постнатальный возраст 2; 4; 6 нед; низкая степень риска — отсутствие серьезных отклонений в соматическом и неврологическом статусе ребенка [2].

Критерии включения для группы доношенных детей: ГВ 38/39 нед; постнатальный возраст 0–1, 1–3, 3–6, 6–9, 9–12, 12–24 и 24–36 мес; группа здоровья II.

Критерии не включения для исследуемых групп: тяжелое состояние, дыхательные нарушения, гипербилирубинемия средней или тяжелой степени, генерализованная инфекция, врожденные пороки развития, анемия средней или тяжелой степени, задержка внутриутробного развития, перинатальное поражение ЦНС средней или тяжелой степени, рахит активный, белково-энергетическая недостаточность (гипотрофия), ожирение, болезни кожи и подкожной клетчатки.

Характеристика исследования

Исследование включало изучение ante- и интранатального анамнеза, антропометрии, характера вскармливания, наличия сопутствующей патологии, оценку неврологического статуса и использование электромиографических методик. Для реализации поставленной цели применена неинвазивная электромиография (ЭМГ) с новыми нелинейными и традиционными линейными параметрами сигнала [4, 16, 17].

Место проведения

Обследование детей проводилось в ГБУЗ «Детская республиканская больница» (Петрозаводск) с информированного согласия матери ребенка, разрешения Этического комитета при Минздраве Республики Карелия.

Методы регистрации

Для регистрации электромиограммы отводящие поверхностные биполярные электроды (ООО «Нейрософт», Иваново, Россия) фиксировали с помощью руки исследователя или резиновой ленты вдоль хода мышечных волокон. Заземляющий электрод располагали в области лучезапястного сустава или нижней трети голени ребенка или прижимали рукой к коже, не касаясь рукой врача

кожи ребенка. Между кожей и электродами для улучшения проведения электрических сигналов помещали электролитсодержащий гель. Для усиления ЭМГ-сигнала применяли электромиографы Нейро-МВП-4 и Нейро-МВП-Микро (ООО «Нейрософт», Иваново, Россия). Частота опроса аналого-цифрового преобразователя — 20 КГц, полоса пропускания сигнала — 50–1000 Гц. Запись электромиограммы производили на жесткий диск для последующей обработки последовательно с четырех крупных мышц верхних и нижних конечностей (правой руки и левой ноги), имеющих подкожную локализацию: двуглавой (*m. biceps brachii*) и трехглавой мышц плеча (*m. triceps brachii*); передней большеберцовой (*m. tibialis anterior*) и икроножной мышц голени (*m. gastrocnemius*).

Анализ данных

Нелинейный анализ иЭМГ проводился с помощью программы FRACTAN 4.4 (ИПМБ РАН, Пущино) и включал в себя исследование следующих параметров:

- 1) фрактальной размерности (D);
- 2) корреляционной размерности (D_c);
- 3) корреляционной энтропии (K_2).

Фрактальная размерность является мерой плотности заполнения плоскости кривой электромиограммы и дает возможность оценивать внутренние взаимосвязи нелинейного процесса и меру самоподобия иЭМГ [18]. Степень сложности поведения динамической системы, а также количество факторов, управляющих этой системой, характеризуются корреляционной размерностью D_c . Чем выше значения D_c , тем более сложный сигнал, и тем больше параметров (уравнений, или генераторов сигнала) им управляет. Корреляционная энтропия K_2 отражает степень потери информации о системе во времени. Фактически K_2 , как информационная размерность, характеризует количественно степень хаотичности системы, а также то, как быстро система становится малопредсказуемой. Высокие значения K_2 свидетельствуют о непредсказуемости сигнала. В целом, все три нелинейных параметра указывают на упорядоченность сигнала и, в конечном счете, на степень синхронизации активности мотонейронов (двигательных единиц).

В линейном анализе иЭМГ проанализированы средняя максимальная амплитуда (A , мкВ) и средняя частота (MNF, Гц).

Условия проведения

Дети обследовались в период бодрствования между кормлениями с тщательным соблюдением теплового режима в связи с тем, что низкая температура окружающей среды может привести к мышечному гипертонусу и тремору, а высокая — к мышечной гипотонии. Запись иЭМГ у недоношенных детей 2 нед жизни проводилась в палате в условиях кувеза (температура воздуха 32°C, влажность 40%). Контроль температуры тела осуществлялся с помощью накожного датчика сервоконтроля. В возрасте 4 и 6 нед жизни дети обследовались на пеленальном столике при температуре воздуха в боксе 24–25°C и низкой постоянной скорости движения воздуха (0,1 м/с). Доношенные новорожденные и дети первых трех лет жизни были обследованы в кабинете нейрофизиологических методов исследования на кушетке после 1–2-минутной адаптации ребенка в развернутом виде при температуре воздуха 24–25°C и постоянной скорости движения воздуха (0,1 м/с). Периферическая температура тела контролировалась с помощью электротермометра (UT-102, A&D Company, Ltd., Япония) с точностью измерения до 0,1°C.

Для оценки неврологического статуса недоношенных детей была апробирована схема неврологического осмотра недоношенного ребенка [2]. Доношенные дети обследованы по общепринятой в педиатрической практике схеме [19].

Статистический анализ

Статистическая обработка проведена с использованием программы Excel 2003 и SPSS 12.0™ и Statgraphics Centurion 15.0. Для определения межгрупповых различий (возрастных групп и разных групп детей) использовали критерии Краскела–Уоллиса (W-критерий) и Манна–Уитни (U-критерий).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование вошли 3 группы новорожденных детей. В каждой группе было равное количество девочек и мальчиков:

- 1) недоношенные дети низкой степени риска с ГВ 31/32 нед в возрасте 2; 4; 6 (33; 35; 37 нед постконцептуального возраста, ПКВ) нед жизни (30 обследований, 120 сеансов ЭМГ);
- 2) доношенные дети без отклонений в неврологическом статусе с ГВ 38/39 нед в возрасте 2; 4; 6 нед жизни (30 обследований, 120 сеансов ЭМГ);
- 3) доношенные дети без отклонений в неврологическом статусе в возрасте 1,5–36 мес (3 лет) жизни (120 обследований, 480 сеансов ЭМГ).

Дети первого года были обследованы с учетом сроков созревания антигравитационных систем [1] в возрасте 1,5–3 (20 обследований, 80 сеансов ЭМГ), 3–6 (20 обследований, 80 сеансов ЭМГ), 6–9 (20 обследований, 80 сеансов ЭМГ), 9–12 (20 обследований, 80 сеансов ЭМГ), 12–24 (20 обследований, 80 сеансов ЭМГ) и 24–36 (20 обследований, 80 сеансов ЭМГ) мес.

Особенности групп исследования

Сопутствующая патология в группе недоношенных и доношенных детей не различалась и включала в себя конъюгационную желтуху легкой степени, атопический дерматит, инфекцию мочевыводящих путей, железодефицитную анемию легкой степени тяжести и водянку оболочек яичек. На втором и третьем годах жизни превалировала инфекция мочевыделительной системы, анемия легкой степени тяжести и малые аномалии сердца.

Клиническая оценка недоношенных детей в первые 6 нед жизни по схеме неврологического осмотра [2] выявила следующие особенности. В 2 нед жизни (33 нед ПКВ) оптимальный показатель развития (≥ 32 баллов) наблюдался у 20% детей, нормальный показатель ($\geq 26,5$ баллов) — у 80%. Часть новорожденных имели асимметрию мышечного тонуса: 10% — в верхних конечностях, 30% — в нижних конечностях. В возрасте 4 нед (35 нед ПКВ) отмечен максимальный показатель развития у 30% детей. Оптимальный показатель был у 40% и нормальный — у 30% новорожденных. Асимметрия мышечного тонуса в ногах была диагностирована у 10% обследуемых. В 6 нед жизни (37 нед ПКВ) максимальный показатель развития неврологического развития наблюдался у 50% детей, оптимальный — у 40% и нормальный — у 10%.

У детей на первом году жизни были выявлены следующие клинические особенности двигательной системы. В 25% случаев наблюдались изменения спонтанной двигательной активности: снижение — у 12%, повышение — у 10%, асимметрия движений — у 3% детей. Мышечная гипотония была у 5%, гипертонус — у 12%, асимметрия —

у 6% детей; 94% ребенка имели неизменные периостальные рефлексы. При оценке рефлексов новорожденных в соответствующих возрастных группах в 12% случаев отмечено их усиление, в 5% — ослабление. В возрасте 12–24 мес у 10% детей выявлена мышечная гипотония, у 20% — асимметрия мышечного тонуса. На третьем году жизни 5% детей имели умеренную мышечную гипотонию. Полученные результаты свидетельствуют о девиантности неврологического статуса у детей раннего возраста, не всегда являющихся патофизиологическим феноменом и соответствуют влиянию на периферический отдел двигательной системы растущего организма различных структур головного мозга.

Нелинейные параметры иЭМГ

У недоношенных детей в возрасте 33 нед ПКВ (2 постнатальные нед) фрактальная размерность (D) иЭМГ была одинаковой во всех исследованных мышцах и составила примерно 1,5–1,64 (стандартное отклонение в одну сигму). Значения корреляционной размерности (D_c) и корреляционной энтропии (K_2) составили 4,0–5,0 во всех исследуемых мышцах (рис. 1, 2). Данные показатели были достоверно ниже аналогичных параметров у доношенных сверстников: D — 1,74–1,85, а D_c и K_2 — 6,4–9,9. Таким образом, в течение 4 нед у недоношенных детей происходило увеличение нелинейных параметров (см. рис. 1, 2).

В отличие от недоношенных у доношенных новорожденных со 2-й нед постнатальной жизни параметры иЭМГ уже имели высокие значения и мало менялись в течение

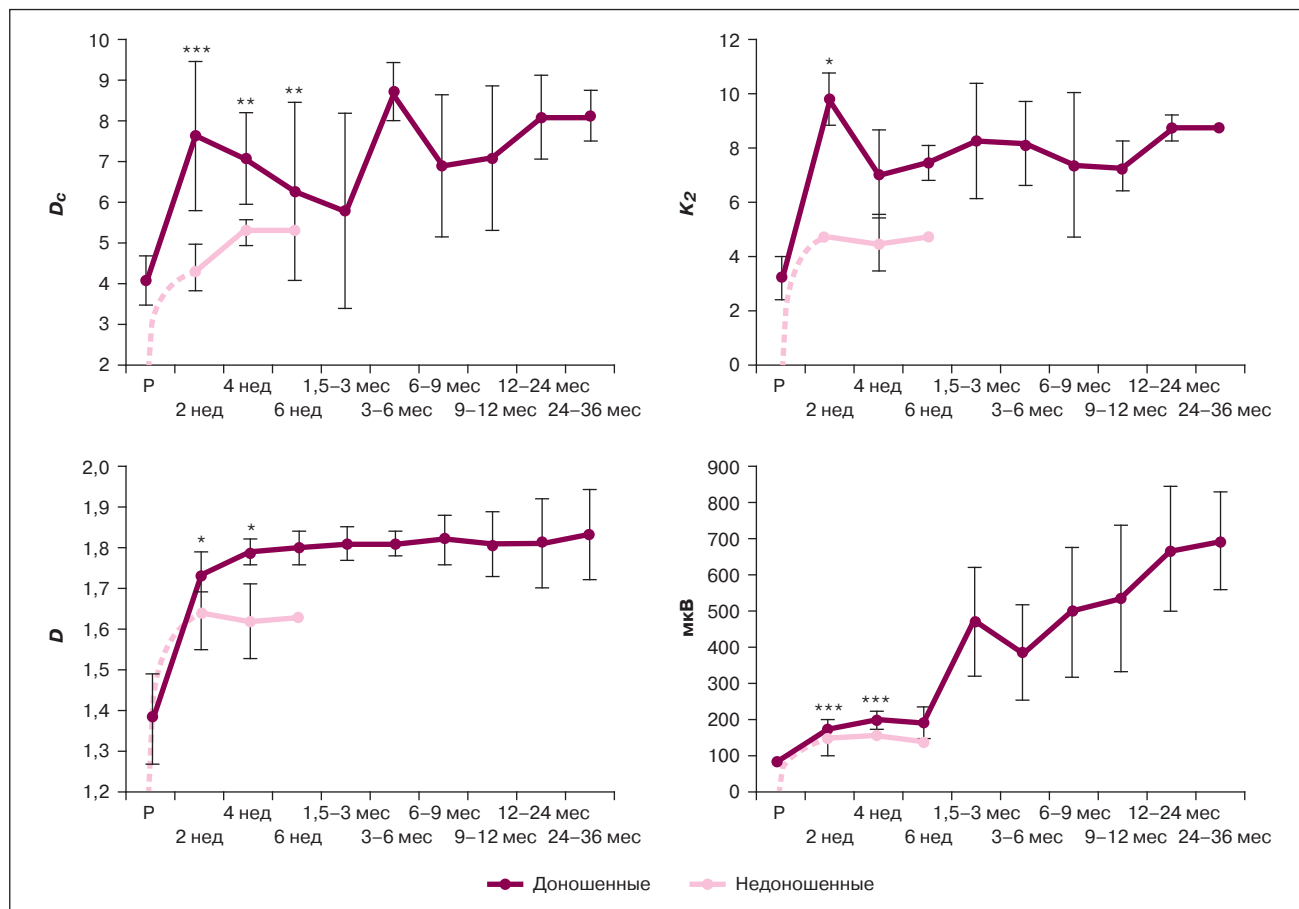
последующих 4 нед. В то же время известно, что у доношенных детей первого дня жизни все нелинейные параметры иЭМГ очень низкие (D — 1,35–1,45, D_c и K_2 ~ 2,5–4,0) [4] (см. рис. 1, 2). Это означает, что в течение первых двух недель жизни происходит скачкообразный рост значений нелинейных параметров, который уже затем мало меняется вплоть до взрослого состояния [20].

В течение первого года жизни у доношенных детей в целом происходило увеличение нелинейных параметров: D_c — максимально в возрасте 3–6 мес (5,78–9,03), а K_2 — в 6–9 мес (8,23–9,7). Значения D в динамике практически не изменялись и составили примерно 1,79–1,82. К концу 12-го мес жизни значения нелинейных параметров у здоровых доношенных детей были таковы: D_c — 5,36–7,77; D — 1,76–1,83; K_2 — 7,34–9,0. Дальнейшая незначительная динамика в 24 и 36 мес отмечена лишь у D_c (6,91–7,99 и 6,84–8,4, соответственно). Значения других нелинейных параметров с возрастом практически не изменялись (см. рис. 1, 2).

Линейные параметры иЭМГ

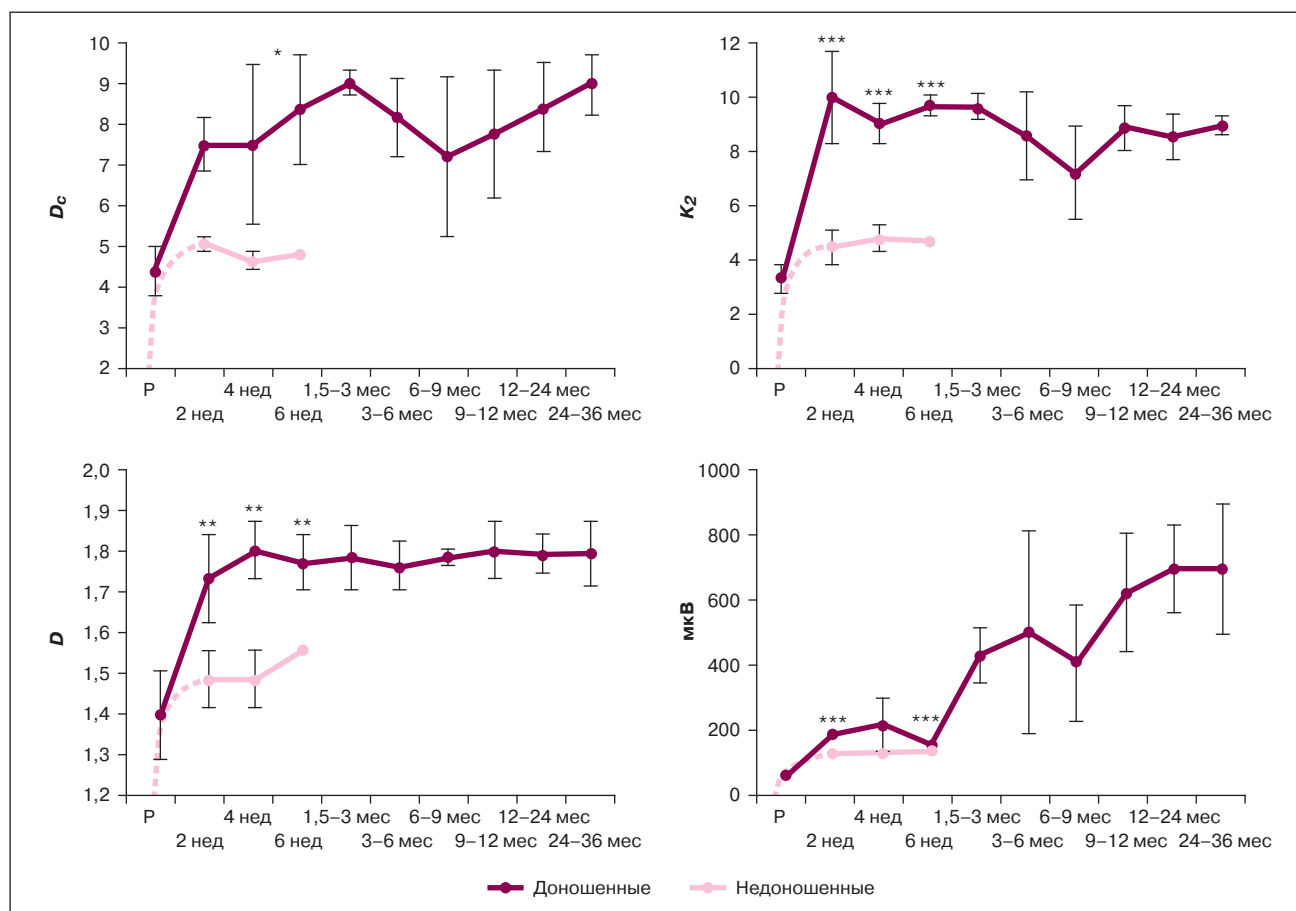
Максимальная амплитуда иЭМГ у недоношенных детей в 33 нед ПКВ составила 130–173 мкВ (стандартное отклонение в одну сигму), а средняя частота спектра — 166–185 Гц. У детей, родившихся в срок, данные параметры были выше — 181–230 мкВ и 184–238 Гц, соответственно (см. рис. 1, 2). Различий в линейных параметрах мышц рук и ног не отмечено. В течение первых 6 нед жизни у недоношенных детей заметна динамика

Рис. 1. Сравнительная динамика корреляционной размерности (D_c), корреляционной энтропии (K_2), фрактальной размерности (D) и средней амплитуды (мкВ) иЭМГ в *m. biceps brachii* у недоношенных (2–6 нед жизни) и доношенных детей (2 нед–36 мес жизни)



Примечание. P — рождение (доношенные дети первых 4 дней жизни). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ при межгрупповом сравнении недоношенных детей с доношенными сверстниками.

Рис. 2. Сравнительная динамика корреляционной размерности (D_c), корреляционной энтропии (K_2), фрактальной размерности (D) и средней амплитуды (мкВ) иЭМГ в *m. gastrocnemius* у недоношенных (2–6 нед жизни) и доношенных детей (2 нед–36 мес жизни)



Примечание. Р — рождение (доношенные дети первых 4 дней жизни). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ при межгрупповом сравнении недоношенных детей с доношенными сверстниками.

максимальной амплитуды лишь в *m. triceps brachii* — 160–300 мкВ. В возрасте 1,5–36 мес продолжалось увеличение значений максимальной амплитуды (мкВ) во всех мышцах (см. рис. 1, 2), средняя частота спектра практически не изменялась.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе представлены данные о динамике параметров интерференционной электромиограммы доношенных детей первых 36 мес жизни. Также были получены образцы иЭМГ в динамике у недоношенных детей в возрасте от 2 до 6 нед, находящихся на 33–37-й нед постконцептуальной жизни. Недоношенные дети, с точки зрения единой временной шкалы, находились еще в «пренатальном состоянии» и только к 6-й нед после родов достигали развития доношенных детей сразу после рождения. Таким образом, данная работа представляет собой попытку «заглянуть» в пренатальное состояние скелетно-мышечной системы и рассмотреть ее развитие на протяжении последующих 3 лет с помощью нелинейных параметров иЭМГ. Нелинейные параметры различных биосигналов в последнее десятилетие все чаще используются для понимания физиологических и патологических процессов [21–24], а сигнал иЭМГ считается адекватным для понимания физиологических механизмов, протекающих в скелетной мышце [21].

Основным наблюдением данной работы является то, что у доношенных детей временная структура иЭМГ на 2-й нед после рождения уже практически достига-

ет показателей, характерных для взрослых. Об этом свидетельствуют высокие значения всех нелинейных параметров (фрактальной и корреляционной размерности, корреляционной энтропии) у доношенных детей со 2-й постнатальной недели. Например, у доношенных детей фрактальная размерность составила в данном исследовании примерно 1,8 уже на 2-й нед после родов (см. рис. 1, 2), а у взрослого — 1,75 [20] и далее уже практически не изменялась на протяжении 36 мес жизни. Аналогичная динамика была характерна для корреляционной размерности и энтропии (см. рис. 1, 2). Согласно литературным данным, нелинейные параметры иЭМГ у доношенных детей первых дней жизни имеют существенно меньшие значения (см. рис. 1, 2). Например, фрактальная размерность иЭМГ в первый день жизни составляет всего 1,3–1,4 [12]. Нелинейные параметры с разных точек зрения характеризуют временную организацию процесса, каковым является и иЭМГ. Малые значения фрактальной размерности свидетельствуют о малом количестве событий на иЭМГ (перегибов, самоподобных структур, пиков), невысокие значения корреляционной размерности — о небольшой сложности системы (малом количестве управляющих элементов), а низкая энтропия — о высокой предсказуемости и упорядоченности любого, в том числе физиологического, процесса [24]. В целом, эти данные указывают на скачкообразный рост сложности генератора (мотонейронного пула), который и создает иЭМГ. Вероятно, действующими факторами, которые столь серьезно изменяют организацию иЭМГ,

являются гравитация и более низкая температура, характерные для внеутробной жизни [25, 26].

Нейрофизиологическая интерпретация полученных результатов базируется на данных, полученных при исследовании активности отдельных двигательных единиц (ДЕ) и иЭМГ. В частности, было показано, что снижение энтропии иЭМГ связано с ростом синхронизации активности двигательных единиц [27] и появлением скрытых ритмов на иЭМГ, также характерных для синхронизации ДЕ [17, 22]. Интересно отметить, что такой классический линейный параметр иЭМГ, как амплитуда, в отличие от нелинейных параметров, монотонно растет на протяжении всех 36 мес после рождения (см. рис. 1, 2). Это свидетельствует о продолжающемся количественном росте скелетно-мышечных волокон детей на фоне уже сформировавшейся качественной характеристики — сложности иЭМГ, то есть организации активности мотонейронного пула.

Данные о параметрах иЭМГ недоношенных детей позволяют сделать предположение, что происходит внутриутробно, когда нерожденный ребенок еще погружен в околоплодные воды и фактически подвергается иммерсионной микрогравитации [26]. Выяснилось, что все нелинейные параметры иЭМГ у недоношенных детей примерно вдвое меньше по сравнению с доношенными сверстниками. Это указывает на «упрощенность» спинального генератора иЭМГ, то есть мотонейронного пула, у недоношенных детей. Известно, что повышенная синхронизация активности ДЕ приводит к увеличению силы мышечного сокращения [28], что может быть адаптивной реакцией у недоношенных детей. Далее, в течение 4 нед (со 2-ю по 6-ю нед жизни) сложность иЭМГ медленно нарастает, но так и не достигает

значений, характерных для доношенных сверстников. Методические, административные и этические ограничения не позволяют получить образцы иЭМГ у недоношенных детей первых суток жизни. Однако мы можем предположить, что нелинейные параметры иЭМГ у таких детей еще ниже (на уровне 1,0–1,1 для фрактальной размерности). Рождение и, соответственно, актуализация новых, внеутробных факторов может привести в течение первых двух недель к росту сложности иЭМГ, аналогичному у доношенных детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важности первых двух недель жизни в развитии скелетно-мышечной системы доношенных детей, в течение которых формируется «взрослый» тип организации мотонейронного пула. В то же время количественные изменения на иЭМГ (рост амплитуды) продолжают в течение всех 36 мес обследования, что указывает на продолжающийся рост скелетных мышц. Особенностью иЭМГ недоношенных детей является более простая временная организация, что говорит о сохраняющемся «внутриутробном» паттерне работы мотонейронного пула.

КОФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили, что исследование выполнено в рамках и при финансовой поддержке Программы стратегического развития ПетрГУ на 2012–2016 гг. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве Европейского Севера: стратегия инновационного развития» Министерства образования и науки РФ, № 01201372071.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аршавский И. А. Принцип доминанты в индивидуальном развитии организма. *Журнал. высш. нервн. деят.* 1993; 43 (4): 785–794.
- Пальчик А. Б., Фёдорова Л. А., Понятишин А. Е. Неврология недоношенных детей. М.: МЕДПРЕСС-информ. 2010. 352 с.
- Prechtl H.F.R. The optimality concept. *Early Human Development*. 1980; 4 (3): 201–205.
- Мейгал А. Ю., Ворошилов А. С. Перинатальная модель перехода человека от гипогравитации к земной гравитации на основе нелинейных характеристик электромиограммы. *Авиакосм. и экол. мед.* 2009; 43 (6): 14–19.
- Пальчик А. Б. Эволюционная неврология. С.-Пб.: Питер. 2002. 384 с.
- Корниенко И. А. Возрастные изменения энергетического обмена и терморегуляции. М.: Наука. 1979. 160 с.
- Мак-Комас А. Дж. Скелетные мышцы (строение и функции). Киев: Олимпийская литература. 2001. 406 с.
- Бурсиан А. В. Ранний онтогенез моторного аппарата теплокровных. Л.: Наука. 1983. 165 с.
- De Luca C. J., Ramen G. Motor unit firing behavior in older adults. *Rehabil Res Dev*. 1991; 28: 232.
- Jones S. P., Ridge R. V. Motor unit in a skeletal muscle of neonatal rat: mechanical properties and weak neuromuscular transmission. *J Physiol. (Gr Brit)*. 1987; 38: 355–375.
- Sturman M. M., Vaillancourt D. E., Corcos D. M. Effects of aging on the regularity of physiological tremor. *J Neurophysiol*. 2005; 93: 3064–3074.
- Ворошилов А. С., Мейгал А. Ю. Нелинейные параметры интерференционной электромиограммы у детей первых двух суток жизни. *Физиология человека*. 2011; 37 (3): 283–290.
- Зарипова Ю. Р., Мейгал А. Ю. Электромиография как метод диагностики двигательных расстройств у детей раннего возраста. *Детская больница*. 2005; 21 (3): 13–19.
- Безруких М. М., Киселев М. Ф. Возрастные особенности организации двигательной активности у детей 6–16 лет. *Физиология человека*. 2000; 26 (3): 100–107.
- Пальчик А. Б., Шабалов Н. П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М.: МЕДПРЕСС-информ. 2009. 253 с.
- Bruggink J. L., Einspieler C., Butcher P. R., Stremmelaar E. F., Prechtl H. F. R., Bos A. F. Quantitative aspects of the early motor

- repertoire in preterm infants: do they predict minor neurological dysfunction at school age? *Early Hum Dev*. 2009; 85: 25–36.
- Meigal A., Rissanen S., Tarvainen M. Linear and nonlinear tremor acceleration characteristics in patients with Parkinson's disease. *Physiol Measur*. 2012; 33: 395–412.
- Федер Е. Фракталы. Пер. с англ. М.: Мир. 1991. 254 с.
- Шабалов Н. П. Неонатология: учеб. пособие в 2-х томах. М.: МЕДПРЕСС-информ. 2009. Т. 1. 607 с.
- Мейгал А. Ю., Воронова Н. В., Елаева Л. Е., Кузьмина Г. И. Характеристика электромиограммы женщин в разные фазы менструального цикла в зависимости от сезона и типа вегетативной регуляции. *Физиология человека*. 2014; 40 (1): 113–121.
- Farina D., Merletti R., Enoka R. M. The extraction of neural strategies from the surface EMG. *J Appl Physiol*. 2003; 96: 1486–1495.
- Meigal A., Rissanen S., Kankaanpää M., Tarvainen M., Nuutinen J., Tarkka I., Airaksinen O., Kajalainen P. A. Novel parameters of surface EMG in patients with Parkinson's disease and healthy young and old controls. *J Electromyogr Kinesiol*. 2009; 19 (3): 206–213.
- Sung P. S., Zurcher U., Kaufman M. Comparison of spectral and entropic measures for surface electromyography time series: a pilot study. *J Rehabil Res and Dev*. 2007; 44: 599–610.
- Goldberger A. L., Amaral L. A., Hausdorff J. M., Ivanov P. Ch., Peng C. K., Stanley H. E. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci*. 2002; 99 (Suppl. 1): 2466–2472.
- Мейгал А. Ю. Онтогенетическая модель гравитации и неведомости: теоретические и практические аспекты. *Физиология человека*. 2011; 37 (6): 130–138.
- Meigal A. Y. Synergistic action of gravity and temperature on the motor system within the lifespan: a «Baby Astronaut» hypothesis. *Med Hypotheses*. 2013; 80: 275–83.
- Del Santo F., Gelli F., Mazzocchio R., Rossi A. Recurrence quantification analysis of surface EMG detects changes in motor unit synchronization induced by recurrent inhibition. *Exp Brain Res*. 2007; 178: 308–315.
- Semmler J. G., Nordstrom M. A. Motor unit discharge and force tremor in skill- and strength-trained individuals. *Exp Brain Res*. 1998; 119: 27–38.

И.А. Деев¹, М.И. Петровская^{2, 3}, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3, 4}, С.Г. Макарова^{2, 3}, И.В. Зубкова², Н.А. Маянский^{2, 3}

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

² Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

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

slgG4 и другие предикторы формирования толерантности при пищевой аллергии у детей раннего возраста

Контактная информация:

Петровская Мария Игоревна, младший научный сотрудник отдела стандартизации и клинической фармакологии ФГБНУ «НЦЗД», врач аллерголог-иммунолог отделения диагностики и восстановительного лечения ФГБНУ «НЦЗД», аспирант кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-21, e-mail: petrovskaya_maria@mail.ru

Статья поступила: 19.01.2015 г., принята к печати: 05.05.2015 г.

283

Несмотря на современные достижения в детской аллергологии, вопрос об оценке формирования толерантности и определении времени наиболее безопасного расширения рациона ребенка после элиминационной диеты до сих пор остается открытым. В настоящей статье приведены результаты собственного исследования по изучению практического значения специфических иммуноглобулинов (slg) класса G4 в качестве маркеров формирования толерантности при пищевой аллергии у детей раннего возраста. Так, выявлено, что высокие уровни slgG4 являются благоприятным прогностическим признаком не только легких клинических проявлений пищевой аллергии, но также и показателем формирования толерантности. У детей раннего возраста из группы сравнения частота встречаемости высоких slgG4 к пищевым аллергенам был статистически значимо выше, чем у пациентов с пищевой аллергией. В связи с этим высказывается предположение, что выработка slgG4 является физиологическим, нормальным процессом, препятствующим развитию гиперчувствительности, а высокие уровни slgG4 свидетельствуют о «контакте» иммунной системы ребенка с тем или иным продуктом. Клиническими предикторами формирования толерантности определены более легкие клинические проявления пищевой аллергии, ее не-IgE-опосредованные формы, а также сохранение грудного вскармливания.

Ключевые слова: пищевая аллергия, дети, толерантность, аллергия к белкам коровьего молока, безмолочная диета.

(Для цитирования: Деев И.А., Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Зубкова И.В., Маянский Н.А. slgG4 и другие предикторы формирования толерантности при пищевой аллергии у детей раннего возраста. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (3): 283–289. doi: 10.15690/pf.v12i3.1352)

I.A. Deev¹, M.I. Petrovskaya^{2, 3}, L.S. Namazova-Baranova^{2, 3, 4}, S.G. Makarova^{2, 3}, I.V. Zubkova², N.A. Mayansky^{2, 3}

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

² Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

slgG4 and Other Tolerance Predictors at Food Allergy in Early Age Children

Despite modern achievements in child allergology, the question of evaluating tolerance formation and defining the safest time for expanding the child's ration after an eliminatory diet remains open. This article contains the results of the authors' own investigation concerning the practical meaning of specific immunoglobulins (slg) class G4 as tolerance formation markers at food allergies in children. Thus, it has been found that high levels of slgG4 are not only a favourable prognostic factor for light manifestations of food allergy, but also an index of a tolerance formation. The prevalence of high food allergy slgG4 was statistically significantly higher in early age children from the comparison group than in patients with food allergy. Thus the authors suggest that the production of slgG4 is a normal physiological process which hinders the development of hypersensitivity, while high levels of slgG4 are evidence for the child's immune system "contacting" this or that product. Clinical tolerance formation predictors define lighter clinical manifestations of food allergies, a non IgE-mediated form of food allergy and the retention of breastfeeding.

Key words: food allergy, children, tolerance, cow's milk protein allergy, dairy-free diet.

(For citation: Deev I.A., Petrovskaya M.I., Namazova-Baranova L.S., Makarova S.G., Zubkova I.V., Mayansky N.A. slgG4 and other tolerance predictors at food allergy in early age children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (3): 283–289. doi: 10.15690/pf.v12i3.1352)

ВВЕДЕНИЕ

Наличие пищевой аллергии (ПА) у ребенка требует назначения элиминационной диеты с исключением всех причинно-значимых продуктов. Современными согласительными документами установлен минимальный срок соответствующей диеты, который составляет не менее 6 мес [1], тогда как общая продолжительность определяется индивидуально. Считается, что переносимость молочного белка у детей, имевших аллергию к белкам коровьего молока (БКМ) на первом году жизни, при не-IgE-опосредованной форме аллергии к БКМ может быть сформирована в 100% случаев к 5 годам [2], тогда как при IgE-опосредованной форме — в более отдаленные сроки [3]. Так, по последним данным, частота формирования толерантности при IgE-опосредованной форме составляет 19% к 4 годам и 52% к 10-летнему возрасту [4, 5]. Во избежание неоправданно продолжительной диеты считается, что ребенок должен быть периодически обследован для решения вопроса о возможности расширения рациона [1]. «Золотым стандартом» диагностики пищевой аллергии и формирования толерантности к пищевым аллергенам является двойная слепая плацебоконтролируемая провокационная проба, когда ребенку вводят в рацион оттитрованные дозы пищевого аллергена. Однако, данный метод часто сопровождается рядом побочных реакций, и, более того, в настоящее время он не сертифицирован в Российской Федерации. В связи с этим ранее нами было предложено «диагностическое введение продукта» (Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Макарова) [6] как диагностический тест, проводимый с целью определения формирования толерантности. Однако, для того, чтобы избежать неоправданного обострения заболевания у ребенка и для обеспечения максимальной безопасности при диагностическом введении продукта актуально определение предиктивных лабораторных и клиничко-анамнестических маркеров его переносимости у детей с пищевой аллергией. В настоящее

время существуют исследования, свидетельствующие о вероятной роли иммуноглобулинов (Ig) класса G4 в формировании толерантности, в том числе при пищевой аллергии, и рассматривается возможность использования этого показателя для оценки дальнейшего прогноза [7]. В статье приведены результаты собственного проспективного исследования.

Цель исследования — определение лабораторных и клинических предикторов формирования толерантности при пищевой аллергии у детей раннего возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

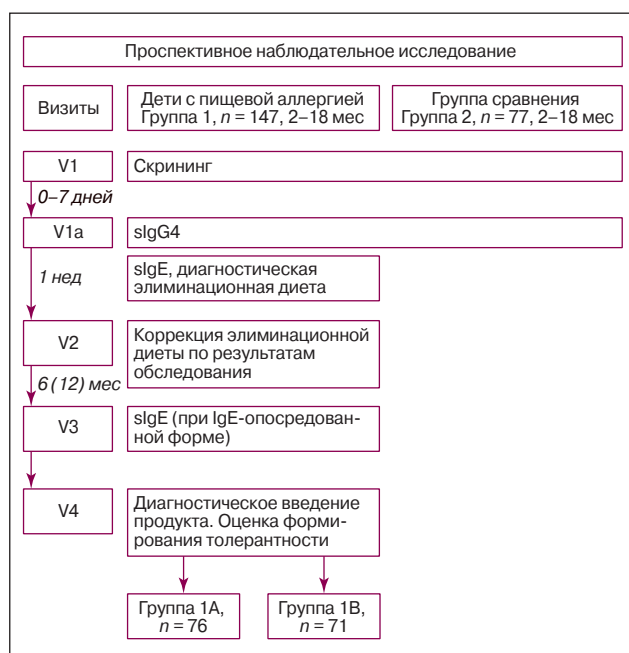
Дизайн исследования и условия проведения

Работа проводилась в период с октября 2013 по февраль 2015 г. в консультативно-диагностическом центре ФГБНУ «НЦЗД» (директор — академик РАН А.А. Баранов).

Критерии включения в основную группу: возраст от 1 до 18 мес, наличие проявлений ПА (группа 1). В группу сравнения включили здоровых детей в возрасте от 1 до 18 мес без каких-либо проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза (группа 2).

Настоящее проспективное наблюдательное исследование включало несколько визитов группы детей с ПА, на разных этапах которого проводились клиничко-лабораторные и диетологические методы обследования (обязательными были визиты до и после элиминационной диеты, а также на этапе диагностического введения продукта) (рис. 1). Решение о целесообразности продолжения элиминационной диеты пересматривалось, в соответствии с рекомендациям EAACI [1], каждые 6–12 мес, и принималось на основании результатов диагностического введения причинно-значимого продукта. У детей с IgE-опосредованной формой ПА предварительно определялся уровень sIgE к причинно-значимым продуктам. У детей группы сравнения однократно определяли sIgG4 к исследуемым аллергенам.

Рис. 1. Дизайн исследования



Методы

Клиническое обследование проводилось по общепринятому плану, отвечающему рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) от 2014 г. Степень выраженности проявлений атопического дерматита оценивалась по индексу SCORAD. Степень тяжести гастроинтестинальных симптомов определялась лечащим врачом по градации от 0 до 3:

- 0 — нет симптомов;
- 1 — легкие симптомы в виде единичных срыгиваний, колик и др., практически не влияющие на общее самочувствие ребенка;
- 2 — гастроинтестинальные симптомы умеренной выраженности, значительно ухудшающие общее самочувствие ребенка, повышающие капризность, влияющие на ритм сон/бодрствование, но не приводящие к отставанию в физическом развитии и недостатку массы тела;
- 3 — тяжелые клинические проявления, негативно влияющие на рост и развитие ребенка.

Таблица 1. Оценка уровня sIgE методом ImmunoCAP

Класс	Оценка уровня	Концентрация sIgE, kUA/l	Степень концентрации
0	Недетектируемый	-	-
I	Низкий	0,35–0,7	+/-
II	Средний	0,7–3,5	+
III	Умеренно высокий	3,5–17,5	++
IV	Высокий	17,5–50	+++
V	Очень высокий	50–100	++++
VI	Предельно высокий	> 100	+++++

Таблица 2. Оценка уровня sIgG4 методом ИФА-Лактест

Класс	Оценка уровня	Концентрация sIgG4, мкг/мл
0	Низкий	0–5
1	Умеренный	5–25
2	Высокий	25–100
3	Очень высокий	> 100

Иммунологические и аллергологические методы обследования включали в себя определение sIgE и sIgG4 в сыворотке крови к белковым компонентам коровьего и козьего молока, сои, глютену пшеницы, а также к фракциям белка коровьего молока (бычий сывороточный альбумин, казеин, β -лактоглобулин) и овальбумину.

Специфические IgE в сыворотке крови определяли с помощью метода лабораторной диагностики ImmunoCAP. Класс сенсibilизации оценивался по уровню концентрации sIgE (табл. 1).

Определение sIgG4 ко всем указанным ранее аллергенам проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов ИФА-Лактест. Концентрация специфических антител оценивалась количественно (табл. 2).

Методы статистической обработки

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Windows M Excel 2010 и Statistica v. 6.0 с использованием методов описательной статистики. Достоверность различий между сравниваемыми величинами (p) определяли посредством критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В ходе проведенной работы были изучены клинико-анамнестические факторы, лабораторные маркеры формирования толерантности при пищевой аллергии. Был проведен ретроспективный анализ клинической картины с оценкой исходных лабораторных показателей как вероятных прогностических показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-ю группу было включено 147 пациентов (в возрасте от 1 до 18 мес с различными формами ПА); во 2-ю группу — 77 здоровых детей (в возрасте от 1 до 18 мес без каких-либо проявлений аллергии и отягощенного аллергологического анамнеза).

Клиническая характеристика обследованных больных

В группе 1 наблюдались дети с тремя клиническими формами (рис. 2):

- с проявлениями атопического дерматита (подгруппа АД);
- с атопическим дерматитом и гастроинтестинальными проявлениями ПА (подгруппа АД + GI);
- с гастроинтестинальными симптомами (подгруппа GI);

Характер ведущей патологии и возрастной состав детей представлены в табл. 3. К группе детей с атопическим дерматитом были отнесены и дети первых месяцев жизни с младенческой формой этого заболевания.

В группе 1 полностью на искусственном вскармливании находилось 26,5% детей, на смешанном — 20,4%, грудное вскармливание (как минимум до 8 мес) получали 78 детей (53,1%).

При анализе этиологических факторов у детей с ПА выявлено преобладание клинических реакций на продукты, содержащие БКМ, — практически у 70% ($n = 102$) пациентов, к куриным яйцам — у 16%. При этом у 1/3 больных отмечались реакции как на продукты, содержащие БКМ, так и на продукты, содержащие куриное яйцо (в том числе при использовании их в питании кормящей матери). Пищевые реакции на другие продукты (пшеница, овощи и фрукты и т.д.) были выявлены у 14% детей. Статистически значимых различий в этиологических факторах ПА у детей с кожными и кожно-гастроинтестинальными проявлениями ПА выявлено не было (табл. 4). У больных с гастроинтестинальными симптомами отмечались реакции только на БКМ, однако в силу малого количества пациентов этой группы статистический анализ не проводился.

Более чем у половины обследованных детей (53,1%) отмечались аллергические проявления легкой степени тяжести. Существенных различий в степени тяжести проявлений ПА в зависимости от клинической картины не было (рис. 2).

У 66% детей после определения sIgE был подтвержден IgE-опосредованный характер ПА.

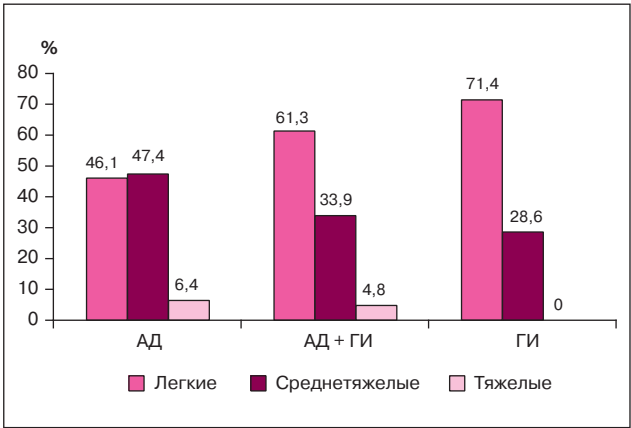
Таблица 3. Клиническая характеристика и возрастной состав детей группы 1

Основные клинические проявления	Число детей							
	Возраст, мес						Всего	
	1–6 (n = 62)		7–12 (n = 48)		13–18 (n = 37)		Абс.	%
	М	Д	М	Д	М	Д		
Атопический дерматит	26		28		25		79	53,7
	3	13	15	13	12	13		
Атопический дерматит и гастроинтестинальные проявления аллергии	31		17		12		60	40,8
	14	17	7	10	5	7		
Гастроинтестинальные проявления аллергии	5		3		0		8	5,4
	2	3	1	2	0	0		
Всего, %	62		48		37		147	100
	23	33	23	25	17	20		
	42,2		32,6		25,2			

Таблица 4. Частота клинических реакций на пищевые продукты у детей с различными клиническими формами пищевой аллергии

Клинические формы	Этиологический фактор					
	Белок коровьего молока n = 102 (69,4%)		Яйцо n = 24 (16,3%)		Реакции на другие продукты при отсутствии реакций на молочный белок и куриное яйцо n = 21 (14,3%)	
	n	%	n	%	n	%
Атопический дерматит (n = 79)	52	35,4	19	12,9	8	5,4
Атопический дерматит + гастроинтестинальные проявления (n = 60)	39	26,5	9	6,1	13	8,8
Гастроинтестинальные проявления (n = 8)	8	5,4	0	0,0	0	0,0

Рис. 2. Степень тяжести клинических проявлений пищевой аллергии у детей группы 1



Изучение уровня специфических IgG4 к пищевым белкам показало, что sIgG4 определяются у детей с ПА чаще, чем у детей группы сравнения без проявлений аллергии (табл. 5). При этом частота встречаемости высоких уровней sIgG4 (++++) к пищевым аллергенам раннего детского возраста (белкам коровьего и козьего молока, сои, глютену пшеницы), а также к фракциям белка коровьего молока (бычий сывороточный альбумин, казеин,

β-лактоглобулин) и овальбумину как в общей группе, так и в подгруппах с различными клиническими формами ПА было достоверно ниже, чем в группе детей без аллергии ($p < 0,01$). Соотношение исходных значений sIgG4 в группах с разной клинической картиной сопоставимо.

Результаты динамического наблюдения и оценка клинико-лабораторных предикторов формирования толерантности

По результатам диагностического введения причинно-значимого продукта в зависимости от наличия толерантности дети были разделены на 2 подгруппы — сформировавших (1А) и не сформировавших (1В) толерантность.

По современным рекомендациям, грудное вскармливание является наиболее предпочтительным видом питания у детей с ПА, и перевод на искусственные смеси должен быть строго обоснован. Тактика ведения детей, находящихся на естественном или смешанном вскармливании, заключалась в сохранении грудного молока в питании ребенка и назначении элиминационной диеты матери. Мы проанализировали взаимосвязь вида вскармливания с формированием толерантности к причинно-значимым аллергенам (табл. 6). Установлено, что в подгруппе 1А достоверно большее количество наблюдаемых детей находилось на грудном вскармливании

Таблица 5. Исходные уровни sIgG4 в исследуемых клинических группах

Группы		Класс sIgG4							
		0		1		2		3	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Группа 1*	Атопический дерматит, n = 79	25	17,0	31	21,1	15	10,2	8	5,4
	Атопический дерматит + гастроинтестинальные проявления, n = 60	17	11,6	23	15,6	13	8,8	7	4,8
	Гастроинтестинальные проявления, n = 8	2	1,4	3	2,0	2	1,4	1	6,8
	Всего, n = 147	44	29,9	57	38,8	30	20,4	16	10,9
Группа 2*	1–18 мес, n = 77	16	20,8	8	10,4	7	9,1	46	59,7

Примечание. * — $p < 0,01$.

Таблица 6. Формирование клинической толерантности в зависимости от вида вскармливания в группе детей с пищевой аллергией

Вскармливание	Формирование толерантности	
	Толерантность сформирована n = 76 (51,7%); группа 1А	Толерантность не сформирована n = 71 (48,3%); группа 1В
Искусственное, n = 39	17 (22,4)	22 (31)
Смешанное, n = 30	10 (13,2)	20 (28,2)
Грудное, n = 78	49 (64,5)	29 (40,8)

Примечание. В группе пациентов, сформировавших толерантность, достоверно большее количество детей находилось на грудном вскармливании, $p < 0,01$.

Таблица 7. Частота встречаемости IgE- и не-IgE-опосредованной форм ПА у детей, сформировавших и не сформировавших толерантность*

	Группа 1, n = 147	Группа 1А, n = 76	Группа 1В, n = 71
IgE-опосредованная пищевая аллергия	97 (66%)	47 (61,8%)	50 (70,4%)
Не-IgE-опосредованная пищевая аллергия	50 (34,0 %)	29 (38,2%)	21 (29,6%)

Примечание. * — при сроках наблюдения 6–12 мес.

по сравнению с группой 1В ($p < 0,01$). Это может свидетельствовать о протективной роли грудного вскармливания в отношении формирования толерантности к пищевым аллергенам. При исследовании связи клинической картины с видом вскармливания значимых различий не выявлено.

Известно, что тяжелые клинические проявления служат неблагоприятным фактором в отношении формирования толерантности при пищевой аллергии [1]. В нашем исследовании клинические проявления легкой степени тяжести также достоверно чаще встречались в группе детей, сформировавших толерантность ($p < 0,01$; рис. 3). И, напротив, тяжелые клинические симптомы достоверно чаще наблюдались у детей, не сформировавших толерантность ($p < 0,05$).

Ретроспективный анализ не выявил зависимости формирования толерантности от формы ПА (IgE-опосредованная или не-IgE-опосредованная). Тем не менее частота встречаемости не-IgE-опосредованной ПА в группе детей, сформировавших толерантность (группа 1А), выше по сравнению с таковой в группе 1В (табл. 7).

При ретроспективном анализе частота встречаемости исходно высоких уровней sIgG4 (+++; ++; +) к причинно-

значимым аллергенам достоверно выше в группе детей, в дальнейшем сформировавших толерантность, по сравнению с детьми, продолжающими находиться на элиминационной диете по причине сохранения аллергической реакции при употреблении значимого продукта ($p < 0,05$). При этом исходно высокие уровни sIgG4 в группе 2 встре-

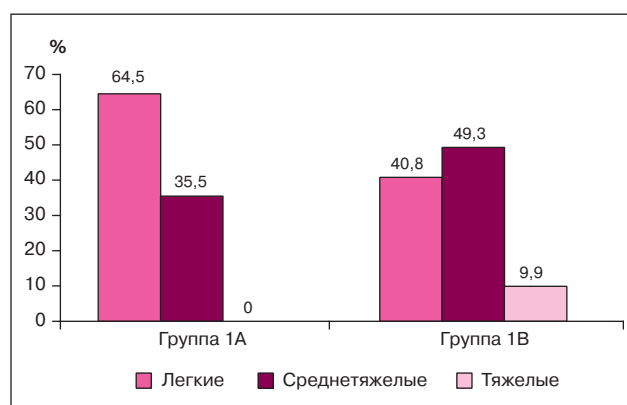
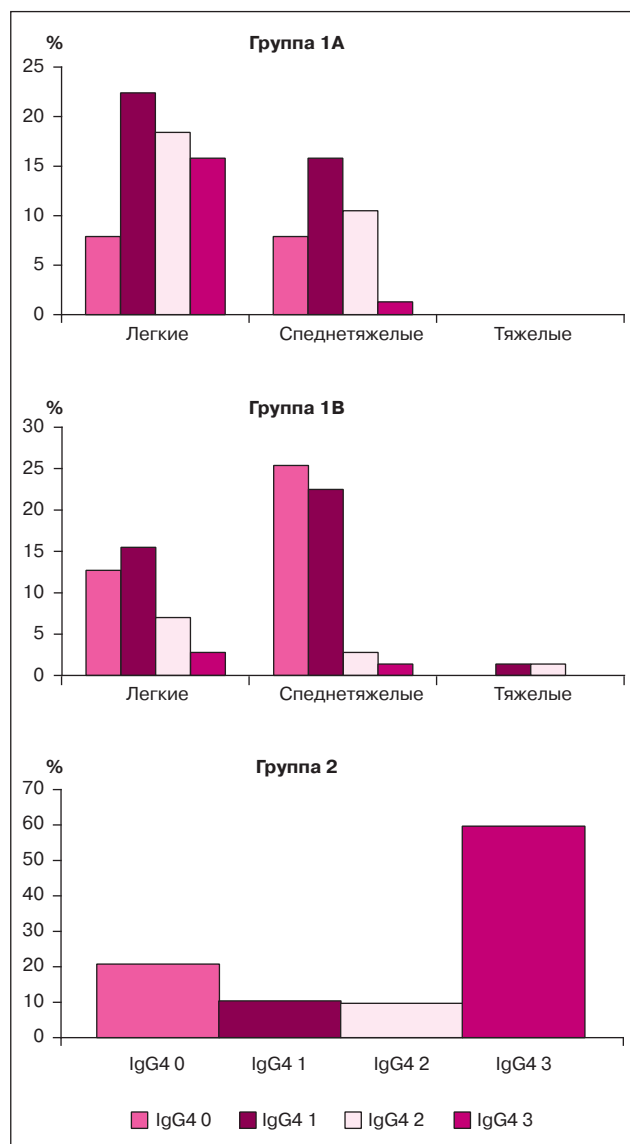
Рис. 3. Формирование толерантности к причинно-значимым пищевым белкам в зависимости от степени тяжести клинических проявлений

Таблица 8. Формирование клинической толерантности в зависимости от клинических проявлений и исходных уровней sIgG4 в группе 1

Класс sIgG4	Группы детей								
	Толерантность сформирована n = 76 (51,7%); группа 1А				Толерантность не сформирована n = 71 (48,3%); группа 1В				Группа 2 n = 77
	Атопический дерматит, n = 31	Атопический дерматит + гастроинтес- тинальные проявления, n = 39	Гастроинтес- тинальные проявления, n = 6	Всего, n (%)	Атопический дерматит, n = 48	Атопический дерматит + гастроинтес- тинальные проявления, n = 21	Гастроинтес- тинальные проявления, n = 2	Всего	
0	6 (7,9)	5 (6,6)	1 (1,3)	12 (15,8)	19 (26,8)	12 (16,9)	1 (1,4)	32 (45,1)	16 (20,8)
1	12 (15,8)	15 (19,7)	2 (2,6)	29 (38,1)	19 (26,8)	8 (11,3)	1 (1,4)	28 (39,4)	8 (10,4)
2	8 (10,5)	12 (15,8)	2 (2,6)	22 (28,9)*	7 (9,9)	1 (1,4)	0 (0)	8 (11,3)*	7 (9,7)
3	5 (6,6)	7 (9,2)	1 (1,3)	13 (17,1)*	3 (4,2)	0 (0)	0 (0)	3 (4,2)*	46 (59,7)
Всего, n	31 (40,8)	39 (51,3)	6 (7,9)	76 (100,0)	48 (67,6)	21 (29,6)	2 (2,8)	71 (100,0)	77 (100,0)

Примечание. * — $p < 0,05$.

Рис. 4. Частота встречаемости различных уровней sIgG4 у детей с пищевой аллергией в зависимости от тяжести клинических проявлений и формирования толерантности

чались значимо чаще, чем в группе детей с ПА вне зависимости от того, сформировали ли дети с ПА толерантность в дальнейшем, или нет (табл. 8). Отрицательные результаты по определению sIgG4 встречались значимо чаще в группе детей, не сформировавших толерантность. Это косвенно может говорить в пользу того, что высокие уровни sIgG4 являются естественным, физиологическим протективным фактором в отношении формирования пищевой аллергии.

Следующим шагом было исследование взаимосвязи степени тяжести клинических проявлений с исходными уровнями sIgG4. Так, выявлено, что клинические проявления легкой степени тяжести коррелировали с исходно высокими (+++; ++) уровнями sIgG4 ($p < 0,05$) в группе детей, сформировавших толерантность (рис. 4). И, напротив, тяжелые и среднетяжелые клинические симптомы ПА коррелируют с исходно низкими (0,1+) уровнями sIgG4 ($p < 0,05$) в группе детей, не сформировавших толерантность.

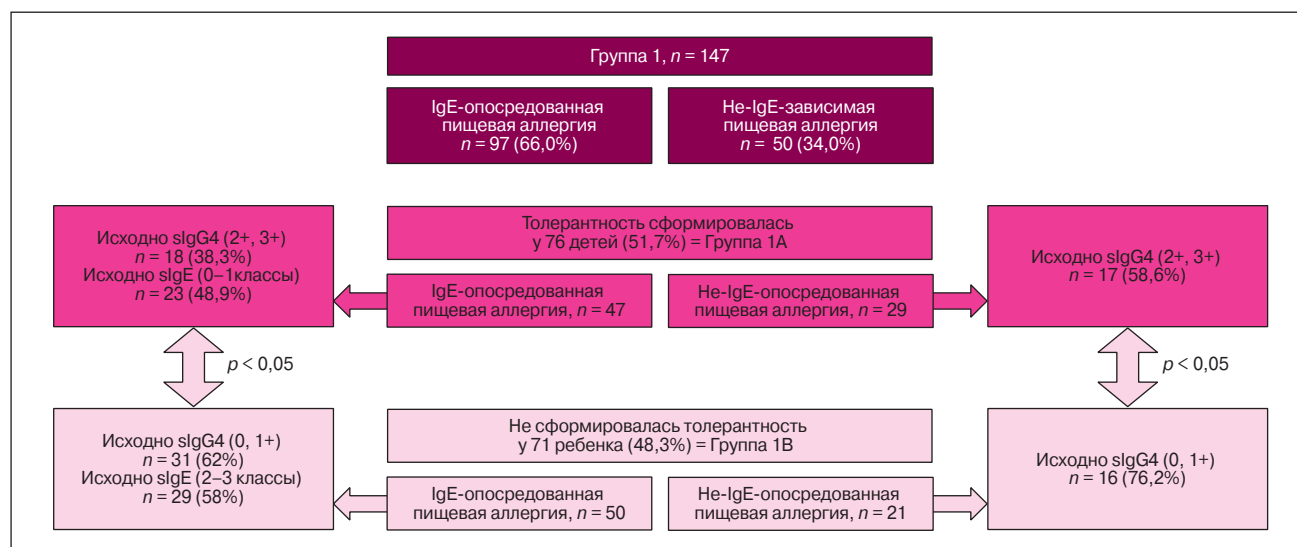
На рис. 5 приведен общий анализ исходных иммунологических показателей у детей, сформировавших и не сформировавших толерантность (при сроках наблюдения 6–12 мес).

ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка методов лабораторной диагностики, позволяющих оценить формирование толерантности к причинно-значимым аллергенам, крайне необходима: с их помощью может быть упрощена процедура ведения больных с пищевой аллергией, в частности это позволит снизить риск обострений у детей с ПА при диагностическом введении продукта (Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Макарова), а также позволит определить время возможного расширения рациона ребенка и тем самым снизить затраты на диагностические и лечебно-профилактические мероприятия.

Проведенное нами исследование показало, что уровни sIgG4 к пищевым аллергенам у детей с ПА ниже, чем у здоровых детей. Сравнение уровней специфиче-

Рис. 5. Общий анализ исходных иммунологических показателей у детей, сформировавших и не сформировавших толерантность к причинно-значимым пищевым белкам (при сроках наблюдения 6–12 мес)



ских антител G4 в обеих группах детей показало, что частота встречаемости высоких уровней sIgG4 к пищевым аллергенам достоверно выше в группе здоровых детей без отягощенного аллергоанамнеза по сравнению с детьми того же возраста с пищевой аллергией. Таким образом, это подтверждает мнение, что sIgG4 не могут использоваться в качестве диагностического маркера пищевой аллергии, как это предполагалось ранее. Вероятнее всего, IgG4 выполняют роль антител памяти и участвуют в механизмах формирования толерантности, модифицируя иммунный ответ Th2-типа в сторону снижения выработки IgE и повышения IgG4 [8]. В настоящем исследовании более высокие уровни IgG4 были характерны для детей с легким течением ПА.

В наблюдаемой группе детей с ПА клинические проявления легкой степени тяжести являются благоприятным фактором формирования толерантности.

Более частое формирование толерантности к пищевым белкам у детей, продолжающих получать грудное вскармливание, по сравнению с детьми, переведенными на искусственное вскармливание, показало протективное значение грудного молока. Однако необходимо про-

должить катamnестическое наблюдение детей данной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные в ходе проспективного наблюдения детей раннего возраста с ПА показали, что определение sIgG4 может использоваться в клинической практике как достаточно доступный метод прогнозирования толерантности. При этом высокие уровни sIgG4, по всей видимости, являются естественным, физиологическим фактором формирования толерантности. Клиническими предикторами формирования толерантности к пищевым белкам у детей могут быть более легкое течение клинических проявлений ПА и сохранение грудного вскармливания.

Дальнейшие результаты настоящего исследования и анализ катamnестического обследования наблюдаемых групп детей с ПА будут представлены в следующей статье.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Beyer K., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014 Aug; 69 (8): 1008–25.
- Host A., Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy*. 1990; 45: 587–96.
- Saarinen K. M., Pelkonen A. S., Makela M. J., Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116: 869–75.
- Vanto T., Helppila S., Juntunen-Backman K. et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr*. 2004; 144: 218–22.
- Garcia-Ara M. C., Boyano-Martinez M. T., Diaz-Pena J. M., Martin-Munoz M. F., Martin-Esteban M. Cow's milk-specific immuno-globulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34: 866–70.
- Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Вишнёва Е. А., Геворкян А. К., Алексеева А. А., Петровская М. И. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. *Вестник РАМН*. 2015; 1: 41–46.
- Vazquez-Ortiz M., Pascal M., Jimenez-Feijoo R. et al. Clin Ovalbumin-specific IgE/IgG4 ratio might improve the prediction of cooked and uncooked egg tolerance development in egg-allergic children. *Exp Allergy*. 2014 Apr; 44 (4): 579–88.
- Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. Москва: Логосфера. 2007. 592 с.

Л.Р. Селимзянова^{1, 2}, Е.А. Вишнёва², Е.А. Промыслова²¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация² Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Принципы диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей на современном этапе: обзор обновлений GINA 2014–2015

Контактная информация:

Селимзянова Лилия Робертовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии и детской ревматологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, ведущий научный сотрудник отдела стандартизации и клинической фармакологии ФГБНУ НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-65, e-mail: selimzyanova@nczd.ru

Статья поступила: 16.03.2015 г., принята к печати: 05.05.2015 г.

Бронхиальная астма — одна из самых распространенных болезней органов дыхания. В настоящее время имеется достаточно широкий выбор эффективных препаратов с хорошим профилем безопасности и доступной ценой для пациентов с этим заболеванием. Несмотря на это, немалая доля больных получает неадекватное лечение, что приводит к снижению качества жизни, формированию фиксированной бронхиальной обструкции и даже смерти. В 2014 г. рабочая группа Глобальной инициативы по борьбе с астмой (Global Initiative for Asthma, GINA) существенно обновила свой регулярно выпускаемый документ «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (Global Strategy for Asthma Management and Prevention). Настоящая статья освещает обновления, опубликованные в 2014 и 2015 гг. Авторы представляют современные подходы к диагностике, в том числе дифференциальной, бронхиальной астмы у детей, а также актуализированные цели и принципы терапии этого заболевания. Рассмотрены критерии оценки контроля над болезнью, степени тяжести астмы у пациентов детского возраста. Проанализированы современные подходы для достижения адекватного контроля болезни.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, диагностика, лечение, уровни контроля.

(Для цитирования: Селимзянова Л.Р., Вишнёва Е.А., Промыслова Е.А. Принципы диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей на современном этапе: обзор обновлений GINA 2014–2015. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (3): 290–295. doi: 10.15690/pf.v12i3.1353)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Бронхиальная астма (БА) — одна из самых распространенных болезней органов дыхания. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире астмой страдают около 235 млн людей. Среди детского населения бронхиальная астма является наиболее частым неинфекционным заболеванием.

Проблема астмы актуальна как в экономически развитых странах, так и в странах с низким уровнем жизни. Несмотря на достигнутые успехи в разработке стратегии диагностики и терапии этого заболевания, до настоящего времени патология недостаточно хорошо диагностируется и лечится. Ежегодно констатируется около 180 тыс. смертей, основной причиной которых

L.R. Selimzyanova^{1, 2}, E.A. Vishneva², E.A. Promyslova²¹ I.M. Sechenov First Moscow Medical State University, Russian Federation² Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Principles of Diagnosis and Therapy of Bronchial Asthma in Children at the Present Stage: GINA 2014–2015 Review Updates

Bronchial asthma is one of the most prevalent breathing illnesses. Today there is a sufficiently wide spectre of effective medicines with a good safety profile and an acceptable price. Despite this, a large number of patients receive inadequate treatment, which leads to a decrease in life quality, permanent bronchial obstruction and even death. In 2014 the Global Initiative for Asthma (GINA) significantly renewed its regularly issued Global Strategy for Asthma Management and Prevention. It includes relevant asthma information together with practical clinical recommendations. This article highlights the renovations published in the document in 2014 and 2015. The authors present modern approaches to child bronchial asthma diagnosis, including differential, together with the actualized treatment goals and principles. The criteria for evaluating the disease control and child asthma severity are also covered. The possible problems of achieving adequate control of the disease are also analyzed.

Key words: children, bronchial asthma, global.

(For citation: Selimzyanova L. R., Vishneva E. A., Promyslova E. A. Principles of Diagnosis and Therapy of Bronchial Asthma in Children at the Present Stage: GINA 2014–2015 Review Updates. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (3): 290–295. doi: 10.15690/pf.v12i3.1353)

становится именно бронхиальная астма. Наибольшая частота летальных исходов вследствие этого заболевания наблюдается в странах со средним и низким уровнем жизни [1].

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ GINA К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ БА

Под эгидой ВОЗ при участии Национального института заболеваний сердца, легких и крови США в 1993 г. ведущие мировые эксперты сформировали комитет Глобальной инициативы по борьбе с астмой (Global Initiative for Asthma, GINA). Цели рабочей группы состоят в уменьшении смертности и ограничении жизнедеятельности, обусловленных этим заболеванием, путем разработки и внедрения оптимальной стратегии ведения пациентов с бронхиальной астмой и ее профилактики. С этого времени ежегодно рабочая группа разрабатывает и актуализирует доклад «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (Global Strategy for Asthma Management and Prevention) [2].

Сайт Глобальной инициативы по борьбе с астмой в свободном доступе содержит актуальную информацию для врачей, медсестер, пациентов и их представителей о причинах, механизмах заболевания, факторах риска, рациональных методах диагностики и лечения астмы. Помимо основного доклада, представлены краткие карманные руководства для медицинских работников первичного звена, слайды для обучения врачей по лечению и профилактике астмы у взрослых и детей старше 6 лет, а также у детей 5 лет и младше. Особое внимание уделено ингаляционной технике: на сайте также в свободном доступе размещены инструкции по пользованию ингаляционными устройствами и обзор различных модификаций спейсеров. Популярность и авторитет докладов рабочей группы по астме достигли к настоящему времени столь высокого уровня, что с 2015 г. GINA не нуждается в финансовой поддержке извне и работает по принципу самоокупаемости.

Последние радикальные изменения в документе «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» были произведены в 2014 г. [3]. Такой серьезный пересмотр потребовался, в первую очередь, вследствие удручающих данных о том, что при наличии доступных современных возможностей лечения астмы до настоящего времени во многих странах контроль болезни можно считать недостаточным, так же как и исполнение предписаний руководств по диагностике и ведению пациентов с этим недугом. Именно поэтому перед авторами стояла задача создания документа, который будет способствовать широкому внедрению эффективных методов диагностики и лечения. Обновленный доклад содержит постулаты, основанные на принципах доказательной медицины, которые ориентированы на потребности реальной клинической практики и представлены в удобной для восприятия форме.

Клинические проявления БА

На сегодняшний день, согласно GINA-2014, астма определяется как гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. Для астмы характерны указания в анамнезе на такие респираторные симптомы, как свистящие хрипы, ощущение затруднения дыхания (одышка, удушье), чувство стеснения в груди и кашель. Симптомы могут варьировать с течением времени, их тяжесть также может быть

различной, что обусловлено различной степенью ограничения экспираторного дыхательного потока.

Известно, что ограничение выдоха при астме обусловлено бронхоконстрикцией, утолщением стенок бронхов и увеличением продукции слизи в просвете дыхательных путей. Симптомы астмы могут провоцироваться различными факторами, такими, например, как вирусные инфекции, аллергены, табачный дым (при активном и пассивном курении), физическая нагрузка и стрессы [2, 4, 5].

Диагностика

При широкой распространенности бронхиальной астмы в популяции, ее диагностика до настоящего времени может представлять в ряде случаев довольно серьезные трудности, особенно у детей младшего возраста. На современном этапе не существует одного-единственного теста, который бы позволял со стопроцентной уверенностью диагностировать болезнь. Этот диагноз устанавливается с учетом совокупности следующих данных:

- наличие характерных симптомов в анамнезе;
- доказанная обратимость бронхиальной обструкции с помощью теста со бронхоспазмолитиком или других тестов;
- наличие сведений о симптомах астмы в медицинской документации пациента [3].

Несмотря на то, что для астмы характерны воспаление в дыхательных путях и бронхиальная гиперреактивность, тесты, подтверждающие их наличие, не являются ни обязательными, ни значимыми в установлении диагноза [3].

В пользу астмы свидетельствуют ухудшение вышеперечисленных симптомов ночью или в ранние утренние часы, а также их связь с вирусной инфекцией, воздействием аллергенов, физической нагрузкой, переменой погоды, смехом, ингаляционным воздействием табачного дыма, выхлопных газов или резких запахов. Наличие таких симптомов, как изолированный кашель без других респираторных проявлений, инспираторная одышка со стридором после физической нагрузки, боль в груди, затруднение дыхания, сопровождающееся головокружением разной степени выраженности или периферическими парестезиями, хроническое выделение мокроты, позволяют усомниться в диагнозе «Бронхиальная астма» [3]. Для многих пациентов характерны также признаки атопии, однако положительные результаты кожных тестов или значимый уровень специфического иммуноглобулина Е не всегда свидетельствуют о наличии заболевания у пациента, так как встречаются и при других нозологических формах (аллергический ринит, атопический дерматит и т.д.), при этом следует помнить, что отрицательные данные аллергологического обследования не позволяют исключить астму при неатопическом фенотипе этой патологии [2, 4, 5].

Учитывая, что исследование функции внешнего дыхания у детей младше 5–6 лет представляет значительные трудности, а также ввиду выраженной гетерогенности причин свистящих хрипов в этой возрастной группе при диагностическом поиске следует предельно внимательно изучить анамнез и физикальные данные. Обязательно следует отметить наличие рецидивирующих свистящих хрипов на выдохе и/или непродуктивного кашля (иногда до рвоты) с ощущением затруднения дыхания или без него, которые провоцируются или ухудшаются под воздействием триггерных факторов (аллергены, физическая нагрузка, смех, крик/плач, табачный дым, аэрополлютанты) или в ночное время суток, но не связаны с респираторной инфекцией.

Нередко у детей младшего и дошкольного возраста симптомы астмы могут появляться на фоне респираторной инфекции. В подобных случаях следует дифференцировать астму и преходящие свистящие хрипы, возникающие на фоне острых респираторных инфекций.

Оценке переносимости физической нагрузки следует уделить особое внимание, так как нередко родители не связывают респираторные симптомы с активным движением ребенка, или ребенок сам ограничивает свою двигательную деятельность. Если ребенок не в состоянии бегать, играть или смеяться наравне со сверстниками и быстро устает при ходьбе (просит, чтобы его взяли на руки) вследствие возникновения затрудненного дыхания или приступообразного кашля, также следует рассмотреть возможность наличия у него астмы.

Бронхиальная астма у ближайших родственников, а также другие аллергические заболевания в семейном анамнезе (например, атопический дерматит или аллергический ринит) также позволяют предполагать астму как причину рецидивирующих свистящих хрипов, непродуктивного кашля и ощущения затруднения дыхания.

Иногда диагноз астмы у ребенка сложно точно подтвердить или опровергнуть на основании вышеперечисленных данных. В этой ситуации оправдана пробная терапия низкими дозами ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) и короткодействующими β_2 -агонистами (КДБА) по потребности в течение 2–3 мес с обязательной последующей оценкой лечебного эффекта [3]. Значимое клиническое улучшение наблюдается у пациентов с бронхиальной астмой, при отсутствии улучшения или ухудшении состояния следует прекратить терапию и снова провести дифференциальную диагностику (табл. 1). Нередко врожденные и наследственные болезни органов дыхания, протекающие с синдромом бронхиальной обструкции, диагностируются поздно [8], а пациенты длительно наблюдаются по поводу астмы [9, 10].

В GINA-2014 пересмотрен подход к оценке эпизодов свистящего дыхания у детей младше 5 лет, который предлагался этим консенсусом ранее: по характеру возникновения и возрастной характеристике. В настоящее время этот подход не используется в реальной клинической практике [3].

Таблица 1. Дифференциальный диагноз астмы у детей [2, 6, 7 с изменениями]

Патология	Типичные проявления
Рецидивирующие респираторные вирусные инфекции	Преимущественно кашель, отделяемое из носовых ходов, затруднение носового дыхания < 10 дней; свистящее дыхание обычно легкой степени выраженности, нет симптомов между эпизодами инфекции
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Рецидивирующие бронхиты, кашель, недостаточный эффект от противоастматической терапии. Может наблюдаться легко возникающая рвота, изжога, особенно после приема большого объема пищи
Аспирация инородного тела	Эпизод грубого сильного кашля и/или стридора во время еды или игры в анамнезе; рецидивирующие бронхиты, затяжные пневмонии и кашель, локальные изменения в легком (ателектаз, односторонняя эмфизема). Хрипы чаще носят односторонний характер
Трахеопищеводный свищ, дисфагия	Рецидивирующие бронхиты, затяжные пневмонии и кашель, поперхивание во время еды или питья, появление или увеличение количества хрипов в легких после еды или питья
Трахеомалация или бронхомалация	Шумное дыхание во время плача, еды или острой респираторной инфекции, грубый кашель, втяжение уступчивых мест грудной клетки на вдохе или выдохе; симптомы часто отмечаются с рождения, недостаточная эффективность противоастматической терапии
Туберкулез	Постоянное шумное дыхание и кашель; лихорадка, не поддающаяся лечению обычно используемых антибиотиков; увеличение лимфоузлов, недостаточный ответ на терапию бронходилататорами или ИГКС, контакт с больным туберкулезом
Врожденные пороки сердца	Сердечный шум, цианоз во время еды, плохая прибавка в весе, тахикардия, тахипноэ или гепатомегалия, недостаточная эффективность противоастматической терапии
Муковисцидоз (кистозный фиброз)	Кашель практически с рождения, рецидивирующие респираторные инфекции, плохая прибавка в весе вследствие мальабсорбции, обильный жидкий жирный стул
Первичная цилиарная дискинезия	Кашель и, как правило, нетяжелые рецидивирующие респираторные инфекции; хронические отиты, гнойное отделяемое из носовых ходов; недостаточная эффективность противоастматической терапии; обратное расположение внутренних органов (situs inversus) приблизительно у 50% детей
Сосудистое кольцо	Часто постоянное шумное дыхание, громкий кашель с металлическим оттенком, дисфагия при глотании твердой пищи, недостаточная эффективность противоастматической терапии
Бронхолегочная дисплазия	Чаще у недоношенных детей; очень низкая масса тела при рождении, необходимость в длительной искусственной вентиляции легких или кислородотерапии; респираторные нарушения присутствуют с рождения
Первичные иммунодефицитные состояния	Рецидивирующие лихорадки и инфекции (в том числе не респираторные); плохая прибавка в весе
Психогенный кашель	Громкий кашель при отсутствии связи с воздействием аллергена, респираторной инфекции или физической нагрузкой. Возможная связь с отрицательными психоэмоциональными факторами. Во время сна симптомы отсутствуют
Аффективно-респираторные приступы	Жалобы на затруднение вдоха. Приступ нередко начинается с глубоких частых вдохов, улучшение при задержке дыхания

Лечение

Общепризнанно, что астма — заболевание хроническое, и в современных условиях вылечить его нельзя, однако существуют эффективные способы обеспечить больному хорошее качество жизни с минимальными рисками. В связи с этим главной целью терапии бронхиальной астмы является достижение контроля над заболеванием, который складывается из купирования симптомов и влияния на факторы риска неблагоприятных исходов с обеспечением хорошего уровня физической активности, минимизацией риска обострений и возникновения побочных эффектов от лечения, а также предупреждения формирования фиксированной бронхиальной обструкции [3].

Лечение астмы должно представлять собой циклический непрерывный процесс, включающий оценку состояния пациента, коррекцию терапии (медикаментозной и немедикаментозной) и обязательный контроль ответа на проводимое лечение. Оценка контроля астмы основана на учете симптомов болезни в течение последних 4 нед (табл. 2, 3).

Факторы риска обострения

Кроме оценки симптомов БА следует учесть наличие возможных факторов риска обострений и, соответственно, неблагоприятного исхода. Если у больного имеется хотя бы один из них, вероятность развития обострения увеличивается, даже если симптомы бронхиальной астмы контролируются. Факторы риска оценивают в начале терапии и в дальнейшем через 3–6 мес от старта базисной терапии.

К таким факторам относят [3]:

- наличие в анамнезе тяжелого обострения астмы, потребовавшего интубации и искусственной вентиляции легких;

- госпитализацию или обращение за неотложной помощью в течение последнего года;
- использование в настоящее время или недавнюю отмену системных кортикостероидов;
- отсутствие базисной терапии ИГКС, или несоблюдение предписанного режима их применения, или неправильное использование ингалятора;
- психиатрические заболевания в анамнезе или психосоциальные проблемы;
- низкую приверженность к базисной терапии БА и/или низкую приверженность к выполнению письменных врачебных рекомендаций по терапии БА (либо отсутствие письменных рекомендаций);
- пищевую аллергию, проявляющуюся симптомами удушья (что может свидетельствовать о том, что астма у данного больного является одним из проявлений анафилаксии);
- эозинофилию в мокроте или клиническом анализе крови;
- беременность;
- избыточное использование КДБА (в GINA-2015 констатируется, что использование в месяц более 1 баллончика сальбутамола, содержащего 200 доз препарата, или другого препарата в эквивалентной дозировке, грозит риском смерти от бронхиальной астмы [2]).

Показатели функции внешнего дыхания следует использовать для оценки факторов риска неблагоприятного исхода и не являются значимым критерием оценки контроля заболевания. Низкие значения объема форсированного выдоха за 1 с, особенно если этот показатель составляет < 60% от должного, считаются прогностически неблагоприятными.

Таблица 2. Оценка уровня контроля бронхиальной астмы (БА) у детей ≥ 6 лет [3]

Симптомы БА у пациента за последние 4 нед	Уровни контроля БА		
	Полный	Частичный	Отсутствует
Дневные симптомы БА чаще чем 2 раза в нед (да/нет)	Нет симптомов	1–2 из перечисленных симптомов	3–4 из перечисленных симптомов
Ночные пробуждения из-за астмы (да/нет)			
Необходимость использования бронходилататоров чаще чем 2 раза в нед* (да/нет)			
Ограничение активности вследствие астмы (да/нет)			

Примечание. * — за исключением использования бронходилататоров перед физической нагрузкой.

Таблица 3. Оценка уровня контроля бронхиальной астмы (БА) у детей (≤ 5 лет) [3]

Симптомы БА	Уровни контроля БА		
	Полный	Частичный	Отсутствует
Дневные симптомы БА, длящиеся более чем несколько мин, чаще чем 1 раз в нед (да/нет)	Нет симптомов	1–2 из перечисленных симптомов	3–4 из перечисленных симптомов
Ограничение активности вследствие астмы: бегают, играет меньше, чем другие дети; быстро устает от ходьбы/игры (да/нет)			
Необходимость использования бронходилататоров чаще чем 1 раз в нед* (да/нет)			
Ночные пробуждения или ночной кашель, обусловленные астмой (да/нет)			

Примечание. * — за исключением использования бронходилататоров перед физической нагрузкой.

Немедикаментозная терапия

В терапии астмы следует использовать как фармакологические, так и немедикаментозные методы. Немаловажным является ограничение контакта с триггерными факторами обострения заболевания. Пациенту можно рекомендовать дыхательные упражнения, которые являются полезным дополнением к фармакологической терапии, несмотря на то, что уровень доказательств положительного влияния такого подхода на течение бронхиальной астмы в актуализированной версии GINA был понижен (с уровня доказательности А до уровня В) [2, 11].

Ступенчатый подход к терапии

В настоящее время сохраняется ступенчатый подход к терапии астмы, основанный на частоте и выраженности симптомов заболевания.

Целью лечения является поддержание контроля астмы с помощью наименьшей лекарственной нагрузки, достаточной для поддержания хорошего уровня контроля и минимизации побочных эффектов препаратов.

Терапия 1-й ступени. Симптоматическая терапия (КДБА) по потребности. Рекомендуется для пациентов с редкими симптомами (менее 2 раз в нед), возникающими только в дневное время и длящимися непродолжительное время (до нескольких часов). Категорически не рекомендуется использование длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) в качестве симптоматической терапии без базисного лечения ИГКС вследствие высокого риска неблагоприятного исхода астмы. Не рекомендованы к использованию у детей пероральные β_2 -агонисты и теofilлин в связи с высоким риском развития тяжелых нежелательных явлений от использования данных препаратов, что превышает возможную пользу от их применения. Учитывая тот факт, что до настоящего времени нет достаточных данных о том, что монотерапия КДБА абсолютно безопасна даже для пациентов с редкими симптомами, уже на первой ступени терапии может быть рекомендовано назначение низких доз ИГКС пациентам с факторами риска неблагоприятного исхода БА.

Терапия 2-й ступени. Низкие дозы препарата базисной терапии и симптоматическая терапия (КДБА) по потребности. Предпочтительно в качестве базисной терапии использовать ИГКС. Альтернативным вариантом являются антагонисты лейкотриеновых рецепторов, особенно для пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом, хотя эти препараты являются менее эффективными по сравнению с ИГКС. Для пациентов с астмой, симптомы которой проявляются преимущественно в определенный сезон (пыльцевая сенсibilизация), рекомендована базисная терапия ИГКС с момента появления симптомов и в течение всего периода цветения причинно-значимых растений, а также дополнительные 4 нед. Дошкольникам с вирусиндуцированными обострениями БА может быть рекомендовано периодическое или эпизодическое использование ИГКС, однако предпочтительным вариантом все же признается регулярная терапия. Не рекомендовано рутинное использование кромонов вследствие их низкой эффективности и сложного режима применения.

Терапия 3-й ступени. Один или два базисных препарата в комбинации с ДДБА и КДБА по потребности. Предпочтительным вариантом для подростков является применение низких доз ИГКС в сочетании с ДДБА, для детей 6–11 лет — средние дозы ИГКС (удвоение низкой дозы ИГКС) и КДБА по потребности. Альтернативой

может служить добавление антагонистов лейкотриеновых рецепторов к низким дозам ИГКС в качестве базисной терапии и КДБА по потребности. Стратегия использования в качестве базисной терапии низких доз ИГКС в сочетании с теofilлином замедленного высвобождения — крайне нежелательна.

Терапия 4-й ступени. Два или более базисных препарата и симптоматическая терапия по потребности. Для подростков старше 11 лет возможно применение низких доз ИГКС в сочетании с формотеролом в качестве как базисной так и симптоматической терапии. Также используется комбинация средних/высоких доз ИГКС с ДДБА и КДБА по потребности. Детям 6–11 лет не рекомендуется добавление теofilлина в базисную терапию. Терапевтический выбор для детей 5 лет и младше на 4-й ступени ограничен возрастом разрешенным диапазоном препаратов, используемых при астме. Следует рассмотреть возможность увеличения дозы ИГКС до средней, либо, как альтернативный вариант, добавить антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Можно периодически повышать дозу базисного ИГКС в интермиттирующем режиме во время обострений.

Терапия 5-й ступени. На данной ступени детям 6 лет и старше с персистирующими симптомами астмы и обострениями, несмотря на адекватную базисную терапию при условии правильной техники ингаляции и хорошего комплаенса, назначается препарат моноклональных антител к иммуноглобулину Е — омализумаб. Детям не рекомендовано назначение оральных кортикостероидных препаратов в качестве базисной терапии.

При выборе тактики лечения необходимо учитывать особенности и предпочтения пациента и/или его законных представителей.

Исходя из объема терапии, который является необходимым для достижения и поддержания контроля над заболеванием, оценивается степень тяжести астмы. В дальнейшем проводится регулярная переоценка этого параметра, так как данный критерий может модифицироваться.

- Легкая астма диагностируется у пациентов, состояние которых хорошо контролируется применением лекарственной терапии 1-й ступени.
- Среднетяжелая — хорошо контролируется препаратами 3-й ступени.
- Тяжелая астма может быть констатирована у пациентов, которым для контроля симптомов требуется терапия 4–5-й ступени, либо тем, у кого астма носит неконтролируемый характер, несмотря на адекватно назначенную терапию.

Повторная оценка состояния пациента рекомендована приблизительно через 1–2 мес стартовой терапии, а далее каждые 3–12 мес. Уменьшение объема терапии следует рассмотреть у пациентов с хорошо контролируемой астмой и стабильной функцией внешнего дыхания в течение 3 мес и более при отсутствии факторов риска. Для большинства пациентов рекомендуется снижение дозы ИГКС на 25–50% с трехмесячным интервалом.

Дозированные ингаляторы

Общеизвестно, что одной из основных проблем достижения контроля астмы является неправильное использование ингалятора [12–14] и недостаточный комплаенс пациента [2]. В связи с этим чрезвычайно важно регулярно проверять технику ингаляции и по возможности контролировать расход препарата и/или оценивать при-

верженность к назначенной терапии ребенка и/или его законных представителей. Предпочтительным устройством доставки препарата у детей до 3 лет является дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) со спейсером с лицевой маской, альтернативой — небулайзер с лицевой маской. Следует как можно раньше использовать мундштук вместо лицевой маски. Детям 4–6 лет рекомендуется применение ДАИ со спейсером и мундштуком, в качестве альтернативы — ДАИ со спейсером и лицевой маской или небулайзер с мундштуком. Дети старше 6 лет, как правило, в состоянии использовать практически все имеющиеся конструкции средств доставки, хотя предпочтение все же рекомендуется отдать ДАИ со спейсером и мундштуком. Использование ДАИ со спейсером является принципиальным условием качественной доставки лекарственного средства; более того, спейсер должен иметь антистатические свойства во избежание потерь препарата вследствие оседания на стенках прибора. Не все дети, особенно подросткового возраста, используют спейсер: в таких ситуациях, согласно выводам экспертных групп специалистов **Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) и международного общества по аэрозолям в медицине (International Society for Aerosols in Medicine, ISAM)**, оптимальным решением является применение дозированных порошковых ингаляторов [15].

Прежде чем повысить ступень терапии астмы, нужно проверить технику ингаляции и выполнение предписанных рекомендаций; уточнить наличие сопутствующей патологии (риносинусит, ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, психические расстройства, курение и др.), сохранение влияния возможных факторов риска, а в ряде случаев, особенно у детей дошкольного возраста, пересмотреть диагноз.

Обострения астмы

Терапия обострений астмы как и классификация обострений по степени тяжести не претерпела существенных изменений в новой редакции GINA. Ее основными принципами остаются повторное назначение КДБА, раннее

применение системных кортикостероидных препаратов при неэффективности стартовой терапии КДБА.

На сегодняшний день получены доказательства, что КДБА в форме дозированного порошкового ингалятора столь же эффективны при лечении обострения легкой и среднетяжелой степени, как и ранее используемые средства доставки (ДАИ со спейсером и небулайзер) [16]. Несмотря на то, что в России не зарегистрированы КДБА в виде дозированных порошковых ингаляторов, этот факт представляется важным с точки зрения эффективности доставки в легкие препаратов с помощью подобных устройств.

Аминофиллин и теофиллин не следует использовать при обострении бронхиальной астмы в связи с тем, что они менее эффективны и имеют худший профиль безопасности по сравнению с КДБА.

В 2015 г. обновлены подходы к обострению астмы у дошкольников на фоне острой респираторной инфекции: следует воздержаться от рутинного применения в домашних условиях пероральных кортикостероидов или ИГКС в высоких дозах. Эта рекомендация основана на том, что для данной возрастной категории характерны частые острые респираторные инфекции, и регулярное применение системных кортикостероидов или высоких дозировок ИГКС повышает вероятность развития побочных эффектов данных лекарственных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, ключевые моменты пересмотренных и обновленных подходов к диагностике и терапии бронхиальной астмы у детей свидетельствуют о значительном прогрессе в представлении об этом заболевании. Постулаты консенсусов будут включены в национальные клинические рекомендации для оптимизации диагностики и терапии детской популяции пациентов с бронхиальной астмой.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/>
- From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2015 Update). Available from: <http://www.ginasthma.org>
- From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2014 Update). Available from: <http://www.ginasthma.org>
- Аллергология и иммунология. Под общ. ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. М.: Издательство «ПедиатрЪ». 2011. 248 с.
- Балаболкин И.И., Булгакова В.А. (ред.). Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями. Руководство для врачей. М.: МИА. 2011. 264 с.
- Paediatric Respiratory Medicine ERS Handbook 1st. Edition Editors Ernst Eber, Fabio Midulla. *European Respiratory Society*. 2013. 719 p.
- Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Вознесенская Н.И., Томилова А.Ю., Селимзянова Л.Р., Промыслова Е.А. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (4): 60–72.
- Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.-P.F., Maurer E., Bush A., Nielsen K.G., Escribano A., Lucas J.S.A., Yiallouris P., Omran H., Eber E., O'Callaghan C., Snijders D., Barbato A. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J*. 2010; 36 (6): 1248–1258.
- Селимзянова Л.Р. Особенности течения и прогноз двусторонних хронических бронхолегочных болезней у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2004. 25 с.

- Selimzyanova L.R., Sereda E.V. Difficulties of primary ciliary dyskinesia diagnosis in children. *Eur Respir J*. 2013; 42 (57): 1236.
- Freitas D.A., Holloway E.A., Bruno S.S., Chaves G.S., Fregonezi G.A., Mendonça K.P. Breathing exercises for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 1; 10: CD001277. Doi: 10.1002/14651858.CD001277.pub3.
- Thompson J., Irvine T., Grathwohl K., Roth B. Misuse of metered-dose inhalers in hospitalized patients. *Chest*. 1994; 105 (3): 715–717.
- Molimard M., Raherison C., Lignot M., Depont F., Abouelfath A., Moore N.J. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *Aerosol Med*. 2003; 16 (3): 249–254.
- Lavorini F., Magnan A., Dubus J.C., Voshaar T., Corbetta L., Broeders M., Dekhuijzen R., Sanchis J., Viejo J.L., Barnes P., Corrigan C., Levy M., Crompton G.K. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2008; 102 (4): 593–604.
- Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H.C., Devadason S.G., Dhand R., Diot P., Everard M.L., Horvath I., Navales P., Voshaar T., Chrystyn H. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011; 37 (6): 1308–1417.
- Selroos O. Dry-powder inhalers in acute asthma. *Ther Deliv*. 2014 Jan; 5 (1): 69–81. Doi: 10.4155/tde.13.132.

И.А. Беляева¹, Е.П. Бомбардинова¹, Т.В. Турти^{1, 2}, М.Д. Митиш¹, Т.В. Потехина¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Кишечная микробиота у недоношенных детей — современное состояние проблемы (обзор литературы)

Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением для недоношенных детей ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-15-19, e-mail: belyaeva@nczd.ru

Статья поступила: 24.01.2015 г., принята к печати: 05.05.2015 г.

Проблема влияния микробиоты кишечника на состояние здоровья детей раннего возраста приобрела особую актуальность в последние годы. Это связано, с одной стороны, со значительным ухудшением экологии среды обитания человека, с другой — с высокой частотой расстройств пищеварения у детей, особенно родившихся преждевременно. Внедрение современных высокоинформативных молекулярно-генетических методов исследования (ПЦР-амплификация с секвенированием генов) позволило выявить начальный этап микробной колонизации человека еще в периоде внутриутробного онтогенеза и подробно расшифровать структуру микробиоты у новорожденных и младенцев 1-го года жизни. Установлено, что на количественную выраженность и качественный состав кишечной микробиоты влияет состав микробиоты матери, который зависит от наличия/отсутствия у нее не только воспалительных, но и метаболических болезней (ожирения). Обнаружено, что имеется достоверная связь состава микробиоты у младенцев со способом родоразрешения их матерей (более благоприятный состав после естественных родов), причем указанные различия сохраняются на протяжении нескольких месяцев после рождения. Один из основных факторов, влияющих на микробиоту с первых дней, — питание; большинство исследований убедительно подтверждают роль грудного вскармливания в становлении оптимального микробиоценоза у младенца. Антибактериальная терапия, получаемая матерью и/или ребенком, оказывает негативное воздействие на колонизацию кишечника микробами-симбионтами. Негативные внешние влияния на микробиоту особенно значимы у недоношенных детей, прежде всего у родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Онтогенез этих младенцев наиболее отягощен вредными факторами (инфекцией и необходимостью массивной антибактериальной терапии, гипоксией, оперативным родоразрешением, вынужденным искусственным вскармливанием) на фоне общей незрелости, в том числе несформированности защитных механизмов организма. Направленная коррекция микробиоты у недоношенных детей является важным условием профилактики и лечения таких грозных заболеваний, как сепсис и некротизирующий энтероколит. Именно поэтому использование препаратов-пробиотиков представляется одним из перспективных направлений практической неонатологии. В статье приводится пример исследования эффективности пробиотикотерапии у недоношенных детей с сочетанной перинатальной патологией.

Ключевые слова: недоношенные дети, вскармливание, кишечная микробиота, микробиом, пробиотики.

(Для цитирования: Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Турти Т.В., Митиш М.Д., Потехина Т.В. Кишечная микробиота у недоношенных детей — современное состояние проблемы (обзор литературы). Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (3): 296–303. doi: 10.15690/pf.v12i3.1354)

I.A. Belyaeva¹, E.P. Bombardirova¹, T.V. Turti^{1, 2}, M.D. Mitish¹, T.V. Potekhina¹¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russia² Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

Intestinal Microbiota in Premature Children — the Modern State of the Problem (Literature Analysis)

The problem of intestinal microbiota influencing the health of early aged children has become especially relevant over the past few years. On one hand, this is due to the significant worsening of the human environment ecology, on the other — due to the high prevalence of digestive disorders in children, especially premature ones. The introduction of modern high-informative molecular-genetic research methods (PCR-amplification with gene sequenation) made it possible to reveal the primary stage of human colonization by bacteria even at the stage of fetal ontogenesis and to thoroughly decode the microbiota structure in newborns and first-year babies. It is established, that the mothers microbiota has a direct effect on the quantity and quality of the child's microbiota. The mother's microbiota depends not only on her possessing inflammatory, but also metabolic diseases (obesity). There is also a direct correlation between the children's microbiota and the way they were born (microbiota is better in cases of natural birth), and these differences are prevalent after a number of months after birth. One of the main factors affecting microbiota after birth from the very first day is nutrition. Most studies earnestly confirm the role of breastfeeding in contributing to an optimal microbiocenosis in the child. Antibacterial therapy, being received by either the mother or the child has a negative effect on the colonization of the intestines by symbiont microbes. The negative impacts on the micro flora are especially significant for premature children especially those born with a very low and extremely low body mass. The ontogenesis of these children is most severed by malicious factors (infections followed by the necessity of a massive antibacterial therapy, hypoxia, surgical birth, forced artificial feeding) in connection with a general immaturity, including not yet fully-fledged body defense systems. Directive microbiota correction in premature children is an important condition for prevention and treatment of such severe diseases as sepsis necrotizing enterocolitis. For this reason, the usage of probiotics is considered as one of the promising practices of practical neonatology. The article contains an example of studying the effectiveness of probiotic therapy in premature babies with a combined perinatal pathology.

Key words: premature children, feeding, intestine microbiota, microbiom, probiotics.

(For citation: Belyaeva I.A., Bombardirova E.P., Turti T.V., Mitish M.D., Potekhina T.V. Intestinal microbiota in premature children — the modern state of the problem (literature analysis). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (3): 296–303. doi: 10.15690/pf.v12i3.1354)

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Процессы онтогенеза в человеческой популяции определяются влиянием на генетический код макроорганизма факторов внутренней и внешней среды. К комплексу подобных факторов относятся взаимоотношения человека и микроорганизмов. Взаимосвязи подобных физиологических процессов изучены еще недостаточно; значительное разнообразие микроорганизмов, составляющих микробиоту, сложилось в ходе длительной эволюции баланса между иммунитетом хозяина и микробным ростом [1].

Под микробиотой человека подразумевают комплекс бактерий, колонизирующих поверхности и открытые полости организма — кожу, дыхательные пути, мочеполовую систему и желудочно-кишечный тракт. Кишечная микробиота является наиболее обширным микробным сообществом человека: в сравнении с общим количеством клеток и генов в организме человека в составе только кишечной микробиоты их больше в 10 и 150 раз, соответственно. В настоящее время многие микробиологи рассматривают совокупность всех микроорганизмов, населяющих тело человека, в качестве «суперорганизма» [2].

Установлено, что микробиота кишечника играет одну из ключевых ролей в поддержании здоровья человека через воздействие на метаболические и иммунологические процессы. Состав кишечной флоры у взрослого человека уникален: выделено 3 энтеротипа в зависимости от преобладания определенных видов микробов [3], что создает индивидуальную иммунологическую толерантность к «своим» бактериям.

Как установлено в последние годы, нарушения кишечной микробиоты приводят не только к патологии желудочно-кишечного тракта, но и косвенно связаны с заболеваниями сердечно-сосудистой и эндокринной системы (ожирение, сахарный диабет), atopической патологией и даже с онкологическими, психическими и аутоиммунными заболеваниями [4–8].

Особое значение приобретают нарушения формирования микробиоты у детей первых месяцев жизни, поскольку воздействия в критические периоды онтогенеза создают предпосылки для отсроченной патологии, связанной прежде всего с нарушениями созревания иммунной системы кишечника [9, 10]. Установлено, что снижение разнообразия микробиоты в раннем детстве повышает риск atopии [11], а также способствует нарушениям метаболического программирования через срыв регуляции роста эпителиоцитов [12].

До недавнего времени почти не было сведений о микрофлоре желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей с очень низкой массой тела при рождении, так как традиционными культуральными методами выявлялось лишь 20% микробов, его населяющих [13]. Достижения молекулярных технологий позволили существенно расширить знания о микробиоте человека, в том числе у новорожденных недоношенных детей.

Для недоношенных детей микробный мир гастроинтестинального тракта имеет решающее значение в поддержании целостности кишечного барьера, повреждение которого может привести к сепсису, некротическому энтероколиту (НЭК) и синдрому системной воспалительной реакции [14]. Отдаленные исходы повреждения органов при синдроме системной воспалительной реакции связаны с серьезными заболеваниями у недоношенных детей, в том числе с поражением головного мозга (перивентрикулярная лейкомаляция) и повреждением легких (хронические заболевания легких) [14]. Состав микрофлоры ЖКТ, связанный с оптимальным здоровьем, пока

неизвестен; однако, общий вывод исследований у младенцев с очень низкой массой тела (ОНМТ) — уменьшение разнообразия микробиоты ЖКТ и более высокая патогенная нагрузка [13, 15–18].

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА

В прошлом веке исследования микробиоты ЖКТ были основаны на культуральной методике с определением рода, вида и даже штамма при помощи комплекса морфологических и биохимических тестов. Тем не менее, до 80% кишечных микробов оставались за рамками идентификации культуральными методами [13]. В течение последнего десятилетия были разработаны молекулярно-генетические технологии, что стало революционным шагом в исследовании микробиома.

Высокопроизводительная методика секвенирования 16S гена рибосомальной РНК (рРНК) является наиболее распространенным подходом, применяемым для характеристики микробного сообщества. Участок с геном 16S рРНК, представляющий собой небольшую часть РНК, имеется у всех организмов и содержит области высококонсервативных последовательностей в сочетании с гипервариабельными регионами. Селективная амплификация этих гипервариабельных областей с последующим секвенированием является современным эффективным способом характеристики микробных сообществ [19].

Для получения информации о количестве и функциональной активности микробных сообществ помимо 16S рРНК-секвенирования все чаще используются метагеномные, метатранскриптомные, метапротеомные, метаболомные подходы [20]. Метагеном включает совокупность геномов всего сообщества, включая бактерии, грибы, вирусы и простейшие. С целью анализа метагенома извлекается ДНК. Два штамма любого данного вида бактерий могут отличаться по содержанию ДНК на целых 25%, что и определяет их свойства для макроорганизма — безвредные, комменсальные или патогенные.

Следующим шагом является определение не только присутствующих в микробиоме генов, но и экспрессии генов (метатранскриптомика) или белков (метапротеомика) в мРНК [20]. В настоящее время метатранскриптомный анализ микробиома ЖКТ ограничен в связи с присущей РНК нестабильности и трудностью экстракции из биологической среды. Метапротеомика в данном случае — привлекательная альтернатива, хотя также имеет ограничения, обусловленные аналитическими проблемами в связи с недостаточностью справочной базы данных. Метаболомный анализ проводится с использованием масс-спектрометрии или спектрометрии на основе магнитного резонанса для мониторинга в образце всего набора небольших молекул, произведенных микробами или клетками хозяина [20].

Благодаря использованию современных методик в ЖКТ взрослого человека были идентифицированы более 1000 видов бактерий, составляющих три основных фила: *Bacteroides*, *Actinobacteria* и *Firmicutes*.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Основные представления о формировании микробиоты ЖКТ у новорожденных детей были получены при исследовании доношенных детей: лишь немногие работы включали недоношенных и маловесных новорожденных.

До недавнего времени считалось, что ЖКТ здорового доношенного новорожденного стерилен, однако новые

доказательства внутриутробной бактериальной транслокации [21] и наличие микробной рибосальной РНК (pРНК) в меконии новорожденных подтвердили, что кишечник младенца заселен еще до рождения [22, 23]. Выявление липополисахарида бактерий в пуповинной крови доношенных новорожденных свидетельствует о наличии процесса внутриутробной транслокации [24]. При оральном введении генетически маркированного *Enterococcus faecium* беременным мышам обнаружено его присутствие в меконии мышат, родившихся оперативным путем, что демонстрирует возможность пренатальной микробной передачи [21].

Активная колонизация ЖКТ новорожденного бактериями начинается сразу же после рождения. У здоровых доношенных новорожденных индигенные бактерии колонизируют поверхности слизистой оболочки и кишечник в типичной последовательности, включающей четыре фазы [25, 26].

Фаза I указывается в качестве начального этапа заселения и длится от рождения до 2 нед. Во время этой фазы стрептококки и бактерии кишечной группы, т.е. представители аэротолерантной флоры, преобладают в кишечнике. Грамположительные неспорообразующие анаэробы появляются позже и включают в основном бифидо- либо лактобактерии в зависимости от вида вскармливания — грудного или искусственного, соответственно. Обнаруживаются также *Clostridium* и *Bacteroides*, но в меньших количествах, чем на поздних этапах постнатального развития.

Фаза II включает период грудного вскармливания и продолжается с конца I фазы до начала введения в рацион твердой пищи. Во время фазы II постепенно увеличивается количество *Bacteroides*.

Фаза III занимает оставшееся время между началом прикорма и полным прекращением кормления грудью. Этот этап продолжается до тех пор, пока флора ребенка полностью не сформируется (**IV фаза**) [27].

Младенческая микробиота более изменчива в своем составе и менее стабильна во времени по сравнению с микробиоценозом взрослого [13, 27–29]. Относительная стабильность взрослой микробиоты также была поставлена под сомнение в недавнем исследовании, подтверждающем, что изменение пищевого рациона в течение одной недели достаточно, чтобы повлиять на состав кишечной микробиоты [30].

Микробная колонизация у младенцев может быть подвержена значительному влиянию экзогенных факторов, включая способ родоразрешения, тип вскармливания, использование антибиотиков и особенности введения прикорма.

ВЛИЯНИЕ СПОСОБА РОДРАЗРЕШЕНИЯ НА СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Младенцы, рожденные посредством кесарева сечения, имеют различия в составе микробиоты ЖКТ по сравнению с детьми после естественных родов; некоторые из этих различий сохраняются в течение раннего детства [15, 28, 29, 31–33]. За сравнительно короткий период времени новорожденный после вагинальных родов формирует начальный кишечный микробиом, который состоит в основном из материнских вагинальных и кишечных микроорганизмов. В отличие от этого младенцы, рожденные путем кесарева сечения, подвергаются начальной контаминации бактериями из окружающей среды (флора медицинских работников и кожи матери) [34].

У доношенных детей после вагинальных родов в составе микробиоты ЖКТ отмечается бактериальное разнообра-

зие (количество разных видов) и равномерность распределения видов микроорганизмов [31, 32], при этом в количественном отношении выделяется больше микробов родов *Bacteroides* и *Bifidobacteria*, чем у младенцев после оперативных родов. Некоторые данные свидетельствуют о том, что дети, рожденные оперативным путем, сохраняют меньшее количество и разнообразие микробной флоры кишечника в возрасте 4 мес по сравнению с младенцами после естественных родов [32].

Состав кишечной микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения (большой удельный вес анаэробов, в частности *Clostridium difficile*), по мнению многих специалистов, достоверно связан с повышенным риском развития у детей аллергических заболеваний — бронхиальной астмы и атопического дерматита, а также метаболических нарушений [11, 35].

В то же время в работе Azad и соавт. [32] показано, что *Escherichia* и *Shigella* недостаточно представлены, а тип *Bacteroidetes* не был обнаружен в 4 мес у младенцев, родившихся доношенными путем кесарева сечения, по сравнению с детьми после вагинальных родов. В противоположность вышеуказанным исследованиям, авторы не наблюдали различий в распространенности *C. difficile*, а также в относительном содержании *Bifidobacterium* или *Clostridium* в зависимости от способа родоразрешения.

ВЛИЯНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Большинство детей, родившихся с ОНМТ, получают антибиотики широкого спектра действия в раннем неонатальном периоде, что приводит к неадекватной колонизации кишечника в I фазу [36] с наблюдаемой обратной корреляцией между продолжительностью курса антибактериальной терапии в 1-й мес после рождения и микробным разнообразием, а также общим количеством бактерий в кишечнике [37]. Исследования начальной микробиоты кишечника показали, что колонизация полезных бактерий, таких как *Lactobacillus*, при антибактериальной терапии значительно нарушена [38, 39], и что использование антибиотиков способствует росту *Staphylococcus*.

Совсем недавно в работе F. Fouhy и соавт. [40] было показано, что у доношенных младенцев, получавших ампициллин и гентамицин парентерально в течение первых 48 ч после рождения, отмечалось значительное снижение количества бактерий фила *Actinobacteria* (включая *Bifidobacterium*) и *Firmicutes* (в т.ч. *Lactobacillus*), при этом отмечен рост *Proteobacteria* (в т.ч. *Enterobacteriaceae*). Доминирование *Proteobacteria* и снижение микробного разнообразия сохранялись по крайней мере в течение 8 нед после воздействия антибиотиков.

В исследовании у взрослых пациентов лечение клиндамицином в течение 7 дней привело к снижению бактериального разнообразия, которое сохранялось на протяжении 2 лет [41]. Учитывая нестабильность микрофлоры ЖКТ новорожденного, можно ожидать, что воздействие антибиотиков вызовет глубокое изменение микробного сообщества с долгосрочными последствиями [41–43].

Французские врачи-неонатологи использовали два протокола лечения детей с подозрением на внутриутробную инфекцию [44]. Влияние антибиотиков на фекальную флору оценивалось в 3 группах новорожденных: 10 детей с подозрением на внутриутробную инфекцию получали амоксициллин и нетилмицин, 10 — амоксициллин, цефотаксим и нетилмицин, 10 детей контрольной группы не получали антибиотики. В 1-й группе выделены *Klebsiella oxytoca* и *Escherichia coli*, устойчивые к амокси-

циллину, *E. faecium*, коагулазонегативные стафилококки. Во 2-й группе отмечено однообразие кишечной флоры с быстрой колонизацией стафилококками и грибами рода *Candida*. Все свидетельствует о необходимости индивидуализации антибактериальной терапии.

ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРА ВСКАРМЛИВАНИЯ НА СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Здоровые доношенные новорожденные первоначально колонизируются большим количеством *Enterobacter* и *Streptococcus* независимо от типа кормления [27]. Предполагается, что эти бактерии отвечают за подготовку среды в ЖКТ, способствующей колонизации анаэробами *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Clostridium* с 4-й по 7-й день жизни. Было показано, что у здоровых доношенных новорожденных, получающих грудное вскармливание, к 7-му дню жизни в составе микробиоты преобладают полезные бифидо- и лактобактерии [45].

В первые часы и дни постнатальной жизни происходит активная адаптация ребенка к энтеральному вскармливанию, поэтому характер питания в это время — основной фактор становления особенностей кишечной микробиоты. У детей на грудном вскармливании количество бифидобактерий вдвое больше, чем у младенцев на искусственном, в течение нескольких недель бифидофлора становится доминирующей. Отмечается также разнообразие флоры: наряду с *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* выделяются энтерококки, энтеробактерии, вейлонеллы. У детей на искусственном вскармливании наряду с бифидобактериями выделяют бактероиды, клостридии, энтеробактерии, стрептококки [46].

Более взрослый тип микрофлоры [33, 36, 47] наряду с обилием потенциально патогенных бактерий (*C. difficile* и кишечная палочка) [17, 45] является распространенным при искусственном вскармливании. В последних исследованиях Azad и соавт. [32] сообщили о снижении бактериального разнообразия микробиоты у 4-месячных детей, получавших молочные смеси, по сравнению с детьми на грудном вскармливании; в дальнейшем у детей на искусственном вскармливании увеличилось представительство *C. difficile* в отличие от детей на грудном вскармливании.

Аналогичные данные получены другими авторами [48], отметившими, что дети на грудном вскармливании имеют в составе микробиоты почти в два раза больше бактериальных клеток, чем сверстники, получающие молочные смеси, у которых обнаружены более высокие количества *Atopobium* на фоне снижения *Bifidobacterium* и повышения относительного количества *Bacteroides*.

Различия в колонизации кишечника у детей на грудном вскармливании, по сравнению с младенцами, получающими молочные смеси, как полагают, могут быть обусловлены наличием в грудном молоке собственного богатого микробиома и олигосахаридов, которые выборочно стимулируют рост и/или активность *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [49]. Было показано, что при грудном вскармливании бактерии из ротовой полости ребенка попадают в молочные протоки грудной железы и вносят свой вклад в микробиоту грудного молока [50]. Даже после дезинфицирования груди раствором йода выделение гена 16S рРНК из грудного молока подтверждает наличие микробной флоры в молоке [49, 51].

Еще одним механизмом колонизации грудного молока и различий в составе микробиоты детей, получающих различные виды вскармливания, является способность бактерий или их компонентов активно мигрировать

из кишечника матери по пути макрофагов или дендритных клеток в молочную железу и грудное молоко [52].

Современные исследования указывают, что особенности материнского фенотипа и способ родоразрешения могут влиять на состав и разнообразие микробиоты в грудном молоке.

Так, в исследовании R. Cabrera-Rubio и соавт. [49] изучалась микробиота грудного молока в три временные точки периода лактации у матерей, имевших различия в индексе массы тела (ИМТ), увеличении веса во время беременности, а также в способе родоразрешения.

Установлена взаимосвязь ИМТ матери и состава микробиоты ее грудного молока. Высокие показатели ИМТ у матерей были связаны с повышенным количеством *Lactobacillus* в молозиве. Аналогично повышение количества *Staphylococcus* и меньшее количество *Bifidobacterium* в грудном молоке через 6 мес после родов были связаны с более высоким ИМТ у матери.

Избыточный набор веса во время беременности сопровождался увеличением количества бактерий рода *Staphylococcus* (в т.ч. золотистого стафилококка) в грудном молоке у женщин в течение первого месяца лактации, а также более высоким количеством *Lactobacillus* и меньшим количеством *Bifidobacterium* в грудном молоке через 6 мес лактации.

Выявлено, что на характер кишечной микрофлоры новорожденного и ребенка первых 6 мес жизни существенное влияние оказывает наличие у матери эндокринных нарушений — индекс массы тела перед беременностью и неадекватная прибавка в весе за период вынашивания. Установлено, что между индексом массы тела женщины, прибавкой веса во время беременности и количеством бактероидов, клостридий и стафилококков в кишечной микробиоте у новорожденного существует достоверная прямая корреляция; в то же время эти особенности матери находятся в обратной связи с уровнем бифидобактерий у ребенка.

Выраженные различия в таксономическом составе бактерий грудного молока были обнаружены у матерей, родивших естественным родовым путем, по сравнению с женщинами, перенесшими роды при помощи кесарева сечения. Матери после оперативных родов имели значимое изменение микрофлоры грудного молока с уменьшением количества *Leuconostocaceae* и повышенным количеством *Carnobacteriaceae* по сравнению с женщинами, родившими естественным путем. Это различие присутствует уже в молозиве и сохраняется в грудном молоке в 1 и 6 мес лактации.

Количество бактерий в молозиве не имело различий после плановых и экстренных оперативных родов. Переходное и зрелое грудное молоко матерей, родивших путем экстренного кесарева сечения, имело композиционный состав, сходный с молоком матерей, родивших естественным путем.

Таким образом, результаты исследования R. Cabrera-Rubio и соавт. показывают, что соматометрические данные (ИМТ) женщины до и во время беременности связаны с таксономическим составом и разнообразием микробиоты грудного молока. Молозиво и грудное молоко в первый месяц лактации у страдающих ожирением женщин показали более низкое бактериальное разнообразие, чем у матерей с нормальным весом, хотя эта разница исчезала по достижении ребенком возраста 6 мес.

Учитывая, что бактерии грудного молока являются практически первыми бактериальными клетками, поступающими в гастроинтестинальный тракт младенца, изменение их состава в молоке может быть фактором, способствующим передаче сдвигов в бактериальной флоре

от матерей к младенцам. Таким образом, представленные результаты могут указывать на дополнительный механизм, объясняющий повышенный риск ожирения у детей, рожденных женщинами с ожирением или избыточным весом. Кроме того, результаты исследования R. Cabrera-Rubio и соавт. показали, что грудное молоко матерей, родивших путем планового кесарева сечения, имело значительные композиционные отличия в сравнении с грудным молоком женщин после экстренного оперативного родоразрешения или родов *per vias naturales*. Различия определяются уже в молозиве и сохраняются в грудном молоке в 1 и 6 мес лактации, указывая, что сдвиги в бактериальной композиции имеют долгосрочный эффект. Предполагается, что физиологические (например, гормональные) изменения, происходящие в организме матери во время родов, могут повлиять на состав микробиоты. Младенцы, получающие смешанное вскармливание, имеют особенности микробного сообщества кишечника, приближающиеся к составу микробиоты детей на искусственном вскармливании, когда дети начинают получать прикорм [53].

Данные многочисленных исследований подтверждают, что грудное вскармливание влияет на формирование и развитие кишечной микрофлоры у младенцев, а грудное молоко служит одним из наиболее важных факторов в послеродовой период, который модулирует метаболическое и иммунологическое программирование и оказывает долгосрочное влияние на здоровье ребенка. Последние работы открыли новые данные о формировании микробиоты в грудном молоке, количество бактерий в которой составляет от 10^3 до 10^4 КОЕ/мл [54].

Грудное молоко женщин после преждевременных родов имеет особый состав, характеризующийся более высоким содержанием олигосахаридов, которые могут оказывать влияние на рост микробов [55].

В течение первого года жизни у доношенных новорожденных кишечник последовательно заселяется микробами, количество которых составляет около 10^{14} КОЕ/мл кишечного содержимого. Большинство анаэробов располагается в дистальном отделе тонкой и в толстой кишке, подверженных аноксии, где способны выживать только анаэробы и факультативные бактерии. Однако, некоторые анаэробы и аэробы также могут колонизировать верхние отделы пищеварительного тракта. Микробиом доношенного младенца формируется в течение первых 3 лет жизни, прежде чем приобретает состав, соответствующий взрослому [15, 46].

КОЛОНИЗАЦИЯ КИШЕЧНИКА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ОНМТ И ЕЕ СВЯЗЬ С ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Колонизация гастроинтестинального тракта детей, родившихся с ОНМТ, зависит от ряда факторов: способа родоразрешения, использования антибиотиков у матери или ребенка, длительности безводного периода, применения парентерального питания, задержки с введением энтерального питания, удлинения транзита пищи, гестационного возраста, веса при рождении, продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, контаминации госпитальной патогенной флорой при отсутствии контакта кожа-к-коже с матерью, микробиома грудного молока матери [13, 15–18, 31, 36, 52].

Исследования с использованием молекулярных методов у новорожденных детей с ОНМТ, в том числе развившими НЭК, позволили выявить существенные различия в составе кишечной микробиоты недоношенных детей по сравнению с доношенными: снижение бактериального разнообразия, увеличение патогенной флоры, потенци-

ально связанной с развитием НЭК, увеличение эукариотического и вирусного разнообразия [15, 18, 42].

Особенности кишечной микробиоты у недоношенного новорожденного определяются многими факторами: помимо вышеуказанных (способ родоразрешения, характер материнской патологии и вид вскармливания, получаемая терапия), важное значение имеет фактор незрелости — сниженный гестационный возраст к моменту рождения, который реализуется в повышенной проницаемости кишечного барьера, что приводит к высокому риску транслокации бактерий за пределы кишечника [56]. Для недоношенных, особенно для детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, характерна незрелость как местного, так и общего иммунитета, что приводит к высокому риску развития сепсиса и НЭК. Как уже упоминалось ранее, современные методы молекулярной микробиологии (ПЦР-амплификация) позволили выявить внутриутробную бактериальную колонизацию околоплодных вод (при сохранении целостности плодных оболочек) и мекония плода; при этом для недоношенных детей исходно характерно меньшее разнообразие микроорганизмов, снижение числа бифидо- и лактобактерий, преобладание стафилококков и энтеробактерий. Установлены прямые корреляции между степенью исходной микробной колонизации кишечника и гестационным возрастом [13].

Согласно современным представлениям, сообщество микроорганизмов (микробиота) находится на слизистой оболочке кишечника в виде бактериальной биопленки, сбалансированной по видовому составу, и постоянно изменяется (вытеснение одних видов другими). Нарушения микроэкологии вследствие незрелых иммунных механизмов в свою очередь негативно влияют на последние: вследствие утраты способности макроорганизма распознавать систему «свой–чужой» происходит замена состава микрофлоры на смешанные полимикробные биопленки условно-патогенной микрофлоры — полирезистентные штаммы стафилококка, энтеробактера, клебсиеллы, эшерихии, псевдомонасы, актинобактера и т.п. [57]. Для недоношенных младенцев, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии и стационарах 2-го этапа, эти возбудители имеют этиологическую значимость в развитии инфекционно-воспалительного процесса и обычно расцениваются как внутрибольничная инфекция.

Недоношенные с ОНМТ, по сравнению с доношенными детьми, формируют очень разный, «разреженный» микробиом. Эта немногочисленная микрофлора имеет очень низкое содержание анаэробных бактерий, с коагулазонегативными *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae* и дрожжами — преобладающими видами микроорганизмов [58].

Таким образом, недоношенные с ОНМТ демонстрируют задержку в становлении микрофлоры по сравнению с доношенными детьми. Различия и изменения колонизации в начале жизни могут способствовать развитию гастроинтестинальных заболеваний и сдвигам в иммунном балансе, которые приводят к атопии и развитию заболеваний нервной системы в детском возрасте и у взрослых [59].

Недавнее продольное исследование у двух недоношенных детей с ОНМТ обнаружило, что микробиом кишечника формируется под влиянием микроорганизмов, колонизировавших организм младенцев в отделении интенсивной терапии, устойчивых к антибактериальным препаратам [15]. Гены, придающие устойчивость к антибиотикам, могут передаваться между микробами, в том числе патогенными микроорганизмами. В другом продольном исследовании у ребенка с ОНМТ, рожденного путем кесарева сечения,

в 9 образцах стула, взятых в течение 3-й нед жизни, показан сдвиг в сторону облигатных анаэробов (превысили содержание одного из наиболее распространенных видов микроорганизмов — *E. coli*) [60].

Одно из последних исследований описывает микробную последовательность у 58 новорожденных с ОНМТ, сгруппированных по гестационному возрасту: < 26 нед; 26–28 нед; > 28 нед [61]. По мере роста и развития младенцев были изучены проспективно 922 фекальных образца. Полученные результаты подтвердили запрограммированную и неслучайную преемственность в процессе развития микрофлоры — от *Bacillus* к *Gammaproteobacteria*, далее к *Clostridia* с доминирующей колонизацией анаэробов к 33–36-й нед постконцептуального возраста.

Отмечены частые и резкие непредсказуемые изменения в динамике состава микробиоты под влиянием внешних факторов, таких как вскармливание грудным молоком, использование антибактериальных препаратов и способ родоразрешения. Такие исследования приобретают особую значимость при анализе дальнейшего развития детей: например, позволяют выявить, как особенности формирования микробиома связаны с ранним развитием болезней детского возраста.

Большой интерес представляют сведения о продукции нормальными представителями кишечной микробиоты некоторых сигнальных молекул, влияющих на синаптогенез в головном мозге. Недавнее исследование показало, что кишечный микробиом может регулировать развитие нейронных сетей мозга [62]. Это регулирование имеет временные ограничения, с критическим окном в раннем постнатальном периоде, во время которого микрофлора кишечника может модулировать синаптогенез через изменение экспрессии генов, чьи продукты влияют на модуляцию нейротрансмиссии в нервной системе. Процесс микробной колонизации модулирует сигнальные механизмы, которые влияют на нейронные сети, ответственные за контроль реагирования на сигналы стресса.

Не только микрофлора оказывает значительное влияние на функции головного мозга, верно и обратное. Мозг может изменить состав микробиоты через модуляцию кишечной секреции, проницаемости и моторики, удаление избыточного количества бактерий из просвета кишки и профилактику бактериального роста [63]. Сигнальные молекулы высвобождаются в просвет кишки из клеток в собственной пластинке слизистой оболочки, которые находятся под контролем центральной нервной системы и могут привести к изменениям в моторике и секреции, а также кишечной проницаемости, влияя таким образом на условия существования бактерий в гастроинтестинальной среде.

Таким образом, особую актуальность проблема состояния кишечной микробиоты и коррекции ее нарушений приобретает в отношении новорожденных детей, организм которых находится в постоянном динамическом изменении и в фазе наибольшей пластичности (так называемое критическое окно) [9]. Применяемые в этот период способы воздействия на микрофлору могут иметь не только urgentные, но и отсроченные эффекты, снижать риск отдаленных метаболических расстройств и даже способствовать повышению уровня когнитивного развития.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ, В ТОМ ЧИСЛЕ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Первыми в истории пробиотиками следует признать разработанные И. И. Мечниковым штаммы лактобацилл и термофильного стрептококка, на основе которых он создал и предложил использовать в лечебных целях молочнокислый продукт. Современные пробиотики могут

быть условно разделены на следующие группы: преимущественно содержащие лактобактерии, бифидобактерии, прочие кислomолочные бактерии (стрептококки, энтерококки) и некислomолочные микроорганизмы.

Наиболее важным свойством бактерий-пробиотиков является обеспечение колонизационной резистентности кишечника за счет антагонизма (конкурентной адгезии) с микробами условно-патогенного и патогенного спектра и участия в локальной и системной иммунной защите. Иммунологические механизмы действия пробиотиков включают активацию функции презентации антигенов макрофагами, повышение продукции секреторного иммуноглобулина А, изменение цитокиновых профилей, что индуцирует толерантность к пищевым аллергенам. Помимо этого, пробиотики создают неблагоприятную среду для адгезии патогенных микробов (изменяют локальный pH), продуцируют бактериоцины, подавляющие их рост, стимулируют продукцию эпителиальной слизи и инактивируют токсины патогенных микробов, что усиливает барьерную функцию кишечника [64].

В большинстве препаратов-пробиотиков для детей раннего возраста содержится всего несколько видов хорошо изученных производственных штаммов микроорганизмов — *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium lactis* Bb-12 и *Streptococcus thermophilus*.

Начало применения препаратов-пробиотиков в клинической неонатологии (в 80-х гг. XX в. появился первый отечественный пробиотик Бифидумбактерин) совпало по времени со сменой спектра микробных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных (расширение участия грамотрицательной флоры). На этом фоне к началу XXI столетия многочисленные исследования продемонстрировали клиническую эффективность пробиотиков в комплексном лечении различной патологии у детей — острых и хронических заболеваний ЖКТ, аллергических болезней [64].

В последние годы значительное количество публикаций посвящено профилактике и лечению НЭК у недоношенных, в том числе родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Так, использование комбинированного перорального пробиотика у детей с ОНМТ (рандомизированное контролируемое исследование) позволило обеспечить снижение частоты НЭК в 4 раза (по сравнению с контролем) и предупредить летальные исходы, связанные с НЭК [65].

У недоношенных обычно применяют пробиотики, содержащие *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Кохрановский метаанализ 20 рандомизированных и нерандомизированных исследований ($n > 5$ тыс. детей) показал, что введение пробиотиков недоношенным детям достоверно сокращает и общую летальность [относительный риск 0,65 (0,52–0,81)], и частоту НЭК [относительный риск 0,43 (0,33–0,56)] [66]. Преимущественно сокращаются частота тяжелого НЭК, непереносимости энтерального питания, а также длительность госпитализации.

В других мультицентровых исследованиях, посвященных детям, было показано, что комбинированный пробиотик, содержащий *B. bifidum* и *Lactobacillus acidophilus*, позволил сократить частоту НЭК в 3,5 раза, а летальность от него — в 5 раз. Было установлено, что использование пробиотиков снижает также частоту любых инфекционно-воспалительных заболеваний, прежде всего сепсиса, у глубоко недоношенных детей, способствует более раннему введению энтерального питания у них [67].

В целом, публикации большинства метаанализов свидетельствуют о том, что пробиотики значимо снижают риск развития НЭК II и выше степени тяжести, ускоряют перевод ребенка на полное энтеральное питание, спо-

способствуют общему снижению неонатальной летальности, прежде всего среди недоношенных детей; при этом, однако, указывалось, что риск развития позднего неонатального сепсиса достоверно не снижался. У недоношенных детей наиболее значимыми механизмами саногенетической эффективности препарата являются супрессия патогенной микрофлоры, модуляция иммунного ответа, индукция барьерной функции кишечника, улучшение кровотока. Реализация иммуномодулирующего действия пробиотиков осуществляется через контакт их лигандов с Toll-подобными рецепторами клеток макроорганизма.

В отделении для недоношенных детей Научного центра здоровья детей проведено исследование эффективности комбинированного пробиотика, содержащего *B. lactis* Bb-12 (10^8 КОЕ) и *S. thermophilus* TH-4 (10^7 КОЕ), при формировании ранних адаптационных механизмов и профилактике функциональных нарушений ЖКТ у недоношенных детей с сочетанной перинатальной патологией. В открытое продольное исследование было включено 25 детей, родившихся при сроке ≤ 34 нед, в постнатальном возрасте 5–6 дней, с антибиотикассоциированным дисбиозом, риском развития НЭК и имеющих функциональные нарушения пищеварения. Методом слепой выборки детей разделили на получавших пробиотики ($n = 15$) и группу сравнения ($n = 10$). Проводилось комплексное клиничко-бактериологическое исследование пациентов в динамике. По результатам исследования, в обеих группах отмечена удовлетворительная среднесуточная прибавка массы тела, однако в группе детей, получавших пробиотик, зафиксировано более быстрое восстановление первоначальной массы тела и несколько более раннее появление сосательного рефлекса. У большинства пациентов этой группы к 7–9-му дню лечения были ликвидированы функциональные нарушения пище-

варения, нормализовались данные копрологического анализа; при оценке микробного пейзажа достоверноросло количество бифидо- и лактобактерий и снизилась концентрация выделяемого энтерококка [68]. Все свидетельствует о достаточной пробиотической эффективности комбинации данных штаммов, представленной в России пробиотическим комплексом для детей с первых дней жизни Бифиформ Бэби. Препарат удобен при использовании в условиях стационара для маловесных и недоношенных детей, поскольку экономит трудовые затраты медицинского персонала, применяется 1 раз в день в виде суспензии. Суточная доза пробиотика уже отмечена на мерной пипетке.

Таким образом, безопасность изученных штаммов пробиотиков в неонатологии практически не вызывает сомнений; в отношении других пробиотических препаратов необходимы дальнейшие исследования.

Обзор современных исследований, посвященных изучению становления и коррекции микробиоты у новорожденных, в том числе недоношенных детей, родившихся с ОНМТ, свидетельствует, что состояние микробиоты недоношенного ребенка — один из важнейших факторов, определяющих его здоровье как в период новорожденности, так и на последующих возрастных этапах. Дальнейшее углубленное изучение становления и возрастной динамики микробиоты с использованием современных молекулярно-генетических методов позволит разработать направленную профилактику ближайших и отдаленных последствий перинатальной патологии у недоношенных детей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Статья подготовлена при поддержке компании Пфайзер.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dishaw L.J., Cannon J.P., Litman G.W., Parker W. Immune-directed support of rich microbial communities in the gut has ancient roots. *Dev Comp Immunol.* 2014; 47: 36–51.
2. Friedrich M.J. Genomes of microbes inhabiting the body offer clues to human health and disease. *JAMA.* 2013; 309: 1447–1449.
3. Pfeiffer J.K., Sonnenburg J.L. The intestinal microbiota and viral susceptibility. *Front Microbiol.* 2011; 2: 92.
4. Kuzniewicz M.W., Wi S., Qian Y., Walsh E.M., Armstrong M.A., Croen L.A. Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. *J Pediatr.* 2014; 164: 20–25.
5. Thompson A.L. Developmental origins of obesity: early feeding environments, infant growth, and the intestinal microbiome. *Am J Hum Biol.* 2012; 24: 350–360.
6. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F., Salojarvi J., Kootte R.S., Bartelsman J.F., Dallinger-Thie G.M., Ackermans M.T., Serlie M.J., Oozeer R., Oozeer R., Derrien M., Druessne A., van Hylckama Vlieg J.E., Bloks V.W., Groen A.K., Heilig H.G., Zoetendal E.G., Stroes E.S., de Vos W.M., Hoekstra J.B., Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012; 143: 913–916. e917.
7. Ahn J., Sinha R., Pei Z. et al. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105: 1907–11.
8. Vaarala O. Is the origin of type 1 diabetes in the gut? *Immunol Cell Biol.* 2012; 90: 271–6.
9. Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition — implications for the preterm infant. *J Perinatol.* 2005; 25 (Suppl. 2): S2–6.
10. Plogemann A., Harder T., Schellong K., Schulz S., Stupin J.H. Early postnatal life as a critical time window for determination of long-term metabolic health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012; 26: 641–53.
11. Penders J., Thijs C., van den Brandt P.A. et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut.* 2007; 56: 661–7.
12. Young V.B. The intestinal microbiota in health and disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012; 28: 63–9.
13. Mshvildadze M., Neu J. The infant intestinal microbiome: friend or foe? *Early Hum Dev.* 2010; 86 (Suppl. 1): 67–71.
14. Neu J., Douglas-Escobar M., Lopez M. Microbes and the developing gastrointestinal tract. *Nutr Clin Pract.* 2007; 22: 174–82.
15. Brooks B., Firek B.A., Miller C.S. et al. Microbes in the neonatal intensive care unit resemble those found in the gut of premature infants. *Microbiome.* 2014; 2: 1.
16. Cotten C.M., Taylor S., Stoll B. et al. NICHD Neonatal Research Network. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009; 123: 58–66.
17. Penders J., Thijs C., Vink C. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.* 2006; 118: 511–21.
18. Schwiertz A., Gruhl B., Lobnitz M., Michel P., Radke M., Blaut M. Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breast-fed, full-term infants. *Pediatr Res.* 2003; 54: 393–9.
19. Mshvildadze M., Neu J., Mai V. Intestinal microbiota development in the premature neonate: establishment of a lasting commensal relationship? *Nutr Rev.* 2008; 66: 658–63.
20. Morowitz M.J., Poroyko V., Caplan M., Alverdy J., Liu D.C. Redefining the role of intestinal microbes in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.* 2010; 125: 777–85.
21. Jimenez E., Marin M.L., Martin R., Odriozola J.M., Olivares M., Xaus J., Fernandez L., Rodriguez J.M. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol.* 2008; 159: 187–193.
22. Ardissone A.N., de la Cruz D.M., Davis-Richardson A.G., Rechcigl K.T., Li N., Drew J.C., Murgas-Torrazza R., Sharma R., Hudak M.L., Triplett E.W., Neu J. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One.* 2014; 9: e90784.

23. Moles L., Gomez M., Heilig H. et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One*. 2013; 8: e66986.
24. Martinez-Lopez D.G., Funderburg N.T., Cerissi A., Rifaie R., Aviles-Medina L., Llorens-Bonilla B.J., Sleasman J., Luciano A.A. Lipopolysaccharide and soluble CD14 in cord blood plasma are associated with prematurity and chorioamnionitis. *Pediatr Res*. 2014; 75: 67–74.
25. Uhlig H.H., Powrie F. The role of mucosal T lymphocytes in regulating intestinal inflammation. *Springer Semin Immunopathol*. 2005; 27: 167–180.
26. Chen Y., Chou K., Fuchs E. et al. Protection of the intestinal mucosa by intraepithelial gamma delta T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 14338–14343.
27. Mackie R., Sghir A., Gaskins R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69: 1035S–1045S.
28. Gronlund M.M., Lehtonen O.P., Eerola E., Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 28: 19–25.
29. Salminen S., Gibson G.R., McCartney A.L., Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut*. 2004; 53: 1388–9.
30. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505: 559–63.
31. Huurre A., Kalliomaki M., Rautava S., Rinne M., Salminen S., Isolauri E. Mode of delivery — effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology*. 2008; 93: 236–40.
32. Azad M.B., Konya T., Maughan H. et al. CHILD Study Investigators. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013; 185: 385–94.
33. Sakata H., Yoshioka H., Fujita K. Development of the intestinal flora in very low birth weight infants compared to normal full-term newborns. *Eur J Pediatr*. 1985; 144: 186–90.
34. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107: 11971–11975.
35. Thavagnanam S., Fleming J., Bromley A., Shields M.D., Cardwell C.R. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38: 629–633.
36. Sherman P.M., Cabana M., Gibson G.R. et al. Potential roles and clinical utility of prebiotics in newborns, infants, and children: proceedings from a global prebiotic summit meeting, New York City, June 27–28, 2008. *J Pediatr*. 2009; 155: S61–70.
37. Gewolb I.H., Schwalbe R.S., Taciak V.L., Harrison T.S., Panigrahi P. Stool microflora in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 1999; 80: F167–73.
38. Hall M.A., Cole C.B., Smith S.L., Fuller R., Rolles C.J. Factors influencing the presence of faecal lactobacilli in early infancy. *Arch Dis Child*. 1990; 65: 185–8.
39. Westerbeek E.A., van den Berg A., Lafeber H.N., Knol J., Fetter W.P., van Elburg R.M. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr*. 2006; 25: 361–8.
40. Fouhy F., Guinane C.M., Hussey S. et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56: 5811–20.
41. Jernberg C., Lofmark S., Edlund C., Jansson J.K. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007; 1: 56–66.
42. Madan J.C., Salari R.C., Saxena D. et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012; 97: F456–62.
43. Mai V., Torrazza R.M., Ukhanova M. et al. Distortions in development of intestinal microbiota associated with late onset sepsis in preterm infants. *PLoS One*. 2013; 8: e52876.
44. Bonnemaison E., Lanotte P., Cantagrel S., Thionio S., Quentin R., Chamboux C., Laugier J. Comparison of Fecal Flora following Administration of Two Antibiotic Protocols for Suspected Materno-fetal Infection. *Biol Neonate*. 2003; 84: 304–310.
45. Harmsen H.J., Wildeboer-Veloo A.C., Raangs G.C. et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30: 61–7.
46. Palmer C., Bik E.M., DiGiulio D.B., Relman D.A., Brown P.O. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007; 5: e177.
47. Balmer S.E., Wharton B.A. Diet and faecal flora in the newborn: breast milk and infant formula. *Arch Dis Child*. 1989; 64: 1672–7.
48. Bezirtzoglou E., Tsiotsias A., Welling G.W. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe*. 2011; 17: 478–482.
49. Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E., Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96: 544–51.
50. Ramsay D.T., Kent J.C., Owens R.A., Hartmann P.E. Ultrasound imaging of milk ejection in the breast of lactating women. *Pediatrics*. 2004; 113: 361–7.
51. Hunt K.M., Foster J.A., Forney L.J. et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One*. 2011; 6: e21313.
52. Perez P.F., Dore J., Leclerc M. et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics*. 2007; 119: e724–32.
53. Guaraldi F., Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012; 2: 94.
54. Martin R., Langa S., Reviriego C., Jimenez E., Marin M.L., Xaus J., Fernandez L., Rodriguez J.M. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*. 2003; 143: 754–758.
55. De Leoz M.L., Gaerlan S.C., Strum J.S., Dimapasoc L.M., Mirmiran M., Tancredi D.J., Smilowitz J.T., Kalanetra K.M., Mills D.A., German J.B., Lebrilla C.B., Underwood M.A. Lacto-N-tetraose, fucosylation, and secretor status are highly variable in human milk oligosaccharides from women delivering preterm. *J Proteome Res*. 2012; 11: 4662–4672.
56. Neu J., Walker W.A. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011; 364: 255–64.
57. Бондаренко В.М. Обоснование и тактика назначения в медицинской практике различных форм пробиотических препаратов. *Фарматека*. 2012; 3: 1–11.
58. Adlerberth I., Wold A.E. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta Paediatr*. 2009; 98: 229–238.
59. Weng M., Walker W.A. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis*. 2013; 4: 203–214.
60. Brown C.T., Sharon I., Thomas B.C., Castelle C.J., Morowitz M.J., Banfield J.F. Genome resolved analysis of a premature infant gut microbial community reveals a Varibaculum cambriense genome and a shift towards fermentation-based metabolism during the third week of life. *Microbiome*. 2013; 1: 30.
61. La Rosa P.S., Warner B.B., Zhou Y., Weinstock G.M., Sodergren E., Hall-Moore C.M., Stevens H.J., Bennett W.E. Jr., Shaikh N., Linneman L.A., Hoffman J.A., Hamvas A., Deych E., Shands B.A., Shannon W.D., Tarr P.I. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111: 12522–12527.
62. Diamond B., Huerta P.T., Tracey K. et al. It takes guts to grow a brain: increasing evidence of the important role of the intestinal microflora in neuro- and immune-modulatory functions during development and adulthood. *Bioessays*. 2011; 33: 588–591.
63. Diaz H.R., Wang S., Anuar F. et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108: 3047–3052.
64. Isolauri E., Kirjavainen P.V., Salminen S. Probiotics: role in the treatment of intestinal infection and inflammation. *Gut*. 2002; 50 (3): 154–59.
65. Lin H.C., Su B.H., Chen A.C., Lin T.W., Tsai C.H., Yeh T.F. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2005; 115: 1–4.
66. Al Faleh K., Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 4: CD005496.
67. Szajewska H., Gaudinali S., Morelli L., van Goudoever J.B., Walker A. Effect of Bifidobacterium animalis subsp lactis Supplementation in Preterm Infants: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *JPGN*. 2010; 51: 203–209.
68. Беляева И.А., Митиш М.Д., Катосова Л.К. Эффективность использования пробиотиков у недоношенных детей. *Русский медицинский журнал*. 2009; 17 (15): 1000–1004.

А.Р. Титова¹, И.Л. Асецкая^{1, 2}, С.К. Зырянов², В.А. Поливанов¹¹ Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения Росздравнадзора, Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы

Контактная информация:

Асецкая Ирина Львовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (495) 698-35-67; e-mail: asets kayail@gmail.com

Статья поступила: 30.11.2014 г., принята к печати: 05.05.2015 г.

Широкое off-label применение лекарственных средств и назначение нелецензированных препаратов в педиатрии остается актуальной проблемой практического здравоохранения. В статье проанализированы современные мировые и российские нормативные и правовые вопросы в области нерегламентированного использования лекарственных препаратов в детской популяции. Рассмотрены результаты зарубежных и отечественных научных исследований последних лет, характеризующие масштабы и структуру off-label назначений лекарственных препаратов в педиатрических учреждениях различного профиля. Показано, что подобная лечебная практика увеличивает риск развития нежелательных реакций при применении лекарств. Даны рекомендации, направленные на обеспечение более безопасного использования лекарственных препаратов у детей. Приоритетными задачами являются проведение адекватных клинических исследований лекарственных препаратов с участием детей, совершенствование национальной системы фармаконадзора в области контроля off-label назначений, разработка педиатрических формуляров, повышение информированности врачей об эффективности и безопасности применения лечебных средств в детском возрасте.

Ключевые слова: off-label применение лекарственных средств, нелецензированные лекарственные препараты, клинические исследования, дети, нежелательные реакции.

(Для цитирования): Титова А. Р., Асецкая И. Л., Зырянов С. К., Поливанов В. А. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (3): 304–308. doi: 10.15690/pf.v12i3.1355

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Назначение лекарственных препаратов (ЛП) с нарушением рекомендаций официально утвержденных инструкций по медицинскому применению является актуальной проблемой мирового здравоохранения. В зарубежной практике для описания подобного

явления широко используется термин «off-label drug use», который подразумевает использование лекарственных средств (ЛС) по показаниям, в возрастной популяции, в дозе и путях введения, не утвержденных в соответствующих инструкциях по медицинскому применению.

A.R. Titova¹, I.L. Asets kayail^{1, 2}, S.K. Zyryanov², V.A. Polivanov¹¹ Informational-Methodological Center for the Expertise, Accounting and Analysis of Medical Products Circulation under Roszdravnadzor, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Off-Label Drug Use in Pediatric Practice: Unsolved Problems

The widespread «off-label» drug use and the prescribing of unlicensed medicines in pediatric practice is a major health problem. The authors discuss actual regulatory and legal issues of «off-label» drug use in children in the US, Europe and Russia. The results of different population-based studies from many countries, showing the structure and frequency of «off-label» drug use in children, are summarized in this article. It is shown that such practice increases the risk of adverse drug reactions. The authors offer practical recommendations for a safer use of drugs in pediatric practice. The priority issue is conducting high quality clinical trials with the participation of children, improving national pharmacovigilance and the monitoring of off-label drug use, developing pediatric formularies, improving doctors' knowledge and awareness of safety and efficacy of medicines in pediatric population.

Key words: off-label drug use, unlicensed medicine, clinical trials, children, adverse drug reaction.

(For citation): Titova A. R., Asets kayail I. L., Zyryanov S. K., Polivanov V. A. Off-label drug use in pediatric practice: unsolved problems. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (3): 304–308. doi: 10.15690/pf.v12i3.1355

Среди off-label назначений в клинической практике чаще всего можно столкнуться с использованием врачами лекарственного препарата в возрастной группе пациентов, у которых данный медикамент не разрешен к использованию; или когда лекарственный препарат не имеет показаний для определенного заболевания, для терапии которого одобрены большинство лекарственных средств его группы; или когда препарат используется не по утвержденному показанию для лечения терминальных состояний с целью спасения человеческой жизни. Также часто врачи, не учитывая патофизиологических особенностей развития сходных заболеваний, могут назначать для их коррекции один и тот же ЛП, рекомендованный для лечения лишь одного из этих состояний [1]. Примером может служить использование метформина при сахарном диабете и в терапии инсулинорезистентности, развивающейся, например, при хроническом вирусном гепатите С или синдроме поликистозных яичников [2], которые не указаны в разделе «Показания» инструкции по медицинскому применению препарата.

Стоит отметить, что некоторые off-label назначения крепко укоренились в широкой клинической практике. Так, в клиническом руководстве «Преждевременный разрыв плодных оболочек» специалистами ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» в качестве препарата выбора для проведения токолизиса рекомендован блокатор медленных кальциевых каналов нифедипин [3]. Однако, несмотря на большое количество проведенных клинических исследований [4, 5], в которых данный препарат по своей клинической эффективности и безопасности не уступал, а в некоторых случаях даже превосходил другие известные токолитики, в инструкции по медицинскому применению нифедипина в качестве показаний указаны только стабильная стенокардия, стенокардия Принцметала и артериальная гипертензия.

Острой медицинской проблемой остается и применение нелегализованных препаратов (unlicensed medicine — лекарство или терапевтическое средство, которое не зарегистрировано в стране, в которой его назначают [6]). В нашей стране к нелегализованным относятся импортные препараты, разрешенные к использованию в других странах, но не зарегистрированные в Российской Федерации. Кроме того, традиционно к нелегализованным препаратам относят химические вещества, применяемые в качестве лекарств и модификации разрешенных к использованию препаратов [7].

Детская популяция — одна из самых уязвимых в отношении подобного использования лекарственных препаратов. Так, частота off-label назначений в педиатрической популяции колеблется в широком диапазоне и может достигать в некоторых странах 80% [8]. К off-label назначениям у детей относятся использование ЛП в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по медицинскому применению; назначение ЛС по незарегистрированным показаниям; использование ЛП при наличии противопоказаний к его применению; использование в дозах, отличных от указанных в инструкции данного ЛП, нарушение кратности и длительности применения; назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций; применение по неоговоренному в инструкции пути введения ЛП [7, 9].

Большинство сведений о действии лекарственных средств, применяемых в педиатрии, заимствованы из клинических исследований (КИ) с участием взрослых, однако переносить эту информацию в полном объеме на ребенка запрещено [10]. Растущий организм в срав-

нении с сформировавшимся имеет отличия в рецепторном аппарате тканей и органов, механизмах всасывания и процессах экскреции, качественном и количественном составе белковых фракций плазмы крови и др., что не только изменяет фармакодинамику и фармакокинетику ЛП, но и определяет особенности применения ЛС в детском возрасте. Кроме того, лечебные препараты могут специфически влиять на физическое и когнитивное развитие ребенка, костную ткань, иммунное и половое созревание [7, 10]. Все это требует проведения КИ лекарственных препаратов в детской популяции, но по объективным причинам количество их остается ограниченным. В связи с этим проблема высокой распространенности off-label и unlicensed назначений ЛП у детей в медицинской практике остается до настоящего времени крайне актуальной.

НОРМАТИВНЫЕ И ПРАВОВЫЕ ВОПРОСЫ НЕРЕГЛАМЕНТИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Применение лекарственных препаратов off-label в странах ЕС и США в настоящее время законодательно не запрещено [11, 12], и ответственность за такое назначение лежит на практикующем враче. В частности, врачи, назначающие лекарственный препарат off-label, должны быть убеждены в необходимости использования медицинского продукта с нарушением утвержденных инструкций во благо пациента, основываться на твердой научной доказательной базе рационального применения лекарственного препарата, а также вести учет подобных назначений и развивающихся при этом нежелательных реакций (НР).

В нашей стране, согласно пункту 4 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», медицинская помощь оказывается на основе разработанных стандартов, в которые входят зарегистрированные на территории Российской Федерации (РФ) лекарственные препараты, **назначение которых осуществляется в соответствии с инструкцией по медицинскому применению**. Пункт 5 статьи 37 закона № 323-ФЗ предусматривает «назначение и применение лекарственных препаратов, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии». Кроме того, приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 9 августа 2005 г. № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» предусматривает «...в случае необходимости индивидуального применения по жизненным показаниям лекарственного средства, **не зарегистрированного** на территории Российской Федерации. Решение о назначении указанного препарата принимается консилиумом федеральной специализированной медицинской организации, оформляется протоколом и подписывается главным врачом или директором федеральной специализированной медицинской организации».

Проблема off-label назначений у детей во многом связана с тем, что внесение новых показаний в инструкцию по медицинскому применению ЛП и расширение возрастных рамок по его использованию, как правило, иницируется фармакологической компанией и требует от нее проведения новых педиатрических клинических исследований, что является трудоемким, затрат-

ным и часто экономически невыгодным процессом. Развивая практику проведения клинических исследований с участием детей, регуляторные органы США (Food and Drug Administration, FDA, Управление контроля качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов) и Европейского союза (European Medicines Agency, EMA, Европейское Агентство по лекарственным средствам) поэтапно (с 1997 по 2007 г.) разрабатывали законодательство в этой области [13]. Существующая сегодня нормативно-правовая база **обязывает** производителей лекарственных препаратов проводить клинические испытания в детской популяции, если планируется их последующее применение у данной категории пациентов, и обнародовать полученные результаты. При введении императивных требований педиатрических исследований были сохранены стимулирующие инструменты (например, продление патентной защиты препарата на 6 мес, в ряде случаев — государственная финансовая поддержка). В Российской Федерации, согласно пункту 5 статьи 43 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», проведение клинических исследований в педиатрии носит рекомендательный характер и возможно, «только если такое исследование необходимо для укрепления здоровья детей или профилактики инфекционных заболеваний в детском возрасте, либо если его целью является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного препарата для лечения детей».

Несмотря на предпринимаемые меры регуляторных органов США и Европейского союза по увеличению числа клинических исследований в детской популяции, количество их по-прежнему ограничено. Это связано в том числе и с тем, что решение об участии ребенка в клиническом исследовании принимают его родители или опекуны. Как показано V. Bang и соавт., 59,8% опрошенных родителей позволят своему ребенку участвовать в клинических испытаниях лишь в случае, если его заболевание будет представлять угрозу для жизни, а 51,3% респондентов согласились бы на участие в КИ только при развитии у ребенка хронического заболевания. Процент родителей, согласившихся на участие в КИ здорового ребенка, был гораздо ниже. При этом только 30% из участвовавших в опросе родителей знают о возможности назначения детям препаратов по незарегистрированным показаниям, и 73% считают off-label назначения незаконными [14].

ЧАСТОТА И СТРУКТУРА OFF-LABEL И UNLICENSED НАЗНАЧЕНИЙ В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ В СВЕТЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

По данным исследования F. Saullo и соавт., в котором было опрошено 85 врачей из Общества педиатров Калабрии, крупного региона Италии, 88% интервьюированных специалистов не располагают достаточной информацией о соотношении польза/риск off-label назначений лекарственных препаратов, однако 40% из них часто прибегают к подобной практике. Чаще всего назначения с нарушением предписаний официально утвержденных инструкций по медицинскому применению касаются терапии респираторных заболеваний у детей и лечения пациентов в возрасте, для которого назначаемый препарат не рекомендован [15].

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном среди 355 409 пациентов моложе 18 лет, госпитализированных в больницы США в течение 2004 г., 297 592 (78,7%) из них получили хотя бы одно off-label назначение. При этом затраты на подобное использова-

ние лекарственных средств составили \$270 275 849, что соответствует 40,5% от общих затрат на лекарственное обеспечение госпитализированных детей [16].

Подобные результаты иллюстрируют исследование, проведенное в Германии в 2003–2006 гг. За рассматриваемый период из 8899 детей, вошедших в исследование, 3610 (40,2%) получили 3802 (30%) назначений ЛП, отнесенных к категории off-label. При этом 22% этих назначений классифицировались как использование в дозах, отличных от указанных в инструкции, 4,3% — как назначение ЛС по незарегистрированным показаниям, а 3,7% — использование ЛП в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по медицинскому применению. Показатель распространенности таких назначений был выше среди мальчиков — 41,4% (по сравнению с девочками — 38,9%) и в возрасте от 3 до 6 лет (48,7%). Стоит отметить, что 61,2% назначений off-label были сделаны врачами, оставшаяся часть подобного использования лекарственных средств приходилась на самолечение. Наибольшая доля назначений с нарушением инструкции по применению приходится на сердечно-сосудистые лекарственные средства (код С по анатомо-терапевтико-химической классификации ВОЗ, АТХ) — 67,2%, наименьшая — на препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны (код G), однако препараты указанных групп назначались в данной популяции достаточно редко. По общему количеству случаев применения off-label имеются различия в использовании препаратов, согласно классификации АТХ, в разных возрастных группах: в возрасте до 2 лет наиболее часто в рамках off-label применений использовались препараты для лечения органов чувств (код S), препараты для лечения заболеваний респираторной системы (код R) и противомикробные препараты для системного использования (код J). У детей в возрасте от 3 до 10 лет чаще с нарушением инструкции назначались лекарственные препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ (код A), а также препараты кода R и S, в старшей возрастной группе (от 11 до 17 лет) наряду с препаратами для лечения заболеваний пищеварительного тракта и органов чувств использовались ЛП для терапии заболеваний кожи (класс D) [17].

По данным других авторов, в США в педиатрической популяции с нарушением предписаний утвержденных инструкций часто назначаются многие ингаляционные бронходилататоры, противомикробные, противосудорожные препараты и ингибиторы протонной помпы [1].

Стоит подчеркнуть, что, несмотря на расширение знаний эффективности и безопасности применения у детей большого количества лекарственных средств, частота назначений препаратов off-label не только не снижается, но и прогрессивно растет, о чем свидетельствуют данные проспективного исследования L. Lindell-Osuagwu и соавт. С целью выявления использования нелецензированных препаратов и распространенности применений ЛС в несоответствии с медицинской инструкцией авторами были изучены назначения педиатров в отделении интенсивной терапии новорожденных, хирургическом и общем педиатрическом отделениях крупной университетской больницы Куопио (Финляндия), прописанные в течение 2 нед в апреле-мае 2011 г. Полученные результаты сравнивались с аналогичными параметрами 2001 г.: 119 пациентов, вошедших в исследование в 2011 г., получили в общей сложности 1054 назначения, из них доля off-label применений составила 79%, что на 21% выше по сравнению с 2001 г. Кроме того, увеличилось

количество подобных назначений у новорожденных — 51% в 2011 г. по сравнению с 22% в 2001 г. [18].

Высокую распространенность использования у детей лекарственных препаратов в несоответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению наглядно демонстрируют результаты и других зарубежных исследований [19–21].

В последние годы проблема *unlicensed* и *off-label* назначений в детском возрасте активно изучается и в России.

О высокой частоте назначений ЛС с нарушением предписаний утвержденных инструкций в нашей стране свидетельствуют результаты анализа 2375 зарегистрированных в отечественной базе данных спонтанных сообщений о развитии НР (подсистема «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора) у детей за период 2009–2011 гг. Так, в 398 (16,8%) из этих сообщений содержатся сведения об *off-label* применении ЛП, при этом в 41% случаев применялись ЛС, противопоказанные в данном возрасте; в 20,6% назначались дозы, отличные от указанных в инструкции; в 20,6% использовался нерациональный путь введения ЛС, а в 17,3% сообщений содержалась информация о назначении ЛС по незарегистрированным показаниям. Наибольшее число сообщений об использовании медикамента в несоответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению приходилось на долю противомикробных препаратов для системного использования [9].

В 2006–2010 гг. на базе Российской детской клинической больницы (РДКБ) г. Москвы М.Н. Костылёвой была выполнена работа, в ходе которой методом спонтанных сообщений было получено 300 извещений о нежелательных реакциях у 249 пациентов. На предмет *off-label* назначений было проанализировано 226 сообщений, в 47 (20,8%) из них содержалась информация о подобном использовании лекарственных препаратов. Больше всего нерегламентируемых назначений (42,6%) выявлено для противомикробных препаратов системного использования. Нарушения предписаний инструкций по медицинскому применению наиболее часто касались таких позиций, как превышение рекомендуемой дозы (36,2%), нарушение возрастных ограничений (32%) и применение по неразрешенным показаниям (19,1%). В 6 (12,8%) случаях выявлено нарушение инструкции по двум критериям [22].

В ходе исследования А.С. Колбина и соавт., проведенного на базе отделения реанимации новорожденных Детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга, была оценена частота применения нелецензированных препаратов и *off-label* назначений в двух группах новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ). В первую группу вошли 250 пациентов с ОНМТ, получавших противомикробные препараты в период с апреля 2004 по апрель 2007 г., во вторую — 249, находящихся на подобной терапии с 1999 по 2002 г. При обобщении данных фармакоэпидемиологического исследования установлено, что на долю применений нелецензированных препаратов и назначений не по инструкции приходится 29% случаев. Также была отмечена общая тенденция к значительному увеличению частоты использования неразрешенных ЛС к 2007 г. по сравнению с периодом до 2002 г. [23].

При изучении российского национального педиатрического формуляра было показано, что среди 380 включенных в него международных непатентованных названий ЛП четкие указания о возможности использования у детей даны в отношении лишь 138 из них (37,3%) [24]. Таким образом, 2/3 лекарственных препаратов, исполь-

зуемых при лечении детей в нашей стране, не изучены в клинических исследованиях у данной популяции и, соответственно, не утверждены для применения в педиатрической практике.

РОЛЬ OFF-LABEL НАЗНАЧЕНИЙ В РАЗВИТИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Особая проблема практики *off-label* назначений связана с тем, что использование ЛП, не разрешенных к применению (*unlicensed*) или с нарушением утвержденной инструкции, чаще приводит к развитию неожиданных эффектов и нежелательных реакций. Об увеличении шансов развития НР при приеме препарата *off-label* свидетельствуют результаты, полученные в ходе 8-месячного проспективного фармакоэпидемиологического когортного исследования, проведенного на пациентах, госпитализированных в детское боксированное отделение университетской клиники Эрлангена–Нюрнберга (Германия). В общей сложности 156 детей получили 740 назначений ЛП, 198 из которых (27,7%) были применены в несоответствии с инструкцией, или назначались *unlicensed*-препараты. В период наблюдения было зарегистрировано 46 НР у 31 пациента, и только 5 из них получили лекарственные препараты согласно инструкции по медицинскому применению [25].

J. R. Bellis и соавт. провели проспективное когортное исследование случай–контроль, в которое вошли госпитализированные в стационары Ливерпуля (Англия) с 1 октября 2009 по 30 сентября 2010 г. дети в возрасте от нескольких дней жизни до 16 лет. Для оценки влияния назначений ЛП с нарушением рекомендаций официально одобренных инструкций на развитие НР применялась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. В общей сложности 1388 пациентам было назначено 10 699 курсов фармакотерапии. Отношение шансов причастности *unlicensed* или *off-label* назначений к развитию НР по сравнению с применением препаратов в соответствии с утвержденной инструкцией составило 2,25 (95% доверительный интервал 1,95–2,59).

Использование ЛП в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по медицинскому применению среди других *off-label* назначений, чаще всего приводило к нежелательным реакциям (отношение шансов 3,54; 95% ДИ 2,82–4,44). Каждое дополнительное использование ЛП в несоответствии с инструкцией влекло за собой увеличение рисков развития НР (отношение рисков 1,3; 95% ДИ 1,2–1,3; $p < 0,001$) [26]. Приведенные данные свидетельствуют об опасности подобного использования лекарственных препаратов в детской популяции.

T. Mukattash с соавт. впервые провели исследование, в котором изучалось мнение 123 школьников в возрасте от 10 до 16 лет по поводу *off-label* назначений лекарственных препаратов в детской популяции. Было показано, что дети осознают возможные риски, связанные с таким использованием ЛП, и считают необходимым увеличивать количество педиатрических клинических исследований [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, очевидно, что *off-label* использование лекарственных препаратов в педиатрической практике остается злободневной общемировой проблемой. Прогресс в лечении детей сегодня не может быть достигнут без проведения больших контролируемых клинических исследований, в которых необходимо оценивать

эффективность и безопасность ЛП в педиатрической популяции. Расширение показаний и возрастных рамок, изучение новых режимов дозирования и путей введения ЛП у детей должно рассматриваться как одно из приоритетных направлений деятельности фармкомпаний. Для российских фармацевтических ассоциаций важным условием проведения клинических исследований с участием пациентов-детей является их способность обеспечить выполнение этих исследований в строгом соответствии с принятыми международными требованиями.

Также необходимо совершенствовать систему национального фармаконадзора в области контроля off-label назначений. Существенный вклад в решение этой проблемы могут внести работники практического звена здравоохранения путем своевременного информирования официальных органов фармаконадзора о выявляемых НР и других проблемах, связанных с назначением в детском возрасте препаратов off-label.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wittich C. M., Christopher M., Burkle C. M., Lanier W. L. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012 Oct; 87 (10): 982–90.
2. Pugeat M., Ducluzeau P. H. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and metformin. *Drugs.* 1999; 58 (Suppl. 1): 41–6; discussion 75–82.
3. Баев О. Р., Васильченко О. Н., Кан Н. Е., Клименченко Н. И., Митрохин С. Д., Тетрашвили Н. К., Ходжаева З. С., Шмаков Р. Г., Дегтярёв Д. Н., Тютюнник В. Л. Преждевременное излитие вод. Клиническое руководство «Преждевременный разрыв плодных оболочек». Москва. 2013. С. 20–1.
4. Valdes E., Salinas H., Toledo V., Lattes K., Cuellar E., Perucca E., Diaz R., Montecinos F., Reyes A. Nifedipine versus fenoterol in the management of preterm labor: A randomized, multicenter clinical study. *Gynecol Obstet Invest.* 2012 Jul 10; 74 (2): 109–15.
5. Nikbakht R., Taheri Moghadam M., Ghane'ee H. Nifedipine compared to magnesium sulfate for treating preterm labor: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med.* 2014; Feb; 12 (2): 145–50.
6. Definition of Unlicensed Medicine. URL: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Unlicensed+Medicine>
7. Зырянов С. К., Белоусов Ю. Б. Использование лекарств в педиатрии: есть ли проблемы? *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2011; 2: 37–41.
8. Грацианская А. Н., Бологов А. А., Костылева М. Н., Постников С. С. Применение лекарственных средств off label в педиатрической практике. Опыт многопрофильного педиатрического стационара. *Заместитель главного врача.* 2012; 8: 46–52.
9. Кутехова Г. В., Лепехин В. К., Романов Б. К. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике. *Ведомости НЦЭСМП.* 2012; 3: 23–7.
10. Тополянская С. В. Общие методологические проблемы проведения клинических исследований у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2010; 5 (7): 6–10.
11. Riley J. B., Basilius P. A. Physicians liability for off-label prescriptions. *Hematol Oncol News Issues.* 2007 May/June. P. 24–7.
12. Good practice in prescribing and managing medicines and devices. 2013. URL: http://www.gmc-uk.org/Good_practice_in_prescribing.pdf_58834768.pdf
13. Завидова С. С., Намазова-Баранова Л. С., Тополянская С. В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. *Педиатрическая фармакология.* 2010; 1 (7): 6–14.
14. Bang V., Mallad A., Kannan S., Bavdekar S. B., Gogtay N. J., Thattai U. M. Awareness about and views of parents on the off-label drug use in children. *Int J Risk Saf Med.* 2014; Jan 1; 26 (2): 61–70.
15. Saullo F., Saullo E., Caloiero M., Menniti M., Carbone C., Chimiri S., Paletta L., Gallelli L. A questionnaire-based study in Calabria on the knowledge of off-label drugs in pediatrics. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013 Dec; 4 (Suppl. 1): 51–4.
16. Shah S. S., Hall M., Goodman D. M., Feuer P., Sharma V., Fargason C. Jr., Hyman D., Jenkins K., White M. L., Levy F. H., Levin J. E., Bertoch D., Slonim A. D. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007 Mar; 161 (3): 282–90.
17. Knopf H., Wolf I. K., Sarganas G., Zhuang W., Rascher W., Neubert A. Off-label medicine use in children and adolescents: results of a population-based study in Germany. *BMC Public Health.* 2013; 13: 631.
18. Lindell-Osuagwu L., Hakkarainen M., Sepponen K., Vainio K., Naaranlahti T., Kokki H. Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. *J Clin Pharm Ther.* 2014 Apr; 39 (2): 144–53.
19. Langerova P., Vrtal J., Urbanek K. Incidence of unlicensed and off-label prescription in children. *Ital J Pediatr.* 2014; 40: 12.
20. Maltz L. A., Klugman D., Spaeder M. C., Wessel D. L. Off-label drug use in a single-center pediatric cardiac intensive care unit. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2013 Jul; 4 (3): 262–6.
21. Lee J. L., Redzuan A. M., Shah N. M. Unlicensed and off-label use of medicines in children admitted to the intensive care units of a hospital in Malaysia. *Int J Clin Pharm.* 2013 Dec; 35 (6): 1025–9.
22. Костылёва М. Н. Оценка безопасности лекарственных средств, применяемых в многопрофильном педиатрическом стационаре. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2013. 30 с.
23. Колбин А. С., Шабалов Н. П., Любименко В. А. Частота использования нелегализованных лекарств в неонатологии: данные фармакоэпидемиологического исследования. *Педиатрическая фармакология.* 2007; 4 (4): 35–40.
24. Якимова Ю. Н. Современные проблемы функционирования формулярной системы в педиатрической практике. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций.* 2013; 12 (3): 1357–61.
25. Neubert A., Dormann H., Weiss J., Egger T., Criegee-Rieck M., Rascher W., Brune K., Hinz B. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004; 27 (13): 1059–67.
26. Bellis J. R., Kirkham J. J., Thiesen S., Conroy E. J., Bracken L. E., Mannix H. L., Bird K. A., Duncan J. C., Peak M., Turner M. A., Smyth R. L., Nunn A. J., Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Med.* 2013 Nov; 11: 238.
27. Mukattash T., Trew K., Hawwa A. F. et al. Children's views on unlicensed/off-label paediatric prescribing and paediatric clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Feb; 68 (2): 141–8.

Р.Ф. Тепаев^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

Комментарий к статье Р.Ф. Тепаева, О.Б. Гордеевой, В.В. Ботвиньевой, О.К. Ботвиньева «Геморрагический синдром у детей грудного возраста»



Ведущий рубрики:

Тепаев Рустэм Фаридович,

доктор медицинских наук,
заведующий отделением
реанимации и интенсивной терапии
ФГБНУ «Научный центр здоровья
детей», профессор кафедры
педиатрии и детской ревматологии
Первого Московского
государственного медицинского
университета им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1,

тел.: +7 (499) 783-27-91,

e-mail: tepaev@nczd.ru

Гемостаз представляет собой сбалансированную систему про- и антикоагуляционных механизмов, направленную на предупреждение кровотечений при повреждении кровеносных сосудов, с одной стороны, и неконтролируемого тромбообразования — с другой. Травма сосудистой стенки сопровождается адгезией, активацией и агрегацией тромбоцитов, что приводит к образованию тромбоцитарного тромба с активацией гемокоагуляционного потенциала крови с образованием фибрина. В свою очередь противосвертывающая система (протеин С и S, эндогенный гепарин, антитромбин III) ограничивает процесс тромбообразования и в комбинации с фибринолитической системой (плазминоген–плазмин) обеспечивает сохранение и/или восстановление проходимости кровеносных сосудов.

Нарушения одного или нескольких компонентов гемостаза приводят к гемокоагуляционным расстройствам с преобладанием кровоточивости или тромбообразования. Различают наследственные (семейные) формы геморрагических состояний, дебютирующих в детском возрасте, и приобретенные, в большинстве своем — вторичные. Большая часть наследственных форм связана с дефектами плазменных факторов свертывания крови, аномалиями мегакариоцитов и тромбоцитов, реже — с неполноценностью мелких кровеносных сосудов (телеангиэктазия, болезнь Ослера–Рандю). Наиболее частыми причинами приобретенных форм кровоточивости являются ДВС-синдром, иммунные поражения сосудистой стенки и тромбоцитов, гипоплазии кроветворения. При некоторых заболеваниях нарушения гемостаза носят смешанный характер в связи с присоединением ДВС-синдрома и ассоциируются с инфекционно-септическими, иммунными, деструктивными или опухолевыми процессами.

Авторы статьи освещают особенности диагностики и лечения геморрагических состояний у детей первых месяцев жизни — наиболее уязвимой группы пациентов в аспекте развития как геморрагических, так и тромботических осложнений. Несмотря на тот факт, что ключевые компоненты гемостаза присутствуют в крови новорожденного ребенка, важные количественные и качественные различия в системе отмечаются у недоношенных, доношенных новорожденных, детей раннего возраста и взрослых пациентов, что послужило основанием определить состояние гемостаза у детей раннего возраста термином «развивающийся гемостаз» (developmental hemostasis).

Учитывая специфическую аудиторию журнала, в работе представлены главные алгоритмы диагностики, в основе которых — использование рутинных гемокоагуляционных тестов, доступных для большинства лечебных педиатрических подразделений, а также современные подходы к терапии геморрагических состояний у детей первых месяцев жизни.

Р.Ф. Тепаев^{1, 2}, О.Б. Гордеева¹, В.В. Ботвиньева¹, О.К. Ботвиньев²¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Геморрагический синдром у детей грудного возраста

Контактная информация:

Тепаев Рустэм Фаридович, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», профессор кафедры педиатрии с курсом детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 783-27-91, e-mail: rtepaev@inbox.ru

Статья поступила: 09.02.2015 г., принята к печати: 05.05.2015 г.

Гемокоагуляционные расстройства являются одной из актуальных проблем педиатрии. Развитие геморрагического синдрома у детей грудного возраста ассоциируется с тяжелыми осложнениями, серьезными нарушениями здоровья и снижением показателей выживаемости. В статье освещены вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины, дифференциальной диагностики и лечения геморрагических синдромов у детей грудного возраста. Авторы знакомят с количественными и качественными различиями в системе плазменного звена гемостаза у недоношенных, доношенных новорожденных, детей раннего возраста и взрослых пациентов. В работе представлены основные алгоритмы диагностики, основанные на использовании как рутинных тестов для исследования плазменного звена гемостаза, так и тестов второго (подтверждающего) уровня, доступных для большинства лечебных педиатрических подразделений. Освещены современные подходы к терапии геморрагических состояний у детей первых месяцев жизни. Детям с минимальными проявлениями геморрагического синдрома, а также пациентам с заболеваниями печени, синдромом холестаза, муковисцидозом, хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, длительно получающим антибиотикотерапию, необходимо проводить дополнительное исследование системы гемостаза с целью своевременной правильной диагностики и коррекции геморрагических состояний. Детям из групп риска рекомендовано проводить профилактику дефицита витамина К. Статья проиллюстрирована тремя клиническими наблюдениями.

Ключевые слова: гемостаз, витамин К, геморрагический синдром, дети.

(Для цитирования: Тепаев Р.Ф., Гордеева О.Б., Ботвиньева В.В., Ботвиньев О.К. Геморрагический синдром у детей грудного возраста. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (3): 310–314. doi: 10.15690/pf.v12i3.1356)

ВВЕДЕНИЕ

Проблема кровоточивости, особенно скрытых форм заболевания, остается актуальным вопросом в педиатрии, так как нарушения свертывания крови у детей

встречаются в настоящее время довольно часто. Это связано с особенностями системы гемостаза у детей. Геморрагическая болезнь, как правило, развивается в результате дефицита витамин-К-зависимых факторов

R.F. Tepaev^{1, 2}, O.B. Gordееva¹, V.V. Botvin'eva¹, O.K. Botvin'ev²¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russia² Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

Hemorrhagic Syndrome in Babies

Hemocoagulative disorders comprise one of the relevant paediatric problems. The development of the hemorrhagic syndrome in babies is associated with severe complications, serious health disorders and a decrease in the survival rate. The article covers the issues of etiology, pathogenesis, clinical picture, differential diagnosis and treatment of hemorrhagic syndromes in babies. The authors describe the qualitative and quantitative differences in the in the plasma hemostasis between premature, mature newborns, early age children and adult patients. The study presents main diagnostic methods, which are based on using both routine tests for investigating the plasma hemostasis and second-level (supporting) tests available for the majority of paediatric facilities. The modern approaches to treating hemorrhagic states in early age children are also highlighted. Children with minimal hemorrhagic syndrome manifestations, as well as patients with liver diseases, cholestasis, cystic fibrosis, chronic digestive diseases who have been receiving antibiotic therapy for a long period of time should have an additional homeostasis system survey done in order to timely and correctly diagnose and correct hemorrhagic states. Risk group children are recommended for prophylaxis of vitamin K deficiency. The article is illustrates by 3 clinical observations.

Key words: homeostasis, vitamin K, hemorrhagic syndrome, children.

(For citation: Tepaev R.F., Gordееva O.B., Botvin'eva V.V., Botvin'ev O.K. Hemorrhagic syndrome in babies. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (3): 310–314. doi: 10.15690/pf.v12i3.1356)

свертывания крови. Отсутствие профилактического введения препаратов витамина К новорожденным может в дальнейшем при воздействии неблагоприятных факторов эндогенной и экзогенной природы приводить к развитию геморрагической болезни. Геморрагический синдром проявляется повышенной кровоточивостью из-за недостаточности факторов свертывания крови, зависящих от уровня витамина К. Низкая активность факторов свертывания крови бывает связана и с функциональным несовершенством печени, что характерно для детей раннего возраста. При некоторых заболеваниях, в связи с присоединением синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), нарушения гемостаза носят смешанный характер и ассоциируются с инфекционно-септическими, иммунными, деструктивными или опухолевыми процессами.

ОСОБЕННОСТЬ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ

Известно, что синтез белков системы гемостаза начинается уже в период внутриутробного развития, но они еще не способны проникать через плацентарный барьер. Концентрацию большинства плазменных факторов свертывания крови можно измерить после 10-й нед внутриутробного развития ребенка, и в дальнейшем, по мере его созревания, происходит повышение их уровня. Однако, активность витамин-К-зависимых факторов у еще не родившихся и новорожденных детей ниже, чем у взрослых, и повышается постепенно, достигая должного уровня к 6 мес жизни. Плазменный уровень фактора Виллебранда и XIII фактора у новорожденных практически не отличаются от референсных значений взрослых. Внутриутробно у ребенка активность V и VIII факторов снижена на ранних сроках гестации и повышается до нормы взрослого человека ко времени рождения. Концентрация фибриногена у плодов значительно ниже, чем у взрослых и повышается также постепенно. Здоровые дети при рождении имеют уровень фибриногена, близкий к взрослым нормам, однако показатель может повышаться в течение 1-й нед жизни. Среди ингибиторов тромбина, таких как AT-III, кофактор гепарина II, α_2 -макроглобулин, наибольшую значимость у новорожденных отводят последнему. В пуповинной крови также присутствует циркулирующий фетальный антикоагулянт, аналогичный гликозаминогликанам дерматансульфата. Его концентрация в плазме составляет около 0,29 мкг/мл, молекулярная масса — 150 кДа. Он может способствовать повышению активности кофактора гепарина II. Длительность циркуляции фетального антикоагулянта в крови новорожденного неизвестна, однако он в течение недели обнаруживается в крови недоношенных детей. При рождении плазменная концентрация протеина С значительно ниже, чем у взрослых, и не увеличивается в течение первого полугодия жизни. Концентрация общего протеина S также имеет низкие значения. Активация системы коагуляции в момент рождения не влечет за собой значимого потребления факторов свертывания крови и не является причиной низкой активности ряда компонентов гемостаза. Активность фибринолитической системы у новорожденных имеет разнонаправленные тенденции. С одной стороны, из-за активации в родах происходит повышение

уровня продуктов фибринолиза в плазме новорожденных. Как видно из вышеизложенного, у новорожденных и детей первого года жизни наблюдается широкий диапазон параметров в системе гемостаза.

Витамин К очень слабо проникает через плаценту. Первичная геморрагическая болезнь связана с тем, что содержание витамина К у внутриутробного ребенка невелико (не превышает 50% уровня взрослого человека). После рождения витамин К поступает с грудным молоком в малых количествах, а активная его выработка кишечной микрофлорой начинается с 3–5-го дня жизни ребенка.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВИТАМИНА К

Витамин К необходим для активирования процесса γ -карбоксилирования остатков глютаминовой кислоты в протромбине (II фактор), проконвертине (VII фактор), антигемофильном глобулине В (IX фактор) и факторе Стюарта–Прауэра (X фактор), а также в системе протеинов С и S плазмы и остеокальцине.

В 1929 г. впервые было высказано предположение о наличии фактора, влияющего на свертываемость крови. Датский биохимик Хенрик Дам выделил жирорастворимый витамин, который в 1935 г. назвали витамином К (coagulation vitamin) из-за его роли в свертываемости крови. В 1943 г. за эту работу ученому была присуждена Нобелевская премия [1, 2]. В России водорастворимый аналог витамина К (Викасол) синтезировал в 1944 г. А. В. Палладин. Основная форма витамина К — витамин К₁ (филлохинон) — содержится в основном в овощах (цветная и брюссельская капуста, шпинат, салат, кабачки, соевые бобы), витамин К₂ (менахинон) — в говяжьей печени и свиных почках. Несколько меньше его в масле, сыре, яйцах, кукурузном масле, овсяной крупе, горохе. В небольших количествах витамин К обнаружен во многих овощах, фруктах, злаковых, молоке, хлебе. Витамин К₂ продуцируется также микрофлорой кишечника. Приводим перечень факторов, способствующих развитию дефицита витамина К (табл. 1).

Из-за нарушения функции карбоксилирования в печени факторы свертывания крови, зависящие от уровня витамина К, могут обнаруживаться в крови в нормальном количестве в виде нефункционирующих молекул, обозначаемых в литературе как «белок, индуцированный отсутствием витамина К» (protein induced by vitamin K absence, PIVKA) [3]. Однако, они не способны качественно обеспечивать гемостаз, что и приводит к геморрагической болезни.

ГЕМОМРАГИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

В последнее время отмечается рост случаев геморрагической болезни новорожденных (ГБН) с поздним дебютом из-за отсутствия профилактики дефицита витамина К в роддомах [4]. Чаще всего геморрагический синдром у детей протекает по типу геморрагической болезни. Выделяют три формы ГБН.

- **Ранняя:** встречается редко и характеризуется симптомами кровоточивости в 1-е сут после рождения; может развиваться вследствие приема матерью препаратов, которые влияют на неонатальную продукцию витамина К.

Таблица 1. Факторы, провоцирующие развитие дефицита витамина К

У матери	У ребенка
• Прием во время беременности лекарственных препаратов (антикоагулянтов непрямого действия, противосудорожных препаратов, антибиотиков широкого спектра действия, противотуберкулезных средств • Гестоз • Гепатопатии и энтеропатии • Патология в родах (хроническая гипоксия и асфиксия ребенка в родах; роды путем кесарева сечения)	• Недоношенность • Отсутствие или недостаточный объем грудного вскармливания • Проведение антибактериальной терапии • Отсутствие профилактики • Подавление микробной флоры кишечника, образующей витамин К • Лечение антибиотиками, сульфаниламидами, салицилатами • Длительное отсутствие в пище жиров, необходимых для всасывания витамина К • Нарушение всасывания витамина К • Атрезия желчевыводящих путей • Кистозный фиброз поджелудочной железы (муковисцидоз) • Наследственный дефицит витамин-К-зависимых факторов, ассоциированный с точечными мутациями в генах гамма-глутамилкарбоксилазы (GGCX) и витамин К эпиксид-редуктазы

- **Классическая:** развивается, как правило, на 2–5-й день жизни у новорожденных с нарушением кишечного всасывания, находящихся на грудном вскармливании.
- **Поздняя:** развивается в возрасте 2 нед–6 мес жизни при неадекватном поступлении витамина К (низкое содержание витамина К в грудном молоке) или недостаточной абсорбции витамина К, вызванной заболеваниями печени и желчных путей.

Клинические проявления. Ранняя геморрагическая болезнь новорожденных (рГБН) может начаться еще внутриутробно, а при рождении у ребенка обнаруживаются внутричерепные кровоизлияния, кефалогематомы, кожные геморрагии, пупочные кровотечения. ГБН развивается у здоровых детей в возрасте 5–7 дней жизни в 0,25–0,5% случаев [5]. Провоцирующими факторами служат тяжелая асфиксия, родовая травма. Среди рГБН различают кожный геморрагический синдром в подлежащей части (ягодицы, кровоизлияния под апоневроз), а также легочные кровотечения, кровоизлияния в органы брюшной полости (особенно часто в печень, селезенку, надпочечники), мелену.

Для поздней геморрагической болезни (пГБН) провоцирующими факторами могут выступать синдром мальабсорбции более одной недели, атрезия желчевыводящих путей, гепатит, холестатические желтухи, кистозный фиброз поджелудочной железы. Клинические проявления пГБН: внутричерепные кровоизлияния, обширные кожные

экхимозы, мелена, гематемезис, кровотечения из мест инъекций. Большинство детей с пГБН не получали витамина К сразу после рождения.

Диагностика. Диагноз ставят на основании совокупности анамнестических (наличие факторов риска ГБН) и клинических данных и подтверждают лабораторными исследованиями: снижение активности витамин-К-зависимых факторов свертывания; гипокоагуляция по внутреннему пути (удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, АЧТВ); гипокоагуляция по внешнему пути (удлинение протромбинового, или тромбопластинового, времени, ПВ); протромбин по Квику меньше 60%. При этом уровни фибриногена, фактора Виллебранда, тромбоцитов остаются в пределах референсных значений.

При диагностике ГБН следует проводить дифференциальный диагноз между витамин-К-зависимым геморрагическим состоянием и другими заболеваниями, сопровождаемыми геморрагическим синдромом и нарушениями в свертывающей системе крови. Приводим данные показателей гемостаза при различных геморрагических синдромах у детей грудного возраста (табл. 2).

Коррекция нарушений при дефиците витамина К. Рекомендуется введение препарата витамина К внутривенно. Обычно в течение 4 ч после внутривенного введения показатели протромбинового времени и АЧТВ нормализуются. Если улучшения ни клинически, ни лабораторно не произошло, то, вероятно, у ребенка

Таблица 2. Лабораторные показатели при различных геморрагических синдромах у детей грудного возраста

Показатели (для автоматического коагулографа фирмы Stago)	Здоровые	Дефицит витамина К	Печеночная коагулопатия	ДВС-синдром (II, III стадии)	Тромбоцитопения без ДВС	Гемофилия
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	150–400	Норма	Норма	Снижено	Снижено	Норма
Протромбиновое время, с	12–16	Увеличено	Увеличено	Увеличено	Норма	Норма
Тромбиновое время, с	14–21	Норма	Увеличено	Увеличено	Норма	Норма
АЧТВ, с	28–36	Увеличено	Увеличено	Увеличено	Норма	Увеличено
Фибриноген, г/л	1,6–4,0	Норма	Норма или немного снижен	Снижен	Норма	Норма

Примечание. ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

не ГБН, а печеночная либо какая-то другая патология, в том числе наследственная коагулопатия. Доза вводимого витамина К — 1 мг/кг. В нашей стране пока преимущественно назначают менадиона натрия бисульфит (Викасол) — витамин К₃, который является менее эффективным препаратом, чем филлохинон (витамин К₁). Доношенным новорожденным препарат назначают в дозе 5 мг, недоношенным — 2–3 мг дважды в день с интервалом 12 ч. Иногда с целью повышения уровня витамин-К-зависимых факторов свертывания > 30% от уровня взрослых менадион вводят трижды в течение суток.

Профилактика. Внутримышечное введение витамина К вскоре после рождения — эффективное средство профилактики ГБН. Недоношенным детям рекомендовано 0,5 мг/кг, доношенным — 1 мг/кг витамина К [6]. В некоторых странах специалисты все еще придерживаются мнения, что здоровым доношенным детям при абсолютно гладком течении беременности можно ограничиться повторным в течение 2–3 дней введением внутрь витамина К в дозе 2 мг. Однако, оральное применение витамина К недостаточно эффективно в плане профилактики поздней ГБН. Ученые полагают, что еженедельный прием внутрь 1 мг витамина К всеми детьми, находящимися на естественном вскармливании, станет эффективным способом профилактики поздней ГБН [7]. Аналогичного подхода требуют и дети, находящиеся на полном парентеральном питании, получающие длительную антибиотикотерапию и имеющие признаки мальабсорбции. Детям с желтухой, недоношенным, получающим антибиотики широкого спектра действия рекомендовано в профилактических целях разовое внутримышечное введение витамина К каждые 5–7 дней.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Мальчик Глеб Р., возраст 7 мес, 21.03.2014 года рождения.

Ребенок от 2-й беременности. Масса тела при рождении 3110 г, рост 50 см. Течение беременности: ОРВИ (в 20 и 28 нед), артериальная гипертензия. В 25 нед диагностирована пиелозктазия. Роды 2-е, на 37-й нед гестации.

Из анамнеза известно, что ребенок по месту жительства наблюдался в хирургическом отделении с диагнозом «Обструктивный мегауретер слева, состояние после оперативных вмешательств, мочевого свищ, мочевого затек». В возрасте 4 мес — люмботомия слева, ревизия почки, геминефрэктомия нижнего сегмента, в 5 мес — паранефральный абсцесс слева, мочевого свищ; пункция паранефрального абсцесса; релюмботомия слева, вскрытие паранефрального абсцесса, дренирование раны. В возрасте 6 мес повторно поступил в стационар по поводу гипертермии до 39°C, беспокойства, снижения аппетита. Диагноз: «Мочевой свищ, мочевого затек». Терапия: Сульперацеф.

23.09.14 в связи с ухудшением состояния ребенок поступил в отделение урологии НИИ детской хирургии НЦЗД. 24.09.14 в связи с тяжестью состояния, обусловленной явлениями дыхательной недостаточности; гипохромной, микроцитарной анемией; геморрагическим

синдромом, переведен в отделение реанимации. Общее состояние тяжелое. Температура 37,2°C. В сознании. Кожные покровы бледные, чистые. Одышка смешанного характера до 40 в мин. Аускультативно: дыхание ослаблено в задненижних отделах, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, тахикардия. Частота сердечных сокращений 154 уд./мин. Тенденция к артериальной гипертензии. Живот при пальпации вздут, мягкий. Мочеиспускание свободное; моча прозрачная, светлая. По дренажу — отделяемое соломенного цвета с осадком. Значительная кровоточивость из мест забора крови (кисть, палец).

Лабораторное исследование

Клинический анализ крови: гемоглобин 66 г/л, эритроциты $3,66 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 388×10^9 /л.

Коагулограмма: протромбин по Квику 0%, протромбиновое время > 240 с, международное нормализованное отношение — 0, тромбиновое время 18,3 с, фибриноген 2,23 г/л, АЧТВ 77,9 с, Д-димер 0,22 мкг/мл. Факторы свертывания VIII, IX, II, VII и X — 168; 5; 4; 4 и 2%, соответственно.

Лечение. Эритроцитарная масса, Меронем + Ванкомицин, Каспофунгин, Викасол по 5 мг/сут. Через сутки — нормализация показателей коагулограммы: протромбин по Квику 90%, протромбиновое время 13,9 с, международное нормализованное отношение 1,06, тромбиновое время 17,3 с, фибриноген 1,59 г/л, АЧТВ 29 с, Д-димер 0,37 мкг/мл, плазминоген 75%, протеин С 47%. Факторы свертывания IX, II, VII и X — 65; 64; 74 и 82%, соответственно.

В данном случае геморрагический синдром развился в результате дефицита витамина К, обусловленного рядом провоцирующих факторов — недоношенности, отсутствия профилактики дефицита витамина К, длительной антибактериальной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Девочка М., возраст 7 мес. Муковисцидоз (смешанная форма). Тяжелое течение. Хроническая синегнойная инфекция.

От 3-й беременности, роды на 36-й нед путем кесарева сечения. Масса при рождении 2500 кг, длина 47 см. Оценка по шкале APGAR 4/5 балла. Прививки не проведены. На грудном вскармливании — до 2-месячного возраста. Болеет с рождения. На 3-и сут после рождения выставлен диагноз «Внутриутробная инфекция. Недоношенность 36 нед. Синдром дыхательных расстройств. Энтероколит». Ребенок переведен из роддома в отделение патологии новорожденных.

На момент осмотра (7 мес): физическое развитие низкое, дисгармоничное за счет дефицита массы тела. Учитывая выраженные проявления дыхательной недостаточности на фоне муковисцидоза, для коррекции электролитных нарушений ребенок переведен в отделение реанимации для дальнейшего наблюдения и лечения.

При поступлении в реанимацию: состояние очень тяжелое; кожные покровы бледные, с умеренным цианотичным оттенком в области носогубного треугольника. Выражено участие вспомогательной мускулатуры при

дыхании с втяжением уступчивых мест грудной клетки. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Дыхание с помощью кислорода через маску. Сатурация на фоне подачи кислорода 100%. Частота сердечных сокращений в покое 112 уд./мин, при беспокойстве — до 146.

Кислотно-щелочное состояние и газы крови: pH 7,3, pCO₂ 44, pO₂ 153.

Анализ крови: анемия гипохромная (гемоглобин 70 г/л), лейкоциты 15×10^9 /л, гипокалиемия 2,76 ммоль/л, гипонатриемия 123 ммоль/л. Отмечались носовое кровотечение, кровоточивость из места постановки катетера.

Коагулограмма: протромбин по Квику 48%, ПВ 35 с, АЧТВ 70 с, фактор Виллебранда 130%. Факторы свертывания IX; VII; II и X — 11; 7; 10 и 14%, соответственно.

Лечение. Викасол в дозе 1 мг/кг, Дигидон. На 2-е сут отмечалась положительная динамика. Геморрагический синдром купировался; в коагулограмме — нормализация показателей гемостаза: ПВ > 14 с, АЧТВ 38 с, фактор IX 42%, фактор VII 48%.

Таким образом, в этом случае геморрагическое состояние ребенка обусловлено снижением активности витаминов К-зависимых факторов, развившихся в результате совокупного влияния ряда причин — тяжелого течения муковисцидоза, нарушения всасывания витамина К, недоношенности, родов путем кесарева сечения, отсутствия профилактики дефицита витамина К в роддоме.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Девочка Ш., возраст 1 мес. Ребенок родился в срок путем экстренного кесарева сечения (гипоксия) с весом 3130 г. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Витамин К в роддоме не вводили; выписана на 6-е сут. Пупочная ранка без особенностей. Находится на грудном вскармливании. При диспансерном осмотре выявлена короткая уздечка языка. При осмотре челюстно-лицевым хирургом в возрасте 1 мес была травмирована слизистая оболочка полости рта. Через 1 нед появились кровавистые выделения изо рта, которые в течение 3 дней постепенно усилились. В этот же период времени появились экхимозы — на груди и спине, а также темно-коричневое

окрашивание стула. Обратилась в консультативное отделение с соответствующими жалобами.

При осмотре: единичные синяки на коже туловища, петехии.

Коагулограмма: ПВ > 240 с, АЧТВ > 128 с, фактор Виллебранда 157%, фактор IX 2%.

Лечение. Введение 1% раствора менадиона (Викасол) по 1 мг/кг двукратно с интервалом 12 ч. При обследовании через 1 сут: кровоточивость слизистых оболочек полости рта не отмечалась, в клиническом анализе крови — без особенностей: тромбоциты 636 тыс., в коагулограмме — нормализация показателей: ПВ 13,1 с (11,5–15,3 с), АЧТВ 37,1 с (29,1–35,5). На протяжении последующих 7 дней девочка получала менадион в таблетках в суточной дозе 2 мг. Геморрагический синдром купировался в течение одних суток. При наблюдении через 2 нед: состояние ребенка нормальное, кровоточивости из слизистых оболочек не наблюдается, кожа чистая, стул в норме.

Данный пример иллюстрирует развитие коагулопатии в виде геморрагического синдрома, развившегося в результате отсутствия профилактики дефицита витамина К в роддоме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо обследовать детей с минимальными проявлениями геморрагического синдрома, вводить профилактическую дозу витамина К детям, находящимся на длительном лечении антибиотиками, особенно больным муковисцидозом, а также детям групп риска (см. табл. 1). Диспансерное наблюдение за детьми с заболеваниями печени, синдромом холестаза, хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта предполагает дополнительные исследования системы гемостаза с целью своевременной диагностики и коррекции геморрагических состояний.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dam H. Cholesterinstoffwechsel in huhnereiern und huhnchen. *Biochem Zeitschr.* 1929; 215: 475–481.
2. Dam H. The antihemorrhagic vitamin of the chick. *Biochem J.* 1935; 29 (6): 1273–1285.
3. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. М.: Ньюдиамед. 1998. С. 21–23.
4. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.: Трида. 2005. 227 с.
5. Момот А.П. Патология гемостаза. СПб.: Формат. 2006. 209 с.
6. Шабалов Н.П. Неонатология. С.-Петербург: Специальная литература. 1997. 555 с.
7. Luchtman-Jones L., Schwartz A.L., Wilson D.B. The blood and hematopoietic system. In: Fanaroff A.A., Martin R.J., eds. Neonatal-Perinatal Medicine-Diseases of the Fetus and Infant. Vol. 2. 8th ed. St. Louis, Mo: Mosby. 2006. P. 1287–1356.

Е.Ю. Дьяконова, И.В. Поддубный, А.С. Бекин

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Спаечная кишечная непроходимость как одна из причин неотложных состояний у детей

Контактная информация:

Дьяконова Елена Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-хирург НИИ детской хирургии ФГБНУ «НЦЗД»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: +7 (499) 134-14-55, e-mail: rytella@mail.ru

Статья поступила: 29.01.2015 г., принята к печати: 05.05.2015 г.

В статье обсуждается проблема спаечной кишечной непроходимости (СКН): причины возникновения, диагностика и терапевтическая тактика. Обсуждается место рентгенологического, ультразвукового и эндоскопического методов в диагностике СКН. Описано несколько классификаций, на основании которых проводится не только дифференцировка различных видов СКН, но и тактика ведения пациентов. Представлены консервативные способы лечения СКН у детей. Применение лапароскопии при неэффективности консервативной терапии позволяет не только оценить распространенность спаечного процесса в брюшной полости, но и устранить причину кишечной непроходимости.

Ключевые слова: спаечная болезнь, дети, кишечная непроходимость, лапароскопия, адгезиолизис.

(Для цитирования: Дьяконова Е.Ю., Поддубный И.В., Бекин А.С. Спаечная кишечная непроходимость как одна из причин неотложных состояний у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (3): 315–319. doi: 10.15690/pf.v12i3.1357)

315

ВВЕДЕНИЕ

Острая спаечная кишечная непроходимость (СКН) у детей — одно из самых распространенных в абдоминальной хирургии тяжелых заболеваний, требующих экстренного оперативного вмешательства. Частота патологии, по данным разных авторов, колеблется от 1,1 до 6% у детей, перенесших оперативные вмешательства на органах брюшной полости [1–4]. Распространенность заболевания среди других видов кишечной непроходимости составляет 30–40%. До 60% всех релапаротомий у детей выполняют по поводу острой СКН [1], из них до 90% — в первый год после хирургического лечения основного заболевания [5–8].

Острая СКН реже возникает у детей до 3 лет, в старших возрастных группах развивается с одинаковой частотой.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

По данным ряда авторов, наиболее часто СКН возникает после операции по поводу острого аппендицита

(около 80%) [9]. Имеет значение необычное расположение аппендикса — ретроцекальное, особенно подпеченочное, низкое тазовое и другое, при котором аппендэктомия выполняется с большими техническими трудностями, приводя к десерозированию кишечника, что способствует образованию спаек [10].

Важно всегда помнить, если у ребенка возникла боль в животе, а в анамнезе есть указание на любое оперативное вмешательство на органах брюшной полости, необходимо в первую очередь иметь в виду острую СКН [9].

Существуют различные гипотезы о причинах спаечного процесса в брюшной полости: теории сенсibilизации организма к кишечной микрофлоре, ишемии, извращенной защитной реакции отграничения патологического очага воспаления, индивидуальной склонности к спайкообразованию [11], митохондриальных нарушений [12] и др. Предполагается, что длительно сохраняющийся воспалительный процесс в брюшной полости приводит к усиленному образованию спаек. Причинами возник-

E.Y. Dyakonova, I.V. Poddubnyi, A.S. Bekin

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

Adhesive Intestinal Obstruction as One of the Causes of Emergency Condition in Children

Adhesive intestinal obstruction is one of the reasons of emergency conditions in children. The article discusses the problem of sintered ileus (SKN), from causes to treatment. It stresses the urgency of the problem of timely diagnosis SKN consisting of X-ray, ultrasound and endoscopic methods of investigation. Described are several classifications, based on which not only the differentiation of different types of SKN is carried out, but also the tactics of patients. Conservative methods of SKN treatment in children are presented as well as the use of laparoscopy, when conservative therapy is not effective, not only to evaluate the prevalence of adhesions in the abdominal cavity but also to remove the cause of intestinal obstruction.

Key words: adhesive disease, laparoscopic, adhesiolysis.

(For citation: Dyakonova E. Y., Poddubnyi I. V., Bekin A. S. Adhesive intestinal obstruction as one of the causes of emergency condition in children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (3): 315–319. doi: 10.15690/pf.v12i3.1357)

Рис. 1. Вид пациента со спаечной кишечной непроходимостью после лапаротомии



роз тканей [13]. Вероятно, что спаечный процесс и обусловленное им хроническое воспаление могут влиять на лимфоидные элементы, расположенные в подслизистом слое кишечника (пейеровы бляшки, солитарные фолликулы), обуславливая тем самым патологический иммунный ответ. Таким образом, существует иммуновоспалительная теория патогенеза формирования СКН [14].

КЛАССИФИКАЦИЯ

В литературе предложены различные классификации спаечной кишечной непроходимости. Классификации разработаны с учетом этиологии, патогенеза, клинических проявлений кишечной непроходимости на основании экспериментальных данных и собственных наблюдений хирургов. В них рассматриваются как ранняя, так и поздняя кишечная непроходимость [15].

Ранняя СКН возникает в первые 3–4 нед, поздняя развивается спустя месяцы и годы после операции. Такое разделение обусловлено тем, что при каждой из указанных форм СКН есть некоторые особенности клинических проявлений и врачебной тактики при выборе методов лечения [9].

По результатам многочисленных лапаротомий и видеоскопических наблюдений О. И. Блинников, А. Ф. Дронов и А. Н. Смирнов (1993), с учетом распространенности спаечного процесса выделяют четыре степени патологии:

- I — локальный спаечный процесс, ограниченный область 1/3 послеоперационного рубца или частью брюшной полости, занимающей не более одного этажа, при отсутствии спаек в других областях;
- II — локальный спаечный процесс в сочетании с однократными редкими спайками в других областях;
- III — спаечный процесс, занимающий 1/3 брюшной полости;
- IV — диффузный спаечный процесс, занимающий 2/3 брюшной полости.

Кроме распространенности спаечного процесса имеет значение плотность висцеро-висцеральных и висцеропариетальных фиброзных спаек, которая и определяет сложность и кропотливость проведения хирургического вмешательства — адгезиолизиса [16, 17].

Клинические проявления острой СКН у детей довольно разнообразны и во многом зависят от формы и длительности заболевания, уровня ущемления кишечника, распространенности спаечного процесса, возраста ребенка и других факторов [18–20]. Одним из ранних симптомов послеоперационной спаечной непроходимости

новения спаек в брюшной полости многие авторы считают большую травматичность открытого лапаротомного доступа во время операции (рис. 1), наличие в брюшной полости инфекции и длительный парез кишечника после проведенного оперативного вмешательства [11]. Известно, что из-за прикрепления спаечных тяжей к перистальтирующим органам возникает не только болевой синдром или кишечная обструкция, но и хроническое воспаление и скле-

сти является схваткообразная боль в животе, которая резко усиливается после медикаментозной стимуляции перистальтики. При этом после стимуляции отмечается скудный стул со слизью [15, 21, 22].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клиническая картина СКН складывается из 2 групп симптомов: первая связана непосредственно с изменениями, происходящими в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и брюшной полости, вторая является отражением общей реакции организма на патологический процесс.

К первой группе относятся такие симптомы, как задержка стула и неотхождение газов. Однако, при высокой тонкокишечной непроходимости в начале заболевания может наблюдаться отхождение газов и стула вследствие опорожнения дистальных отделов кишки. Рвота также является одним из ранних клинических признаков. Частота ее зависит от уровня препятствия в кишке, вида и формы непроходимости, длительности заболевания. Сначала рвота носит рефлекторный характер, а в последующем возникает вследствие переполнения проксимальных отделов ЖКТ. В начальной стадии толстокишечной непроходимости рвота может отсутствовать. При низкой тонкокишечной непроходимости наблюдается рвота с большими промежутками и обилием рвотных масс, которые приобретают характер кишечного содержимого с «каловым» запахом. Одним из местных признаков СКН является вздутие живота. Аускультативно выявляют усиленные перистальтические кишечные шумы.

Ко второй группе симптомов относятся общие расстройства при острой кишечной непроходимости, характеризующиеся эндотоксикозом, дегидратацией и метаболическими нарушениями. Отмечается жажда, сухость во рту, тахикардия, снижение диуреза, сгущение крови, определяемое по лабораторным показателям [23–25].

ДИАГНОСТИКА

Своевременная диагностика ранней спаечной кишечной непроходимости возможна при тщательном анализе течения послеоперационного периода, но основное значение имеют рентгенологический, ультразвуковой и эндоскопический методы исследования [15].

Неинвазивные методы диагностики

Диагностика острой СКН рентгенологическим методом в среднем занимает не менее 8–9 ч и позволяет лишь подтвердить или исключить факт механической непроходимости кишечника [18, 26, 27]. По мнению некоторых авторов, на основании только обзорной рентгенограммы в сочетании с клиническими данными диагноз ранней спаечной кишечной непроходимости подтверждается лишь у 8–10% больных. Остальным необходимо проводить динамическое рентгеноконтрастное исследование — пассаж бария по кишечнику [10, 15, 21]. Малоинформативность обзорной рентгенографии, особенно на ранней стадии заболевания, обусловлена тем, что нет еще четкого перераспределения жидкости и газов в кишечнике, дающего классические рентгенологические признаки (арки и чаши Клойбера) [10, 28, 29].

Рентгеноконтрастное исследование для диагностики острой кишечной непроходимости допустимо только в случае достоверных данных ее наличия (соответствующая клиническая картина и результаты обзорной рентгенографии брюшной полости) и обязательно в отсутствии странгуляционной формы непроходимости, которая,

в свою очередь, составляет угрозу быстрой утраты жизнеспособности ущемленной петли кишки.

Рентгенодиагностика острой спаечной кишечной непроходимости по своему воздействию соответствует эффективной дозе облучения, которая сопоставима с двумя годами природного облучения. Короткая длина волны рентгеновского излучения, обладающая высокой проникающей способностью, в отличие от природного облучения, способна в большей степени повредить делящиеся клетки репродуктивной системы на этапах сперматогенеза, митоза, мейоза и эмбриогенеза [9, 27].

Абдоминальная сонография позволяет визуализировать маятникообразные движения содержимого в просвете кишки, неравномерное газонаполнение кишечника, свободную жидкость в брюшной полости, конгломераты петель кишечника — инфильтраты, абсцессы, оментиты (рис. 2).

При ультразвуковой (УЗ) диагностике кишечной непроходимости отмечаются значительно расширенные петли кишечника — более чем в 2–3 раза от нормы, при этом стенки их истончены, повышенной эхогенности. По истечении суток более отчетливо визуализируются круговые складки слизистой оболочки — складки Керкринга. Просвет кишки заполнен достаточно однородным по структуре жидким экзогенным химусом. Наиболее достоверный признак — маятникообразное движение содержимого, которое должно быть обнаружено в нескольких кишечных петлях, а при массивном спаечном процессе — уже в различных отделах брюшной полости. Иногда удается визуализировать спавшиеся петли тонкой кишки (особенно у новорожденных и детей раннего возраста). По месту их обнаружения относительно отделов брюшной полости можно примерно определить уровень препятствия. На поздних сроках появляется анэхогенный выпот в брюшной полости. Перистальтика может не прослеживаться [30].

Метод УЗ-исследования брюшной полости обладает небольшими диагностическими возможностями в связи с выраженной пневматизацией кишечника, осложняющей визуализацию органов брюшной полости. Кроме того, при фазе вдох–выдох подвижность тонкой кишки очень незначительна, что не позволяет в необходимой степени определить наличие спаечного процесса в различных отделах брюшной полости. В некоторых отделах брюшной полости спайки отсутствуют, однако во время фазы вдох–выдох кишечник может не смещаться из-за вздутия, недостаточности экскурсии диафрагмы или тяжести состояния пациента [31, 32]. К сожалению, интерпретация получаемых данных в связи с идентичной УЗ-картиной не всегда бывает объективной, чаще это прослеживается при выраженном парезе ЖКТ. В этом отношении неоспоримые преимущества имеет лапароскопия, позволяющая в максимально сжатые сроки с высокой точностью подтвердить или исключить диагноз острой СКН [18, 33, 34].

Эндоскопическая диагностика

Диагностические возможности лапароскопии позволяют уточнить уровень обструкции, ее механизм, распространенность спаечного процесса в брюшной полости, выраженность циркуляторных расстройств кишечника (рис. 3). Анализ этих данных, в свою очередь, определяет дальнейшую тактику, прежде всего решение вопроса о возможности выполнения эндоскопического разделения спаек [3]. Диагностическая точность лапароскопического исследования при острой кишечной обструкции составляет до 100% [10, 35].

Рис. 2. Ультразвуковая картина при спаечной кишечной непроходимости



Рис. 3. Вид спайки при лапароскопии



Эндоскопическая семиотика ранней и поздней СКН имеет характерные особенности. При ранней острой СКН в брюшной полости обнаруживают умеренное количество прозрачного выпота, иногда мутного, с геморрагическим оттенком. Чаще всего место непроходимости находится в области послеоперационного рубца, где определяется конгломерат кишечных петель, подпаянный к передней брюшной стенке. Обычно спайки рыхлые, отечные. Вздутые и спавшиеся петли тонкой кишки в зависимости от уровня непроходимости имеют характерное расположение в брюшной полости и фиксированы в месте операционной травмы.

Эндоскопическая картина при поздней острой СКН также имеет свои особенности, главная из которых заключается в наличии хорошо сформированных плотных спаек. Почти всегда есть сращения в области послеоперационного рубца. Во время лапароскопии, при смещении растянутых петель кишечника возникает ощущение их ригидности и фиксации. При движении манипулятором по кишечнику с некоторым усилием раздвигаемые петли следуют за ним, а при устранении отмечается их возвращение на прежнее место. Подобный эндоскопический признак (симптом фиксации кишечных петель) обусловлен неподвижностью кишки в зоне обструкции вследствие ее деформации и фиксации спайками. Особенно отчетливо этот симптом проявляется при завороте или странгуляции. Ригидность кишечной стенки обусловлена ее отеком, повышенным внутрикишечным давлением и скоплением содержимого в ее просвете [9, 36].

Некоторые хирурги считают, что применение лапароскопии при СКН нецелесообразно и даже опасно из-за возможности ятрогенного повреждения кишечника в условиях пареза и спаечного процесса в брюшной полости. Однако, выполнение оперативных вмешательств из лапаротомного доступа сопряжено с высоким риском рецидива спаечного процесса в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде, формированием обширных висцеро-париетальных и висцеро-висцеральных сращиваний, которые могут стать причиной повторной непроходимости кишечника [11, 22].

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время лапароскопическое разделение спаек является методом выбора при лечении острой СКН у детей. Этот метод можно успешно применять во всех возрастных группах, при различных видах и анатомических вариантах непроходимости и разной степени распространенности спаечного процесса [3, 12, 16, 37–39].

Различают 7 вариантов кишечной обструкции у детей с острой СКН, и в соответствии с ними предложены следующие методы лапароскопического адгезиолиза [18].

1. Ущемление штрانгом. При лапароскопической ревизии обнаруживаются штранги — фиброзные спайки

в виде тяжа, один конец которого чаще связан с париетальной брюшиной, другой фиксируется к кишке или ее брыжейке. Нередко подобное ущемление кишки и брыжейки сопровождается выраженными нарушениями микроциркуляции в кишечной стенке. Лапароскопическая операция сводится к выделению штрانга. Его визуализируют на всем протяжении, выделяют и пересекают близко к стенке кишки.

2. Ущемление в окне. Подобное ущемление обычно не сопровождается расстройствами микроциркуляции. Лапароскопическая операция требует прежде всего тщательной ревизии места кишечной обструкции для отчетливой визуализации петель кишки, образующих окно; петли, ущемленной в нем, а также имеющейся короткой (не более 1 см) спайки, вызывающей непроходимость. После ревизии спайку выделяют по всей окружности, затем ее пересекают.
3. Заворот кишечника фиксированной спайкой. Эндоскопически в брюшной полости определяются одна или несколько кишечных петель, находящихся в перекрученном состоянии. Иногда заворот связан одиночными спайками, которые как бы их фиксируют. Использование методики ревизии с применением двух атравматических зажимов позволяет подойти к месту прикрепления спайки к кишке, выделить фиксирующую заворот спайку и пересечь ее, после чего заворот легко расправляется.
4. Ущемление фиксированным салъником. В этих случаях кишечная обструкция возникает в связи с ущемлением петли кишки прядью салъника, фиксированной к париетальной брюшине, кишечной стенке или брыжейке. Лапароскопическая операция сводится к выделению пряди салъника до места ее фиксации к кишке, брыжейке или париетальной брюшине, отсечению ее в этом месте, а затем резекции этой пряди салъника в пределах здоровых тканей.
5. Двустволка. Четко прослеживаются вздутый отдел, предшествующий перегибу, и спавшийся — отводящий отдел кишки. Выраженные циркуляторные расстройства обычно отсутствуют. Разделяют все деформирующие петлю спайки, производят выделение петли кишки от ее вздутого отдела до спавшегося.
6. Деформация множественными спайками. При ревизии брюшной полости чаще всего в области послеоперационного рубца определяется конгломерат хаотично спаенных между собой кишечных петель. Множественные сращения деформируют кишечные петли в виде «двустволока», при этом определить точное место обструкции, не разделив этот конгломерат, бывает невозможно. В подобном случае лапароскопически выполняют последовательный висцеролиз всей кишки, находящейся в конгломерате, начиная с дистального — спавшегося — отдела, проксимально с разделением всех встретившихся спаек, деформирующих кишечную трубку.
7. Воспалительный межпетлевой инфильтрат. Кишечная непроходимость развивается после операций по поводу деструктивных форм аппендицита и бывает связана с формированием воспалительного инфильтрата в брюшной полости с вовлечением петель тонкой и слепой кишок, салъника, париетальной брюшины. Обычно отмечают наличие мутного выпота в брюшной полости, налет фибрина на кишечных петлях, реакция париетальной брюшины, что может указывать на абсцедирование инфильтрата. В этих случаях выполняют разделение инфильтрата, резекцию салъника в пределах здоровых тканей, санацию и дренирование брюшной полости [18, 40].

При выполнении лапароскопии во время ревизии брюшной полости в первую очередь определяются спавшиеся петли кишечника. Затем проводится осмотр в направлении вышележащих отделов кишечника с целью обнаружения проблемной спайки. После выявления причины кишечной непроходимости производится пересечение спайки, вызвавшей непроходимость, преимущественно «холодными» ножницами. В случае обширного спаечного процесса в брюшной полости иные спайки, кроме проблемной, не рассекаются. В большинстве случаев обнаруживаются единичные спайки в брюшной полости. Оперативное вмешательство завершается санацией брюшной полости, дренирования обычно не требуется.

Послеоперационный период характеризуется не только меньшим болевым синдромом, быстро восстанавливающейся перистальтикой кишечника и активностью ребенка, но и отсутствием осложнений со стороны послеоперационных ран, хорошими косметическими результатами, сокращением сроков госпитализации, а следовательно, улучшением качества жизни пациентов [29, 41].

В настоящее время ни один из существующих способов профилактики спаечной болезни брюшины не позволяет сколько-нибудь надежно предупредить образование спаек и развитие кишечной непроходимости. Это обстоятельство заставляет продолжать поиски других, более эффективных методов борьбы со спаечным процессом брюшины после хирургических вмешательств на органах брюшной полости. Водный гель натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Мезогель) — новейшее противоспаечное средство для профилактики и лечения спаечного процесса в хирургии — является эффективным средством борьбы с описанной патологией [42, 43]. Механизм его основан на разграничении поврежденных поверхностей на время их заживления, создании условий для свободного скольжения органов относительно друг друга, а также снижении количества фибрина, необходимого для формирования сращений. Важно, что при нанесении на здоровые участки тканей гель способствует уменьшению их высыхания за счет образования защитного гидрофильного слоя (при эвентрации кишечника, внутренних органов и т.п.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, острая спаечная кишечная непроходимость — одна из важных и до конца не решенных проблем urgentной детской хирургии. Пока не найдено надежных средств профилактики спайкообразования. Методом выбора в диагностике и лечении спаечной кишечной непроходимости является лапароскопия. Применение данного метода оперативного лечения предпочтительнее лапаротомного доступа — более травматичного, приводящего к усилению спайкообразования, что повышает риск возникновения повторной острой спаечной кишечной непроходимости. Лапароскопический метод лечения позволяет в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде уменьшить риск возникновения висцеро-париетальных и висцеро-висцеральных спаек, способных приводить к повторной острой спаечной кишечной непроходимости, а также снизить процент послеоперационных осложнений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нейков Г.Н. О послеоперационной спаечной кишечной непроходимости у детей. Серия: Детская хирургия. Москва: Медицина. 1999; 1: 12–14.
2. Исаков Ю.Ф., Дронов А.Ф. Эндоскопическая хирургия у детей: достижения и перспективы развития. Материалы симпозиума. Уфа. 2002. С. 3–8.
3. Пашков С.А. Диагностика и хирургическое лечение больных острой спаечной кишечной непроходимостью. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Уфа. 2004. 25 с.
4. Lautz T.B., Raval M.V., Reynolds M., Barsness K.A. Adhesive small bowel obstruction in children and adolescents: operative utilization and factors associated with bowel loss. *J Am Coll Surg*. 2011 May; 212 (5): 855–61. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.01.061. Epub 2011 Mar 23.
5. Choudhry M.S., Grant H.W. Small bowel obstruction due to adhesions following neonatal laparotomy. *Pediatr Surg Int Epub*. 2006 Jul 14; (9): 729–32.
6. Abdulrasheed A. Nasir, Lukman O. Abdur-Rahman, Kayode T. Bamigbola, Adewale O. Oyinloye, Nurudeen T. Abdurraheem, James O. Adeniran. Is non-operative management still justified in the treatment of adhesive small bowel obstruction in children? *J Pediatr Surg*. 2013; 10 (Issue 3): 259.
7. Vijay K., Anindya C., Bhanu P., Mohan M., Rao P.L. Adhesive Small Bowel Obstruction (ASBO) in children — Role of Conservative Management. *Med J Malaysia*. 2005 Mar; 60 (1).
8. Grant H.W., Parker M.C., Wilson M.S., Menzies D., Sunderland G., Thompson J.N., Clark D.N., Knight A.D., Crowe A.M., Ellis H. Population-based analysis of the risk of adhesion-related readmissions after abdominal surgery in children. *J Pediatr Surg*. 2006 Aug; 41 (8): 1453–6.
9. Исаков Ю.Ш. Хирургические болезни детского возраста. Москва: ГЭОТАР-Мед. 2004. С. 440–442.
10. Баранов Г.А., Карбовский М.Ю. Отдаленные результаты оперативного устранения спаечной кишечной непроходимости. *Хирургия*. 2006; 7: 56–60.
11. Кобилов Э.Э. Острая спаечная кишечная непроходимость у детей: диагностика, лечение и роль лапароскопии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва. 2006. С. 1.
12. Избасаров Р.Ж. Лапароскопический адгезиолизис в лечении острой спаечной кишечной непроходимости. *Эндоскопическая хирургия*. 2013; 2: 28–30.
13. Чекмазов И.А. Спаечная болезнь органов брюшной полости (патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва. 2004. С. 3.
14. Карбовский М.Ю. Проблема спаечной болезни после хирургического лечения спаечной кишечной непроходимости. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль. 2005. 12 с.
15. Алибаев А.К. Диагностика и лечение ранней спаечно-паретической кишечной непроходимости у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа. 2008. С. 3–13.
16. Лазарева Л.П., Свинобой И.Н. Оперативная лапароскопия в лечении спаечной болезни у детей младшего возраста. *Медицинская сестра*. 2004; 2: 9–10.
17. Чекмазов А.И. Спаечная болезнь брюшины. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 160 с.
18. Пикиреня И.И. Спаечная болезнь органов брюшной полости. Учебно-методическое пособие. Минск: БелМАПО. 2005. 30 с.
19. Tsumura H., Ichikawa T., Murakami Y., Sueda T. Laparoscopic adhesiolysis for recurrent postoperative small bowel obstruction. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jul-Aug; 51 (58): 1058–61.
20. Timothy B. Lautz, MD, Mehul V. Raval, MD, Marleta Reynolds, MD, Katherine A. Barsness. Adhesive Small Bowel Obstruction in Children and Adolescents: Operative Utilization and Factors Associated with Bowel Loss. *Journal of the American College of Surgeons*. 2011 May; 212 (Issue 5): 855–861.
21. Valkodai R.R., Gurusami R., Duraisami V. Postoperative adhesive intestinal obstruction: The role of intestinal stenting. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*. 2012; 17 (1).
22. Beyroui I., Gargouri F., Gharbi A., Beyroui R., Fki I., Dhieb N., Ben Amar M., Abid M., Masmoudi A., Ghorbel A. Late post-operative adhesive small bowel occlusions. About 258 cases. *Tunis Med*. 2006 Jan; 84 (1): 9–15.
23. Эминов В.Л. Совершенствование диагностики и оптимизация лечения больных с острой спаечной тонкокишечной непроходимостью. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2009. С. 2–4.
24. Плечев В.В., Пашков С.А. К вопросу о клинической классификации острой спаечной кишечной непроходимости. *Казанский медицинский журнал*. 2004; 6 (85): 25.
25. Tsao K.J., Valusek P.A., Keckler S.J., Sharp S., Holcomb G.W., Snyder C.L., Ostlie D.J. Adhesive small bowel obstruction after appendectomy in children: comparison between the laparoscopic and open approach. *J Pediatr Surg*. 2007 Jun; 42 (6): 939–42. Discussion 942.
26. Sileri P., Sthory R., McVeigh E., Child T., Cunningham C., Mortensen N.J., Lindsey I. Adhesions are common and costly after open pouch surgery. *J Gastrointest Surg*. 2008 Jul; 12 (7): 1239–45. Doi: 10.1007/s11605-008-0481-3. Epub 2008 Feb 16.
27. Sileri P., Sthory R., McVeigh E., Child T., Cunningham C., Mortensen N.J., Lindsey I. Adhesions are Common and Costly after Open Pouch Surgery. *J Gastr Surg*. 2008 July; 12 (Issue 7): 1239–1245.
28. Тимофеев М.Е., Фёдоров Е.Д., Бачурин А.Н. Лапароскопическое разрешение острой спаечной тонкокишечной непроходимости, причиной которой послужила ранее перенесенная лапароскопическая аппендэктомия. *Эндоскопическая хирургия*. 2014; 1: 48–51.
29. Osifo O.D., Ovueni M.E. Is nonoperative management of adhesive intestinal obstruction applicable to children in a resource-poor country? *J Pediatr Surg*. 2010; 7: 66–70.
30. Дворяковский И.В. Ультразвуковая диагностика в детской хирургии. Под ред. И.В. Дворяковского, О.А. Беляевой. М.: Профит. 1997. С. 177–181.
31. Пыков М.И., Гуревич А.И., Османов И.М. Детская ультразвуковая диагностика. Гастроэнтерология. Т. 1. Москва: Видар-М. 2014. С. 206–217.
32. Okada T., Yoshida H., Iwai J., Matsunaga T., Ohtsuka Y., Kouchi K., Ta-nabe M., Ohnuma N. Pulsed Doppler sonography for the diagnosis of strangulation in small bowel obstruction. *J Pediatr Surg*. 2001 Mar; 36 (3): 430–5.
33. Адамьян А.В., Козаченко А.В., Кондратович Л.М. Спаечный процесс в брюшной полости: история изучения, классификация, патогенез (обзор литературы). Москва: Медиа-Сфера. 2013; 6: 7–13.
34. Eeson G.A., Wales P., Murphy J.J. Adhesive small bowel obstruction in children: should we still operate? *J Pediatr Surg*. 2010 May; 45 (5): 969–74. Doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.02.030.
35. Андрейцев И.Л. Острая спаечная кишечная непроходимость. Диагностика и лечение. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва. 2005. С. 2.
36. Сухоруков В.С., Коновалов А.К., Петлах В.И., Тозлиян Е.В., Ставицкая Г.В., Воздвиженская Е.С., Саркисова О.В. Митохондриальные нарушения в развитии спаечной болезни у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2009; 6: 88–91.
37. Тимофеев М.Е., Шаповальянц С.Г., Фёдоров Е.Д. Применение лапароскопических вмешательств в диагностике и лечении острой спаечной тонкокишечной непроходимости у больных без перенесенных операций на органах брюшной полости. *Хирург*. 2013; 9: 11.
38. Шаповальянц С.Г., Ларичев С.Е., Тимофеев М.Е. Лапароскопические вмешательства при острой спаечной тонкокишечной непроходимости. *Эндоскопическая хирургия*. 2013; 4: 3–8.
39. Иванов В.В., Смоленцев М.М., Кинаров А.Г. Место эндовидеохирургических методов в лечении острой спаечной кишечной непроходимости у детей. *Детская хирургия*. 2012; 3: 13–14.
40. Вербицкий Д.А. Применение геля карбоксиметилцеллюлозы для профилактики спайкообразования в брюшной полости. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург. 2004. С. 15.
41. Шайдулин С.В., Дмитриев Ю.В. Диагностика и лечение спаечной непроходимости у детей. *Малонинвазивная хирургия в республике Беларусь*. 2002. С. 2–3.
42. Суковатых Б.С., Бежин А.И., Липатов В.А., Жуковский В.А., Вербицкий Д.А. Экстремальное и клиническое обоснование применения противоспаечного средства «Мезогель» для профилактики рецидива острой спаечной кишечной непроходимости. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2011; 1: 54–55.
43. Лазаренко В.А., Липатов В.А., Ефременков А.М., Жуковский В.А., Булаткин А.А., Вербицкий Д.А., Григорьев Н.Н. Экспериментальное исследование противоспаечной активности D-пенициллина в сочетании с Мезогелем при различных способах введения. *Человек и здоровье*. 2011; 4: 26–29.

Г.В. Ревуненков, К.А. Валялов

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Эхокардиография в диагностике инфаркта миокарда у новорожденных

Контактная информация:

Ревуненков Григорий Валерьевич, кандидат медицинских наук, врач отделения ультразвуковой диагностики консультативно-диагностического центра Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: rgv07@mail.ru

Статья поступила: 17.11.2014 г., принята к печати: 05.05.2015 г.

Своевременная и правильная диагностика инфаркта миокарда у новорожденных невозможна без современных инструментальных высокоинформативных методов исследования, среди которых ведущим является эхокардиография. В статье представлено клиническое наблюдение ребенка в возрасте 3 дней жизни, направленного на обследование в связи с недостаточностью кровообращения, требующего кардиотонической поддержки. При эхокардиографии было установлено наличие гиперэхогенного дискинетического локуса в апикальном сегменте правого желудочка (постинфарктный рубец), локального перикардального выпота в той же проекции, гиперэхогенного подвижного образования (тромб) в апикальном сегменте правого желудочка, что вместе с результатами электрокардиографии позволило установить наличие инфаркта миокарда и выраженность нарушения гемодинамики. Данные трансторакальной эхокардиографии позволили правильно интерпретировать клиническую картину сердечной недостаточности и выявить причину зависимости пациента от кардиотонической поддержки.

Ключевые слова: инфаркт миокарда у новорожденных, трансторакальная эхокардиография, диагностика, электрокардиография, функциональная диагностика, ультразвуковая диагностика.

(Для цитирования: Ревуненков Г.В., Валялов К.А. Эхокардиография в диагностике инфаркта миокарда у новорожденных. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (3): 320–322. doi: 10.15690/pf.v12i3.1358)

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время диагностика инфаркта миокарда у новорожденных детей несовершенна, так как опирается в основном на данные, полученные при электрокардиографии (ЭКГ). Однако, в целом ряде случаев метод электрофизиологического исследования деятельности сердца не дает исчерпывающей информации о локализации ишемического процесса и выраженности нарушения гемодинамики.

Приводим клинический пример, который иллюстрирует необходимость проведения эхокардиографического исследования наряду со стандартными ЭКГ и лабораторными исследованиями для получения полной информации о выраженности нарушения гемодинамики и оценки эффективности проводимой терапии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К. поступил в клинику НЦЗД в возрасте 3 дней. Состояние после рождения тяжелое, обусловленное респираторными нарушениями в виде дыхатель-

ной недостаточности 3-й степени вследствие тяжелой асфиксии при рождении. После рождения у ребенка дважды отмечалось легочное кровотечение, гемодинамика стабилизировалась к 3-м сут жизни. Пациент находился на искусственной вентиляции легких до 3 сут жизни. До обращения получал следующее лечение: допамин, Добутрекс, цефтриаксон, амикацин, ванкомицин, Викасол, Дицинон, Транексам, Контрикал, Габриглобин № 2, переливание свежезамороженной плазмы О (I). Находится на искусственном вскармливании.

При обращении: сохраняется недостаточность кровообращения, требующая кардиотонической поддержки. Аускультативно: определяется шум в сердце.

По данным ЭКГ: тахикардия > 170 уд./мин; резкое преобладание потенциалов миокарда правого желудочка, нельзя исключить его перегрузку. Наличие зубца Q в отведениях III, aVF и отрицательного зубца T не позволяет исключить инфарктоподобных изменений. Отмечаются неспецифическая внутрижелудочковая блокада, выраженные нарушения реполяризации миокарда.

G.V. Revunenko, K.A. Valyalov

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

Echocardiographic Diagnostics of Myocardial Infarction in Newborns

Early and correct diagnostics of myocardial infarction in newborns is impossible without modern instrumental methods, among which echocardiography is the leading one. Hypokinesia, akinesia or dyskinesia of local segments of the heart ventricular wall is determined with echocardiography. We examined a 3-days-old baby with circulatory failure requiring cardiotonic support. On auscultation there was a heart murmur. It was an intracardiac conduction disorder and infarction-like changes on ECG, however, a convincing evidence to interpret the patient's condition as myocardial infarction has not been received. Therefore, it was decided to conduct echocardiography. According to the results of echocardiography the presence of hyperechogenic diskynetic locus in the apical segment of the right ventricle (post-infarction scar), a local pericardial effusion in the same projection, hyperechogenic movable mass (thrombus) in the apical segment of the right ventricle were determined that together with the results of the ECG allowed us to set diagnosis myocardial infarction. Transthoracic echocardiography is one of highly informative methods; the data obtained allowed to correctly interpret the clinical picture of heart failure and to reveal the cause of the patient's dependence on cardiotonic support.

Key words: myocardial infarction in newborns, transthoracic echocardiography, diagnosis of myocardial infarction, electrocardiography, functional diagnostics, ultrasound diagnostics.

(For citation: Revunenko G.V., Valyalov K.A. Echocardiographic Diagnostics of Myocardial Infarction in Newborns. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (3): 320–322. doi: 10.15690/pf.v12i3.1358)

Ввиду недостаточности кровообращения, требующей кардиотонической поддержки, легочного кровотечения, недостаточности инструментальных данных, не позволяющих интерпретировать клиническую картину, нарушения внутрисердечной гемодинамики пациенту было решено провести эхокардиографическое исследование.

Трансторакальное эхокардиографическое исследование проводилось на портативном ультразвуковом сканере Vivid q (Дженерал Электрик, США). В результате исследования получены следующие данные: нарушение локальной систолической функции — гиперэхогенный дискинетичный локус в апикальном сегменте правого желудочка (постинфарктный рубец), локальный перикардальный выпот в той же проекции, гиперэхогенное подвижное образование (тромб) в апикальном сегменте правого желудочка (рис. 1). Коронарные артерии имеют правильное отхождение. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных. Открытый артериальный проток, лево-правый сброс, открытое овальное окно. Трикуспидальная регургитация 1-й степени (рис. 2).

Полученные электро- и эхокардиографические данные позволили правильно интерпретировать клиническую картину сердечной недостаточности и причину зависимости пациента от кардиотонической поддержки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инфаркты миокарда (ИМ) у новорожденных детей — редкая патология. Причины, приводящие к развитию инфаркта миокарда у новорожденных и детей раннего возраста, разнообразны. В литературе имеются сведения о развитии ИМ у младенцев при врожденных аномалиях сердца и коронарных артерий, тяжелой перинатальной гипоксии с поражением центральной нервной системы, респираторном дистресс-синдроме, бронхолегочной дисплазии, первичной легочной гипертензии. Ведущей причиной инфаркта миокарда в период новорожденности также может быть парадоксальная эмболия из пупочной вены. Эмболия коронарных артерий может развиваться во время родов или при операции по замемному переливанию крови из катетеризованной пупочной вены. Тромб в подобных случаях образуется непосредственно внутри ветви коронарной артерии в результате воспаления коронарных сосудов при вирусной инфекции. Большинство таких ситуаций имели неблагоприятный исход, и очаг некроза определялся морфологически. У новорожденных детей при нормальном строении камер и коронарных сосудов сердца инфаркт миокарда может развиваться в результате перенесенной тяжелой перинатальной гипоксии. Тяжелая гипоксия иногда вызывает возникновение мелкоочаговых интрамуральных инфарктов, ведущим фактором в развитии которых выступает диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови [1, 2].

В последние годы ишемию миокарда все чаще определяют как транзиторную, или ишемическую дисфункцию миокарда. Специфические изменения на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST, инверсии зубца T и других не позволяют отличить ишемию от уже имеющегося некроза [3, 4].

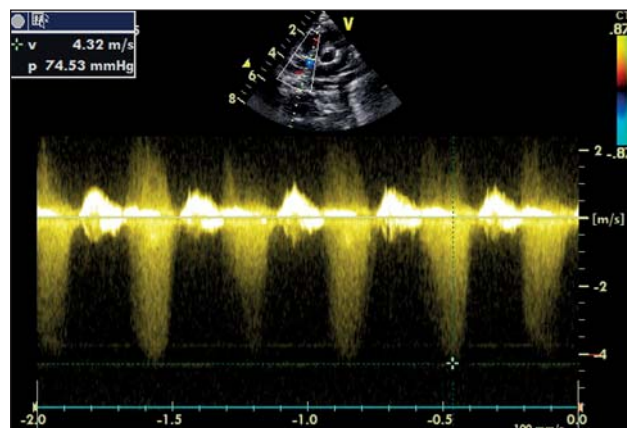
Микроскопически острый ИМ у новорожденных детей выглядит как зона коагуляционного некроза с нейтрофильной инфильтрацией и краевой вазодилатацией. В стадии заживления поврежденный миокард заменяется на хорошо васкуляризованную фиброзную ткань, вокруг которой появляются зоны гипертрофированных мышечных волокон, обеспечивающих необходимую сократимость сердечной мышцы. Неонатальные инфаркты иногда заканчиваются миокардиальной кальцификацией, отчетливо проявляемой на рентгенограмме грудной клетки [5].

Рис. 1. Трансторакальная эхокардиография, 4-камерное сечение



Примечание. 1 — гиперэхогенная дискинетичная зона апикального сегмента правого желудочка; 2 — локальный перикардальный выпот в проекции инфарктного локуса; 3 — гиперэхогенное подвижное образование в апикальном сегменте правого желудочка.

Рис. 2. Трансторакальная эхокардиография; гемодинамические параметры трикуспидальной регургитации по данным доплерэхокардиографии



Клиническая картина

В клинической картине неонатального инфаркта миокарда на первый план выступают бледность кожи, тахипноэ, тахикардия, увеличение печени. Сердечные шумы и периферические отеки не характерны. Выраженность клинических симптомов определяется площадью поражения сердечной мышцы и степенью нарушения сократительной способности миокарда желудочков. Начало обширного инфаркта миокарда сопровождается резким беспокойством ребенка, раздражительным криком, стоном, а затем истощением. Появляется мертвенно-бледный цвет кожи. При тяжелых инфарктах миокарда лицо ребенка приобретает «умирающий вид». Иногда на фоне бледности кожи отмечается цианоз конечностей. В некоторых случаях бледность кожи, акроцианоз или тотальный цианоз возникают периодически — несколько раз в течение суток. Сосание слабое или совсем отсутствует. Физиологические рефлексы угнетены или не вызываются. Почти всегда отмечается тахикардия до 160–200/мин. Периферический пульс слабый, иногда не пальпируется совсем. У некоторых больных регистрируются нарушения ритма сердца в виде экстрасистол или пароксизмальной тахикардии. Дыхание становится частым и поверхностным, с открытым ртом; частота его достигает ≥ 90 /мин. В ряде случаев частота дыхания не превышает

возрастную норму или находится на верхней границе нормы. Печень выступает на 3–4 см из-под края реберной дуги. При быстротечном инфаркте миокарда и летальном исходе печень не успевает увеличиться и во время осмотра ребенка пальпируется у края реберной дуги. Описаны случаи инфаркта миокарда, при которых наряду с признаками сердечной недостаточности отмечалось повышение температуры тела новорожденного [2, 6, 7].

Диагностика

Диагностика ИМ осуществляется с помощью функциональных методов исследования, среди которых ведущей является ЭКГ. При интрамуральной локализации инфаркта миокарда на ЭКГ наблюдается снижение амплитуды основных зубцов комплекса QRS как результат уменьшения общей сократительной способности миокарда желудочков или появления патологического зубца Q продолжительностью более 0,02 с и амплитудой, превышающей 1/4 амплитуды зубца R в этом отведении. При глубоком повреждении сердечной мышцы в нескольких рядом лежащих грудных отведениях появляется комплекс типа QS или комплекс типа Q с отсутствием зубца R, что указывает на трансмуральное повреждение с выключением части мышечной стенки из процесса активного сокращения. Иногда регистрируется феномен «выключения», когда в одном или нескольких грудных отведениях амплитуда основных зубцов комплекса QRS, по сравнению с рядом расположенными желудочковыми комплексами, существенно снижается. В этом случае морфология желудочкового комплекса сохранена. Динамика инфарктов миокарда по данным ЭКГ во многом напоминает таковую у взрослых. В первые сутки от начала инфаркта миокарда на ЭКГ у новорожденного ребенка регистрируется подъем сегмента ST выше изолинии, амплитуда зубца R в этих отведениях снижается. Через 36 ч наряду с этими изменениями на краю зоны ишемии появляются желудочковые комплексы QRS типа QR, а в центре очага повреждения желудочковый комплекс имеет форму QS. Через трое суток от начала инфаркта миокарда наблюдается возвращение сегмента ST на изолинию при сохраненной форме желудочкового комплекса типа QS в центре очага повреждения. Через 1 мес в отведениях, отражающих зону повреждения, регистрируется изоэлектрическое положение сегмента ST, желудочковый комплекс приобретает форму типа RS, зубцы T становятся низкоамплитудными, положительными [2, 6, 7].

Эхокардиография — высокоинформативный метод диагностики инфаркта миокарда. При ИМ первыми появляются нарушения сократимости сердечной мышцы. Эхокардиографический метод исследования позволяет в режиме реального времени выявить зоны нарушения сокращения миокарда на фоне нормально сокращающихся других участков, определить снижение контрактильности отдельных участков стенки желудочков в виде ее гипокинезии, дискинезии или акинеза. Эхокардиография позволяет оценить глобальную систолическую функцию левого желудочка и внутрисердечную гемодинамику сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гребенников В.А., Миленин О.Б., Рюмина Н.И. Респираторный дистресс-синдром у новорожденных. М. 1995. С. 55–56.
2. Царегородцева Л.В., Прахов А.В. Диагностика инфаркта миокарда у детей. *Лечащий врач*. 2004; 2: 60–64.
3. Гуревич П.С., Ковалёва Л.С., Желябкин А.В. и др. *Вопросы охраны материнства и детства*. 1986; 12: 47–50.
4. Добронравов А.В., Добронравов В.А. *Вопросы охраны материнства и детства*. 1986; 2: 24–27.
5. Моисеев Д.Б., Подкопаев В.Н., Ватолин К.П., Пыков М.И., Тарасова А.А., Кузовкова Г.И., Сизов С.В., Маркова Л.А. Проблемы диагностики инфаркта миокарда у новорожденных после

На рентгенограмме грудной клетки при ИМ левого желудочка через несколько часов после поражения определяется кардиомегалия с переполнением сосудистого ложа в результате снижения сократительной функции левого желудочка. При правожелудочковой локализации ИМ обнаруживается гипоперфузия сосудов легких из-за правожелудочковой недостаточности.

Инфаркт миокарда сопровождается многократным повышением активности миокардиального изофермента креатинфосфокиназы в сыворотке крови. При инфарктах миокарда, не связанных с перенесенной перинатальной гипоксией, у новорожденных диагностическое значение имеет и определение активности сывороточных аспартат- и аланинаминотрансферазы. Изучение активности фракций лактатдегидрогеназы (ЛДГ1, ЛДГ2) является важным дополнением к другим результатам исследований. Активность ЛДГ1 и ЛДГ2 повышается в несколько раз через 48–72 ч от момента повреждения сердечной мышцы, в течение 1 нед постепенно возвращается к исходному уровню и может служить тестом для ретроспективной оценки инфарктов миокарда.

У новорожденных детей в связи с редкостью патологии имеется ограниченная информация о постинфарктных желудочковых аритмиях. Среди осложнений описываются желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков в первые сутки от начала инфаркта миокарда. Постнатальная летальность младенцев с острым ИМ высокая (до 60%) и не зависит от типа патологии сердца. Постинфарктная аритмия сочетается с высокой смертностью, приближающейся к 80%. У переживших инфаркт миокарда пациентов в последующие годы жизни, как правило, не наблюдается повторных приступов желудочковой аритмии. В некоторых случаях после инфаркта миокарда левого желудочка с вовлечением заднемедиальной папиллярной мышцы развивается вторичная митральная регургитация из-за фиброза поврежденной мышцы с последующей сердечной недостаточностью, развивающейся в течение нескольких месяцев жизни. S. Kaminer описал случай развития инфаркта миокарда, который сопровождался геморрагическим перикардальным выпотом и последующей тампонадой сердца [2, 6, 7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, роль эхокардиографии в оценке внутрисердечной гемодинамики, глобальной и локальной систолической функции желудочков сердца, а также анатомических особенностей является неоспоримой, так как позволяет качественно и количественно оценить состояние сердечно-сосудистой системы, а значит, правильно интерпретировать состояние пациента и выработать адекватный алгоритм лечения в раннем неонатальном периоде.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

6. Farooqi K.M., Sutton N., Weinstein S., Menegus M., Spindola-Franco H., Pass R.H. Neonatal myocardial infarction: case report and review of the literature. *Congenit Heart Dis*. 2012 Nov-Dec; 7 (6): E97–102. [Medline].
7. Poonai N., Kornecki A., Buffo I., Pepelassis D. Neonatal myocardial infarction secondary to umbilical venous catheterization: A case report and review of the literature. *Paediatr Child Health*. 2009 Oct; 14 (8): 539–41. [Medline].

А.А. Лебеденко, А.М. Сарычев, А.В. Харламова, Е.В. Носова, Е.А. Тарасова, К.В. Гринько

Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Опыт применения ритуксимаба у девушки с тяжелым течением системной красной волчанки

Контактная информация:

Лебеденко Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детских болезней № 2 ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России

Адрес: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: +7 (863) 250-40-43, e-mail: leb.rost@rambler.ru

Статья поступила: 12.11.2014 г., принята к печати: 05.05.2015 г.

Тяжелые осложнения системной красной волчанки, такие как антифосфолипидный синдром, генерализованный васкулит, тяжелые поражения центральной нервной системы, сохраняют свою актуальность для изучения. Проблемой остается закономерное и частое развитие побочных эффектов на фоне высокодозной терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками. В связи с этим значение имеет разработка новых методов патогенетической терапии этого заболевания, селективно влияющих на ключевые звенья ее патогенеза. В статье представлен случай тяжелого течения системной красной волчанки с поражением центральной нервной системы, протекающей с выраженной клинической и лабораторной активностью, приведшей к развитию осложнений при применении стандартных схем терапии. Продemonстрирована быстрая и значительная эффективность ритуксимаба в комбинированном лечении тяжелых форм системной красной волчанки.

Ключевые слова: системная красная волчанка, люпус-нефрит, антифосфолипидный синдром, васкулит, подростки, моноклональные антитела, В лимфоциты, ритуксимаб.

(Для цитирования: Лебеденко А.А., Сарычев А.М., Харламова А.В., Носова Е.В., Тарасова Е.А., Гринько К.В. Опыт применения ритуксимаба у девушки с тяжелым течением системной красной волчанки. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (3): 323–326. doi: 10.15690/pf.v12i3.1359)

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся системным иммуновоспалительным поражением жизненно важных органов. Это одна из наиболее тяжелых аутоиммунных болезней человека. На сегодняшний день основной остается полиэтиологическая концепция возникновения СКВ, когда под влиянием неблагоприятных условий начинает действовать любой из триггерных факторов, приводящих в конечном счете к запуску патологического процесса [1–4].

Характерная особенность СКВ — многообразие дебютов заболевания и его клинических проявлений. Обычно болезнь начинается с одного или нескольких симптомов: необъяснимой лихорадки, похудания, анемии, артрита, поражения кожи, феномена Рейно, полисерозитов, поражения почек, неврологических нарушений (судороги или хорея), рецидивирующих тромбозов. Клиническая картина в дебюте заболевания может разительно отличаться от классических описаний СКВ, что нередко вызывает диагностические затруднения не только у врачей общего про-

А.А. Lebedenko, A.M. Sarychev, A.V. Kharlamova, E.V. Nosova, E.A. Tarasova, K.V. Grin'ko

Rostov State Medical University Public Health Ministry of the Russian Federation

Experience of Using Rituximab in a Girl with Severe Systemic Lupus Erythematosus

Heavy complications of systemic lupus erythematosus, such as the anti-phospholipin syndrome, generalized vasculitis and severe defeats of the central nervous system continue to remain relevant. There is a frequent development of side effects against high-dose therapy by glucocorticosteroids and cytostatics. In this regard the development of new methods of pathogenetic therapy, selectively influencing the segments of its pathogenesis, is vitally important. The article features a heavy case of systematic lupus erythematosus with central nervous affection where clinical and laboratory activity led up to the development of complications during the usage of the standard therapy schemes. The rapid and significant effectiveness of Rituximab in a complex treatment of heavy forms of systemic lupus erythematosus was demonstrated.

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus-nephritis, anti-phospholipin syndrome, vasculitis, adolescents, B-lymphocytes, Rituximab.

(For citation: Lebedenko A.A., Sarychev A.M., Kharlamova A.V., Nosova E.V., Tarasova E.A., Grin'ko K.V. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (3): 323–326. doi: 10.15690/pf.v12i3.1359)

фия, но и у ревматологов. Не случайно СКВ называют «болезнью-хамелеоном», или «великим имитатором болезней»: существует около полусотни заболеваний, требующих проведения дифференциальной диагностики с СКВ, особенно на начальных стадиях развития болезни (ювенильный идиопатический артрит, системные васкулиты, системная склеродермия, идиопатические воспалительные миопатии, первичный антифосфолипидный синдром, лекарственная волчанка, инфекционные заболевания, лимфопролиферативные процессы и др.) [3].

Системная красная волчанка — заболевание, в патогенезе которого особенно важно образование аутоантител и иммунных комплексов, что приводит к хроническому воспалительному процессу, затрагивающему многие органы и системы.

Современные схемы лечения с использованием высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС), в том числе пульс-терапии метилпреднизолоном, и цитотоксических иммуносупрессоров (циклофосфамид, азатиоприн) значительно улучшили непосредственную и отдаленную выживаемость больных СКВ. Однако, отдельные тяжелые формы СКВ, прежде всего катастрофический антифосфолипидный синдром, генерализованный васкулит, тяжелые поражения центральной нервной системы, ухудшают и без того серьезный прогноз. Проблемой остается закономерное и частое развитие побочных эффектов на фоне высокодозной терапии ГКС и цитостатиками. В связи с этим принципиальное значение имеет разработка новых методов патогенетической терапии СКВ, селективно влияющих на ключевые звенья ее патогенеза [5].

Представляет интерес применение ритуксимаба, в том числе при развитии волчаночного энцефалита. Препарат представляет собой химерное анти-CD20 моноклональное антитело, содержащее человеческий IgG1k-компонент и вариабельный мышиный регион. Антиген CD20 экспрессируется на поверхностях пре-, наивных и зрелых В лимфоцитов и клетках памяти и никогда — на плазматических и стволовых клетках. Ритуксимаб вызывает деpleцию В лимфоцитов, что позволяет успешно лечить гуморально-клеточные аутоиммунные заболевания, которым и является СКВ [6].

Существует значительное число описанных клинических случаев и сообщений из регистров, подтверждающих возможность эффективного лечения тяжелых и резистентных вариантов СКВ с помощью ритуксимаба у взрослых [6, 7], при этом в литературе имеется лишь небольшое число публикаций, посвященных применению ритуксимаба при СКВ у детей [5]. В связи с этим мы предлагаем вашему вниманию клинический случай, который демонстрирует трудности дифференциальной диагностики системных заболеваний соединительной ткани, эффективность применения генно-инженерных биологических препаратов (в данном примере — ритуксимаба) в терапии тяжело протекающей системной красной волчанки.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

21 февраля 2013 г. в детское отделение клиники Ростовского государственного медицинского университета в тяжелом состоянии поступила девушка Герел А., 16 лет, с жалобами на повышение температуры тела до 38–38,5°C, выраженную слабость, сонливость;

высыпания в области скуловых дуг, нижних и верхних конечностей.

Из анамнеза известно, что девочка родилась в срок от 3-й беременности (от первой — дочь, 28 лет, здорова; от второй — дочь, 25 лет, здорова), протекавшей на фоне гестоза первой половины, третьих срочных родов, с натальной травмой шейного отдела позвоночника, парезом Эрба справа, гипербилирубинемией. Масса тела при рождении составила 3000 г, длина тела — 50 см. Росла и развивалась соответственно возрасту.

Инфекционный анамнез: острые респираторные вирусные инфекции 2–3 раза в год, ветряная оспа в 12 лет.

Аллергологический анамнез: у матери атопический дерматит.

Девочка привита в соответствии с возрастом. Реакция Манту в 2012 г. отрицательная.

Больна с января 2013 г., когда впервые появились высыпания полиморфного характера (в том числе кольцевидные, пятнисто-папулезные) на коже ладоней, локтей, щек, нижних конечностей, а также покраснение в области десны верхней челюсти. В это же время отмечены подъемы температуры тела до 38,8°C в вечерние часы. Консультирована дерматологом по месту жительства, поставлен диагноз острой крапивницы, по поводу чего получала хлоропирамин, глюконат кальция, цетиризин, местно — метилпреднизолона ацепонат. На фоне лечения через 2 нед высыпания стали менее выраженными.

11.02.2013 появились отеки в области лица, нижних конечностей, боли в области голеностопных суставов, мелких суставов кистей; возобновились подъемы температуры тела до 38,5°C, в связи с чем пациентка была госпитализирована в стационар по месту жительства. Результаты проведенного обследования выявили в клиническом анализе крови резкое снижение гемоглобина (47 г/л), эритроцитов ($2,5 \times 10^{12}$ /л), увеличение СОЭ до 48 мм/ч; в клиническом анализе мочи — лейкоцитурию (до 17 в п/з), протеинурию (1,0 г/л); гиперазотемии не было. После консультации детского кардиолога был поставлен диагноз: «Системная красная волчанка, подострое течение, активность 2-й степени, нефрит, реактивный перикардит». В отделении были проведены трансфузии эритроцитарной массы в объеме 300 мл № 2; а также антибактериальная, антигипертензивная (эналаприл), диуретическая (лазикс, верошпирон), антикоагулянтная терапия (гепарин). Отеки уменьшились, но в области нижних конечностей (голеностопные суставы, наружная поверхность стоп) появились мелкоочечные высыпания; сохранялась фебрильная лихорадка. 20.02.2013 назначен метилпреднизолон, на фоне введения которого температура тела нормализовалась, но сохранялась протеинурия (до 3 г/л) при отсутствии патологических изменений по данным биохимического анализа крови.

В связи с неэффективностью терапии ребенок направлен в детское отделение клиники РостГМУ (Ростов-на-Дону).

Объективные данные при поступлении: общее состояние тяжелое, температура тела 38,6°C; выраженная слабость, в контакт вступала замедленно, реагировала адекватно. Кожа бледная; в области скуловых дуг лица отмечены красные пятнисто-папулезные элементы, на локтях — участки гиперпигментации, на ладонях — признаки капиллярита, на нижних конечностях (преимущественно в области тыльной поверхности стоп,

голеностопных суставов) — мелкоточечная сыпь, участки гиперпигментации. Слизистые оболочки розовые, чистые. Отмечалась отечность лица, нижних конечностей, поясничной области. Пальпировались лимфатические узлы — подчелюстные, передне- и заднешейные размером 0,5×0,5 см: безболезненные, не спаянные между собой и окружающими тканями, мягкой консистенции. В легких выслушивалось жесткое дыхание. Границы сердца находились в пределах возрастной нормы. Артериальное давление повышено до 160/110 мм рт. ст.

Аускультативно: тоны сердца приглушены, умеренная тахикардия, систолический шум в области верхушки. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания — отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание — 2–3 раза/сут, моча мутная.

В клиническом анализе крови: гипохромная анемия (гемоглобин 81 г/л, число эритроцитов $3,47 \times 10^{12}/л$), лейкоцитоз до $12,9 \times 10^9/л$, нейтрофилез (сегментоядерные нейтрофилы 91%), увеличение СОЭ до 42 мм/ч. *В сыворотке крови:* гипопроотеинемия (общий белок 40 г/л), гиперкалиемия (6,1 ммоль/л), гипонатриемия (131 ммоль/л), гиперазотемия (креатинин 165 ммоль/л, мочевины 13,4 ммоль/л).

При иммунологическом обследовании: увеличение уровня CD3+, циркулирующих иммунных комплексов, резкое снижение уровня CD19+, активация нейтрофильного звена. По результатам иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции были исключены острые герпесвирусные инфекции. По данным ИФА также выявлено значительное повышение антител к н-ДНК — 305,9 МЕ/мл (норма до 20 МЕ/мл), ревматоидному фактору — 115,7 Ед/мл (норма до 25 МЕ/мл), кардиолипину IgM — 35,23 Ед/мл (норма 0–7 Ед/мл); обнаружены LE-клетки.

В анализе мочи: протеинурия до 3 г/л, гематурия (эритроциты — все поля зрения), умеренная лейкоцитурия; суточная потеря белка составила 9,5 г.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: диффузные изменения паренхимы печени и увеличение селезенки, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы по типу умеренного отека, выраженные диффузные изменения паренхимы почек, свободная жидкость в брюшной полости.

При эхокардиографии отмечено небольшое скопление жидкости в полости перикарда (около 80–100 мл).

При спиральной томографии (СКТ) органов грудной клетки констатирован двусторонний плеврит.

Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга продемонстрировали признаки мультифокального кортико-субкортикального повреждения обеих гемисфер мозжечка, а также полушарий справа в височно-затылочной области, слева — в височно-затылочно-теменной области.

Ребенку был поставлен диагноз: «Системная красная волчанка с поражением кожи (линео, ангиит, капиллярит, «бабочка»), почек (нефрит с нефротическим синдромом, гематурией, артериальной гипертензией, острой почечной недостаточностью), центральной нервной системы (цереброваскулит с миастеническим синдромом), серозных оболочек (плеврит, перикардит, асцит); острое течение, высокая степень активности».

Пациентке назначена ежедневная пульс-терапия высокими дозами ГКС трехкратно в дозе 750 мг на вве-

дение с последующим переходом на пероральный прием в дозе 48 мг/сут; трехкратная пульс-терапия цитостатиками (циклофосфамид в дозе 750 мг 26.02.2013, 500 мг — 04.03.2013, 750 мг — 25.03.2013; антикоагулянтная и антиагрегационная терапия (эноксапарин натрия, дипиридамол); комбинированная антигипертензивная терапия (амлодипин, эналаприл, метопролол); диуретики (фуросемид, торасемид); антибактериальные (цефоперазон и сульбактам, меропенем, ванкомицин); препараты железа, витамины (цианокобаламин), стимуляторы гемопоэза (эритропоэтин).

23.03.2013 состояние девочки резко ухудшилось за счет развития симптомов нарушения мозгового кровообращения. Проведена коррекция противосудорожной терапии в виде назначения Депакина хроно по 500 мг/сут. Вечером того же дня развился гипертонический криз (АД 190/120 мм рт. ст.); отмечено усиление интенсивности головной боли, преимущественно в правой височной области; появление неоднократной рвоты, подергиваний верхних и нижних конечностей. Пациентка повторно консультирована неврологом, реаниматологом и переведена в палату интенсивной терапии. Вначале отмечена положительная динамика в виде уменьшения жалоб на головную боль, снижения уровня АД до 150/100 мм рт. ст. При проведении СКТ органов грудной клетки: двусторонний плеврит. Однако, 25.03.2013 у пациентки рецидив осложненного гипертонического криза: АД 200/120 мм рт. ст. с развитием тонико-клонических судорог, тошнотой и рвотой. Консультирована неврологом, поставлен диагноз: «Системная красная волчанка, волчаночный энцефалит, симптоматическая эпилепсия». Проведена коррекция противосудорожной терапии в виде увеличения дозы Финлепсина до 600 мг/сут, постепенной отмены Депакина. Усилены гипотензивная (назначен препарат из группы антагонистов рецепторов ангиотензина I) и диуретическая терапия.

26.03.2013 отмечена резкая отрицательная динамика: уровень сознания — сопор; периодические хаотичные движения руками; зрачки умеренно расширены, фотореакция вялая; АД 190/105 мм рт. ст.; SaO₂ 99% на фоне кислородотерапии, без нее — 94%. Большая консультирована неврологом, установившим: уровень сознания — кома I; отсутствие фотореакции, менингеальных знаков; сохранение сухожильных рефлексов с рук и ног, патологические стопные знаки с двух сторон, мидриаз. При проведении СКТ головного мозга: признаки диффузных кортико-субкортикальных изменений головного мозга; отек головного мозга с признаками нисходящего транзенториального смещения.

Учитывая крайне тяжелое состояние пациентки, обусловленное нарастающей церебральной недостаточностью вследствие отека головного мозга, низкий уровень сознания, было принято решение о выполнении интубации трахеи, переводе на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). По данным лабораторных исследований отмечались гипокалиемия, вероятнее всего, на фоне диуретической терапии (3,0 ммоль/л), гипопроотеинемия (общий белок 40,9 г/л), повышение уровня мочевины (12,35 ммоль/л), уровень натрия в норме (141 ммоль/л). Продолжена противосудорожная, противоотечная, антибактериальная терапия, коррекция онкотического давления плазмы. Несмотря на усиление гипотензивной терапии (Пентамин), уровень АД оставался в пределах 160–180/110 мм рт. ст.

Принято решение о подключении к терапии генно-инженерного биологического препарата из группы блокаторов рецепторов В лимфоцитов — ритуксимаба — в дозе 375 мг/м² (500 мг на введение 1 раз в 7 дней). После первого введения ритуксимаба у пациентки появились признаки сознания: реагировала на интубационную трубку, появились позывы к рвоте, левой рукой тянулась к голове. Состояние оставалось крайне тяжелым, спонтанное дыхание имело патологический характер: брадипноэ 6–8 в мин чередовалось с тахипноэ до 30 в мин, АД 136/91 мм рт. ст.; при выходе из медикаментозного сна появлялись судорожные подергивания мимической мускулатуры. Сохранялись лабораторные изменения: гипокалиемия (3,0 ммоль/л), гипопроteinемия (49,5 г/л), при этом признаков гиперозотемии не было; уровень натрия в пределах нормы. Через день уровень сознания больной — сопор: по команде открывала глаза,жимала руку; были сохранены движения в левой верхней, нижних конечностях, в правой верхней конечности — отсутствовали. Температура тела субфебрильная, АД 134/90–148/110 мм рт. ст. Суточный диурез 1560 мл, моча соломенно-желтого цвета. Пациентка переведена на вспомогательный режим ИВЛ. Антибактериальная терапия усилена назначением линезолида, с целью профилактики интеркуррентных инфекций подключен иммуноглобулин человеческий для внутривенного введения. Учитывая отсутствие ясного сознания, необходимость в длительной респираторной поддержке, наличие высоких трахеальных, глоточных, небных рефлексов, для уменьшения мертвого пространства дыхательных путей была выполнена трахеостомия. На санацию трахеи больная реагировала быстрыми и значительными колебаниями гемодинамических показателей, что было расценено как дисфункция стволовых структур.

29.03.2013 пациентка находилась в сознании, дыхание спонтанное, обращенную речь понимала, выполняла простые команды, однако в правой руке движения по-прежнему отсутствовали. Проведена консультация окулиста, выявлен частичный птоз левого века. Гемодинамика стабильная. АД 130/99–140/95 мм рт. ст. Сохранялась пастозность лица, верхней половины туловища.

02.04.2013 г. проведена вторая инфузия ритуксимаба. Состояние продолжало улучшаться: была удалена тра-

хеостомическая трубка, осуществлен перевод в детское отделение. При проведении МРТ головного мозга выявлены признаки обратного развития субкортикального повреждения полушарий.

09.04 и 16.04.2013 г. проведены очередные инфузии ритуксимаба, в план лечения был включен микофенолата мофетил по 1 г 2 раза в день. Учитывая стабилизацию общего состояния пациентки, снижение лабораторных показателей активности, начато постепенное снижение дозы метилпреднизолона.

Дальнейшее наблюдение за пациенткой выявило стабильную положительную клиническую динамику (отсутствие отеков; регрессия кожного синдрома, неврологической симптоматики, физикальных данных в легких; возможность самостоятельного передвижения; эпизодические жалобы на головную боль), и девочка была выписана в удовлетворительном состоянии.

Введение ритуксимаба проводилось по следующей схеме: курсы — 1 раз в 6 мес, инфузии — 1 раз/нед в течение 4 последовательных недель. Побочных реакций на введение не отмечено. Девочка 1 раз в 3 мес поступает в детское отделение клиники РостГМУ для динамического наблюдения. К ноябрю 2013 г. суточная доза метилпреднизолона снижена до 16 мг/сут. Ребенок продолжает получать микофенолата мофетил 1 г 2 раза в день, а также антигипертензивную (ирбесартан, амлодипин), противосудорожную (карбамазепин), гемопоетическую (эноксапарин натрия; железа III гидроксид полимальтозат), антиагрегантную (дипиридамо́л), гастро- и гепатопротективную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует высокую эффективность ритуксимаба — химерного моноклонального антитела к В лимфоцитам — при тяжелом резистентном к терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками течении системной красной волчанки с поражением головного мозга.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ключкина Н.Г. Системная красная волчанка: вопросы диагностики и ведения больных. *Ревматология*. 2013; 2 (80): 44–50.
2. Клинические рекомендации по ревматологии. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. С. 429–481.
3. Ключкина Н.Г. Системная красная волчанка: многообразие форм и вариантов течения. *Современная ревматология*. 2011; 4: 25–30.
4. Lockshin M.D. Sex differences in autoimmune disease. *Lupus*. 2006; 15: 753–6.
5. Каратеев Д.Е. Новые аспекты применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях. *Современная ревматология*. 2010; 3: 68–72.
6. Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Лисицын А.О. Ритуксимаб в педиатрической ревматологии. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; 3 (9): 54–62.
7. Соловьёв С.К. Ритуксимаб: новые перспективы лечения больных СКВ. *Научно-практическая ревматология*. 2008; 1 (Прил.): 29–33.

М.М. Лохматов^{1, 2}, А.Е. Гайдаенко¹, А.А. Шавров¹, М.О. Волков¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Меланоз толстой кишки у ребенка 15 лет: клиническое наблюдение

Контактная информация:

Лохматов Максим Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии, врач высшей категории, заведующий отделением эндоскопических и морфологических исследований НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-13-17, e-mail: lokhmatov@mail.ru

Статья поступила: 26.02.2015 г., принята к печати: 05.05.2015 г.

Меланоз толстой кишки — редкая патология, которую связывают с длительным приемом нестероидных противовоспалительных средств или слабительных препаратов, содержащих антрагликозид. Меланоз кишки также обнаруживают при заболеваниях печени и поджелудочной железы, при раке толстой кишки. У детей заболевание встречается редко. В статье представлено клиническое наблюдение меланоза толстой кишки у девочки в возрасте 15 лет, страдавшей хроническими запорами и в течение 6 мес бесконтрольно принимавшей препарат сенны в качестве слабительного. Диагноз был выставлен на основании эндоскопической картины и подтвержден гистологическим исследованием фрагментов слизистой оболочки толстой кишки.

Ключевые слова: меланоз толстой кишки, колоноскопия, липофусцин, запоры, антрагликозид.

(Для цитирования: Лохматов М.М., Гайдаенко А.Е., Шавров А.А., Волков М.О. Меланоз толстой кишки у ребенка 15 лет: клиническое наблюдение. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (3): 327–329. doi: 10.15690/pf.v12i3.1360)

327

ВВЕДЕНИЕ

Меланоз толстой кишки — патологическое состояние, при котором в макрофагах собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки накапливается гликопротеид липофусцин, что придает характерную коричневатую пигментацию слизистой оболочке. Впервые подобное состояние было описано в 1829 г. Ж. Крювелье [1, 2]. В 1933 г. Voskus с соавт. описали его клинические признаки и дали определение данной патологии.

Пигментацию слизистой оболочки толстой кишки обнаруживают, как правило, врачи-эндоскописты при колоноскопическом обследовании органа у пациентов, длительно страдающих запорами. К такому состоянию

чаще всего приводит неконтролируемый прием нестероидных противовоспалительных средств или слабительных препаратов, содержащих антрагликозид. Меланоз кишки может быть диагностирован при заболеваниях печени и поджелудочной железы, раке толстой кишки [3–5]. При резко выраженном меланозе пигментация локализуется не только в толстой, но и в тонкой кишке вплоть до брыжеечных лимфатических узлов [2].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девочка, 15 лет, поступила в отделение гастроэнтерологии ФГБНУ «НЦЗД» с жалобами на периодическую тяжесть в животе, отрыжку после еды, запоры, спастические боли в животе, купируемые после дефекации.

М.М. Lokhmatov^{1, 2}, А.Е. Gaydaenko¹, А.А. Shavrov¹, М.О. Volkov¹¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russia² Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

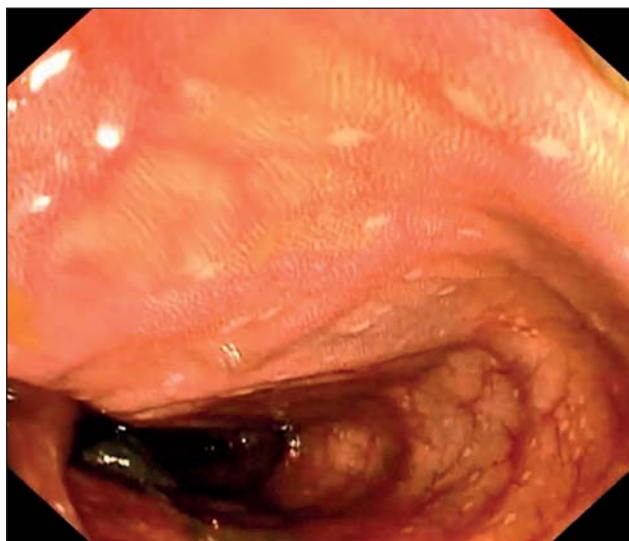
Colon Melanosis in a 15-Year-Old Child: Clinical Observation

Colon melanosis is a rare pathology which is connected with a long intake of non-steroid anti-inflammatory medicines or purgative drugs containing antraglycozides. Colon melanosis is also detected at liver and pancreas diseases and colon cancer. The disease is rare for children. The article features a clinical observation of a melanosis case in a 15-year-old girl who suffered from constipation and had been taking senna drugs as purgatives without control for 6 months. The diagnosis was founded on the endoscopic image and was confirmed by a histological survey of the colon mucous.

Key words: colon melanosis, colonoscopy, lipofuscin, constipation, anthraquinones.

(For citation: Lokhmatov M. M., Gaydaenko A. E., Shavrov A. A., Volkov M. O. Colon Melanosis in a 15-year-old child: clinical observation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (3): 327–329. doi: 10.15690/pf.v12i3.1360)

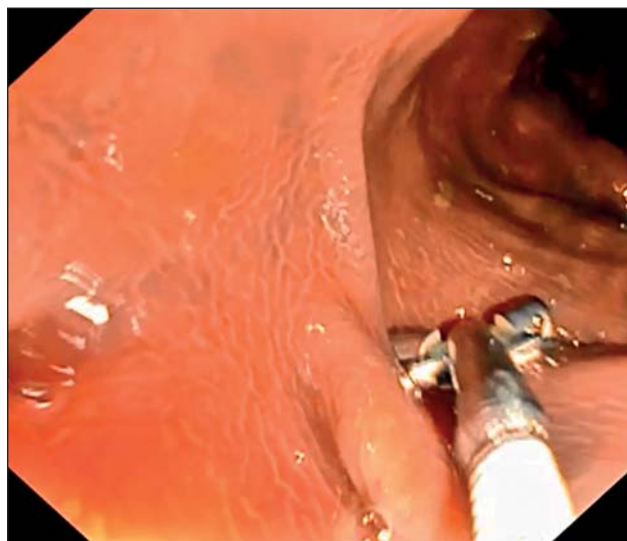
Рис. 1. Лимфоидные фолликулы в слизистой оболочке восходящей ободочной кишки



Из анамнеза. С рождения страдает запорами, по поводу чего многократно была обследована. При ирригографии диагностирован долихоколон; после опорожнения кишечника происходит накопление контраста в дистальных отделах. При рентгенографии желудочно-кишечного тракта с барием зон стеноза не обнаружено. В течение 6 мес до настоящего обращения девочка получала слабительное средство растительного происхождения — сенну — по 2 таблетки 2 раза в день, на фоне чего был регулярный стул. Поступила в удовлетворительном состоянии для проведения плановой колоноскопии.

При колоноскопии: просвет терминального отдела подвздошной кишки не изменен, слизистая оболочка розового цвета, поверхность кишки бархатистая, сосудистый рисунок не определяется, перистальтика активная. Илеоцекальный клапан плоский, ориентирован в купол слепой кишки. Устье сомкнуто, губовидной формы. Просвет ободочной кишки расширен, тонус снижен, циркулярные складки сглажены, кишечная стенка эластичная. Слизистая оболочка слепой, восходящей, поперечной ободочной, нисходящей и сигмовидной кишок гладкая, блестящая, с красно-коричневой мелкопятнистой пигментацией, наиболее выраженной в слепой и восходящей кишке, с множественными белесоватыми лимфоидными фолликулами (рис. 1). В восходящей обо-

Рис. 2. Поперечная исчерченность слизистой восходящей ободочной кишки



дочной кишке слизистая оболочка местами с поперечной исчерченностью (рис. 2). Сосудистый рисунок четкий.

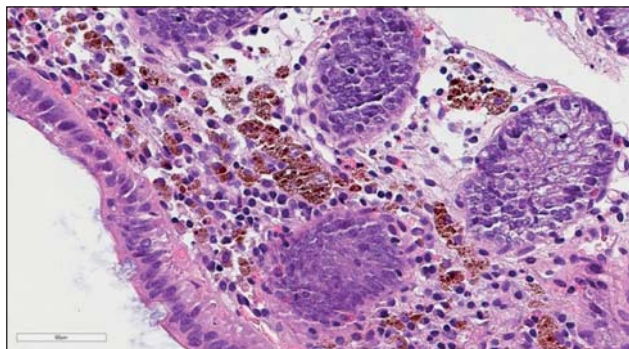
Исследование. Выполнена лестничная биопсия. При гистологическом исследовании биопсийного материала: фрагменты толстого кишечника с умеренной воспалительной инфильтрацией лимфогистиоцитами и эозинофилами. В собственной пластинке диффузно-очаговые отложения апоптотических телец в виде макрофагов, нагруженных коричнево-бурым пигментом (рис. 3).

Заключение. Хронический колит, меланоз толстого кишечника.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пигментация слизистой оболочки толстой кишки, видимая при эндоскопическом обследовании и подтверждаемая гистологическим анализом, является следствием накопления гранул пигмента в макрофагах [6]. Обращает на себя внимание неравномерная интенсивность пигментации, наиболее выраженная в слепой кишке и проксимальных отделах толстой кишки [3, 7–9]. Этот факт связывают с концентрацией в просвете проксимального отдела толстой кишки большого количества повреждающего вещества, например слабительного препарата или его производных. Другой возможной причиной может выступать разная абсорбирующая способность отделов толстой кишки. Наконец, имеют значение особенности топографического распределения макрофагов в толстой кишке [3, 8]. Лимфоидные фолликулы, в норме представленные в слизистой оболочке, при меланозе не накапливают пигмент, поэтому ткань приобретает вид «звездного неба», особенно в ректосигмоидном отделе толстой кишки. Характерным признаком является и наличие множественных тонких желтоватых полос: причина подобной исчерченности заключается в отсутствии пигмента в местах прохождения поверхностных кровеносных сосудов. Отметим также, что в области дисплазии слизистой оболочки, «сидячих» полипов, новообразований слизистой оболочки толстой кишки пигмент не накапливается, в связи с чем при меланозе проще обнаружить эти образования [10].

Рис. 3. Диффузно-очаговые отложения апоптотических телец (окраска гематоксилином-эозином)



Ранее считалось, что накапливаемый пигмент является меланином, отсюда и возникло название патологии, однако исследования с использованием электронной микроскопии и рентгеноструктурного анализа показали, что в макрофагах собственной пластинки толстой кишки накапливается липофусцин. Гранулы липофусцина — это остаточные тельца с непереваженными и/или окисленными липидами. Предполагается, что эти гранулы появляются в результате процесса поглощения и ферментативного переваривания клеточных органелл внутри лизосом. Электронная микроскопия показала единичные связанные с мембраной тельца, содержащие электронно-плотный липидный материал наряду с электронно-прозрачным или средней плотности нейтральным жиром [2, 6, 9, 10].

При гистологическом исследовании биопсии слизистой оболочки, окрашенной стандартным гематоксилин-эозином, в собственной пластинке обнаруживаются множественные макрофаги, наполненные пигментными гранулами коричневого цвета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Меланоз толстой кишки у взрослых встречается в 4% случаев, при этом для развития патологии на фоне

приема слабительных средств должно пройти больше года. В данном клиническом случае меланоз толстой кишки развился в течение 6 мес приема антрагликозидсодержащих слабительных. Короткий срок обусловлен, возможно, более высокой чувствительностью слизистой оболочки толстой кишки у детей к повреждающим факторам. На сегодняшний день проблема меланоза толстой кишки в детской популяции требует дальнейшего изучения. Учитывая тот факт, что у детей, страдающих меланозом, достоверно чаще впоследствии обнаруживается аденома толстой кишки, врачи должны иметь постоянную онкологическую настороженность в отношении данной категории пациентов. Следует ограничить у детей применение слабительных средств, содержащих антрагликозид, ввиду их потенциальной канцерогенности. Патофизиологические механизмы развития меланоза также требуют дальнейшего изучения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Орлинская Н. Ю., Бедерина Е. Л., Косолапов А. Г., Яшков С. В., Рыжов М. К. Случай меланоза толстого кишечника (клинический случай). *Медицинский альманах*. 2014; 1 (31): 50–52.
- Cruveilhier J. Cancer avec melanose. *Anatomie pathologique du corps humain*. Paris: Baillier. 1829. P. 6.
- Freeman H. J. Melanosis in the small and large intestine. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (27): 4296–4299.
- Van Weyenberg S. J., Hoentjen F., Thunnissen F., Mulder C. J. Pseudomelanosis coli and adenomatous polyps. *J Gastrointest Liver Dis*. 2011; 20: 233.
- Nusko G., Schneider B., Muller G., Kusche J., Hahn E. G. Retrospective study on laxative use and melanosis coli as risk factor for colorectal neoplasm. *Pharmacology*. 1993; 47: 234–41.
- Ghadially F. N., Walley V. M. Melanoses of the gastrointestinal tract. *Histopathology*. 1994; 25: 197–207.
- Гайдаенко А. Е., Киргизов И. В., Талалаев А. Г., Баранов К. Н., Шишкин И. А., Гусев А. А. Случай оперативного лечения ребенка с удвоением подвздошной кишки. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (2): 121–123.
- Freeman H. J., Lotan R., Kim Y. S. Application of lectins for detection of goblet cell glycoconjugate differences in proximal and distal colon of the rat. *Lab Invest*. 1980; 42: 405–412.
- Won K. H., Ramchand S. Melanosis of the ileum. Case report and electron microscopic study. *Am J Dig Dis*. 1970; 15: 57–64.
- Van Weyenberg S. J., Hoentjen F., Thunnissen F., Mulder C. J. Pseudomelanosis coli and adenomatous polyps. *J Gastr Liv Diseases*. 2011; 20 (3): 233.

Информация для педиатров



Консультативно-диагностический центр (КДЦ) — структурное подразделение Научного центра здоровья детей, оказывающее полный спектр консультативных и лабораторно-инструментальных медицинских услуг детям и подросткам в возрасте от 0 до 18 лет.

В консультативном отделении Центра медицинскую помощь оказывают свыше **200 специалистов** по 36 специальностям, функционирует также Центр семейной вакцинопрофилактики.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СЛУЖБЫ КДЦ

- Отдел лучевой диагностики**
МРТ, КТ-исследования с анестезиологическим обеспечением. Также выполняются КТ-исследование коронарного кальция (Ca-score); КТ-коронарография, МРТ проводящих путей головного и спинного мозга (диффузионно-тензорная трактография), чреспищеводное ульт-

развуковое исследование сердца, УЗИ дистального отдела толстой кишки и анального сфинктера с акваконтрастированием (комбинированная методика). Отделение оснащено четырьмя МР-томографами (один с напряженностью в 3,0 Тесла), двумя КТ-аппаратами с возможностью «двухэнергетического сканирования», маммографом, денситометром, УЗИ-приборами экспертного класса.

- Отделение инструментальной и лабораторной диагностики**
Длительные мониторинги ЭЭГ в ночное и дневное время; суточные мониторирования ЭКГ, АД; комбинированные мониторинги; полисомнография; кардиореспираторные мониторинги, исследования функции внешнего дыхания (спонтанное дыхание во время сна) у детей грудного и раннего возраста; исследования вызванных потенциалов (соматосенсорных, зрительных, слуховых); электроэнцефалография (поверхностная и стимуляционная). В кабинете лабораторной диагностики проводятся исследования с целью раннего выявления предикторов сахарного диабета (гликированный гемоглобин в крови, микроальбумин в моче); аллергодиагностика (на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250; Phadia, Швеция, признанном «золотым стандартом» аллергодиагностики во всем мире), а также диагностика аутоиммунных заболеваний.

Тесное взаимодействие двух составных частей НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей — КДЦ и Реабилитационного центра — позволяет осуществлять восстановительные и профилактические мероприятия в полном объеме для всех обратившихся пациентов.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 2,
тел.: регистратура — +7 (495) 967-14-20, +7 (499) 134-03-64, +7 (495) 798-26-51, кабинет МРТ — +7 (499) 134-10-65, Центр семейной вакцинопрофилактики — +7 (499) 134-20-92
Интернет-сайт: www.kdcenter.ru, www.nczd.ru

Т.В. Куличенко¹, М.Н. Дымшиц², М.А. Лазарева¹, А.Р. Бабаян¹, Е.Г. Бокучава¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

Нарушение календаря вакцинопрофилактики детей: взгляд врачей и родителей на проблему

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением неотложной педиатрии НЦЗД, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-30-83, e-mail: tkulichenko@yandex.ru

Статья поступила: 19.02.2015 г., принята к печати: 05.05.2015 г.

Целью данного исследования стал сравнительный анализ результатов опроса родителей и врачей-педиатров, в котором выяснялось их отношение к вакцинопрофилактике и календарю прививок. **Методы.** Проведен онлайн-опрос женщин, имеющих детей в возрасте до 5 лет. В тестировании приняло участие 315 женщин в возрасте 20–45 лет. Всем были заданы вопросы об отношении к вакцинопрофилактике, соблюдении национального календаря прививок. О причинах нарушения календаря вакцинопрофилактики, необоснованных медицинских отводах, а также об отношении к вакцинации собственных детей и самих себя высказали мнение 42 врача-педиатра. **Результаты.** Проведенный опрос выявил несоответствие представлений о вакцинопрофилактике у родителей и отношения врачей-педиатров к нарушениям национального календаря. **Заключение.** Эффективное противодействие существующему антивакцинальному лобби могут обеспечить образовательные программы в области иммунопрофилактики для врачей, а также подобные проекты для родителей. Ключевыми моментами на современном этапе являются сокращение необоснованных медицинских отводов от вакцинации, постоянное внимание к вакцинальному статусу ребенка (при любом обращении) и информирование родителей о болезнях, от которых можно предохранить ребенка при помощи иммунизации.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, антивакцинальная кампания, Национальный календарь профилактических прививок, дети, вакцинация, образовательные программы для врачей.

(Для цитирования: Куличенко Т.В., Дымшиц М.Н., Лазарева М.А., Бабаян А.Р., Бокучава Е.Г. Нарушение календаря вакцинопрофилактики детей: взгляд врачей и родителей на проблему. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (3): 330–334. doi: 10.15690/pf.v12i3.1361)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Вакцинопрофилактика имеет более чем 200-летнюю историю. Целесообразность и безопасность вакцинации обсуждается со времени первых опытов Э. Дженнера и Л. Пастера до наших дней. История разработки и применения вакцин содержит немало трагических фактов, связанных с ошибками производителей вакцин, неожиданными проявлениями активности патогенных факторов, несовершенством методов инактивации и очистки препаратов. По мере совершенствования знаний в обла-

сти иммунологии и микробиологии вакцины и технологии их производства были впечатляюще усовершенствованы.

По мнению ведущих педиатров нашей страны, а также экспертов всего мира, из 30 лет, на которые возросла продолжительность жизни в развитых странах в XX веке, 25 подарены человечеству именно вакцинопрофилактикой [1]. В последние два десятилетия появились новые вакцины, и таким образом спектр иммунопрофилактики расширился. Развитые страны активно внедряют новые вакцины: благодаря усилиям

T.V. Kulichenko¹, M.N. Dymshits², M.A. Lazareva¹, A.R. Babayan¹, E.G. Bokuchava¹¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russia² National Research University "Higher School of Economics", Moscow, Russia

Violation of the Child Vaccination Calendar: the Attitudes of Doctors and Parents

The aim of this publication is a comparative analysis of the attitudes of paediatricians and parents towards vaccination and the vaccination calendar. **Methods.** An online poll among mothers of children under the age of 5 was carried out. 315 women at the age of 20–45 took part in the poll. They were all questioned about their attitude towards vaccination and the adherence to the vaccination calendar. 42 paediatricians contributed their opinion on the subject of vaccination calendar violations, unjustified medical rejections and the vaccination of their own children and themselves. **Results.** The poll revealed a lack of correspondence between the parents' idea of vaccination and the paediatricians' attitudes towards vaccination calendar violations. **Conclusion.** Educational programs for doctors and parents covering the topic of vaccination can provide an effective resistance to the present anti-vaccination lobby. At the moment, the key issues are the necessity to decrease unjustified medical rejections for vaccinations, a continuous attention to the child's vaccination status (at any addressing) and informing the parents about the diseases which can be prevented through immunization.

Key words: vaccination, anti-vaccination campaign, National Vaccination Calendar, children, vaccination, educational programmes for doctors.

(For citation: Kulichenko T.V., Dymshits M.N., Lazareva M.A., Babayan A.R., Bokuchava E.G. Violation of the child vaccination calendar: the attitudes of doctors and parents. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (3): 330–334. doi: 10.15690/pf.v12i3.1361)

Всемирной организации здравоохранения и ЮНИСЕФ, «Большой восьмерки» и частным пожертвованиям, вакцины становятся доступными и для развивающихся стран.

Эффективность вакцинации признана во все мире. Это самая значительная программа в области здравоохранения, которая привела к радикальному снижению заболеваемости и смертности от многих инфекционных болезней, таких как оспа, полиомиелит, дифтерия, корь. Вместе с тем страх перед поствакцинальными реакциями и осложнениями, охвативший население почти два века назад сразу вслед за началом оспопрививания, лег в основу современных антипрививочных настроений [2, 3].

Если оставить без внимания агрессивную (к сожалению, безнаказанную) антивакцинальную кампанию в средствах массовой информации, которая уже многие годы провоцирует панику, насаждая мысль о «вакцинах-убийцах», можно увидеть еще один пласт тревожного или настороженного отношения населения к иммунизации. Свое желание воздержаться от прививок детям родители часто объясняют тем, что многие болезни уже искоренены или не являются серьезными; что дети получают «слишком много» прививок сразу; что консерванты в вакцинах опасны; что фармацевтические компании, врачи и правительство состоят в некотором гнусном сговоре, а также что «многие друзья вообще не прививали своих детей, и ничего не случилось». Обычно такие аргументы высказывают люди, недостаточно образованные или получившие недоброкачественную информацию. Чаще всего, придя к врачу, они потенциально склонны обсуждать необходимость вакцинации и даже готовы принять компетентный совет профессионала. Требуется лишь встречное желание врача убедить родителей и постараться рассеять их страх. Нередко бывает и так, что родители на вопрос, нужно ли прививать их ребенка, получают от врача совет «пока этого не делать». Возникает вопрос, насколько готовы мы, врачи, разъяснять родителям пользу вакцинации, стимулировать и поддерживать их мотивацию соблюдать календарь профилактических прививок, а главное, нужно ли тратить на это усилия, или большинство родителей уже сформировали четкие антипрививочные убеждения?

Целью данного исследования стал сравнительный анализ результатов анкетирования родителей и врачей-педиатров, в котором выяснялось их отношение к вакцинопрофилактике и календарю прививок.

МЕТОДЫ

17–21 октября 2014 г. был проведен онлайн-опрос 315 женщин в возрасте от 20 до 45 лет, проживающих в России и имеющих детей до 5 лет. Респондентам были заданы следующие вопросы.

1. Прививки от каких детских заболеваний Вы знаете (отметьте все известные Вам из списка)?
2. Какими болезнями болел Ваш ребенок хотя бы однажды (если у Вас не один ребенок, то самый младший по времени рождения)?
3. В каждом регионе России существует график профилактических прививок для детей. Лично Вы знаете о существовании графика профилактических прививок для детей?
4. Прививки от каких заболеваний делали Вашему ребенку хотя бы однажды (если у Вас не один ребенок, то самому младшему по времени рождения)?
5. Кроме обязательного медицинского страхования Ваш ребенок застрахован по какой-либо программе дополнительного медицинского страхования?
6. Где в последний раз делали прививку Вашему ребенку?
7. Кто отслеживает соблюдение графика профилактических прививок для Вашего ребенка (если у Вас

не один ребенок, то у самого младшего по времени рождения)?

8. Насколько лично Вы согласны или не согласны с каждым из высказываний:
 - профилактические прививки моему ребенку проводятся регулярно в соответствии с графиком профилактических прививок;
 - профилактические прививки моему ребенку проводятся вовремя в соответствии с графиком профилактических прививок;
 - профилактические прививки детям делать нужно;
 - детям прививки делать не нужно вообще.

Опрос врачей-педиатров о нарушениях календаря вакцинопрофилактики

В опросе приняли участие 42 врача-педиатра из Научного центра здоровья детей, стаж работы по специальности — 2–30 лет. Опрос был проведен в ноябре 2014 г. Врачам было предложено заполнить анонимную анкету, в которую были включены открытые вопросы о причинах нарушения календаря вакцинопрофилактики, необоснованных медицинских отводах, а также об отношении к вакцинации собственных детей и самих себя.

РЕЗУЛЬТАТЫ

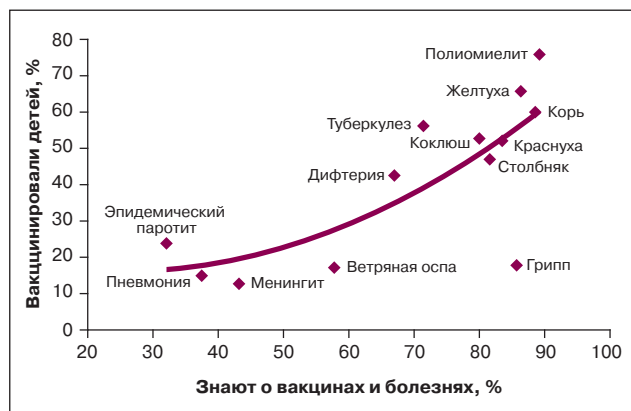
Как показал проведенный опрос, от 67 до 89% опрошенных матерей знают о возможностях вакцинопрофилактики таких болезней, как гепатит В, туберкулез, дифтерия, коклюш, столбняк, корь, краснуха и грипп (рис. 1). Невысокая осведомленность о вакцинации от эпидемического паротита, наиболее вероятно, не является истинной и связана с неизвестностью этого термина (болезнь больше известна среди непрофессионалов как «свинка»). Не понаслышке матери знают о таких болезнях, как грипп, пневмония, ветряная оспа, гепатит В, краснуха и коклюш: от 2 до 18% детей наших респондентов уже перенесли эти инфекции.

Вместе с тем знание о прививках базируется отнюдь не на собственном негативном опыте перенесенных заболеваний. Родители значительно лучше осведомлены о вакцинах, включенных в Национальный календарь вакцинопрофилактики. При этом о возможности вакцинировать от таких болезней, как пневмония, менингит, ветряная оспа, знают меньше половины родителей. Важно отметить, что пневмококковая вакцина на момент проведения опроса уже была включена в календарь, но о ее существовании знали всего лишь 37% респондентов, а привили детей только 15% семей.

Рис. 1. Данные опроса 315 матерей: знание о вакцинах, опыт перенесенных болезней, вакцинация детей



Рис. 2. Взаимосвязь между знанием о возможностях вакцинопрофилактики и вакцинацией детей



Интересно, что доля тех, кто осведомлен о вакцинах и болезнях, во всех случаях выше тех, кто уже привил своего ребенка от этих болезней. Учитывая различный возраст детей у опрошенных женщин, этот факт не всегда обусловлен тем обстоятельством, что еще «не успели» сделать эти прививки. Для вакцин, входящих в календарь, различий между ответами «Знаю» и «Уже привили» меньше, чем для некалендарных. Детей реже прививают от болезней, вакцинопрофилактика которых еще не вошла в обязательный список (менингит, ветряная оспа), или включена в него недавно (пневмония), или проводится по особым показаниям (грипп). Следует отметить, что про вакцинацию от гриппа знают 86% матерей, однако прививают своих детей только 18%. Очевидно, что вакцинация от гриппа, особенно учитывая ее доступность и относительно низкую стоимость, наименее популярна.

Знания родителей о болезнях и возможности их вакцинопрофилактики коррелируют с проведением вакцинации собственным детям (рис. 2). Исключением при этом является грипп: о нем знают все, но вакцинируются

редко и неохотно. Меньше всего респонденты знают о возможности вакцинопрофилактики сверх календаря профилактических прививок. Обращает внимание крайне низкий уровень осведомленности родителей о возможности вакцинировать своих детей от пневмококковых и менингококковых инфекций.

В целом, 82% опрошенных матерей знают о существовании Национального календаря вакцинопрофилактики. Подавляющее большинство детей вакцинируются в государственных лечебных учреждениях (рис. 3). Особо примечателен факт, что всего лишь 3 респондента (1%) заявили, что вообще не делают прививки своим детям. Таким образом, убежденных противников вакцинации немного.

Всего лишь 1/4 родителей самостоятельно контролирует своевременное проведение профилактических прививок своим детям (рис. 4). В остальных случаях ответственность за соблюдение календаря прививок родители возлагают на курирующих врачей и медицинских сестер.

Большинство респондентов заявили, что прививки их детям проводятся в соответствии с календарем вакцинопрофилактики регулярно (80%) и вовремя (78%; табл. 1). Всего лишь 4% опрошенных высказали сомнение по поводу необходимости прививать ребенка от каких-либо болезней. При этом с возрастом ребенка и у матерей растет ответственность за его своевременную иммунизацию.

Таким образом, проведенный опрос матерей, имеющих детей в возрасте до 5 лет, продемонстрировал довольно позитивное отношение к вакцинопрофилактике; всего 1% опрошенных отказывается прививать своих детей.

Опрос врачей-педиатров о нарушениях календаря вакцинопрофилактики

Среди опрошенных врачей-педиатров 24% заявили о том, что им часто приходится видеть родителей, которые категорически отказываются вакцинировать своих детей, и лишь 17% считают, что такие пациенты встречаются редко.

Наиболее частыми причинами нарушения календаря вакцинопрофилактики врачи считают медицинские отво-

Рис. 3. Ответы на вопрос «Где Вы делали ребенку прививку в последний раз?»

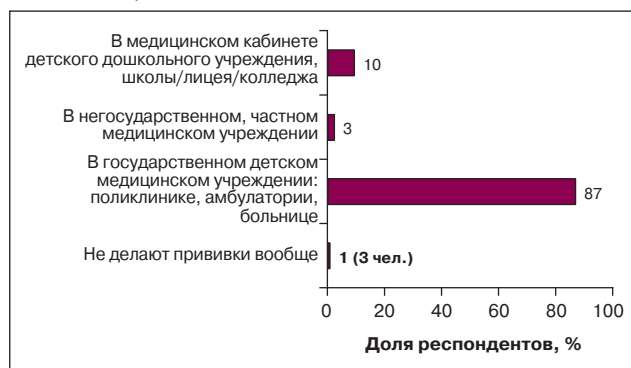


Рис. 4. Ответы на вопрос «Кто отслеживает соблюдение графика профилактических прививок для Вашего ребенка?»

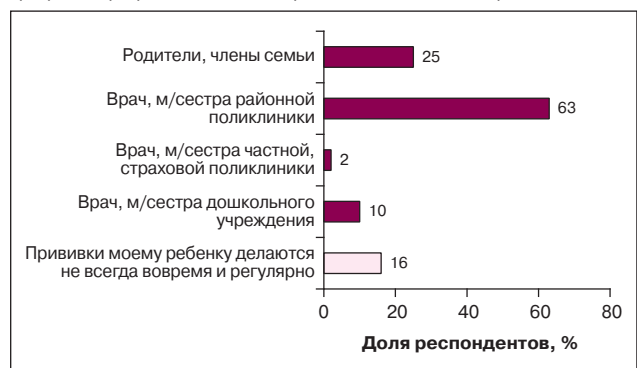


Таблица 1. Мнение матерей о соблюдении календаря вакцинопрофилактики и необходимости вакцинировать собственных детей, %

Утверждения	Абсолютно не согласна	Скорее не согласна	Затрудняюсь ответить	Скорее согласна	Абсолютно согласна
Профилактические прививки моему ребенку проводятся регулярно	8	8	5	26	54
Профилактические прививки моему ребенку проводятся вовремя	8	8	6	27	51
Профилактические прививки детям делать нужно	4	3	6	34	53
Детям прививки делать не нужно вообще	67	19	12	2	2

ды от проведения прививок детям (40%), недобросовестность и безответственное отношение к вакцинации родителей (29%), отказы родителей от проведения прививок (25%). Значительно реже причиной отклонения от календаря прививок, по мнению врачей, являются такие факторы, как негативные советы врачей, религиозные мотивы или влияние антивакцинальной кампании (рис. 5).

Противопоказания к проведению прививок детям по состоянию здоровья требуют отдельного обсуждения. Медицинские отводы — наиболее частая причина отклонений от вакцинального календаря. В табл. 2 приведены **необоснованные медицинские отводы** от вакцинации, с которыми педиатрам приходится встречаться в практике.

Среди медицинских отводов, которые дают от вакцинации детям **сами** опрошенные врачи, был указан только ограниченный список причин для нарушения календаря, вполне соответствующих общепринятым противопоказаниям к вакцинопрофилактике: острые респираторные инфекции, обострение хронических болезней, аутоиммунные болезни и иммуносупрессивная терапия, тяжелые неврологические симптомы, аллергические реакции на вакцины. Можно сделать вывод, что участвовавшие в нашем опросе врачи хорошо осведомлены о противопоказаниях и показаниях к вакцинации и четко дифференцируют, когда медицинский отвод является «необоснованным», т. е. выходит за рамки стандартных рекомендаций. Однако, в клинической практике встречаются ситуации, когда врач хорошо знает показания и противопоказания к вакцинации, но все равно предлагает повременить с прививками, мотивируя свою позицию такими слабыми аргументами, как «пусть ребенок окрепнет» или «пусть еще подрастет» (см. рис. 5), подкрепляя тем самым страх и неуверенность родителей.

Согласно проведенному исследованию, опрошенные врачи в большинстве имеют позитивный настрой в отношении вакцинопрофилактики: 100% опрошенных врачей прививают или собираются прививать своих собственных детей, 97% сами привиты от гепатита В*, 64% — от гриппа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление результатов проведенных опросов родителей и врачей-педиатров заставляет задуматься. С одной стороны, врачи считают, что в нарушении вакцинального календаря в большинстве случаев (54%) «вино-

Рис. 5. Наиболее частые причины нарушения календаря вакцинопрофилактики (по мнению врачей-педиатров)



ваты» родители. С другой — мы видим, что категорически отказываются делать прививки детям лишь немногие родители, и их доля в общей популяции не превышает таковую в других развитых странах. Более того, в большинстве случаев родители доверяют врачам контролировать график вакцинопрофилактики их детей. Эти факты вовсе не опровергают существование проблемы с отказами от вакцинации, страхом прививок у родителей, но следует расставить акценты. Убеденных противников вакцинации пока еще немного. Большинство родителей **склонны к сотрудничеству** с врачами в вопросах вакцинопрофилактики.

Почему важна именно такая постановка проблемы? Дело в том, что опровергать уже прижившиеся мифы бессмысленно. Психологи, проведя десятки экспериментов, пришли к выводу, что люди практически никогда не отказываются от полюбившихся взглядов и верований «под напором неопровержимых фактов» (Чарльз Лорд, 1979) [4]. Напротив, они крайне негативно реагируют

Таблица 2. Необоснованные медицинские отводы от вакцинации (по опросу врачей)

- Атопический дерматит
- Частые острые респираторные вирусные инфекции
- Аллергические болезни вне обострения
- В анамнезе у ребенка аллергические реакции, обструктивный бронхит, пиелонефрит, инфекция мочевыводящих путей, респираторная инфекция 1–4 мес назад
- Респираторная вирусная инфекция у другого члена семьи
- Гипоксия при рождении
- Легкие/резидуальные неврологические симптомы
- Нейтропения (любая)
- «Пусть окрепнет к году, тогда вакцинируем»
- Осложнение на другую вакцинацию
- Реакция на вакцинацию у других детей в семье когда-либо
- Анемия
- Тромбоциты на верхней границе нормы
- «Плохие» анализы мочи, минимальные отклонения в лейкоцитарной формуле
- Пузырно-мочеточниковый рефлюкс
- Хроническая болезнь вне обострения
- Доброкачественная гематурия
- Беременность матери (отвод от вакцинации против кори/краснухи)

* Анализ вакцинации врачей от гепатита В был выбран нами не случайно. Риск инфицирования вирусом HBV для врачей очень высок: для многих специальностей он превышает риск заболевания воздушно-капельными инфекциями. В связи с этим уровень вакцинации от гепатита В среди врачей представляется нам хорошим маркером отношения к вакцинопрофилактике.

на факты и научные свидетельства, опровергающие их заблуждения. В таких случаях доказательства «за» могут быть восприняты как доказательства «против». В 2013 г. Брендан Найхен и соавт. опубликовали результаты трехлетнего исследования, в котором педиатры и политологи пытались найти способы повлиять на сформированные предубеждения родителей перед вакцинацией детей. В разных группах были испробованы различные варианты эмоционального и рационального воздействия: брошюры с объяснением опасности инфекционных болезней, выводы научных исследований об отсутствии связи между прививками и риском аутизма, фотографии обезображенных болезнями детей, страшные истории об умерших от кори младенцах. Ни один из способов не повысил готовность родителей сделать прививки собственным детям, а в некоторых группах наблюдался даже обратный эффект [5].

Те же исследователи выяснили, что если заблуждающийся или сомневающийся человек проходил тренинг по повышению самооценки, он охотнее примет уточнения или даже опровержение его взглядов. Таким образом, сначала необходимо дать почувствовать себя твердо и уверенно тем, кого мы хотим убедить, тогда и появится верный шанс изменить их убеждения. Не следует также «демонизировать» родителей, отказывающихся от прививок. Более того, необходимо сначала разобраться, кто убежденный сторонник антипрививочного движения, а кто сомневается и нуждается в знаниях, понимании.

Ошибочно считать, что половина родителей не хочет сотрудничать в прививании их детей. Вероятнее всего, нарушения календаря вакцинации в большей степени связаны с недостаточным вниманием врачей к проблеме. Необходимо выяснить истинную позицию и информированность родителей в вопросах вакцинации, что требует терпения и времени. Крайне важно разъяснить подробно, зачем и как следует вакцинировать ребенка; предупредить, не пугая, о возможных реакциях на прививки. Это предполагает еще больше времени и особой мотивации у врача. Когда все это обсуждать и выяснять с родителями? Всегда — при любом визите, по любому поводу. Вакцинальный статус ребенка всегда должен находиться в сфере внимания врача. Никто не удивляется, когда ребенка взвешивают на каждом приеме у врача, ребенок растет — масса тела меняется. Вакцинальный статус тоже изменчив: ребенок перенес вирусную инфекцию, пришлось отложить прививку, а не забыли ли ее сделать после болезни; а вдруг у родителей появились сомнения или советчики, и они перестали прививать ребенка.

Косвенно подтверждает недостаток внимания врачей к проблеме низкая информированность родителей о «некалендарных» вакцинах. Несмотря на потенциальную возможность привить ребенка дополнительно от тяжелых и неприятных болезней, такие темы недостаточно обсуждаются с родителями. При этом инерция врачей весьма велика: вакцина от пневмококковых инфекций уже в календаре, а родители еще крайне мало об этом знают. Отсутствие информированности будет определять задержку в старте массовой вакцинации.

Различные отклонения от календаря вакцинопрофилактики значительно чаще связаны не с сопротивлением роди-

телей, а с медицинскими отводами. В связи с этим в данной статье мы хотели бы привлечь особое внимание именно к этой проблеме. Как было показано выше, врачи применяют поистине творческий подход к формулированию различных поводов, чтобы не прививать ребенка (см. табл. 1). Объяснения просты: выданный пациенту медицинский отвод от прививки гарантирует врачу отсутствие возможных последствий при возникновении побочной реакции на прививку. Вместе с тем пациент остается незащищенным от болезней, предупреждение которых и является целью иммунопрофилактики во всем цивилизованном мире.

Если быть точными, общими противопоказаниями к вакцинации являются два вида состояний: повышающие риск поствакцинального серьезного неблагоприятного события и затрудняющие интерпретацию причины такого события в случае его появления в поствакцинальном периоде [1]. Состояния, повышающие риск поствакцинальных осложнений, четко прописаны для каждой вакцины: они требуют неукоснительного соблюдения, их перечень определяется Минздравом РФ и содержится в Инструкциях по применению вакцин и других документах по вакцинопрофилактике [6]. Острые инфекционные заболевания, обострения большинства хронических болезней являются временными противопоказаниями для проведения иммунизации, но, к сожалению, именно медицинские отводы зачастую препятствуют вакцинации в течение многих месяцев, а иногда и лет [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный опрос выявил определенное несоответствие представлений о вакцинопрофилактике родителей и отношения врачей-педиатров к нарушениям вакцинального календаря. На наш взгляд, эффективное противодействие существующему антивакцинальному лобби могут обеспечить прежде всего **образовательные программы в области иммунопрофилактики для врачей** и последующие образовательные программы для родителей. Ключевыми моментами при этом являются сокращение необоснованных медицинских отводов от вакцинации, постоянное внимание к вакцинальному статусу ребенка (при любом обращении) и информирование родителей о болезнях, от которых можно предохранить ребенка при помощи вакцинации уже сегодня.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Т. В. Куличенко — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Pfizer, Abbott, а также гонораров за выступление в качестве спикера от компаний Merck, Abbott, Pfizer, Novartis, GlaxoSmithKline, Satius.

М. Н. Дымшиц, М. А. Лазарева, А. Р. Бабаян подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

БЛАГОДАРНОСТИ

Благодарность за организацию и проведение онлайн-опроса матерей директору по исследованиям консалтинговой компании «Дымшиц и партнеры» Татьяне Головачевой, а также врачам-педиатрам Научного центра здоровья детей за участие в исследовании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В. К., Озерецковский Н. А., Фёдоров А. М. Иммунопрофилактика-2014. М.: ПедиатрЪ. 2014. 199 с.
2. Мац А. Н. Врачам об антипрививочном движении и его вымыслах в СМИ. *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6: 1–24.
3. Намазова Л. С. Отказавшись от вакцинации, человекство обрекает себя на вымирание. *Ремедиум*. 2007; 4: 40–43.
4. Майерс Д. Социальная психология: Интенсивный курс. Пер. с англ. 4-е междунар. изд. СПб.-М.: Прайм-Еврознак; Олма-Пресс. 2004. 510 с.

5. Nyhan B., Reifler J., Ubel P. A. The Hazards of Correcting Myths About Health Care Reform. *Medical Care*. 2013; 51 (2): 127–132.
6. Методические указания 3.3.1.1095-02. Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации Минздрава России. М. 2002.
7. Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А., Таточенко В. К. Научное обоснование вакцинации детей с отклонениями в состоянии здоровья. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7 (2): 1–19.

Л.С. Акимова

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Республика Саха (Якутия),
Российская Федерация

Частота применения антибактериальной терапии при острых назофарингитах (J00) среди детей дошкольного возраста в амбулаторных условиях г. Якутска

Контактная информация:

Акимова Лора Семёновна, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института здоровья Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова

Адрес: 677000, Якутск, Сергеляхское шоссе, д. 4, кор. С-2, тел.: +7 (924) 861-90-70, e-mail: akimovals@mail.ru

Статья поступила: 07.12.2014 г., принята к печати: 05.05.2015 г.

Актуальность. Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости. В России ежегодно регистрируется около 70 тыс. случаев ОРИ на 100 тыс. детского населения. Максимальная частота острых респираторных инфекций отмечается в возрасте от 6 мес до 6 лет, среди этой группы наиболее высокий уровень заболеваемости отмечается у детей дошкольного возраста. Среди причин острых респираторных заболеваний лидируют вирусные инфекции (до 90%), и только незначительную часть составляют бактериальные патогены. Несмотря на это, практически в 25–85% случаев при острых респираторных инфекциях врачи-педиатры назначают своим пациентам антибиотики. **Цель.** Анализ спектра применяемых антибактериальных препаратов при острых назофарингитах у детей дошкольного возраста в амбулаторных условиях. **Методы.** В исследовании была сформирована репрезентативная выборка, включающая 1248 амбулаторных карт детей дошкольного возраста. В статье представлены нозологические формы острых респираторных инфекций для изучения спектра назначенных к применению системных антибактериальных препаратов при острых назофарингитах у детей дошкольного возраста в амбулаторных условиях. **Результаты.** В структуре ОРИ за период 2009–2010 гг. доминирует заболеваемость острыми назофарингитами (более 60%). В ходе фармакоэпидемиологического анализа выявлена частота применения системных антибиотиков у детей с острыми назофарингитами в амбулаторных условиях. Оказалось, что в 43 (в 2009 г.) и 37% (в 2010 г.) случаев ОРИ была применена антибактериальная терапия. Чаще всего назначались аминопенициллины, комбинированные пенициллины, макролиды, цефалоспорины 3-го поколения. **Заключение.** Учитывая преобладание случаев острых назофарингитов среди нозологических форм ОРИ, следует подчеркнуть, что большая часть их имеет неосложненное течение, которое может послужить не менее важным основанием для рационального использования системных антибиотиков по эмпирическому выбору в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, лечение, дети, острый назофарингит, нозология, антибактериальная терапия, амбулаторные условия.

(Для цитирования: Акимова Л.С. Частота применения антибактериальной терапии при острых назофарингитах (J00) среди детей дошкольного возраста в амбулаторных условиях г. Якутска. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (3): 335–339. doi: 10.15690/pf.v12i3.1362)

335

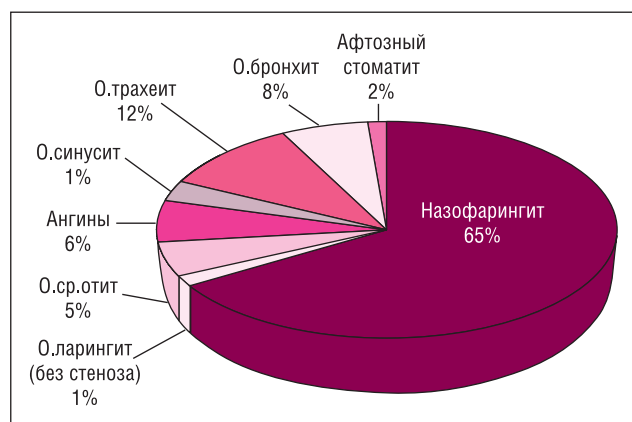
ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают одну из основных позиций в структуре общей заболеваемости населения России и наиболее часто отмечаются у детей, превышая показатели заболеваемости взрослых более чем в 2,5–4 раза. Острая респираторная инфекция у детей преобладает не только среди инфекционных заболеваний (почти 90%), но и в структуре всей впервые зарегистрированной патологии (более 60%). Несмотря на многообразие возбудителей, считают, что до 95% заболеваний верхних дыхательных путей в дошкольном возрасте вызвано вирусами: соответственно, их значение в формировании данной патологии является определяющим [1, 2]. Врачу первичного звена очень важно не переоценивать возможную роль бактериальной флоры и воздерживаться от назначения антибактериальных препаратов в тех случаях, когда в этом нет необходимости. Ведь рациональная антибиотикотерапия в педиатрии до сегодняшнего дня остается актуальной и непростой

задачей. Несмотря на значительный прогресс в развитии клинической фармакологии, вопросы обоснованности назначения лекарственных средств при ОРИ продолжают сохранять прежние позиции. Это связано с отсутствием согласованных протоколов лечения, преувеличением роли медикаментозной терапии при ОРИ, а также изменением чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам [3, 4]. В структуре инфекционных болезней у детей удельный вес ОРИ достигает 90%. По данным многочисленных авторов, максимальная заболеваемость ОРИ среди детей отмечается в возрасте от 6 мес до 6 лет и составляет от 4 до 8 заболеваний в год. Среди школьников заболеваемость снижается до 2–5 случаев в год, а среди взрослых — не превышает 2–4 в течение такого же периода времени [5–7].

По статистическим данным Республики Саха (Якутия), с 2000 по 2009 г. ситуация по ОРИ среди детского населения в возрасте 0–14 лет остается на стабильно высоком уровне: в среднем 748,15 зарегистрированных

Рис. 1. Структура острых респираторных инфекций у детей по нозологиям в 2009 г.



случаев на 1000 детей. В 2003, 2009 и 2010 гг. отмечался заметный рост заболеваемости ОРИ по республике, который составил до 825,1; 955,3 и 891,4 случаев, соответственно [8, 9]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно дети в среднем переносят от 5 до 8 эпизодов ОРИ, нетяжелых по большей части. Но, к сожалению, именно ОРИ вирусного генеза — самый частый повод для нерациональных терапевтических подходов, полипрагмазии, нередко приводящий к серьезным ятрогенным осложнениям.

Известно, что антибиотики не влияют на симптомы ОРИ и не предотвращают бактериальную суперинфекцию, а, скорее, способствуют ее развитию в связи с подавлением нормальной флоры дыхательных путей. Необоснованная частота назначения антибиотиков детям с ОРИ в России остается высокой — от 25 до 85% [7, 10, 11].

Эмпирический выбор препарата при острых респираторных инфекциях должен базироваться на рекоменда-

циях по стартовой терапии с учетом вероятного возбудителя и его чувствительности в данном регионе. С целью рационализации терапии ОРИ у детей в 2002 г. Союзом педиатров России была создана научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика», в которой были освещены основные проявления острых и рецидивирующих респираторных инфекций, а также подходы к их терапии [3, 12].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Для исследования была сформирована репрезентативная группа методом случайной выборки. В выборку были включены амбулаторные карты детей в возрасте от 2 до 6 лет, обратившихся в поликлиническую сеть г. Якутска за период 2009–2010 гг.: оценивались нозологическая структура ОРИ и частота применения антибактериальной терапии. Также был проведен общий фармакоэпидемиологический анализ применения антибиотиков при ОРИ, на основе которого отдельно изучена частота применения системных антибактериальных препаратов при острых назофарингитах у детей.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для решения поставленной цели проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 1248 детей в возрасте от 2 до 6 лет, наблюдавшихся на разных участках амбулаторной сети г. Якутска с симптомами острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей: острым назофарингитом, острым ларингитом, острым трахеитом, острым простым бронхитом, ангиной, острым средним отитом, острым синуситом, афтозным стоматитом. За 2009 г. переболели ОРИ всего 598 детей, в том

L.S. Akimova

Amnosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation

The Frequency of Using Antibiotic Therapy for Acute Nasopharyngitis (J00) Among Preschool Children in Outpatient Conditions in Yakutsk

Background. Acute respiratory infections (ARI) are leaders in the structure of general diseases of the population. In Russia, each year about 70 thousand ARI cases occur per 100 thousand child population. The maximum frequency of acute respiratory infections is noted at the age from 6 months to 6 years. Among this group, the highest incidence of acute respiratory infections is observed for children of preschool age. Viral infections are leading among the causes of acute respiratory disease (90%) and only a minor part of them consist of bacterial pathogens. Despite this, almost 25–85% of pediatricians prescribe to their patients antibiotics for acute respiratory infections. **The Aim.** Analysis of the spectrum of antibacterial drugs used in acute nasopharyngitis in preschool children in an outpatient setting. **Methods.** The study was formed by a representative group in the amount of 1248 outpatients preschool children. The article presents the nosological forms of acute respiratory infections to study the spectrum of applied systemic antibiotics in acute nasopharyngitis in preschool children in an outpatient setting. **Results.** In the structure of ARI for the period 2009–2010, the incidence of acute nasopharyngitis dominates and is more than 60%. During pharmacoepidemiological analysis the frequency of using systemic antibiotics in children with acute nasopharyngitis on an outpatient basis was established. It was found that antibiotic therapy was applied in 43 (2009) and 37% (2010) ARI cases. Most often it were aminopenicillins, combined penicillins, macrolides, cephalosporins of the III-rd generation. **Conclusion.** Given the prevalence of acute nasopharyngitis among ARI nosological forms, it should be emphasized that most of them are uncomplicated, which may serve as important basis for the rational use of systemic antibiotics on empirical choice in the conditions of outpatient care.

Key words: acute respiratory infections, treatment, children, acute nasopharyngitis, nosology, antibiotic therapy outpatient conditions.

(For citation: Akimova L.S. The Frequency of Using Antibiotic Therapy for Acute Nasopharyngitis (J00) Among Preschool Children in Outpatient Conditions in Yakutsk. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (3): 335–339. doi: 10.15690/pf.v12i3.1362)

числе 286 (47,8%) мальчиков и 312 (52,2%) девочек. За 2010 г. прошли лечение и наблюдение 650 детей с ОРВИ, среди которых 327 (50,3%) мальчиков и 323 (49,7%) девочки.

Как показал анализ данных за 2009–2010 гг. (рис. 1, 2), в структуре ОРВИ первое ранговое место занимал острый назофарингит (974 случая; 64,55% и 1165; 68,98%), второе — острый трахеит (187; 12,39% и 174; 10,30%); третье — острый простой бронхит (125; 8,28% и 118; 6,99%); четвертое — ангины (91; 6,03% и 78; 4,62%, соответственно).

Рассматривая сезонность ОРВИ, можно отметить, что пик заболеваемости приходился на март и апрель как в 2009, так и в 2010 г., а умеренный подъем отмечался в октябре и ноябре с одинаковой частотой обращений.

Как видно из диаграмм (см. рис. 1, 2), в структуре ОРВИ преобладают неосложненные формы, такие как острые назофарингиты, трахеиты. Соответственно, большинство ОРВИ имеют нетяжелое течение, что подтверждается многими отечественными и зарубежными авторами.

Антибактериальная терапия при ОРВИ была применена в 43 (2009) и 37% (2010) случаев (рис. 3). Процентное соотношение применения антибактериальной терапии за 2009–2010 гг. по отдельным нозологиям представлено на рис. 4. Установлено, что при неосложненных формах ОРВИ доля применения антибактериальных препаратов среди всех переболевших детей такова: при остром назофарингите — 17 и 16%, остром трахеите — 10 и 8%, соответственно, от общего числа ОРВИ (см. рис. 4).

Выявлено, что в 2009 г. при остром назофарингите в 117 (18%) случаях были назначены к применению аминопенициллины (амоксиклав, ампициллин), в 69 (11%) — комбинированные пенициллины (резистентные к β-лактаме), в 45 (7%) — макролиды (азитромицин, макропен), и даже в 19 (3%) случаях применялись цефалоспорины 3-го поколения (Супракс — у 17, Клафоран — у 2). В 2010 г. за счет сокращения применения аминопенициллинов увеличилось назначение комбинированных пенициллинов (Амоксиклав и Аугментин, резистентные к β-лактаме) на 19 случаев (на 3%), цефалоспоринов 3-го поколения (Супракс — у 30) — на 11 (на 2%), макролидов — на 5 (на 1%) по сравнению с предыдущим годом (рис. 5–7), хотя процент назначения антибиотиков при острых назофарингитах должен был быть сведен к абсолютному нулю.

ОБСУЖДЕНИЕ

Достижения в борьбе со многими инфекциями выработали уверенность в почти безграничных возможностях антибиотиков, поэтому нередко последние применяются даже при малейшем проявлении инфекции. Среди родителей и медиков стало привычным назначать антибактериальные препараты при незначительном повышении температуры тела, насморке, невыраженном покраснении слизистых оболочек. При таком подходе имеет место снижение антибиотикочувствительных штаммов бактерий и распространение резистентных форм.

Как известно, системная антибиотикотерапия неэффективна при вирусной этиологии ОРВИ, поскольку не предотвращает развитие бактериальных осложнений и практически не влияет на течение неосложненного острого респираторного процесса. Но, несмотря на неоспоримые факты, эти препараты продолжают широко использоваться в педиатрической практике [7, 13–16].

Рис. 2. Структура острых респираторных инфекций у детей по нозологиям в 2010 г.

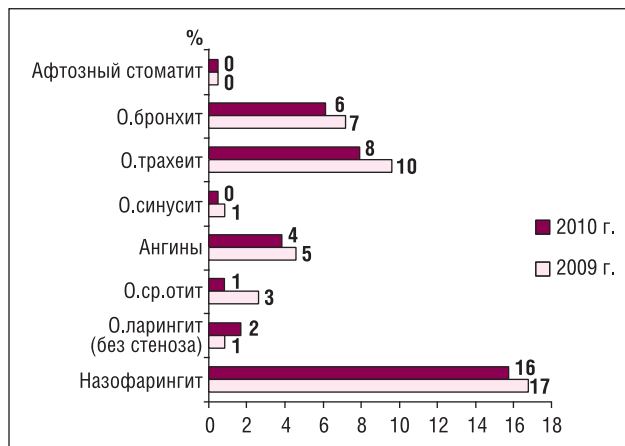


Рис. 3. Частота применения антибиотиков при острых респираторных инфекциях за период 2009–2010 гг.



Примечание. ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

Рис. 4. Применение антибактериальной терапии по нозологиям за период 2009–2010 гг. (в %)



Полученные нами данные указывают на то, что участковые педиатры недостаточно придерживаются выжидательной тактики и динамического наблюдения при таких неосложненных формах, как острые назофарингиты.

Проведенное исследование подтверждает необходимость дальнейшей разработки четких терапевтиче-

Рис. 5. Частота применения антибактериальных препаратов по нозологиям острых респираторных инфекций за 2009 г. (в %)

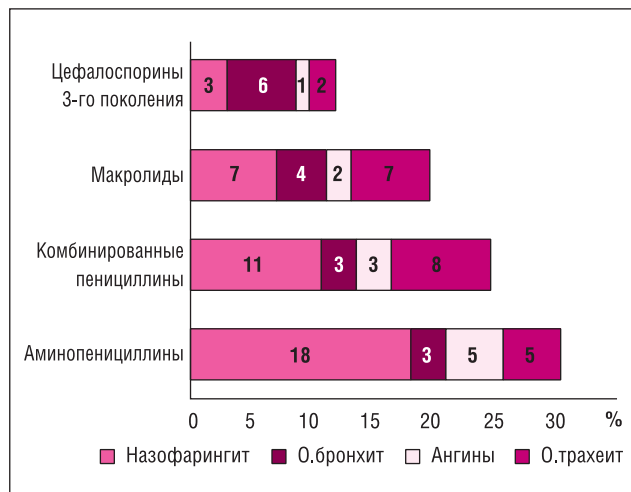


Рис. 6. Частота применения антибактериальных препаратов по нозологиям острых респираторных инфекций за 2010 г. (в %)

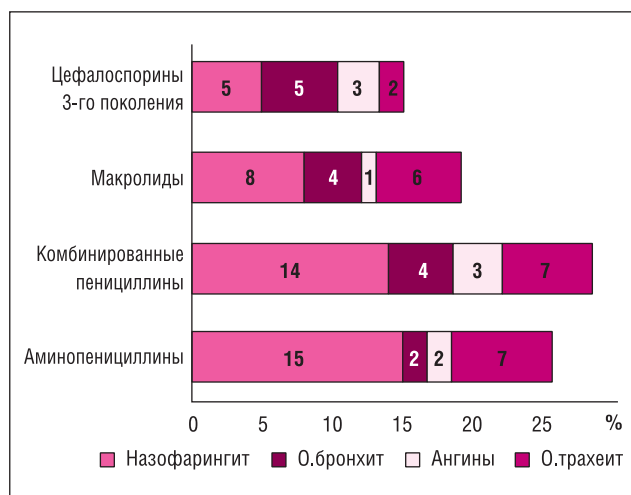
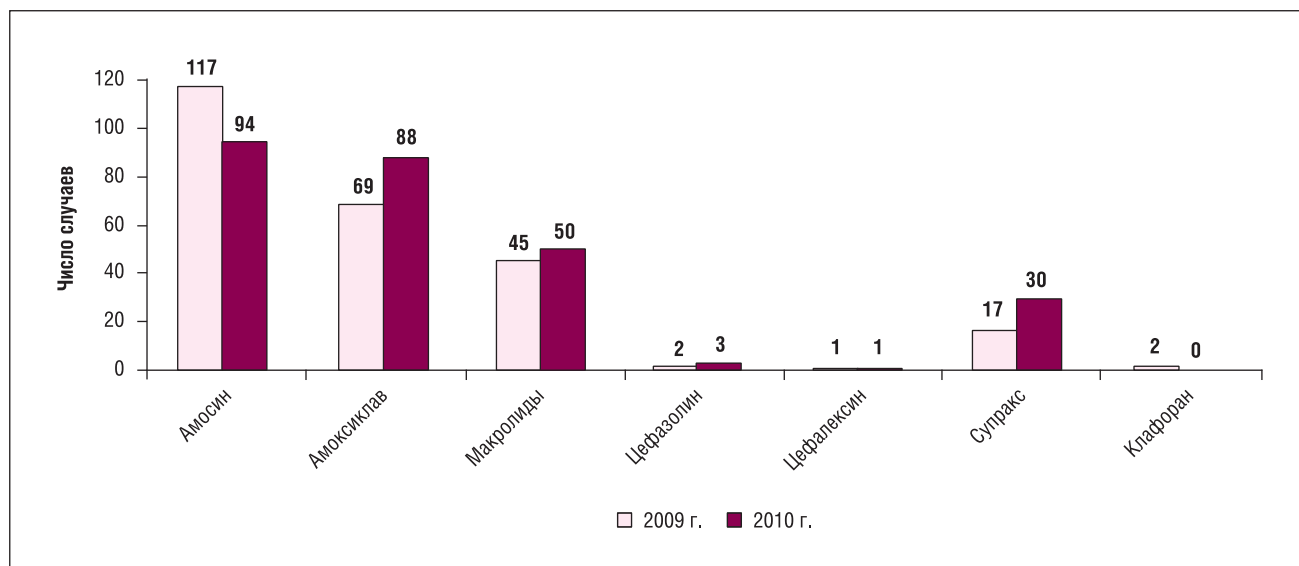


Рис. 7. Использование антибактериальных препаратов при острых назофарингитах за период 2009–2010 гг.



ских рекомендаций и проведения образовательных программ среди участковых педиатров для внедрения современных стандартов диагностики и лечения ОРИ в амбулаторные условия регионов (для совершенствования диагностики действительно тяжелых острых респираторных заболеваний). В целях соблюдения обоснованной антибактериальной терапии острых респираторных инфекций в амбулаторно-поликлинических условиях целесообразно введение строгого учета назначаемых антибиотиков в каждом индивидуальном случае, особенно у часто болеющих и детей раннего возраста. Назначение антибиотика без должных оснований, как указывалось выше, повышает риск побочных явлений и нарушения микробиоты ребенка, способствуя распространению лекарственной устойчивости.

К сожалению, данная статья демонстрирует только часть реальной клинической обстановки амбулаторной помощи. А сколько еще детей продолжает подвергаться агрессивному воздействию такого необоснованного назначения антибактериальных препаратов?

Исходя из полученных данных, зачастую оказывается, что врачу проще назначить антибиотик, чем подвергнуть риску свою репутацию, даже не попытавшись переубедить родителей в нецелесообразности такого лечения. Хотя, как известно, системная антибиотикотерапия не предотвращает развитие бактериальных осложнений и практически не влияет на течение респираторного процесса. Но, несмотря на убедительные факты, эти препараты продолжают широко использоваться при данной патологии.

Выбор тактики лечения ребенка с ОРИ должен основываться на детальном анализе данных анамнеза с учетом индивидуальных особенностей ребенка, клинических проявлений, оценки объективных методов диагностики в динамике, а также результатах лабораторно-инструментальных исследований (по показаниям). У детей при этом должны быть использованы только те лекарственные средства, безопасность и клиническая эффективность которых основаны на принципах доказательной медицины.

В настоящее время существует острая необходимость повсеместного внедрения новых методов лабораторной экспресс-диагностики с целью дифференцированного подхода к этиологии ОРВИ, что позволит ограничить безосновательную антибактериальную терапию, полипрагмазию и выбрать из большого арсенала препаратов оптимальные средства лечения.

ВЫВОДЫ

1. Частота применения антибиотиков при ОРВИ за 2009 г. составила 43%, за 2010 — 37%.
2. В нозологической структуре ОРВИ доминируют случаи острых назофарингитов среди детей дошкольного возраста.
3. Частота применения антибиотиков при острых назофарингитах среди всех ОРВИ составила 17 и 16% за 2009 и 2010 гг., соответственно, что указывает на

нерациональное использование антибактериальных препаратов при отсутствии показаний, т.е. при неосложненной форме ОРВИ. В частности, среди детей с острыми назофарингитами процент применения антибиотиков составил 26 и 23% в 2009 и 2010 гг., соответственно.

4. Для лечения острых назофарингитов преимущественно применялись антибиотики группы аминопенициллинов, комбинированных пенициллинов и макролиды, что указывает на несоблюдение стандартов лечения острых назофарингитов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Богомилский М.Р., Волков И.К., Геппе Н.А., Козлов Р.С., Козлова Л.В., Коровина Н.А., Манеров Ф.К., Мизерницкий Ю.Л., Намазова Л.С., Насонова В.А., Самсыгина Г.А., Страчунский Л.С., Сергеева Т.В., Спичак Т.В., Таточенко В.К., Якушин С.Б. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Практические рекомендации. Смоленск: МАКМАХ. 2007. URL: http://www.antibiotic.ru/cmac/pdf/9_3_200.pdf
2. Землякова Э.И., Шакирова Э.М., Сафина Л.З. Экспертный анализ лечения острых респираторных инфекций участковыми педиатрами. *Практическая медицина*. 2012; 7 (62): 121–125.
3. Намазова Л.С., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Волков К.С., Нисевич Л.Л. Применение современных антибиотиков-макролидов в педиатрической практике. *Лечащий врач*. 2006; 8: 71–73.
4. Краснов В.В. Острые респираторные инфекции у детей (рациональная терапия): пособие для врачей. Н.-Новгород. 2011. 96 с.
5. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинические и социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов. 1986. С. 45.
6. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии. *Consilium medicum. Приложение «Педиатрия»*. 2004; 2: 3–10.
7. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. Москва. 2012. 479 с.
8. Здравоохранение в Республике Саха (Якутия). Стат. сборник. Якутск. 2009. С. 66.
9. Здравоохранение в Республике Саха (Якутия). Стат. сборник. Якутск. 2013. С. 64.
10. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Противомикробные и антигельминтные средства. В кн.: *Педиатрическая фармакология: лекарственные средства для детей*. Под ред. А.А. Баранова. М.: ПедиатрЪ. 2014. 120 с.
11. Antibiotic Resistance: Doctors Antibiotic Prescribing Practices Still Contributing To Problem. *Science Daily*. 2007 Jul 27. URL: <http://www.sciencedaily.com/releases/2007/07>
12. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. 2002. С. 69.
13. Meneghetti A., Mosenifar Z. Upper respiratory tract infection. 2007. URL: <http://www.enedicine.medscape.com/article/302460-overview>
14. Little P., Moore M., Kelly J. Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomized controlled trial. *BMJ*. 2014 Mar 6; 348: 1606.
15. Hersh A.L., Shapiro D.J., Pavia A.T., Shah S.S. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 2011 Nov 7; 128 (6): 1053–1061.
16. Акимова Л.С., Намазова-Баранова Л.С. Фармакоэпидемиологический анализ применения антибактериальной терапии при острых респираторных инфекциях среди детей дошкольного возраста в амбулаторных условиях г. Якутска. Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные вопросы педиатрии». Якутск. 2011. С. 15–19.

Е.А. Балашова, Л.И. Мазур

Самарский государственный медицинский университет, Российская Федерация

Ошибки ферротерапии у детей младшего возраста на амбулаторном этапе

Контактная информация:

Балашова Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: +7 (846) 260-37-04, e-mail: mine22@yandex.ru

Статья поступила: 02.12.2014 г., принята к печати: 05.05.2015 г.

Обоснование. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире железодефицитной анемией страдает от 20 до 30% населения планеты. Несмотря на наличие диагностических и терапевтических возможностей, реальная медицинская практика в отношении железодефицитной анемии остается на низком уровне. В результате, за последние 20 лет не произошло сколько-нибудь значимого улучшения ситуации по железодефицитной анемии у детей младшего возраста. **Цель исследования:** оценить существующую тактику ведения детей младшего возраста с анемией и выявить возможные ошибки ферротерапии на амбулаторном этапе. **Методы.** Проведен ретроспективный анализ тактики ведения 135 детей в возрасте 3 лет с анемией в первичном звене здравоохранения. Критерии включения: наличие в истории развития хотя бы двух клинических анализов крови с уровнем гемоглобина ниже возрастной нормы по рекомендациям ВОЗ. **Результаты.** Повторный клинический анализ крови при обнаружении анемии был назначен в течение 6 мес 100 (70,4%) пациентам, однако, проведен в оптимальные сроки менее чем 1/4; у остальных детей в истории развития не было документированного указания на проведенную ферротерапию. Отметки о начале лечения после первого эпизода снижения гемоглобина внесены в карты 26 (19,3%) детей. Только 40 (29,6%) пациентов получали лечение препаратом железа в адекватной дозировке. У 41 (30,4%) наблюдаемого регистрировался повторный эпизод анемии, у некоторых детей — множественные рецидивы. Средняя продолжительность железодефицитной анемии у детей на протяжении первых трех лет жизни составила 6,4 мес. **Выводы.** Терапия большинства детей младшего возраста с железодефицитной анемией проводится с опозданием. Наибольшей проблемой является отсутствие адекватного контроля за уровнем гемоглобина.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, анемия, первичное здравоохранение, препараты железа, ферротерапия, дети, младший возраст.

(Для цитирования: Балашова Е.А., Мазур Л.И. Ошибки ферротерапии у детей младшего возраста на амбулаторном этапе. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (3): 340–344. doi: 10.15690/pf.v12i3.1363)

ОБОСНОВАНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, железодефицитной анемией (ЖДА) страдает от 20 до 30% населения планеты, что составляет более 1,6 млрд человек, а дефицит железа является одним из наиболее частых алиментарнозависимых состояний

в мире [1]. При этом наибольшая частота данной патологии отмечается среди беременных (42%), небеременных женщин репродуктивного возраста (30%) и детей младшего возраста (47%) [1, 2].

По данным российских авторов, ЖДА остается серьезной медико-социальной проблемой в РФ и встре-

Е.А. Balashova, L.I. Mazur

Samara State Medical University, Russian Federation

Ferrotherapy Mistakes in Toddlers in Primary Health Care

Introduction. 20–30% of the world population suffers from iron deficiency anemia. Despite the availability of diagnostic and therapeutic options, the real medical practice in relation to iron deficiency anemia remains on a suboptimal level. As a result, over the past 20 years there is no significant improvement in the iron deficiency anemia frequency in young children. **Objective.** To analyze the existing care tactic for toddlers with iron deficiency anemia in a primary care setting and to identify the possible ferrotherapy mistakes. **Methods.** A retrospective study of 135 3-year-old children with anemia in primary health care. The inclusion criteria was: documented low hemoglobin level as recommended by WHO in at least two sequential complete blood tests. **Results.** Control complete blood count (CBC) was performed within 6 months of anemia detection in 70.4% cases. However, this control was performed during the optimal time only in 15.6% of cases. In 56.3% of cases the fact of ferrotherapy wasn't documented. The onset of ferrotherapy after the first episode of low hemoglobin detection was in 19.3% of children. 29.6% of children received treatment with iron supplements in an adequate dose. Only in 11.9% of cases the dose of iron was lower than recommended. 30.4% of children had a relapse of iron deficiency anemia and up to 6% had multiple relapses. The average duration of iron deficiency anemia in children during the first three years of life was 6.4 months. **Conclusion.** In the majority of cases the therapy of the majority of iron deficiency anemia in toddlers was delayed. The biggest problem is the lack of adequate hemoglobin levels monitoring.

Key words: iron deficiency anemia, IDA, anemia, primary care, iron supplements, iron therapy, children, toddlers.

(For citation: Balashova E.A., Mazur L.I. Ferrotherapy mistakes in toddlers in primary health care. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (3): 340–344. doi: 10.15690/pf.v12i3.1363)

чается с частотой 17–47%, что в целом соответствует мировым показателям [3]. В то же время имеются данные о крайне высокой распространенности патологии в некоторых регионах России: так, в районах Севера, Восточной Сибири и на Северном Кавказе ее частота достигает 50–60% [4, 5].

Основная проблема ЖДА — ее возможное влияние на физическое и психомоторное развитие детей. Железодефицитная анемия ассоциирована с более низкой массой и ростом, задержкой полового развития, нарушениями иммунной системы и, следовательно, ростом заболеваемости острыми респираторными инфекциями, кишечными инфекциями, затяжным и осложненным течением бактериальных инфекций [6–8]. Практически все ученые, изучающие проблему ЖДА, признают ее влияние на психомоторное развитие детей [9, 10], однако нет единой точки зрения на степень выраженности и долгосрочность такого влияния.

В то же время в арсенале современного врача первичного звена здравоохранения есть все возможности для качественной диагностики (клинический анализ крови, показатели обмена железа) и лечения ЖДА (пероральные и парентеральные препараты, на основе неорганических и органических соединений железа, в виде моно- или комплексных лекарственных средств). Если у врача есть методические рекомендации, а также возможности адекватной диагностики и лечения, то ЖДА у детей должна быть выявлена и устранена в кратчайшие сроки и без каких-либо последствий. К сожалению, реальная медицинская практика как в мире, так и в России находится на недостаточно высоком уровне.

Качество контроля терапии ЖДА и документирование ее эффективности остаются проблемой [11]. В исследовании R.G. Biondich и соавт. только в 18,3% случаев после обнаружения анемии в клиническом анализе крови в течение последующих 6 мес было назначено контрольное обследование, и только в 11,6% документально зафиксирован факт нормализации уровня гемоглобина [12].

Выбор тактики лечения в реальной практике также далек от идеального [13, 14]. С. Daniel и соавт. провели анализ терапии ЖДА у детей в первичном звене здравоохранения [13]. Более половины пациентов получали железо в дозах, не соответствующих рекомендуемым, а после консультации в специализированной клинике 1/3 детей имела отметки о плохом комплаенсе. Среди прочих причин отказа от рекомендованного врачом лечения были непереносимость препарата (19%), диспептические явления (11%), неправильно понятые рекомендации врача (14%), но в большинстве случаев пациент и/или его родители считали дозу препарата избыточной и самостоятельно ее снижали (41%).

Такой подход к диагностике и терапии объясняет скромные мировые результаты по снижению частоты ЖДА: при изучении динамики за последние 20 лет обнаружено, что среди детского населения (по сравнению с контингентом женщин фертильного возраста и беременных) произошло наименьшее улучшение ситуации по ЖДА [15].

Крайне важным является не только изучение реальной клинической практики в отношении ЖДА, но и поиск и устранение возможных причин отступления от методических рекомендаций.

Цель исследования — изучить уровень диагностики и ведения детей раннего возраста с анемией в амбулаторных условиях.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Проведен ретроспективный анализ тактики ведения детей раннего возраста с анемией в первичном звене здравоохранения

Критерии соответствия. Критерии включения — возраст на момент начала исследования не старше 3 лет и наличие за период наблюдения в поликлинике хотя бы двух последовательных клинических анализов крови с уровнем гемоглобина ниже возрастной нормы. За возрастную норму приняты значения гемоглобина, рекомендованные ВОЗ: для детей в возрасте 6–59 мес — более 110 г/л, 5–11 лет — 115 г/л, 12–14 лет — 120 г/л [16]. Степень тяжести анемии определялась по уровню гемоглобина: снижение до 90 г/л — анемия легкой степени, 89–70 г/л — средней степени тяжести, 69 г/л и ниже — тяжелая [17]. Критерии исключения — возраст старше 3 лет и наличие только одного клинического анализа крови с уровнем гемоглобина ниже возрастной нормы.

Физическое развитие детей оценено методом стандартных отклонений в соответствии с рекомендациями ВОЗ [18]. Социальный уровень семьи оценивался по категории занимаемой должности родителей на момент рождения ребенка: руководитель, специалист, специалист среднего звена, неквалифицированный труд, учащийся, временно безработный (для мужчин), домохозяйка (для женщин) и индивидуальные предприниматели (отсутствие возможности определения квалификации выполняемого труда). При разном уровне квалификации родителей социальный уровень семьи определялся по наивысшему. Косвенным маркером низкого социально-экономического статуса считалась неполная семья. Состояние здоровья матери оценивалось по протоколам дородовых патронажей, проводимых участковой медицинской сестрой и участковым педиатром, и обменным картам.

Условия проведения. Исследование проведено в пяти детских поликлинических отделениях Самары (43 педиатрических участка), отобранных случайным методом.

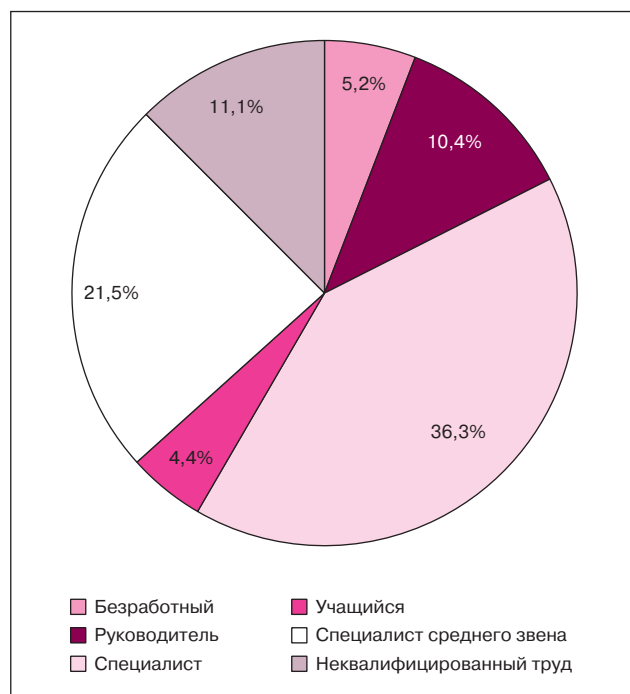
Продолжительность исследования. Выборка историй развития детей проводилась в период с 01.07.2013 по 01.10.2014 г.

ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Исходы исследования. Основным исходом исследования являлись нормализация гемоглобина, наступление повторного эпизода анемии (повторное снижение уровня гемоглобина ниже возрастной нормы в соответствии с вышеуказанными критериями после завершения случая анемии) и продолжительность течения анемии и рецидива заболевания (количество дней между первым анализом с низким уровнем гемоглобина — начало случая и первым анализом с нормальным уровнем гемоглобина — окончание случая). Дополнительными исходами являлось проведение контрольных клинических анализов крови в течение 6 мес с момента регистрации снижения гемоглобина и медикаментозное лечение препаратами железа.

Методы регистрации исходов. Регистрация начала и завершения случая анемии и рецидива, а также расчет их продолжительности проводились на основании результатов имеющихся в истории развития ребенка (форма 112/у) клинических анализов крови, выполненных в амбулаторных условиях.

Этическая экспертиза. Комитет по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете, протокол № 155 от 04.02.2015. Научное исследование Е. А. Балашовой «Состояние здоровья детей с железоде-

Рис. 1. Социально-экономический статус детей с анемией

фицитной анемией в Самарской области» соответствует этическим нормам.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался, регистрировались все случаи, соответствующие критериям включения. Статистический анализ проведен с использованием пакета Microsoft Office Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В соответствии с критериями включения для исследования отобрано 155 детей (155 амбулаторных карт). Из последующего анализа были исключены 20 детей: 2 — по причине перинатального контакта по ВИЧ-инфекции (потенциальное влияние профилактической антиретровирусной терапии и самого вируса на гемопоз), 18 — из-за отсутствия нормализации гемоглобина

(по данным амбулаторной карты). Поскольку ретроспективный характер исследования не позволяет установить причину персистирования анемии (неадекватная терапия или ее полное отсутствие, отсутствие последующего лабораторного контроля, неправильно установленный диагноз, существование другой причины анемии, которая не была устранена), мы исключили детей, у которых не было хотя бы одного клинического анализа крови с нормальным уровнем гемоглобина после случая анемии. Таким образом, в окончательный анализ вошли 135 детей (60,7% мальчиков).

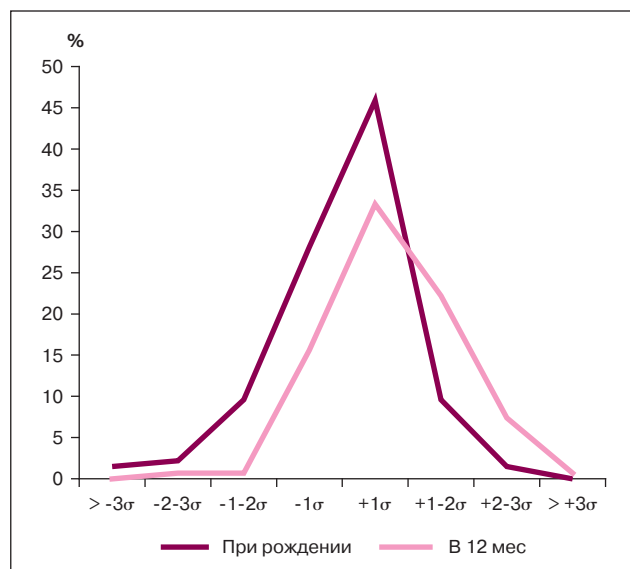
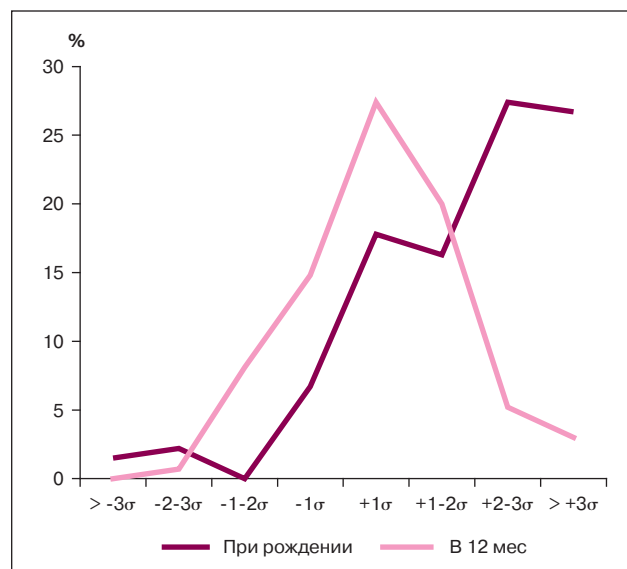
Характеристика пациентов такова: 54,1% детей рождены от первой беременности, 36,3% — от 2–3 и 9,6% — от 4-й и последующих. Помимо рождения от беременности с высоким порядковым номером к группе риска по развитию ЖДА относятся дети, рожденные от юных, возрастных женщин и женщин с соматической патологией, от многоплодной и осложненной беременности, а также дети из семей с низким социально-экономическим уровнем. От юных беременных были рождены 2,2% детей, от первородящих старшего возраста (≥ 35 лет) — 3,0%. Детей из двоен было 1,5%; 6,7% детей рождены в неполных семьях.

Большинство детей (46,7%) были из семей с высоким социально-экономическим уровнем (специалист, руководитель) (рис. 1). Низкий социально-экономический уровень отмечался у 16,3% детей (родители занимаются неквалифицированным трудом или безработные).

Наиболее часто встречались следующие патологии беременности: хроническая фетоплацентарная недостаточность (28,1%), гестоз (26,7%), хроническая внутриутробная гипоксия (20,7%), угроза прерывания (20,0%). Дети, рожденные преждевременно, составили 7,4% наблюдений. Гестационная анемия встречалась у 38,5% женщин; 3,0% женщин не находились под наблюдением.

Масса тела большинства (74,0%) детей при рождении ожидаемо оказалась в группе средних значений (рис. 2). Низкую массу тела при рождении отмечали у 2,2 (-2σ) и 1,5% ($\leq -3\sigma$) детей, у 15,6% установлен диагноз задержки внутриутробного развития. Масса тела меньше средних значений сохранялась у 17,0% детей в возрасте 12 мес.

Значения длины тела у детей при рождении резко смещены в сторону более высоких (рис. 3). Так, длина

Рис. 2. Масса тела детей с анемией при рождении и в 12 мес**Рис. 3.** Длина тела детей с анемией при рождении и в 12 мес

тела, более чем на 3σ превышающая стандартную, встречалась в 26,7% случаев.

Низкая продолжительность грудного вскармливания (не более 3 мес) отмечалась у 25,2% детей; грудное вскармливание до 12 мес сохранялось в 18,5% случаев.

У обследованных детей выявлена следующая сопутствующая патология: врожденные пороки развития (12,6%), недостаточность питания (2,2%), избыток массы тела (3,0%). С высокой частотой у детей встречалась патология желудочно-кишечного тракта как инфекционного, так и неинфекционного характера: функциональные нарушения (22,2%), острая кишечная инфекция (28,9%). У 3,7% детей обнаружены гельминтозы.

Основные результаты исследования. У большинства детей (80,7%) была легкая степень анемии, у 18,5% — среднетяжелая, у 0,7% — тяжелая.

Средняя продолжительность анемии у детей на протяжении первых трех лет жизни составила $6,4 \pm 4,1$ мес. По результатам нашего исследования обнаружена высокая частота повторных эпизодов анемии: один повторный эпизод отмечался у 41 (30,4%) ребенка, два — у 9 (6,7%); у 1 ребенка (0,7%) за первые три года жизни было три эпизода заболевания. Средняя продолжительность повторных эпизодов анемии — $5,4 \pm 2,8$ мес.

Дополнительные результаты исследования. Эффективность патогенетического лечения ЖДА в связи с доступностью разнообразных препаратов, несомненно, зависит в первую очередь от оперативности и последовательности действий врача первичного звена здравоохранения. Несмотря на растущее число противников данного метода [12, 19], клинический анализ остается основным показателем насыщения крови гемоглобином. Детям на первом году жизни скрининг на ЖДА проводился в среднем $3,5 \pm 2,5$ раза.

Мы обнаружили, что у большинства детей (70,4%) был проведен контроль клинического анализа крови в течение 6 мес с момента снижения гемоглобина. В то же время контроль в оптимальные сроки — от 2 до 4 нед, то есть от момента ожидаемого повышения показателя до времени окончания лечения, был проведен только у 21 (15,6%) ребенка.

В 76 (56,3%) амбулаторных картах нам не удалось найти документированного указания на проведенное лечение препаратами железа. Из всех случаев анемии у 26 (19,3%) детей лечение было начато после получения первого клинического анализа крови с низким уровнем гемоглобина. У 12 (8,9%) человек лечение начали после получения двух последовательных анализов, у 7 (5,2%) — трех, у 3 (2,2%) — четырех и более. При возникновении рецидива ЖДА задержка с началом лечения была несколько короче, что, видимо, связано с уже существующей настроенностью врача первичного звена здравоохранения.

В лечении ЖДА на участках наиболее часто применялись препараты железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса (у 43; 32%), а также соли железа — хлорид железа и сульфат железа (у 27; 20%), железа протеин сукциниллат (у 2; 1,5%). В 6 ($4,4 \pm 1,8$ %) случаях пациентам был назначен препарат, не разрешенный к применению у детей младше 12 лет (Фенюльс — сульфат железа в комбинации с поливитаминами). Необходимо отметить, что в 16 (11,9%) случаях происходила необоснованная смена препарата железа, а в 3 (2,2%) подобная тактика осуществлялась неоднократно.

Только у 40 (29,6%) пациентов дозировка препарата железа соответствовала инструкции.

В большинстве случаев продолжительность назначенной терапии была адекватной, только в 7 ($5,2 \pm 1,9$ %) случаях препараты железа были назначены на срок ≤ 2 нед.

У 25 (18,5%) детей помимо препаратов железа в лечении анемии применялись другие терапевтические средства: мультивитамины (у 12; $8,9 \pm 2,5$); препараты, воздействующие на желудочно-кишечный тракт, — пре- и пробиотики, ферменты (у 11; $8,1$); препараты витамина B₁₂ и фолиевой кислоты (у 2; $1,5$ %).

В 6 (4,4%) случаях была назначена консультация гематолога, по результатам которой ни у одного ребенка не был изменен диагноз. В 1 случае выявлен низкий комплаенс, еще в 1 — рекомендована госпитализация ребенка в отделение гематологии в связи с очень низким уровнем гемоглобина (65 г/л).

Нежелательные явления. В связи с ретроспективным характером исследования оценить нежелательные явления не удалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты позволяют говорить о недостаточно эффективном ведении детей младшего возраста с анемией, которое приводит к значительному числу случаев рецидивов заболевания. В то же время причины неадекватной тактики лечения отличались от указанных в литературных источниках. По данным С. Daniel и соавт., О.И. Пикуза и соавт., основной ошибкой в назначении препаратов железа являются неправильный расчет дозировки и неадекватная продолжительность лечения [13, 14]. В нашем исследовании параметры терапии преимущественно соответствовали инструкции к препарату. Наиболее частой проблемой было запоздалое назначение терапии и контрольного анализа крови, а ее причиной, на наш взгляд, — отсутствие определения параметров, отражающих состояние обмена железа (сывороточное железо и/или ферритин), с целью удешевления диагностики или желания избежать венепункции у детей. Кроме того, нельзя исключить незаинтересованность родителей ребенка в отношении дополнительных исследований. Другая проблема ведения детей с анемией в первичном звене здравоохранения заключается в «избыточной» терапии. Необоснованная смена препаратов железа, причем часто в пределах одной группы, назначение препаратов других групп, в том числе витаминов группы В и фолиевой кислоты, осуществляются, возможно, из-за неуверенности в правильном диагнозе.

Ограничением нашего исследования является невозможность подтвердить железодефицитный характер анемии в связи с отсутствием определения параметров обмена железа в амбулаторной практике, исключить другие причины анемии, в первую очередь — анемию на фоне инфекции. На фоне острого инфекционного процесса может развиваться анемия, которая не требует немедленной ферротерапии, и, соответственно, допускается выжидательная врачебная тактика. С другой стороны, доля ЖДА в структуре всех диагностированных анемий, по мнению отечественных авторов, достигает 70–90% [17]. Несмотря на то, что клинические рекомендации включают в программу диагностики ЖДА определение обмена железа, существует терапевтический подход с пробным лечением пероральными препаратами железа при обнаружении умеренной анемии у здоровых в целом детей [20, 21]. Кроме того, диагнозы ЖДА и анемии на фоне инфекции не являются взаимоисключающими. Основной механизм формирования анемии воспаления связан с повышенной продукцией белка гепсидина, регулирующего всасывание железа в кишеч-

нике и его ограничение в макрофагах посредством деградации ферропортина. Перераспределение железа приводит к развитию рестриктивного эритропоэза, когда запасы микроэлемента в организме достаточны, но его доступность для формирования эритроцитов резко снижена [22]. Однако, длительное воздействие повышенной концентрации гепсидина, например, в серии инфекционных заболеваний, может привести и к абсолютному дефициту железа, особенно у пациентов группы риска по развитию ЖДА.

Влияние дефицита железа на иммунный ответ признается и большинством отечественных авторов [7, 8, 23, 24], и в практическом здравоохранении без дополнительного объемного обследования достаточно сложно найти первопричину — анемия на фоне инфекции или инфекция на фоне анемии. В связи с тем, что у всех детей в нашем исследовании произошла нормализация гемоглобина, можно предположить, что у большинства анемия была обусловлена дефицитом железа.

Второе ограничение исследования обусловлено его ретроспективным характером и заключается в невозможности оценить потерянные данные — консультации

и исследования по желанию родителей, проведенные за пределами поликлиники; утерянные и не внесенные в форму 112/у результаты обследования; назначенное лечение. Поскольку целью нашего исследования была оценка реальной клинической практики, данное ограничение является непредотвратимым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, на наш взгляд, наибольшая проблема ведения детей раннего возраста с ЖДА на участке заключается в недостаточном мониторинге уровня гемоглобина. Возможным выходом из сложившейся ситуации станет разработка методов неинвазивной оценки уровня гемоглобина [25] или широкое использование ретикулоцитарного гемоглобина [21] в диагностике анемии у детей, что позволит избежать венепункции и повысит достоверность диагноза ЖДА.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McLean E., Cogswell M., Egli I., Wojdyla D., de Benoist B. World-wide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993–2005. *Public Health Nutrition*. 2009; 12 (4): 444–454.
- Давыдкин И.Л., Куртов И.В., Хайретдинов Р.К., Степанова Т.Ю., Гриценко Т.А., Кривова С.П., Косякова Ю.А., Фёдорова О.И. Болезни крови в амбулаторной практике: руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2014. 184 с.
- Казюкова Т.В. Профилактика дефицита железа у детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2011; 90 (4): 112–119.
- Цветкова О.А. Медико-социальные аспекты железодефицитной анемии. *РМЖ*. 2009; 17 (5): 387–390.
- Лебедева У.М., Прокопьева С.И. Клиническое значение дефицита железа в питании матери и ребенка в условиях Севера. *Лечение и профилактика*. 2012; 1 (2): 51–55.
- Carter R.C., Jacobson J.L., Burden M.J., Armony-Sivan R., Dodge N.C., Angelilli M.L., Lozoff B., Jacobson S.W. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. *Pediatrics*. 2010; 126 (2): e427–e434. URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/126/2/e427.full.html> (дата обращения 29.03.2014).
- Финогенова Н.А., Кузнецова Ю.В., Фетисова Л.Я., Брагина С.Н., Мамедова Е.А. Оценка эффективности лечения железодефицитной анемии у детей препаратами железа различных групп. *Consilium medicum. Педиатрия*. 2005. URL: <http://com-med.ru/magazines/pediatry/216379/216369/> (дата обращения 24.03.2014).
- Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю. Железодефицитная анемия. *Практика педиатра*. 2008. URL: <http://medi.ru/doc/j01080547.htm> (дата обращения 27.03.2014).
- Lozoff B., Jimenez E., Smith J.B. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status. A longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160 (11): 1108–1113.
- McCann J.C., Ames B.N. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85 (4): 931–945.
- Baker R.D., Greer F.R. The Committee on Nutrition. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics*. 2010; 126: 1040–1050.
- Biondich P.G., Downs S.M., Carroll A.E., Laskey A.L., Liu G.C., Rosenman M., Wang J., Swigonski N.L. Shortcomings in infant iron deficiency screening methods. *Pediatrics*. 2006; 117 (2): 290–294.
- Daniel C., Plummer E.S., Buchanan G.R. Deficiencies in the management of iron deficiency anemia during childhood. *Blood* (ASH — Annual Meeting Abstracts). 2011. P. 118. Abstract 3154. URL: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/3154?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Catherine+Daniel&searchid=1&FIRSTINDEX=0&volume=118&issue=21&resourcetype=HWCIT> (дата обращения 31.03.2014).
- Пикуза О.И., Зиганшина Л.Е., Прохорова И.В. Фармакоэпидемиологический анализ терапии железодефицитной анемии у детей раннего возраста и их матерей в амбулаторных условиях. *Казанский медицинский журнал*. 2005; 86 (3): 177–182.
- Kassebaum N.J., Jasrasaria R., Naghavi M., Wulf S.K., Johns N., Lozano R., Regan M., Weatherall D., Chou D.P., Eiseis T.P., Flaxman S.R., Pullan R.L., Brooker S.J., Murray C.J.L. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2013; 123: 615–624.
- WHO. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: World Health Organization*. 2011. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85843/5/WHO_NMH_NHD_MNM_11.2_rus.pdf (дата обращения 29.03.2014).
- Чернов В.М., Тарасова И.С. Железодефицитная анемия. Практическое руководство по детским болезням под общей редакцией В.Ф. Коколиной, А.Г. Румянцев. Т. 4. М.: Медпрактика. 2004. С. 129–144.
- WHO Child growth standards. URL: <http://www.who.int/childgrowth/standards> (дата обращения 22.02.2015).
- White K.C. Anemia is a poor predictor of iron deficiency among toddlers in the united states: for heme the bell tolls. *Pediatrics*. 2005; 115 (2): 315–320.
- Lesperance L., Wu A.C., Bernstein H. Putting a dent in iron deficiency. *Contemporary Pediatrics*. 2002; 19 (7): 60–79.
- Goodnough L.T., Nemeth E., Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010; 116: 4754–4761.
- Msstroggiannaki M., Matak P., Peyssonnaud C. The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. *Blood*. 2013; 122 (6): 885–892.
- Захарова И.Н., Мачнева Е.Б. Лечение и профилактика железодефицитных состояний у детей. *РМЖ*. 2013; 14: 789–792.
- Краснов М.В. Железодефицитные анемии у детей. *Практическая медицина*. 2006; 5 (19): 4–6.
- Shah N., Osea E.A., Martinez G.J. Accuracy of noninvasive hemoglobin and invasive point-of-care hemoglobin testing compared with a laboratory analyzer. *Int J Lab Hem*. 2014; 36 (1): 56–61.

С.Г. Макарова^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Г.А. Новик⁴, Е.А. Вишнёва¹, М.И. Петровская^{1, 2}, С.Г. Грибакин⁵

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

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

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Федерация

К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты?

Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии Педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», врач-диетолог, ведущий научный сотрудник отделения клинических исследований ФГБНУ «НЦЗД»

Адрес: 199991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: +7 (495) 967-14-21, e-mail: Sm27@yandex.ru

Статья поступила: 09.02.15 г., принята к печати: 05.05.2015 г.

345

Белки коровьего молока (БКМ) являются наиболее частой причиной аллергии у детей раннего возраста. Несмотря на значительные успехи в сфере лабораторной диагностики, в том числе различных аллергических заболеваний у детей, пищевая аллергия по-прежнему остается камнем преткновения во многих случаях. Успех лечения детей с аллергией к БКМ во многом зависит от ранней диагностики и своевременного назначения адекватной элиминационной диеты и определяется согласованными действиями не только врачей узкой специализации (аллергологов и диетологов), но и врачей первичного звена. Минимальная эффективная продолжительность диеты установлена доказательными исследованиями и определена в согласительных документах по ведению детей с аллергией к БКМ. В дальнейшем вопрос о длительности диеты решается индивидуально в каждом случае. Продолжение диеты должно быть оправдано, поэтому необходимость элиминации определенных продуктов из питания ребенка оценивается каждые 6–12 мес. Однако, в настоящее время нет четких предикторов сроков формирования толерантности и продолжительности строгой элиминационной диеты у детей с аллергией к БКМ. До недавнего времени считалось, что до 80–90% детей с аллергией к БКМ формируют толерантность в первые 3–5 лет жизни; однако, по последним данным, приспособленность организма проявляется в более поздние сроки. В целом, исследования показывают, что персистирующая аллергия к БКМ характеризуется значительноотягощенным семейным анамнезом по atopическим болезням, более длительным периодом между началом употребления БКМ и появлением первых симптомов аллергии, большей частотой множественных реакций на пищу и наличием других аллергических заболеваний. С возрастом возможно развитие частичной переносимости БКМ, когда молочные продукты должны использоваться в питании в ограниченном количестве. В таких случаях специалисты рекомендуют постепенно вводить в питание молочные белки в переносимых дозах (в основном в составе других продуктов), что, как показано, может способствовать формированию толерантности, сохраняя при этом формулировку диагноза.

Ключевые слова: пищевая аллергия, дети, толерантность, элиминационная диета, диагностическое введение продуктов.

(Для цитирования: Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А., Вишнёва Е.А., Петровская М.И., Грибакин С.Г. К вопросу о продолжительности диеты при аллергии на белки коровьего молока. Как и когда снова вводить в питание ребенка молочные продукты? *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (3): 345–353. doi: 10.15690/pf.v12i3.1364)

ВВЕДЕНИЕ

Необходимым условием успешного лечения аллергии является элиминация причинного аллергена, а в отношении пищевой аллергии это означает исключение из питания причинно-значимого пищевого продукта. Аллергия к белку коровьего молока (БКМ) наиболее распространена в раннем детском возрасте. По данным Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN), частота аллергии составляет 2–3% среди

грудных детей (ESPGHAN Guidelines, 2012). В дальнейшем — к 5 годам — примерно у 80% больных развивается толерантность: соответственно, к возрасту 6 лет заболеваемость снижается до показателя менее 1% [1].

Согласно последнему метаанализу, проведенному Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) [2], частота аллергических реакций на коровье молоко значительно выше. Так, по данным опроса (Self-reported lifetime prevalence), среди всего населения она составляет до 6% (5,7–6,4) при 95% дове-

рительном интервале (ДИ). Распространенность аллергии к БКМ по данным опроса и результатам кожного тестирования составила 2,3% (95% ДИ 2,1–2,5), по данным опроса и результатов оценки уровня специфических иммуноглобулинов (slgE) — 4,7% (95% ДИ 4,2–5,1); положительный результат провокационной пробы был получен в 0,6% случаев (95% ДИ 0,5–0,8). Сравнительный анализ частоты аллергии к БКМ в разных странах показал, что распространенность ее выше на севере Европы, чем на юге.

По данным EAACI, на момент опроса (Self-reported point prevalence) частота аллергии на молочный белок у детей до 1 года составляла 4,2%, у детей в возрасте 2–5 лет — 3,75%, при этом частота выявления slgE к этому белку — 1,6 и 6,8%, соответственно [2].

Если некоторое время назад считалось, что аллергию к БКМ ребенок может «перерасти», то в настоящее время очевидно, что для купирования симптоматики необходим период строгой элиминации причинно-значимых молочных белков. И прогноз заболеваний, обусловленных аллергией к БКМ, и формирование толерантности к этому белку зависит как от клинко-иммунологической формы пищевой аллергии (IgE-опосредованная или не-IgE-опосредованная), так и от адекватной тактики ведения ребенка на ранних этапах развития патологии. При этом именно недостаточная — частичная — элиминация аллергена (сознательная или случайная) остается самой частой причиной безуспешного лечения детей с аллергией к БКМ.

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ К БКМ

Основные принципы диагностики и тактики ведения детей с аллергией к БКМ изложены в недавно опубликованных международных согласительных документах. Это

руководства, которые являются результатом серьезной работы целой группы экспертов по анализу эффективности различных диагностических и лечебных подходов при пищевой аллергии, на основании чего и создаются инструкции для практических врачей. Такими документами для педиатра являются «Рекомендации по диагностике и лечению аллергии к белку коровьего молока» (Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines), изданные Всемирной организацией аллергологов (World Allergy Organization, WAO) в 2010 г. [3]; рекомендации ESPGHAN «Диагностический подход и ведение младенцев и детей с аллергией к белку коровьего молока» (2012) [1], а также опубликованные EAACI в 2014 г. наиболее полные «Рекомендации по пищевой аллергии и анафилаксии» [2]. Ценность этих документов заключается в том, что они обобщают огромный международный клинический опыт с доказательной базой и дают конкретные рекомендации для практических врачей. На их основании, а также на основании собственной практики и результатов научных исследований отечественными специалистами составлены национальные документы «Пищевая аллергия. Руководство для врачей» [4] и рекомендации «Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации» [5], которые в 2014 г. были утверждены на XVII Конгрессе педиатров России. Все перечисленные документы призваны помочь практическому врачу избежать ошибок в диагностике и ведении детей с пищевой аллергией и, соответственно, улучшить качество медицинской помощи, а также прогноз у этой категории пациентов.

При аллергии к БКМ в остром и подостром периоде заболевания должна быть сформирована полностью безмолочная диета с исключением всех продуктов, содержа-

S.G. Makarova^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, G.A. Novik⁴, E.A. Vishneva¹, M.I. Petrovskaya^{1, 2}, S.G. Gribakin⁵

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ St. Petersburg State Paediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

⁵ Russian Medical Post-Graduate Academy, Moscow, Russia

Concerning Diet Duration at Cow's Milk Protein Allergy. How and When Should Dairy Products Be Introduced Again?

Cow's milk proteins (CMP) are the most often cause of allergy in young children. Despite the significant successes in laboratory diagnosis, which also cover allergy in children, food allergy is still a major discussion point in many cases. Successful CMP allergy treatment in children is largely dependant upon the early diagnosis and timely prescription of an eliminatory diet and is defined not only by the actions of specialists (allergologists and dietologists) but also of the primary level doctors. The minimal effective duration of the diet is established by evidence-based studies and is defined in consensus documents on treating children with CMP allergy. Further questions concerning diet duration are resolved according to each unique case. The continuation of a diet should be justified, therefore the necessity of eliminating certain products from a child's diet is evaluated every 6–12 months. However, at the moment there are no clear ways to predict the duration after which tolerance would appear and thus the duration of a strict eliminatory diet for CMP allergic children. Until recently it was believed that 80–90% of CMP-allergic children form a tolerance over the first 3–5 years of life; however, according to the latest data, the body's adaptation manifests later. In general, studies show that persisting CMP allergy is characterized by a severe family anamnesis concerning atopic diseases, a longer period between the beginning of CMP intake and the first allergy symptoms, a larger frequency of multiple food reactions and the presence of other allergies. With age a partial CMP tolerance may develop, when dairy products should be introduced in limited amounts. In such cases specialists recommend to introduce milk proteins in tolerable amounts (mainly as part of other products), which, as has been demonstrated, can contribute to the formation of tolerance, while retaining the diagnosis formulation.

Key words: food allergy, children, tolerance, eliminatory diet, diagnostic introduction of foods.

(For citation: Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Novik G.A., Vishneva E.A., Petrovskaya M.I., Gribakin S.G. Concerning diet duration at cow's milk protein allergy. How and when should dairy products be introduced again? *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (3): 345–353. doi: 10.15690/pf.v12i3.1364)

щих БКМ и говядину. Врач должен также предупредить родителей (и пациента) о возможности перекрестных реакций (например, с молоком козы, овцы, буйвола) и настроить родителей ребенка на обязательное и строгое соблюдение диеты [2]. Для достижения комплаентности важно изложить родителям общий план ведения ребенка, дать некоторые ориентиры по продолжительности соблюдения диеты и сроках повторного обследования. Наличие таких, даже приблизительных, временных ориентиров помогает родителям придерживаться тактики элиминационной диеты.

Однако, вопрос **когда и как** вводить в питание ранее исключенный БКМ, является одним из наиболее сложных практических вопросов ведения детей с данной патологией. С одной стороны, диета должна быть достаточно продолжительной для полного купирования симптомов и формирования толерантности. С другой стороны, неоправданно длительная диета может отрицательно сказаться на нутритивном статусе ребенка, формировании пищевого поведения, что также станет неоправданным психологическим бременем для ребенка и всей его семьи [2].

МИНИМАЛЬНАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЭЛИМИНАЦИОННОЙ ДИЕТЫ

Согласно современным рекомендациям [1, 2, 5], если диагноз аллергии к БКМ подтвержден, то ребенок первого года жизни должен оставаться на безмолочной диете как минимум 6 мес или до 12-месячного возраста. При наличии грудного молока сохраняется естественное вскармливание, и мать соблюдает безмолочную гипоаллергенную диету (важно исключить все продукты, содержащие молочные белки, а также говядину и телятину). При отсутствии грудного молока для питания ребенка используют лечебную смесь на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот. Алгоритмы поэтапной диетотерапии при аллергии к БКМ изложены в наших предыдущих публикациях и отечественных руководствах [4, 5].

При положительном эффекте лечения детей с IgE-опосредованной формой пищевой аллергии введение ранее исключенного продукта целесообразно проводить после контроля уровня специфических IgE-антител в крови не ранее чем через 6 мес от начала элиминационной диеты. Дети раннего возраста с тяжелыми и немедленными IgE-опосредованными реакциями могут оставаться на элиминационной диете до 12–18 мес, после чего проводят повторное определение специфических IgE.

Поскольку неоправданное по длительности исключение продуктов, содержащих БКМ, считается также нежелательным для ребенка [2], максимальная продолжительность элиминационной диеты без повторного обследования не должна превышать 12 мес даже у детей с выраженной симптоматикой аллергии и высоким уровнем sIgE к БКМ (18 мес — при очень тяжелых и анафилактических реакциях). После чего следует провести повторное обследование во избежание необоснованного продолжения ограничивающей диеты. Детям с сохраняющейся IgE-сенситизацией сроки соблюдения элиминационной диеты продлеваются.

Детям с не-IgE-опосредованной аллергией к БКМ при отсутствии тяжелых аллергических реакций в анамнезе может быть проведена открытая провокационная проба, на основании которой делается вывод о возможности введения в питание продуктов, содержащих БКМ [1, 2, 5].

СРОКИ ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ К БКМ

Во избежание терминологической путаницы необходимо для начала определить, о какой толерантности будет идти речь. Понятие «толерантность» в настоящее время широко обсуждается в двух аспектах.

1. Формирование переносимости пищевых белков в процессе становления иммунологического феномена «оральной толерантности», когда иммунная система ребенка «обучается» не реагировать активно на широкий спектр белков, поступающих энтерально. Процесс этот начинается внутриутробно, когда крайне малые количества пищевых белков поступают из крови матери трансплацентарно, и активно продолжается в первые месяцы жизни и раннем детстве. Признается, что наиболее значительные события, влияющие на иммунитет и на здоровье человека в целом, происходят в первые «1000 дней» жизни, при этом отсчет начинается с момента зачатия. Возможность влияния на механизмы формирования такой «первичной» толерантности является основой современных подходов к профилактике пищевой аллергии.
2. У детей, страдающих аллергией к пищевым белкам, со временем может формироваться толерантность к этим белкам. Для разных белков частота формирования такой адаптации различна: наиболее высока она у белков коровьего молока и куриного яйца. Значительно реже толерантность формируется к арахису, рыбе и большинству других аллергенов. Именно этой «вторичной» толерантности у детей, уже страдающих пищевой аллергией, посвящен данный обзор.

Сроки формирования толерантности у этих пациентов и, соответственно, сроки элиминационных мероприятий при аллергии к БКМ индивидуальны. Помимо формирования толерантности в результате соблюдения элиминационной диеты (natural tolerance) переносимость пищевых белков может достигаться в результате проведения аллергенспецифической иммунотерапии (induced desensitization). Этот процесс имеет свои отличия, он называется десенсиტიзацией, что не является полным синонимом толерантности. И поскольку это отдельная большая тема, а специфическая иммунотерапия пищевыми аллергенами в Российской Федерации не сертифицирована и не проводится, речь в настоящей статье пойдет только о формировании толерантности к БКМ в ходе соблюдения элиминационной диеты.

Как видно из представленных в табл. данных, частота формирования толерантности к молочным белкам у детей при не-IgE-опосредованной форме аллергии к БКМ, имевших аллергию на первом году жизни, к 5 годам может достигать 100% [13], тогда как при IgE-опосредованной форме эти цифры значительно ниже. Так, по данным K. M. Saarinen с соавт. [7], при IgE-опосредованной аллергии толерантность к БКМ развивается у 74% детей к 5 годам и у 85% — к 8–9 годам. По данным A. Elizur с соавт. [11], это происходит у 41% детей к 2 годам и у 57% детей — к 4. Наименее оптимистичный прогноз формирования толерантности к БКМ при IgE-опосредованной форме дает J. M. Skripak [12], проанализировавший с соавторами наибольшее число клинических наблюдений (807 пациентов): 19% — к 4, 64% — к 12, 79% — к 16-летнему возрасту. Это означает, что каждый пятый ребенок с IgE-опосредованной аллергией к БКМ, начавшейся в раннем возрасте, не переносит молоко даже к 16 годам.

Таблица. Частота (%) формирования толерантности у детей с аллергией к БКМ в зависимости от формы аллергии, по результатам различных исследований

Источник	Частота формирования толерантности к БКМ (%)									
	Возраст, годы									
	1	2	3	4	5	8	9	10	12	16
IgE- и не-IgE-опосредованные формы										
Host A., Halken S. [6]	56	77	87							
Saarinen K.M. [7]		51								
Vanto T. [8]		44	69	77						
Garcia-Ara M.C. [9]				68						
Wood R.A. [10]					53					
IgE-опосредованная форма										
Elizur A. [11]		41		57						
Skipak J.M. [12]				19		42		52	64	79
Saarinen K.M. [7]					74		85			
не-IgE-опосредованная форма										
Saarinen K.M. [7]					100					

**ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СРОКИ
ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ
К БКМ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ
ЭЛИМИНАЦИОННОЙ ДИЕТЫ**

В норме прайминг лимфоцитами БКМ начинается пренатально [14]. В дальнейшем выраженный иммунный ответ на БКМ и другие пищевые белки отмечается в первые месяцы жизни. Повышение уровня IgG, в том числе подкласса IgG1, является физиологической реакцией на введение чужеродного белка [15, 16]. Уровень специфических IgG-антител повышается в течение нескольких недель после введения в питание молочных смесей и достигает пика через 3–4 мес [15, 16]. Специфические IgE в небольшом количестве также являются частью физиологической реакции на чужеродные белки коровьего молока [17]. Однако, значительная продукция специфических IgE к БКМ в сочетании с клиническими проявлениями, как уже отмечалось выше, является диагностическим критерием IgE-опосредованной формы аллергии на молочные белки [1, 2, 5], а также является предиктором ее персистирования [7, 12, 18]. При этом периодическое обследование с оценкой уровня специфических IgE позволяет прогнозировать развитие толерантности [2, 19, 20].

Помимо формы аллергии (IgE- или не-IgE-опосредованной), формирование толерантности у детей, страдающих аллергией к БКМ, зависит от целого ряда не раскрытых до конца факторов. Появились данные о том, что для развития толерантности имеет значение профиль эпитопов БКМ, с которыми связываются специфические IgE. Так, для персистирующих форм аллергии к БКМ характерно образование IgE к более широкому спектру антигенных детерминант [21–23], а также более высокая avidность (связывающая способность) антител [24].

Специфический IgG4-ответ на пищевые белки в настоящее время рассматривается как физиологический [25], при этом показано, что он более выражен при раннем введении молочного белка [26, 27]. В дальнейшем специфические IgG4, по всей видимости, вовлечены в формирование толерантности к пищевым белкам [28]. Так, при

обследовании детей в возрасте 8–9 лет, «переросших» аллергию к БКМ, отмечаемую в раннем возрасте, имели место более высокие уровни специфических IgG4 к этому белку [19, 29]. Интересно, что IgG4-антитела в сыворотках крови детей, развивших толерантность к БКМ, обладали более высокой связывающей способностью к гораздо более широкому спектру эпитопов, чем у детей с персистирующей аллергией к БКМ [24, 29]. Показано также, что дети с аллергией к БКМ, имеющие пониженный уровень IgG4 к β-лактоглобулину, нуждаются в более пролонгированной элиминационной диете [30].

По всей видимости, для развития толерантности имеет значение баланс IgE и IgG4 к БКМ. Предполагается, что соотношение уровня антител классов IgE и IgG4 является отражением цитокинового статуса и баланса подклассов Т-клеток. В частности, интерлейкин (Interleukin, IL) 4 индуцирует выработку В-клетками как IgE, так и IgG4, в то время как IL 10 способствует выработке IgG4 и ингибирует продукцию IgE [31, 32].

Выявлено влияние на прогноз развития толерантности к БКМ полиморфизма гена rs324015, ответственного за выработку фактора транскрипции STAT6 и участвующего в дифференциации Th2 [10].

На практике предикторами толерантности могут служить результаты провокационных тестов и кожных проб. Показано, что реакция на минимальные количества коровьего молока (10 мл и менее) при провокационной пробе и большой размер папулы после прик-теста являются предикторами персистирования аллергии к БКМ [11], а также тяжелого течения атопического дерматита [33]. Маленький размер папулы и низкий уровень специфических IgE к БКМ позволяют прогнозировать достаточно быстрое развитие толерантности [7, 8, 34].

В ходе мультицентрового исследования было показано влияние выбора лечебной смеси на выработку толерантности к БКМ у детей с аллергией на молочный белок [35]. Результаты провокационной пробы, проведенной после 12 мес элиминационной диеты, показали, что использование казеиновых гидролизатов дает более высокий процент развития толерантности к БКМ по сравнению с использованием аминокислотной смеси, соевого

питания или рисового гидролизата. При этом обогащение продукта лактобациллами (LGG) усиливает толерогенный эффект смеси.

На фоне адекватной элиминационной диеты при аллергии к БКМ обычно наступает ремиссия в большей или меньшей степени параллельно с изменениями результатов лабораторных тестов, поэтому для решения вопроса о расширении рациона должна быть проведена провокационная проба. Для того чтобы избежать неоправданного преждевременного тестирования и снизить частоту нежелательных реакций при провокационной пробе, разрабатываются предиктивные критерии положительной и отрицательной провокационной пробы.

Так, при IgE-опосредованном характере аллергии с определенной долей вероятности можно прогнозировать реакцию на введение молочного белка (или результаты провокационной пробы), опираясь на уровень специфических IgE к БКМ и/или результаты прик-тестов. Предикторами положительной реакции при провокационной пробе являются уровень специфических IgE к молоку выше 5 кU/I у детей до 2 лет и 15 кU/I у детей любого возраста [36]. По данным S.T. Yavuz и соавт., анализ 94 провокационных проб с БКМ продемонстрировал следующий прогностический порог отрицательной провокационной пробы: уровень sIgE < 2,8 кU/I — у детей до 1 года; < 11,1 кU/I — у детей до 2 лет; < 11,7 кU/I — у детей до 4 лет, < 13,7 кU/I — у детей до 6 лет [33]. Для кожных прик-тестов предиктивными значениями оказались размеры папулы более 6 и 8 мм, соответственно.

Vassilopoulou и соавт. [37] при анализе 116 провокационных проб на БКМ был определен отрицательный прогностический порог: sIgE < 3,94 кU/I и размер папулы при прик-тестах < 4 мм. Напротив, папула > 7,5 мм и/или уровень sIgE > 25,4 кU/I являются предикторами положительного результата провокационной пробы. Соответственно, в этих случаях провокационную пробу (или введение продукта) рекомендуется отложить. Тем не менее показано, что у 52,6% пациентов с положительным результатом провокационных проб к молоку уровень специфических IgE к БКМ был < 0,35 кU/L [38].

Для не-IgE-опосредованной аллергии к БКМ лабораторных предикторов не разработано, поэтому врач может ориентироваться только на данные анамнеза и результаты провокационной пробы (диагностического введения продукта) [39].

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ВВЕДЕНИЕ ПРОДУКТА

Поскольку провокационные пробы в классическом варианте в Российской Федерации не сертифицированы, введение продукта, по сути, становится диагностическим мероприятием. В связи с этим нами ранее предложен такой термин, как «**диагностическое введение продукта**» (Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Макарова) [40]. Количество продукта, содержащего БКМ, для первого пробного введения определяется исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалась реакция; выраженность реакции на это количество). Начинают с дозы, значительно меньшей той, которая вызвала реакцию. Срок наблюдения за ответом после диагностического введения продукта зависит также от характера предыдущих реакций на этот продукт и составляет от 2 ч до 2 сут при реакциях немедленного и замедленного (отсроченного) типа в анамнезе, соответственно. Если на первое диагностическое введение продукта не последовало отрицательного ответа, то продукт

вводится в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов: должны быть оценены кожные, гастроинтестинальные и респираторные проявления аллергии [40]. При замедленном характере реакции целесообразно ведение пищевого дневника на протяжении некоторого времени.

При отсутствии каких-либо негативных симптомов после диагностического введения молочного белка следуют рекомендации по расширению рациона. Однако, показано, что даже при отсутствии реакции на однократную пробу, длительная переносимость молочных продуктов может отсутствовать, что связано, по всей видимости, с наличием реакций замедленного типа [41]. Кроме того, у отдельных пациентов формируется частичная переносимость молочных продуктов. Так, в ряде случаев отмечается переносимость небольшого количества молочного белка [41] или только термически обработанных молочных продуктов, например сухого молока в составе выпечки [42, 43].

НОВАЯ ПОСТАНОВКА ВОПРОСА: «СКОЛЬКО ПЕРЕНОСИТСЯ?»

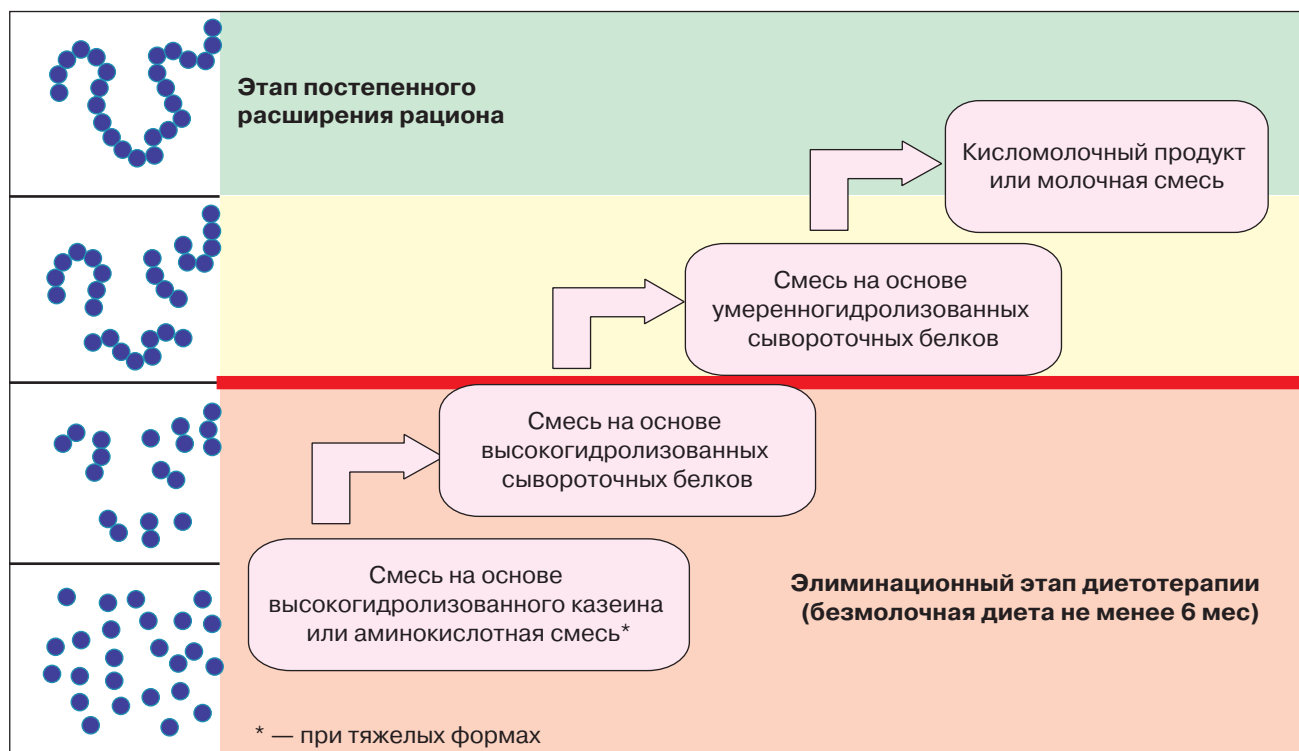
В каком количестве и в составе каких продуктов вводить молочный белок — это один из немаловажных вопросов на этапе расширения рациона.

Если ребенок не переносит значительные количества БКМ, но переносит небольшие дозы, многие специалисты по пищевой аллергии рекомендуют использовать переносимые количества молока или молочных продуктов в питании ребенка. Причем целью таких рекомендаций является, с одной стороны, облегчение приготовления пищи в условиях семьи, с другой, что еще более важно, — попытка естественным путем индуцировать толерантность, что показало свою клиническую эффективность [37]. Таким образом, если раньше при пищевой аллергии вопрос исключения продукта решался по принципу «да или нет», то с современных позиций при формировании рациона на этапе его расширения ставится вопрос: «**сколько переносится?**» [43, 44].

Так, если ребенок переносит только 30 мл молока или молочной смеси, диагноз аллергии на БКМ сохраняется, однако рекомендуется постепенное прогрессивное увеличение молочного белка в рационе, начиная с минимальных переносимых количеств, установленных при диагностическом введении продукта [36, 39, 45].

Учитывая вышесказанное, абсолютно оправданным является разработанный нами ранее алгоритм поэтапной диетотерапии у детей раннего возраста с аллергией к БКМ, так называемый «Светофор», когда на этапе расширения рациона (по окончании периода строгой элиминации БКМ) ребенок под контролем переносимости сначала переводится с высокогидролизованной смеси (в данном случае это были смеси Фрисопеп АС и Фрисопеп) на питание гипоаллергенной смесью на основе умеренно гидролизованного молочного белка (Фрисолак ГА 1 или 2), и только затем, после диагностического введения продукта и под контролем переносимости — на продукт, содержащий нерасщепленные молочные белки [4, 46] (рис.). Такой подход полностью оправдал себя на практике, и он оказался наиболее эффективным при использовании в качестве контроля переносимости смесей такого метода, как определение уровня специфических IgE к пептидным компонентам лечебных и профилактических смесей при помощи набора ИФА-Лакттест [46].

Рис. «Светофор» — алгоритм поэтапного назначения смесей детям с аллергией к БКМ



При изучении формирования толерантности к БКМ по мере роста ребенка показано, что многие дети с аллергией к молоку со временем могут переносить молочный белок, подвергшийся высокотемпературной обработке [2, 41, 47]. Так, продемонстрировано, что до 75% детей с аллергией к БКМ с возрастом начинают переносить кипяченое или термически обработанное другим образом коровье молоко, в том числе в составе выпечки [47]. Изучение особенностей иммунного ответа у пациентов, которые со временем начинают переносить кипяченое молоко, но сохраняют реакции на сырое молоко, показало, что для них характерен более высокий уровень IgG4 к казеину по сравнению с детьми, реагирующими на все молочные продукты [42]. А у детей, которые не переносят ни сырое, ни термически обработанное молоко, повышены уровень sIgE к БКМ и казеину, а также показатель активации базофилов. Размер волдыря при кожном тестировании у них также больше [48].

Формирование такой переносимости зависит не только от сенсибилизации к термолабильным или термостабильным белкам коровьего молока, но и от характера эпитопов антигена, к которым сформированы антитела. Поскольку высокая температура в значительной степени разрушает конформационные части макромолекул антигена, дети с IgE к этим эпитопам могут переносить кипяченое молоко. В тех случаях, когда IgE связывают неконформационные антигенные детерминанты, толерантности к кипяченому молоку не формируется [48].

В исследовании I. Devenney [44] детям с аллергией к БКМ, которые тем не менее переносили термически обработанное молоко, оно было введено в питание в переносимых дозах (в составе выпечки). После 3-месячного наблюдения было обнаружено, что у этой группы достоверно уменьшился средний размер папулы при кожном тестировании и повысился уровень IgG4 к казеину по сравнению с исходным уровнем. Другие иммуноло-

гические показатели, а также проницаемость кишечника у этих детей существенно не отличались.

В исследовании (70 детей в возрасте от 6 мес до 16 лет, средний возраст 3 года), проведенном в Италии, было показано, что 58% детей с аллергией к БКМ переносят зрелый сыр (в исследовании использовался Пармезан), при этом переносимость отмечалась у детей с отсутствием IgE к β -лактоглобулину [49]. Существуют данные, что 86% детей с положительными провокационными пробами на молоко (использовалось 25 мл кипяченого молока) не дают реакции на сливочное масло (10 г сливочного масла, что в пересчете на белки соответствует 2,9 мл молока) [50]. В цитируемом исследовании предиктивным уровнем отрицательного провокационного теста с маслом был уровень специфических IgE к БКМ $< 17,8$ kU/L [50].

Подобные исследования открывают новые подходы в тактике ведения детей с аллергией к БКМ и дают возможность более персонализированного подхода **на этапе расширения диеты**, когда молоко может быть введено в питание в больших или меньших количествах, в виде большей или меньшей степени гидролизированных или термически обработанных и/или ферментированных продуктов [43]. Не случайно в Рекомендациях по пищевой аллергии и анафилаксии ЕААСI (2014; гл. 7) среди новых перспективных направлений исследований в области тактики ведения детей с пищевой аллергией упоминается изучение «эффективности использования подвергшихся тепловой обработке, высушиванию или ферментированию пищевых аллергенов (в том числе в составе термически обработанных молочных продуктов) для ускорения формирования толерантности» [2].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ РЕБЕНКА В СЛУЧАЯХ, КОГДА ВВЕСТИ МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ В РАЦИОН НЕ УДАЕТСЯ

В тех случаях, когда отмечаются реакции на диагностическое введение даже минимального количества

молочного белка, и расширить рацион за счет молочных продуктов не удастся, пациент должен продолжать получать лечебную смесь (на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот), на фоне чего постепенно расширяется набор продуктов прикорма. Лечебные смеси адаптированы по своему нутриентному составу к потребностям детей раннего возраста, поэтому при необходимости длительного соблюдения безмолочной диеты ребенок может получать лечебную (на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот) смесь так долго, как это необходимо. У детей старше 6 мес в период ремиссии симптомов аллергии гидролизат (под контролем переносимости) может быть заменен на соевую смесь, что облегчает финансовое бремя, которое ложится на семью с необходимостью покупки лечебных продуктов.

Напитки на основе сои, риса, миндаля, кокоса или каштана, часто именуемые как молоко и продаваемые в основном в магазинах органических продуктов, не восполняют потребность детей раннего возраста и не могут служить заменой адаптированной смеси [1, 2]. Однако, их можно рекомендовать детям более старшего возраста, если у них сохраняется аллергия на продукты, содержащие молочный белок. Такие напитки и в старшем возрасте не восполняют потребности во многих нутриентах [51–53], однако способны помочь организовать ребенку завтрак или полдник, их можно использовать как дополнительное питание, но только при условии, что ребенок получает достаточное количество кальция и имеет полностью сбалансированный рацион.

Козье и овечье молоко, ферментированное или неферментированное, а также сыры могут стать дополнительным источником нутриентов, в том числе кальция, у детей старше 1 года. Однако, использование их полностью исключено на элиминационном этапе диетотерапии у детей с аллергией к БКМ. На этапе расширения рациона использование их также крайне ограничено из-за высокой частоты перекрестных аллергических реакций [1, 2, 54].

В любом случае при необходимости организации строгой элиминационной диеты ребенок должен находиться под наблюдением не только аллерголога, но и диетолога, чтобы все возникающие дефициты нутриентов были тщательно скомпенсированы [4, 52, 53]. Показано, что при полностью сбалансированном рационе показатели физического развития детей с пищевой аллергией на элиминационных диетах (безмолочной и безглютеновой) не отличаются от нормальных показателей в популяции [55]. Особое внимание при соблюдении длительной безмолочной диеты должно быть уделено адекватному поступлению кальция, в противном случае риск развития остеопороза у детей в пубертатном возрасте очень велик [56, 57]. Подходы к организации питания детей с пищевой аллергией старшего возраста подробно изложены в национальном руководстве [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесс формирования толерантности к пищевым белкам зависит от многих факторов [58]. По мнению специалистов, на сегодняшний день нет четких предикторов времени развития толерантности у детей с аллергией к БКМ и продолжительности строгой элиминационной диеты. На практике у некоторых детей с ранней манифестацией аллергии к БКМ, особенно гастроинтестинальной и не-IgE-опосредованной формой, возможно введение

молочных продуктов в возрасте ~ 9 мес. Напротив, заболевания с более поздним началом симптомов, кожными проявлениями, а также IgE-опосредованные формы склонны к персистенции и требуют повторной оценки уровня специфических IgE в возрасте ~ 1 года [43]. В то же время тяжелые случаи аллергии к БКМ, как IgE-зависимые, так и не-IgE-зависимые, персистируют длительно, и дети могут никогда их не «перерасти» [10, 43]. В целом, исследования показывают, что персистирующая аллергия к БКМ характеризуется значительно отягощенным семейным анамнезом по atopическим болезням, более длительным периодом между началом употребления БКМ и появлением первых симптомов аллергии, большей частотой множественных реакций на пищу и наличием других аллергических заболеваний. Для персистирующих форм также более характерны сенсibilизация к казеину, а не к белкам сывороточной фракции молока; наличие реакций на низкие дозы молочного белка; перекрестные реакции на говядину; наличие сопутствующей сенсibilизации к аэроаллергенам [59, 60].

С возрастом возможно развитие частичной переносимости БКМ, когда молочные продукты могут быть в ограниченном количестве. В таких случаях специалисты рекомендуют сохранять диагноз аллергии к БКМ, но постепенно вводить в питание молочные белки в переносимых дозах (в основном в составе других продуктов), что, как показано, может способствовать формированию толерантности [43, 44, 48].

До недавнего времени считалось, что до 80–90% детей с аллергией к БКМ формируют толерантность в первые 3–5 лет жизни [1, 10, 61]. Однако, по последним данным, формирование переносимости происходит в более поздние сроки [7, 33]. Тем не менее, значение молочной аллергии в старшем возрасте иногда недооценивается. Так, аллергия к БКМ может неочевидно персистировать в школьном возрасте и ассоциироваться с такими проявлениями аллергии, как риноконъюнктивит, atopический дерматит или бронхиальная астма [63], а также являться причиной повторяющихся эпизодов абдоминальной боли [64]. Соответственно, истинная частота формирования толерантности у детей с аллергией к БКМ может быть еще ниже, чем представляется в настоящее время [59, 65].

Смена тактики на этапе расширения рациона с «да или нет» на «сколько переносится?» ведет к другому медицинскому подходу: провокация обострения с диагностической целью сменяется введением продукта в переносимой дозе и формированием толерантности. Соответственно, введение продуктов, содержащих БКМ, детям с аллергией к этому белку проводится с медленным увеличением дозы под контролем переносимости. Однако, возникновение любых персистирующих симптомов должно обязательно анализироваться врачом с точки зрения возможной недостаточной толерантности к БКМ, а ребенок должен быть возвращен на безмолочную диету с оценкой ее эффективности.

По всей видимости, в будущем должны быть определены различные фенотипы аллергии к БКМ у детей к казеину и сывороточным фракциям молока, специфической активации базофилов в зависимости от уровня sIgE (возможно, и IgG4), от степени реакции при кожных тестах (диаметр папулы), а также, возможно, предложены генетические маркеры формирования толерантности [34, 66]. Соответственно, необходимы исследования,

которые позволят более четко определять предикторы формирования толерантности к БКМ, маркеры толерантности и критерии переносимой дозы молочного белка на этапе расширения рациона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55 (2): 221–229.
2. Muraro A., Roberts G., Worm M., Bilo M. B., Brockow K., Fernandez Rivas M., Santos A. F., Zolkipli Z. Q., Bellou A., Beyer K., Bindslev-Jensen C., Cardona V., Clark A. T., Demoly P., Dubois A. E., Dunn Galvin A., Eigenmann P., Halken S., Harada L., Lack G., Jutel M., Niggemann B., Ruëff F., Timmermans F., Vlieg-Boerstra B. J., Werfel T., Dhami S., Panesar S., Akdis C. A., Sheikh A. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. *Allergy.* 2014; 69: 1026–1045.
3. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. World Allergy Organization. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21: 1–125.
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Пампура И.Н., Захарова И.Н., Яцык Г.В., Грибакин С.Г., Скворцова В.А., Конь И.Я., Турти Т.В., Гмошинская М.В., Вишнёва Е.А., Алексеева А.А., Рославцева Е.А., Звонкова Н.Г., Лукоянова О.Л., Суржик А.В., Сновская М.А., Украинцев С.Е. Пищевая аллергия. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Т.Э. Боровик, С.Г. Макаровой. Серия «Болезни детского возраста от А до Я». М. 2013. 160 с.
5. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Т.Э. Боровик, С.Г. Макаровой. М.: *ПедиатрЪ*. 2014. 48 с.
6. Host A., Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy.* 1990; 45: 587–96.
7. Saarinen K. M., Pelkonen A. S., Makela M. J., Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116: 869–75.
8. Vanto T., Helpilä S., Juntunen-Backman K. et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr.* 2004; 144: 218–22.
9. Garcia-Ara M. C., Boyano-Martinez M. T., Diaz-Pena J. M., Martin-Munoz M. F., Martin- Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34: 866–70.
10. Wood R. A., Sicherer S. H., Vickery B. P., Jones S. M., Liu A. H., Fleischer D. M., Henning A. K., Mayer L., Burks A. W., Grishin A., Stablein D., Sampson H. A. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Mar; 131 (3): 805–12.
11. Elizur A., Rajuan N., Goldberg M. R., Leshno M., Cohen A., Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Pediatr.* 2012; Sep; 161 (3): 482–487.
12. Skripak J. M., Matsui E. C., Mudd K., Wood R. A. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 1172–7.
13. Savilahti E. M., Savilahti E. Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24: 114–121.
14. Westerholm-Ormio M., Vaarala O., Tiittanen M., Savilahti E. Infiltration of Foxp3 and Toll-like receptor-4-positive cells in the intestines of children with food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50: 367–76.
15. Kemeny D. M., Price J. F., Richardson V., Richards D., Lessof M. H. The IgE and IgG subclass antibody response to foods in babies during the first year of life and their relationship to feeding regimen

КОНФИЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

and the development of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; 87: 920–9.

16. Vaarala O., Saukkonen T., Savilahti E., Klemola T., Akerblom H. K. Development of immune response to cow's milk proteins in infants receiving cow's milk or hydrolyzed formula. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96: 917–23.
17. Hattevig G., Kjellman B., Bjorksten B. Appearance of IgE antibodies to ingested and inhaled allergens during the first 12 years of life in atopic and non-atopic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1993; 4: 182–6.
18. Flocchi A., Terracciano L., Bouygue G. R. et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101: 166–73.
19. Savilahti E. M., Saarinen K. M., Savilahti E. Duration of clinical reactivity in cow's milk allergy is associated with levels of specific immunoglobulin G4 and immunoglobulin A antibodies to beta-lactoglobulin. *Clin Exp Allergy.* 2010; 40: 251–6.
20. Shek L. P., Soderstrom L., Ahlstedt S., Beyer K., Sampson H. A. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 387–91.
21. Vila L., Beyer K., Jarvinen K. M., Chatchatee P., Bardina L., Sampson H. A. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31: 1599–606.
22. Cerecedo I., Zamora J., Shreffler W. G. et al. Mapping of the IgE and IgG4 sequential epitopes of milk allergens with a peptide microarray-based immunoassay. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 589–94.
23. Wang J., Lin J., Bardina L. et al. Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: 695–702.
24. Wang J., Lin J., Bardina L. et al. Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: 695–702.
25. Stapel S. O., Asero R., Ballmer-Weber B. K. et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy.* 2008; 63: 793–6.
26. Jenmalm M. C., Bjorksten B. Exposure to cow's milk during the first 3 months of life is associated with increased levels of IgG subclass antibodies to beta-lactoglobulin to 8 years. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102: 671–8.
27. Juvonen P., Mansson M., Kjellman N. I., Bjorksten B., Jakobsson I. Development of immunoglobulin G and immunoglobulin E antibodies to cow's milk proteins and ovalbumin after a temporary neonatal exposure to hydrolyzed and whole cow's milk proteins. *Pediatr Allergy Immunol.* 1999; 10: 191–8.
28. Lemon-Mule H., Sampson H. A., Sicherer S. H., Shreffler W. G., Noone S., Nowak-Wegrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 977–83.
29. Savilahti E. M., Rantanen V., Lin J. S. et al. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: 1315–21. e9.
30. Tomicic S., Norrman G., Falth-Magnusson K., Jenmalm M. C., Devenney I., Bottcher M. F. High levels of IgG (4) antibodies to foods during infancy are associated with tolerance to corresponding foods later in life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009; 20: 35–41.

31. Satoguina J.S., Weyand E., Larbi J., Hoerauf A. T regulatory-1 cells induce IgG4 production by B cells: role of IL-10. *J Immunol.* 2005; 174: 4718–26.
32. Meiler F., Klunker S., Zimmermann M., Akdis C.A., Akdis M. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy.* 2008; 63: 1455–63.
33. Yavuz S.T., Buyuktiyaki B., Sahiner U.M., Birben E., Tuncer A., Yakarisik S., Karabulut E., Kalayci O., Sackesen C. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013 Apr; 110 (4): 284–9.
34. Venter C., Brown T., Shah N., Walsh J., Fox A.T. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy — a UK primary care practical guide. *Clinical and Translational Allergy.* 2013; 3: 23.
35. Canani R.B., Nocerino R., Terrin G., Frediani T., Lucarelli S., Cosenza L., Passariello A., Leone L., Granata V., Di Costanzo M., MD, Pezzella V., Troncone R. Formula Selection for Management of Children with Cow's Milk Allergy Influences the Rate of Acquisition of Tolerance: A Prospective Multicenter Study. *Journal of Pediatrics.* 2013; 163 (Issue 3): 771–777.
36. du Toit G., Meyer R., Shah N. et al. Identifying and managing cow's milk protein allergy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2010; 95: 134–44.
37. Vassilopoulou E., Konstantinou G., Kassimos D. et al. Reintroduction of cow's milk in milk-allergic children: safety and risk factors. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008; 146: 156–61.
38. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Окунева Т.С. Диагностическое значение пероральных провокационных проб у детей с атопическим дерматитом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2012; 57 (6): 37–41.
39. Shek L.P., Bardina L., Castro R., Sampson H.A., Beyer K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy.* 2005; 60: 912–9.
40. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Геворкян А.К., Алексеева А.А., Петровская М.И. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. *Вестник РАМН.* 2015; 1: 41–46.
41. Dambacher W.M., de Kort E.H., Blom W.M., Houben G.F., de Vries E. Double-blind placebo-controlled food challenges in children with alleged cow's milk allergy: prevention of unnecessary elimination diets and determination of eliciting doses. *Nutr J.* 2013; 12: 22.
42. Kim J.S., Nowak-Wegrzyn A., Sicherer S.H., Noone S., Moshier E.L., Sampson H.A. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 125–31.
43. Dupont C. How to reintroduce cow's milk? *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24: 627–632.
44. Devenney I., Norrman G., Oldaeus G., Stromberg L., Falth-Magnusson K. A new model for low-dose food challenge in children with allergy to milk or egg. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 1133–1142.
45. Longo G., Berti I., Barbi E. et al. Diagnosed child, treated child: food challenge as the first step toward tolerance induction in cow's milk protein allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2012; 44: 54–60.
46. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Семёнова Н.Н., Дарчия С.Н., Шумилина Л.В., Шихов С.Н., Чеканникова А.П. Новые подходы в диагностике и диетотерапии пищевой аллергии у детей раннего возраста. *Российский аллергологический журнал.* 2010; 3: 30–42.
47. Nowak-Wegrzyn A., Bloom K.A., Sicherer S.H. et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 342–739.
48. Ford L.S., Bloom K.A., Nowak-Wegrzyn A.H., Shreffler W.G., Masilamani M., Sampson H.A. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 180–6.
49. Alessandri C., Sforza S., Palazzo P. et al. Tolerability of a fully matured cheese in cow's milk allergic children: biochemical, immunochemical, and clinical aspects. *PLoS ONE.* 2012; 7: e40945.
50. Yanagida N., Minoura T., Kitaoka S. Butter Tolerance in Children Allergic to Cow's Milk. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015 Mar; 7 (2): 186–9.
51. Liu T., Howard R.M., Mancini A.J. et al. Kwashiorkor in the United States: fad diets, perceived and true milk allergy, and nutritional ignorance. *Arch Dermatol.* 2001; 137: 630–6.
52. Fox A.T., Du Toit G., Lang A., Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004; 15: 566–9.
53. Yu J.W., Pেকেles G., Legault L., McCusker C.T. Milk allergy and vitamin D deficiency rickets: a common disorder associated with an uncommon disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96: 615–9.
54. Carroccio A., Cavataio F., Iacono G. Cross-reactivity between milk proteins of different animals. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29: 1014–6.
55. Berry M.J., Adams J., Voutilainen H., Feustel P.J., Celestin J., Jarvinen K.M. Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 Jan 31.
56. Nachshon L., Goldberg M.R., Schwartz N., Sinai T., Amitzur-Levy R., Elizur A., Eisenberg E., Katz Y. Decreased bone mineral density in young adult IgE-mediated cow's milk-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Nov; 134 (5): 1108–1113.
57. Ambroszkiewicz J., Rowicka G., Chelchowska M., Gajewska J., Strucinska M., Laskowska-Klita T. Biochemical markers of bone metabolism in children with cow's milk allergy. *Arch Med Sci.* 2014 Dec 22; 10 (6): 1135–41.
58. Новик Г.А. Стратегия формирования толерантности у детей с пищевой аллергией. *Вопросы современной педиатрии.* 2015; 11 (1): 70–77.
59. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Окунева Т.С. Прогностические критерии развития толерантности к продуктам питания у детей с пищевой аллергией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2008; 6: 64–69.
60. Fiocchi A., Terracciano L., Bouygue G.R. et al. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101: 166–73.
61. Venter C., Arshad S.H. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58 (2): 327–349.
62. Sampaio G., Marinho S., Prates S., Morais-Almeida M., Rosado-Pinto J. Transient vs persistent cow's milk allergy and development of other allergic diseases. *Allergy.* 2005; 60 (3): 411–412.
63. Макарова С.Г., Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Турти Т.В., Сновская М.А. Пищевая аллергия. Рекомендации по введению прикорма пациентам с пищевой аллергией и детям из группы риска: что и когда? *Педиатрическая фармакология.* 2014; 11 (5): 45–51.
64. Saps M., Bonilla S. Early life events: infants with pyloric stenosis have a higher risk of developing chronic abdominal pain in childhood. *J Pediatr.* 2011; 159 (4): 551–554.
65. Rona R.J., Keil T., Summers C., Gislason D., Zuidmeer L., Sodergren E. et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120 (3): 638–646.
66. Hochwallner H., Schulmeister U., Swoboda I., Spitzauer S., Valenta R. Cow's milk allergy: From allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods.* 2014 March 1; 66 (1): 22–33.

М.Д. Бакрадзе, Д.Д. Гадлия, О.А. Рогова, Т.А. Хохлова, В.К. Таточенко

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

О проблемах диагностики и лечения пневмоний у детей

Контактная информация:

Бакрадзе Майя Джемаловна, доктор медицинских наук, заведующая отделением диагностики и восстановительного лечения ФГБНУ «НЦЗД»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: +7 (495) 967-14-21, e-mail: bakradze.md@yandex.ru

Статья поступила: 22.11.2014 г. принята к печати: 05.05.2015 г.

Актуальность. Пневмония у детей — одно из самых частых, серьезных, потенциально угрожающих жизни заболеваний. Критерии диагностики и лечения пневмонии разработаны давно и четко сформулированы. Тем не менее, приходится сталкиваться с гиподиагностикой и нерациональной терапией, что наблюдается чаще на амбулаторном этапе.

Цель: сравнительный анализ показателей заболеваемости, критериев диагностики внебольничных пневмоний у детей в российских и зарубежных рекомендациях и их соответствие действующим в России рекомендациям по диагностике и лечению пневмоний у детей. **Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ рекомендаций, опубликованных в последнее время в ряде стран, по диагностике и лечению пневмонии у детей. Изучалась своевременность диагностики и адекватность терапии на амбулаторном этапе у 167 госпитализированных детей с пневмонией. Диагноз пневмонии выставлялся согласно российским критериям с учетом рекомендаций ВОЗ. Также использовались данные оценки качества диагностики пневмонии с экспертной оценкой рентгенограмм у 679 больных, госпитализированных в 3 городах (Барнаул, Екатеринбург, Мурманск) в рамках исследования PAPIRUS. **Результаты:** выявлен высокий процент поздней (после 5-го дня болезни) госпитализации детей с пневмонией (37% — в 2002–2007, 47% — в 2013–2014 гг.), как и позднее (на 5-й день и позднее) начало лечения на амбулаторном этапе (20 и 34%, соответственно). В 3 областных стационарах пневмонические изменения на рентгенограммах были подтверждены экспертом только в 27% случаев. **Заключение.** Полученные данные указывают на наличие как гипо-, так и гипердиагностики пневмоний у детей, а соответственно, на важность повышения знаний педиатров в области диагностики и лечения пневмоний для оказания адекватной медицинской помощи детям на амбулаторном этапе.

Ключевые слова: внебольничные пневмонии, клинические критерии, диагностика, стандарты лечения.

(Для цитирования: Бакрадзе М.Д., Гадлия Д.Д., Рогова О.А., Хохлова Т.А., Таточенко В.К. О проблемах диагностики и лечения пневмоний у детей. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (3): 354–359. doi: 10.15690/pf.v12i3.1365)

ВВЕДЕНИЕ

Пневмония — одно из наиболее частых серьезных заболеваний в детском возрасте — всегда привлекала к себе внимание педиатров. Однако, несмотря на обилие исследований по этой проблеме (а может быть и вслед-

ствие этого), многие ее аспекты трактуются по-разному, что создает трудности и снижает эффективность практической работы. Не случайно за последние 10 лет рекомендации по диагностике и лечению пневмоний публиковались профессиональными сообществами разных стран [1–3].

M.D. Bakradze, D.D. Gadliya, O.A. Rogova, T.A. Khokhlova, V.K. Tatochenko

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

Concerning the Diagnostic and Treatment Problems of Children with Pneumonia

Background: Pneumonia is one of the most frequent serious potentially life threatening childhood diseases. The criteria for diagnostics and treatment were designed long ago and are clearly articulated. Nevertheless, diagnostics and therapy happen most often during outpatient management. **Objective:** The aim was to compare the diagnostic criteria of CAP among children in Russian and foreign guidelines and also to compare the incidence. Another aim is to find out the aptness to the Russian guidelines for the management of CAP among children.

Materials and methods: The comparative analysis of childhood pneumonia diagnostics and treatment guidelines have been recently published in a range of countries. We reviewed some recently published pneumonia recommendations. The timeliness and adequacy of hospitalization and treatment was analyzed for 167 hospitalized children with pneumonia diagnosed according to Russian and WHO recommendations. We also used the information about the quality of X-ray pneumonia diagnosis in 679 patients from hospitals in Barnaul, Ekaterinburg and Murmansk (PAPIRUS research project). **Results:** We found a high percentage of late (5-th day and later) hospitalization of children with pneumonia (37 percent in 2002–2007 and 47 percent in 2013–2014) as well as a late (≥ 5 days) start of therapy (20 and 34 percent accordingly). In three regional hospitals only 27 percent of X-ray films of children treated for pneumonia were attested as meeting the pneumonia criteria. We found a high frequency of macrolides as a starting therapy in typical pneumonia which often had been ineffective. Amoxicillin/clavulanate and oral cephalosporins were also ineffective in doses < 45 mg/kg/day. A poor knowledge of the clinical features of atypical pneumonia was noted with a corresponding high frequency of β -lactams as a starting medication. **Conclusion.** Our data shows the importance of training paediatricians in modern pneumonia diagnosis and treatment.

Key words: community-acquired pneumonia, clinical criteria, diagnostics, standards of care.

(For citation: Bakradze M.D., Gadliya D.D., Rogova O.A., Khokhlova T.A., Tatochenko V.K. Concerning the Diagnostic and Treatment Problems of Children with Pneumonia. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (3): 354–359. doi: 10.15690/pf.v12i3.1365)

Анализ использования этих рекомендаций демонстрирует разный, далеко не 100% уровень внедрения оптимальных подходов в амбулаторных и стационарных педиатрических учреждениях [4].

Определения понятия «пневмония» в разных рекомендациях существенно различаются, причем касаются они как оценки преобладающей этиологии, так и подходов к терапии. Недоучет этих различий приводит к диагностической путанице и отражается на определении заболеваемости пневмонией.

Диагностика

Диагностика пневмоний в практической работе представляет немалые трудности, поскольку их приходится «вычленять» (предпочтительно в начале заболевания) из общего числа лихорадящих детей. Частое отсутствие хрипов и недооценка общих нарушений, свойственных пневмонии, являются причиной ее гиподиагностики: таким детям, даже несмотря на стойкий фебрилитет, ставят подчас диагноз острой респираторной вирусной инфекции и назначают жаропонижающие. С другой стороны, переоценка педиатрами значения данных аускультации, как и неверная интерпретация данных рентгенограммы, вносят значительный вклад в гипердиагностику пневмоний. По ряду частных сообщений, в стационарах способствуют гипердиагностике пневмоний экономические аспекты медицинских стандартов.

Клинические проявления

Клиническая симптоматика атипичных пневмоний, многократно описанная в литературе (стойкая температурная реакция без токсикоза, конъюнктивит при скудности катарального синдрома, обилие и асимметрия хрипов), позволяет хотя бы заподозрить эту этиологию. А отсутствие эффекта от β -лактамов в течение 1–2 дней — важнейший симптом атипичной этиологии пневмонии. В то же время достоверным лабораторным признаком микоплазмоза и хламидиоза является лишь нарастание титров специфических антител, тогда как в начале болезни в пользу этой этиологии больше свидетельствует их отсутствие. Малоинформативен и метод

полимеразной цепной реакции, поскольку положительные находки, например ДНК микоплазм в зеве, чаще бывают у детей в отсутствии респираторных симптомов (21 и 16,2%, соответственно [5]). Именно поэтому во всех опубликованных рекомендациях предлагается назначать макролиды только при наличии симптомов атипичной пневмонии; в сомнительных случаях макролиды рекомендованы исключительно при неэффективности амоксициллина в течение 24–48 ч. Рекомендации Российской Федерации допускают назначение обоих препаратов, например при невозможности наблюдения за больным.

Нуждается в анализе и соответствие стартовой терапии текущей этиологической структуре пневмонии, а также чувствительности вероятного возбудителя к антибиотикам. Как до, так и после внедрения пневмококковой вакцинации среди бактериальных возбудителей пневмонии у детей первых 5 лет жизни преобладают пневмококки [6, 7], после 5–6 лет жизни пневмококками обусловлено до 50–60% пневмоний, остальные — атипичными возбудителями (в основном *Mycoplasma pneumoniae* и реже *Chlamydia pneumoniae*). Однако, данные о чувствительности пневмококков в России быстро меняются. Как видно из рис. 1, процент штаммов пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину и макролидам существенно возрос, делая препараты малоприспособленными для лечения пневмонии.

Целью настоящей статьи является сравнительный анализ критериев диагностики пневмоний у детей в российских и зарубежных рекомендациях, показателей заболеваемости, а также их соответствия действующим в России рекомендациям по диагностике и лечению пневмоний у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Соответственно цели, исследование проведено в 2 этапа:

1) сравнительный анализ российских и зарубежных (США, Великобритании, ВОЗ) рекомендаций по диагностике и лечению пневмонии у детей, опубликованных за последние 5 лет [2, 3, 8, 9];

Рис. 1. Штаммы пневмококка со сниженной чувствительностью к антибиотикам

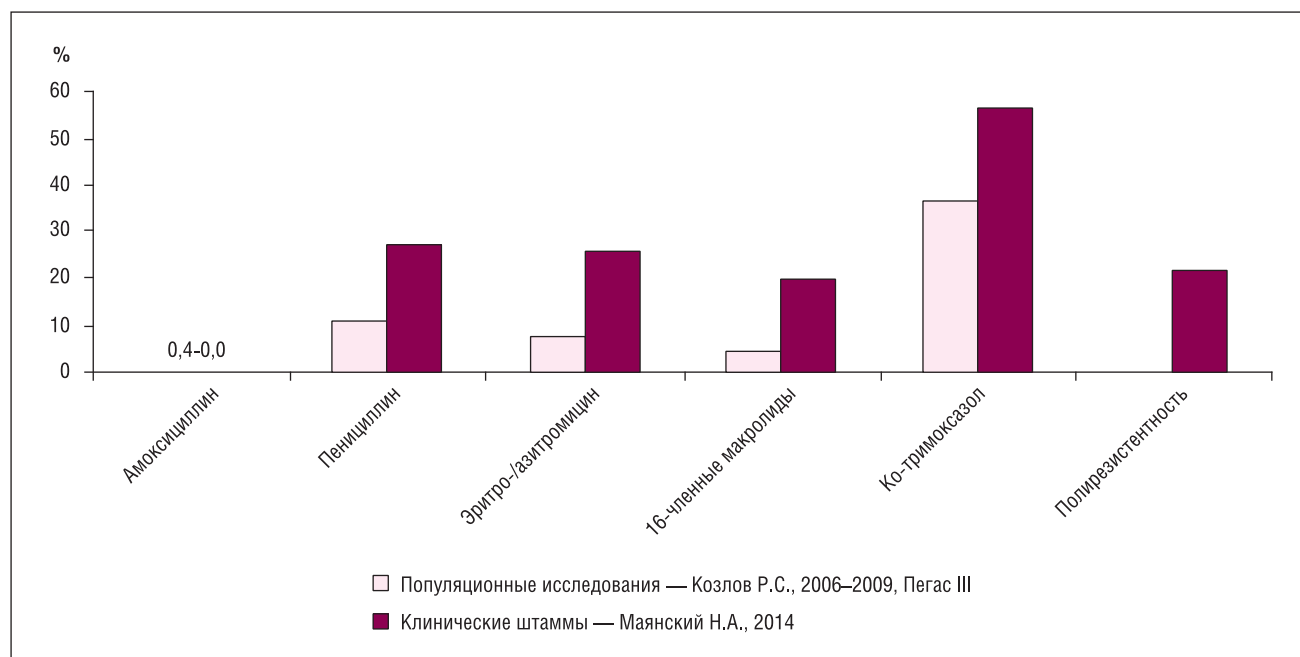
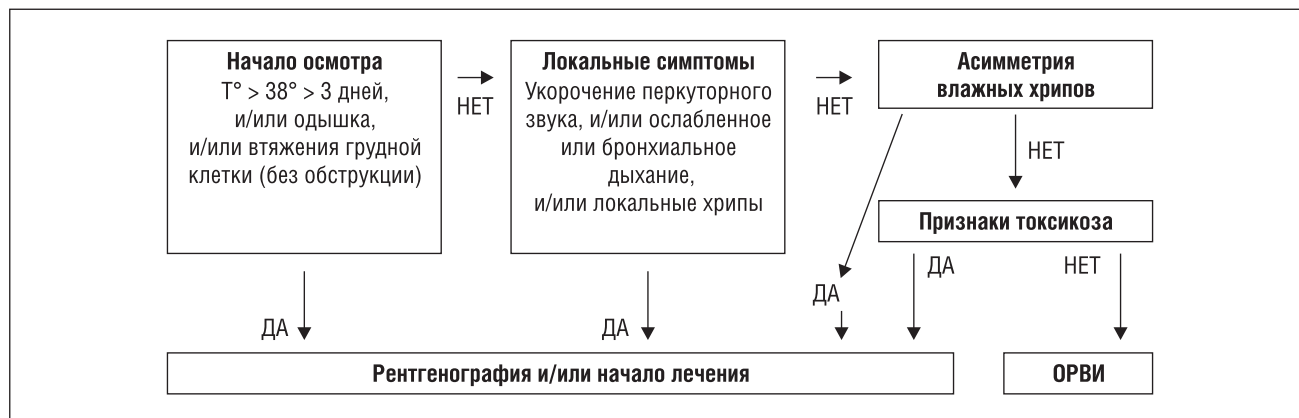


Рис. 2. Алгоритм клинической диагностики пневмонии



Примечание. ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

2) оценка своевременности диагностики пневмонии у детей и адекватности терапии на амбулаторном этапе.

Для выполнения 2-го этапа изучены истории болезней детей с пневмонией, обратившихся и госпитализированных в Отделение диагностики и восстановительного лечения ФГБНУ «НЦЗД» в 2002–2007 и 2013–2014 гг. (ретроспективный и проспективный анализ). Диагноз пневмонии выставлялся согласно критериям, соответствующим как российским рекомендациям, так и с учетом рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Дети с бронхиальной астмой и другими хроническими заболеваниями, которые могут осложняться пневмонией, были исключены из исследования. Для анализа диагностических и лечебных мероприятий, проводимых детям на амбулаторном этапе, была изучена первичная документация.

Также использованы данные оценки качества диагностики пневмонии с экспертным анализом рентгенограмм в НЦЗД у 679 больных в возрасте до 5 лет, госпитализированных в детские больницы 3 городов (Барнаул, Екатеринбург, Мурманск). Эта работа проводилась в рамках исследования PAPIRUS [10], включающего многоцентровое клинико-эпидемиологическое и проспективное когортное исследование по оценке заболеваемости внебольничной пневмонией и острым средним отитом, а также изучению роли *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* в этиологии данных заболеваний. В исследовании PAPIRUS принимали участие все лечебно-профилактические учреждения вышеуказанных городов, куда госпитализировались пациенты с подозрением на внебольничную пневмонию.

В рамках проекта PAPIRUS по внебольничной пневмонии проводилось микробиологическое исследование образца крови (гемокультура), анализ клинических данных и уровня С-реактивного белка, расшифровка рентгеновского снимка грудной клетки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ современных критериев диагностики пневмоний, рекомендованных международными согласительными документами

Согласно опубликованной Обществом детских инфекций и Инфекционным обществом США Рекомендаций по внебольничным пневмониям у детей старше 3 мес [2], критериями диагностики патологии являются «наличие признаков и симптомов пневмонии у ранее здорового ребенка». Этиология большинства диагностируемых таким образом пневмоний признается вирусной. Подобный подход можно объяснить традицией называть

бронхиолит вирусной пневмонией, а также особенностями системы здравоохранения США, когда большинство больных лечатся амбулаторно, часто без рентгеновского подтверждения. В то же время в Рекомендациях приведено положение регулирующих органов США [11], согласно которому проведение антибактериальной терапии предусматривает у больного «наличие признаков и симптомов пневмонии в комбинации с рентгенологической документацией или микробиологическим подтверждением»; госпитализация таких детей считается оправданной.

Клинические критерии пневмонии рекомендует и ВОЗ для ситуаций, когда нет возможностей проведения рентгенографии. Однако, при этом указываются признаки и симптомы (кашель + диспноэ/тахипноэ, втяжения нижней части грудной клетки на вдохе), которые высоко коррелируют с рентгеновскими критериями пневмонии и позволяют отличить преимущественно бактериальные пневмонии от бронхиолита и других вирусных поражений дыхательных путей [9].

В отличие от принятого в США подхода, в России еще с 1973 г. [12] и до настоящего времени [13, 14] пневмония определяется как «острое инфекционное заболевание легочной паренхимы, диагностируемое по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным при наличии инфильтративных или очаговых изменений на рентгенограмме». Последнее условие — «золотой стандарт» (согласно ВОЗ) диагностики бактериальной пневмонии — позволяет исключить из круга состояний, обозначаемых термином «пневмония», другие поражения нижних дыхательных путей (бронхит, бронхиолит), которые имеют вирусную этиологию и, как правило, не требуют антибактериального лечения. В российской традиции, как и в европейской, не принято называть бронхиолит вирусной пневмонией, как это имеет место в литературе США.

Российские рекомендации позволяют диагностировать пневмонию хотя бы предположительно до проведения рентгеновского исследования [8]. Используя клинические критерии ВОЗ, был составлен алгоритм диагностики пневмонии по наличию общих расстройств (рис. 2), имеющий чувствительность 94% (прогностичность положительного результата 85,2%) и специфичность 96% (прогностичность отрицательного результата 98,5%). Алгоритм публиковался многократно, но многие педиатры его не используют.

Клинические признаки пневмонии ВОЗ (+ стойкая фебрильная лихорадка) в качестве критериев пневмонии рекомендованы и Торакальным обществом

Великобритании; при этом указывается, что бактериальную этиологию пневмонии подтверждает наличие инфильтрата на рентгенограмме [3]. Таких же критериев придерживаются рекомендации педиатрических обществ ряда европейских стран.

Оценке и уточнению подверглись и рентгенологические критерии пневмонии. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ [15], типичной бактериальной пневмонии больше всего соответствует уплотнение легочной ткани (consolidation), представляющее собой альвеолярный инфильтрат. На фоне такой тени не различим бронхосудистый рисунок, слабо контурируются прилежащие к инфильтрату край сердца или диафрагмы, часто видна «воздушная» бронхограмма, границы по междолевым щелям (а часто и по межсегментарным) обычно четкие. Инфильтраты и особенно консолидации редко занимают объем менее 1 сегмента.

Различия в критериях пневмонии важны при оценке заболеваемости: так, в США заболеваемость определена в пределах 74–92 и 35–52 на 1000 детей в возрасте 0–2 и 3–6 лет, соответственно; при этом госпитализируется всего 2 ребенка из 1000 [2]. Однако, при изучении эффективности пневмококковой вакцинации частота рентгеноположительных пневмоний в США составила всего 4,3 на 1000 детей в возрасте 0–5 лет [16].

По критериям Великобритании, заболеваемость внебольничной пневмонией на 1000 детей в возрасте 0–16 лет составила 1,4, в возрасте 0–5 лет — 3,4 [17]. В Германии этот показатель для пневмоний, «требующих госпитализации», составил, соответственно, 3,0 и 6,8 [18].

В России исследование заболеваемости внебольничной пневмонией, по данным госпитализации в 3 регионах страны (PAPIRUS), продемонстрировало следующие результаты — 5,3 на 1000 детей в возрасте 6 мес – 5 лет [10]. Сходные данные получены по г. Новокузнецку (2013), где ведется строгий учет больных пневмонией: 3,2 у детей в возрасте 0–1 года; 8,6 — в возрасте 1–3 лет; 4,2 — в возрасте 4–9 лет; 4,7 — в возрасте 0–14 лет.

Анализ рекомендаций по антибактериальной терапии

Рекомендации по лечению пневмоний, напротив, весьма единообразны: так, амоксициллин показан для лечения инфекций дыхательных путей, вызванных *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

По данным ВОЗ [9], при нетяжелой пневмонии в случае отсутствия ВИЧ-инфекции рекомендован амоксициллин (по 40 мг/кг 2 раза в день) курсом 5 дней. При развитии тяжелой пневмонии следует начать лечение с введения ампициллина в дозе 50 мг/кг, бензилпенициллина — 50 000 ЕД/кг в/м или в/в каждые 6 ч в течение не менее 5 дней. После купирования лихорадки, снижения уровня интоксикации пациента переводят

на пероральный прием амоксициллина по 40 мг/кг 2 раза в сут.

Британское торакальное общество [3] рекомендует амоксициллин для перорального приема в качестве терапии первой линии. Дети раннего возраста не нуждаются в защите амоксициллина клавулановой кислотой, поскольку в национальный календарь вакцинации обязательно входит прививка против гемофильной палочки [19].

В рекомендациях Педиатрического общества инфекционных болезней США [2] не все внебольничные пневмонии рекомендуется лечить антибиотиками, поскольку в критерии диагностики включены вирусные поражения легочной ткани. Так, при пневмонии средней тяжести рекомендуется назначение амоксициллина внутрь в дозе 90 мг/кг в 2 приема. В случае развития тяжелого течения пневмонии антибактериальный препарат вводится парентерально, а препаратом выбора является ампициллин (по 150–200 мг/кг в сут каждые 6 ч) или пенициллин (200 000–250 000 ЕД/кг в сут каждые 4–6 ч).

Согласно российским рекомендациям, при неосложненной типичной пневмонии детям в возрасте старше 6 лет показано лечение амоксициллином в дозе 50 мг/кг в сут. Детям младше 5 лет, получавшим антибиотик ранее, посещающим дошкольные учреждения, рекомендуется прием амоксициллина/клавуланата по 70–100 мг/кг в сут [8].

Во всех опубликованных Рекомендациях предлагается назначать макролиды только при наличии симптомов атипичной пневмонии, в сомнительных случаях — при неэффективности амоксициллина в течение 24–48 ч.

Рекомендации Российской Федерации допускают одновременное назначение обоих препаратов, например при невозможности наблюдения за больным.

Результаты собственных исследований

С диагнозом «Пневмония» в 2002–2007 гг. в Отделение диагностики и восстановительного лечения ФГБНУ «НЦЗД» было госпитализировано 107 детей, в 2013–2014 гг. — 60. Максимальная заболеваемость типичной пневмонией приходилась на возраст 1–5 лет (61%), микоплазменной — на 3–10 лет (67%).

Кроме того, в анализ были включены данные 679 больных в возрасте до 5 лет из вышеуказанного исследования PAPIRUS.

Среди госпитализированных детей с пневмонией атипичная пневмония диагностирована нами у 45% (48 пациентов) в 2002–2007 гг., у 25% (15) — в 2013–2014 гг. Ни в одном случае атипичный характер пневмонии не был отмечен в направлении на госпитализацию.

Анализ сроков госпитализации больных в стационар позволяет говорить о гиподиагностике (поздней) пневмонии у детей. По данным нашей клиники, из числа детей с пневмонией на 5-й день болезни и позже в 2002–2007 гг. поступили 37% (39) больных, в 2013–2014 гг. — 47% (28) (табл. 1).

Таблица 1. Сроки госпитализации больных пневмонией

Пневмония, годы	Всего больных (n)	День болезни при поступлении				
		1–2	3–4	5–6	7–9	10–12
Типичная, 2002–2007	57	8	27	16	6	0
Типичная, 2013–2014	45	10	18	8	7	2
Типичная, всего	102	18	45	24	13	2
Атипичная, 2002–2007	48	5	26	13	4	0
Атипичная, 2013–2014	15	1	3	3	8	0
Атипичная, всего	63	6	29	16	12	0

Таблица 2. Сроки назначения антибактериальной терапии на догоспитальном этапе

Пневмония	День болезни			
	1–2	3–4	5–6	≥ 7
Типичная (n = 55)	19	20	11	5
Атипичная (n = 36)	15	13	5	3

Поскольку задержка госпитализации у части больных была связана с неэффективностью ранее начатой терапии, мы провели анализ сроков амбулаторного лечения: 24 (26%) пациента из 91 приступили к нему на 5-й день болезни и позже (табл. 2). Можно было предположить, что позднее поступление связано с ожиданием терапевтического эффекта, однако это не так: 43 (58%) ребенка из 74 поступили в отделение без лечения также после 5-го дня болезни, что можно объяснить только гиподиагностикой пневмонии на амбулаторном этапе. Соответственно, состояние поступивших детей было значительно более тяжелое: выраженные признаки интоксикации (отказ от еды, питья, сонливость), снижение оксигенации, тяжелая дыхательная недостаточность. Дети, начавшие лечение, поступали ввиду неэффективности терапии в течение 2–4 дней, часть из них — сразу после введения первой дозы антибиотика.

Наряду с гиподиагностикой вызывает тревогу и гипердиагностика пневмонии: отдельные педиатры наличие любых хрипов расценивают как признак воспаления легочной ткани. Так, в осенне-зимний период в клиниках городов подтверждаются только 20% направляющих диагнозов пневмонии.

Данные амбулаторно выполненных рентгенограмм у детей, в последующем госпитализированных в наше отделение с пневмонией (2002–2007; 2013–2014 гг.), также подтверждают проблему гипердиагностики: на негативах видны лишь усиление бронхосудистого рисунка, перибронхиальные утолщения, расширение тени корней легких, участки гиповентиляции и т.д.

Качество интерпретации рентгенограмм мы оценили при проведении исследования PAPIRUS [10]: лишь в 27% случаев изменения соответствовали критериям пневмонии ВОЗ.

Анализ антибактериальной терапии

Сотрудники отделения практически не сталкиваются с неэффективностью амоксициллина при лечении типичных пневмоний, даже тяжелых. Собственный опыт показывает, что у детей без факторов риска устойчивости пневмококка достаточный эффект амоксициллина и амоксициллина/клавуланата пока достигается при дозе порядка 50–60 мг/кг в сут; при наличии факторов риска — при 90–100 мг/кг в сут, как это рекомендуют ВОЗ (80 мг/кг в сут) и ведущие клиники США (90 мг/кг в сут). К сожалению, педиатры часто следуют устаревшим инструкциям, которые рекомендуют дозы амоксициллина, в том числе ингибиторзащищенного, порядка 20–30 мг/кг в сут (см. инструкции Реестра лекарственных средств Российской Федерации), что часто оказывается неэффективным.

У детей с пневмонией, леченных дома без эффекта амоксициллином/клавуланатом, доза во всех случаях была ниже 45 мг/кг в сут; повышение дозы в стационаре сразу давало эффект. Так, в Казани 43% детей, поступивших в стационар с пневмонией, на амбулаторном этапе получили стартовую терапию низкими дозами указанным препаратом или другими антибиотиками [20].

Анализ врачебных назначений на амбулаторном этапе показал почти полное отсутствие назначений амоксициллина больным типичной пневмонией, тогда как лечение макролидами было начато в 44% случаях в 2002–2007, в 26% — в 2013–2014 гг. Высокая устойчивость к макролидам пневмококков в клинических образцах стала весьма заметной в повседневной практике. Отсутствие эффекта от амбулаторного курса азитромицина отмечено нами у 5 из 6 детей, поступивших в течение последних 2 лет (табл. 3). Из числа детей с атипичной пневмонией на амбулаторном этапе в 2013–2014 гг. 90% лечились β-лактамами (в 2002–2007 гг. — 64%), нередко в течение 4–6 дней, что и объясняет госпитализацию большинства из них ввиду отсутствия эффекта.

Оценивая лечение на догоспитальном этапе в целом, можно констатировать, что эффективный (хотя чаще неоптимальный) препарат в достаточной дозе был назначен только 20–25% детей, направленных на госпитализацию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных о частоте гипер- и гиподиагностики пневмоний обнаружил практически полное отсутствие диагнозов атипичных пневмоний, а также отразил пробелы в знаниях педиатров амбулаторного звена клинических проявлений заболевания. В частности, хрестоматийные симптомы, такие как локальные хрипы и изменение дыхания, зачастую отсутствуют (у 58%), особенно при наиболее опасных пневмониях — пневмококковых; ни перкуссия, ни аускультация не помогают диагностике [21]. В этих случаях важен учет симптомов тяжести состояния — стойкое повышение температуры > 38°C, отказ от еды и питья, рвота, сонливость или возбуждение, упоминание о которых, как правило, отсутствует в направляющих документах.

Рентгенологическая гипердиагностика пневмоний диктует необходимость введения более строгих правил описания снимков грудной клетки.

Собственные данные о высокой частоте назначения больным с типичной пневмонией макролидов в качестве стартового препарата, неэффективность которых при данной форме отмечена многими авторами [22–24], совпадают с наблюдениями в Москве (у 33% детей) и Казани (у 21%) [7, 20].

Выявленное широкое применение оральных цефалоспоринов 3-го поколения отражает незнание педиатрами даже инструкций к применяемым препаратам, в которых четко указано на необоснованность их применения при пневмониях.

В условиях поликлиник амоксициллин назначают менее чем 10% больных пневмонией, тогда как амоксициллин/клавуланат — более чем 30% [7]. Амоксициллин/клавуланат может быть оправдан при тяжелой пневмо-

Таблица 3. Эффективность антибиотиков при типичной пневмонии, назначаемых в амбулаторных условиях (n)

Эффективность препарата	Цефтриаксон	Ко-амоксиклав ≥ 45 мг/кг в сут	Ко-амоксиклав ≤ 45 мг/кг в сут	Азитромицин	Цефиксим/Цефтибутен
Есть	4	2	0	1	2
Нет	0	0	4	5	5

нии у детей раннего возраста, непривитых от гемофильной инфекции; у старших детей этот препарат не имеет преимуществ по сравнению с амоксициллином ввиду крайней редкости гемофильной или другой грамотрицательной пневмонии.

Проведенный анализ демонстрирует наличие существенных недостатков в диагностике и назначении своевременного лечения пневмонии у детей. В этом мы видим не только ошибки педиатров, но и сложности в организации быстрого амбулаторного обследования остро заболевших детей, что заставляет врачей прибегать к необоснованной их госпитализации. Не удивительно, что при этом в стационар попадают те дети, у которых диагноз пневмонии снимается, а другие остаются дома, не получая своевременной адекватной терапии до того, как их состояние серьезно ухудшится.

Педиатры НЦЗД видят выход в создании условий для быстрого обследования остро заболевшего ребенка с

подозрением на пневмонию либо в поликлиническом диагностическом центре, либо в отделении неотложной помощи при детском стационаре. Такие отделения настоятельно рекомендуются ВОЗ: они созданы в больницах многих стран, позволяют госпитализировать детей с наличием показаний, а также помогают амбулаторному врачу грамотно вести ребенка, не нуждающегося в госпитализации.

Выявленный нами высокий уровень рентгенологической гипердиагностики пневмоний вызывает большую озабоченность, поскольку фактически лишает этот метод информативности. Ситуация с подготовкой детских рентгенологов требует серьезного внимания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению. Москва: Союз педиатров России. 2011. 228 с.
2. Bradley J.S. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 53 (7): 617–630.
3. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011; 66 (2): 1–23.
4. Queen M.A., Myers A.L., Hall M. et al Comparative Effectiveness of Empiric Antibiotics for Community-Acquired Pneumonia. *Pediatrics*. 2014; 133: e23–e29.
5. Spuesens E.B., Fraaij P.L., Visser E.G. et al. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med*. 2013; 10 (5): e1001444. Doi: 10.1371/journal.pmed.1001444. Epub 2013 May 14.
6. Cevey-Macherel M., Galetto-Lacour A., Gervais A. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur J Pediatr*. 2009; 168: 1429.
7. Спичак Т.В. Критерии диагностики и соответствие лечения внебольничной пневмонии у детей современным стандартам. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010; 2 (6): 31–34.
8. Баранов А.А. Клинические рекомендации по педиатрии. Под ред. А.А. Баранова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 432 с.
9. ВОЗ. Оказание стационарной помощи детям. Карманный справочник. 2-е изд. Всемирная Организация Здравоохранения. Европа. 2006. 404 с.
10. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Миронов К.О. с соавт. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер*. 2013; 15 (4): 246–260.
11. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry. Community-acquired bacterial pneumonia: developing drugs for treatment 2009. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm123686.pdf>
12. Домбровская Ю.Ф. с соавт. Проект классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний неспецифической этиологии у детей. *Педиатрия*. 1973; 9: 3–7.
13. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. *Вестник перинатол. и педиатрии*. 1996; 41 (6): 52–55.
14. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Новая рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. *Трудный пациент*. 2009; 1 (2).
15. WHO Pneumococcal Vaccine Trial Investigation Group. Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. <http://www.who.int/bulletin/volumes/83/5/353.pdf>
16. Black S., Shinefield H.R., Ray P. et al. Efficacy of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine in 37 000 infants and children: impact on pneumonia: otitis media and an update of the disease results in northern California. In: 39th Interscience Conference, Sept. 26–29, 1999, Washington D.C. *American Society for Microbiology*. 1999; 379 (# 1398).
17. Clark J.E., Hammal D., Hampton F. et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital. *Epidemiol Infect*. 2007; 135: 262e9.
18. Weigl J. 21th Annual Meeting of ESPID. *Taormina, Sicily*. 2003 April 9–12; abstr. 47: 24.
19. Bamba M., Jozaki K., Sugaya N. et al. Prospective surveillance for atypical pathogens in children with community-acquired pneumonia in Japan. *Infect Chemother*. 2006; 12 (1): 36–41.
20. Ибрагимов Ж.Р. Внебольничные пневмонии у детей дошкольного возраста, вызванные атипичными возбудителями. Оптимизация диагностики и терапии. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Казань. 2014. 22 с.
21. Таточенко В.К. Острые пневмонии у детей. *Чебоксары*. 1994. 323 с.
22. Klugman K.P., Lonks J.R. Hidden epidemic of macrolide-resistant pneumococci. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11: 802–807.
23. Ovetchkine P., Rieder M.J. Canadian Paediatric Society. Azithromycin use in paediatrics: a practical overview. *Paediatr Child Health*. 2013; 18: 311–316.
24. Daneman N., McGeer A., Green K., Low D.E. Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Macrolide resistance in bacteremic pneumococcal disease: implications for patient management. *Clin Infect Dis*. 2006; 43: 432–438.

DOI: 10.15690/pf.v12i3.1366

О.Е. Баксанский^{1, 2}¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация² Институт философии РАН, Москва, Российская Федерация

Этика взаимоотношений педиатрического сестринского персонала и пациентов

Контактная информация:

Баксанский Олег Евгеньевич, доктор философских наук, ведущий научный сотрудник Института философии РАН

Адрес: 119991, Москва, ул. Волхонка, д. 14, стр. 5, тел.: +7 (916) 774-63-42, e-mail: obucks@mail.ru

Статья поступила: 23.12.2014 г., принята к печати: 05.05.2015 г.

В статье рассматривается проблема выстраивания коммуникации педиатрического сестринского персонала с пациентами, подчеркивается принципиальное значение общения для лечебного процесса; анализируются типы общения, а также типология медицинских сестер, предложенная Р.И. Харди. Показана важность умения медицинской сестры понять и выслушать пациента, что оказывает благоприятное действие на установление психологического контакта. Необходимыми для медицинской сестры качествами являются терпение и умение владеть собой. Это сложно осуществить, поскольку профессиональная деятельность связана с большой эмоциональной напряженностью, возникающей при общении с пациентами, особенно с повышенной раздражительностью, требовательностью, болезненной обидчивостью. Таким образом, необходимыми составляющими эффективного лечения, помимо правильных диагностических и врачебных манипуляций врача, является личность медицинской сестры, стиль и методы ее работы, профессионализм.

Ключевые слова: общение, коммуникация, взаимодействие, здоровье, медицинская сестра, пациент, высокотехнологическая медицинская помощь.

(Для цитирования: Баксанский О.Е. Этика взаимоотношений педиатрического сестринского персонала и пациентов. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (3): 360–363. doi: 10.15690/pf.v12i3.1366)

ВВЕДЕНИЕ

Лицами, вовлеченными в контакт с пациентом, могут быть врач, психолог, медицинская сестра, социальный работник. По словам Р. Харди [1–3], должна быть сформирована связь «врач–сестра–больной». При рассмотрении вопросов этики поведения медицинских сестер, независимо от профиля медицинского учреждения, можно выделить общие, требующие соблюдения правила. Цель контактов между пациентом и медицинской сестрой — оказываемая медицинская помощь.

Для результативного и бесконфликтного взаимодействия пациента с медицинской сестрой необходима **коммуникативная компетентность** — способность устанавливать и поддерживать необходимые контакты

с людьми, которая может рассматриваться как система внутренних ресурсов, необходимых для построения эффективного общения в определенном разрезе ситуаций межличностного взаимодействия.

Некомпетентность в общении хотя бы одной стороны способна сорвать диагностический и лечебный процесс. Неумение пациента наладить взаимосвязь с медицинской сестрой так же отрицательно, как и нежелание последней установить эффективный контакт с больным.

ВИДЫ ОБЩЕНИЯ

В психологии выделяются разные виды общения.

- «Контакт масок» — формальное общение. Используются привычные маски (вежливости, участливо-

О.Е. Baksansky^{1, 2}¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Russia² RAS Institute of Philosophy, Moscow, Russia

Relationship Ethics Between Paediatric Nurses and Patients

The article deals with the problem of establishing communication between the paediatric nursing staff and their patients. It emphasizes the vital role of communication in the treatment process; analyzes the communication types and the typology of nurses offered by R.I. Hardy. The article shows how important the skill of understanding and listening to the patient is and what positive effect it has on establishing a psychological contact. Qualities obligatory for a nurse include patience and the ability to control oneself. This is hard to achieve because of a high degree of emotional stress, which arises as a result of communicating with patients, along with an increased irritability, exactingness and ailing touchiness. In the end, the personality, the style and methods of work and professional characteristics of a medical nurse are a necessary element of effective treatment together with correct diagnostics and prescriptions.

Key words: communication, relationship, health, medical nurse, patient, hi-tech medical care.

(For citation: Baksansky O. E. Relationship ethics between paediatric nurses and patients. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (3): 360–363. doi: 10.15690/pf.v12i3.1366)

сти и др.). В рамках диагностического и лечебного взаимодействия такой контакт проявляется в случаях незначительной заинтересованности сестры или пациента в результатах взаимодействия (например, при проведении обязательного профилактического осмотра).

- **Примитивное** — оценивание другого «по степени нужности», то есть активный контакт при необходимости. Подобный вид общения встречается в рамках манипулятивного общения сестры и пациента. Интерес к участнику контакта пропадает сразу вслед за получением желаемого результата.
- **Формально-ролевое** — регламентирует содержание и средства общения: вместо знания личности собеседника обходятся знанием его социальной роли. Подобный выбор вида общения со стороны медицинской сестры может быть обусловлен профессиональной перегрузкой.
- **Деловое** — учитывает особенности личности (характер, возраст, настроение собеседника) при нацеленности на интересы дела, а не на возможные личностные разногласия. При общении медицинской сестры с пациентом такой вид взаимодействия становится неравным: больной рассматривается с точки зрения собственных знаний, решения по нему принимаются автономно (без согласования с заинтересованным лицом).
- **Духовное** — подразумевает возможность затронуть в беседе любую проблему, поделиться интимным вопросом. Диагностическое и лечебное взаимодействие не предусматривает такого контакта в силу профессиональной направленности.
- **Манипулятивное** — обращено на извлечение выгоды с использованием специальных приемов. Существует манипулятивный прием, называемый ипохондризацией пациента, суть которого заключается в представлении заключения медицинской сестрой о состоянии здоровья пациента с явным преувеличением тяжести обнаруженных нарушений.

В настоящее время многие специалисты настаивают на необходимости исключить из лексикона и, соответственно, из процесса общения такое понятие, как «больной», заменив понятием «пациент», ввиду того, что термин «больной» имеет определенную психологическую нагрузку. Обращаться к человеку, пребывающему в стационаре, фразой «как ваши дела, больной?» недопустимо. Существует возможность обращения к пациенту по имени: подобная форма является психологически комфортной.

Общение с пациентом (важнейший элемент процесса лечения) — своего рода искусство, владение которым необходимо для успешного взаимодействия сторон.

При попадании в больничную среду изменяется жизненный стереотип человека: его охватывают чувства тоски, одиночества, страха, обусловленные не только самой болезнью, но и оторванностью от дома, семьи, всего того, что до сих пор было привычным. Если в стационаре чисто, уютно, аккуратно, а медработник выглядит опрятно, то это уже способствует расположению пациента, вызывает уважение к медицинской профессии, настраивает на позитивный лад и, тем самым, оказывает благоприятное терапевтическое воздействие. Одежда, выражение лица, манера держать себя отражают некоторые стороны личности медицинской сестры. По характеристике сторон личности можно предположить, в частности, степень ее заботы, внимания к пациенту, способность к сопереживанию.

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ «МЕДИЦИНСКАЯ СЕСТРА–ПАЦИЕНТ»

Одной из основ лечебной деятельности является умение медицинской сестры понять и выслушать пациента, что оказывает благоприятное действие на установление психологического контакта.

Необходимо учитывать характер заболевания, особенно хронических случаев, требующих длительного лечения и наблюдения, что при контакте с пациентом имеет немаловажное значение. Несомненно, такая заинтересованность способна влиять на процесс взаимоотношений сестринского персонала и пациента.

Изоляция от семьи (в стационаре) и привычной профессиональной деятельности, беспокойство за состояние своего здоровья вызывают у пациента различные психогенные реакции. Вследствие психогений может ухудшаться течение основного соматического заболевания, что в свою очередь усложняет психическое состояние пациентов. Жалобы различного рода, возникающие этические проблемы указывают на отсутствие необходимых психологических знаний и практики соответствующего общения медицинских работников с пациентами.

Медицинской сестре необходимо постараться почувствовать или уловить переживания пациента, понять и оценить их, отыскать причины тревог, при этом ее реакция должна быть резонансом на услышанное.

Особенности личности медицинской сестры, так же как и индивидуальные особенности пациента, его психики, влияют на установление положительных психологических отношений и доверия между ними. Ответственность за характер этих взаимоотношений, столь важных для успешного лечения, ложится на медицинского работника.

Эффективность лечения во многом зависит от веры пациента в выздоровление, что в свою очередь тесно связано с той степенью доверия, которое он питает к врачу и медицинскому персоналу отделения. Доверие к медицинской сестре основано на первом впечатлении пациента: значение имеют мимика, жестикуляция, тон голоса, выражение лица, манера разговора, внешний вид. Медицинская сестра заслуживает доверие пациента в том случае, если она спокойна, уверенна, но не надменна, если манера поведения — настойчивая и решительная — сопровождается человеческим участием и деликатностью. Необходимо дать понять пациенту, что медицинских работников, к которым он обратился за помощью, интересуют не только вопросы диагностики, но и личность самого человека. Прямая обязанность медицинских работников — устранить психологическую преграду в контакте с пациентом, вызвать его доверие, основанное на участии и душевном тепле.

Доверие пациента к медицине может быть серьезно подорвано в том случае, если он заметит, что между врачом и медицинской сестрой натянутые отношения, если сестра во время приема допускает реплики, не относящиеся к делу, нечетко выполняет распоряжения врача.

Деятельность медицинской сестры подчинена особым требованиям — необходимости быть терпеливой и уметь владеть собой. Это связано с большой эмоциональной напряженностью, возникающей при общении с пациентами, особенно с повышенной раздражительностью, требовательностью, болезненной обидчивостью. Следует предусматривать различные варианты развития заболевания, если состояние здоровья пациента не улучшается. В определенных ситуациях уместно проявить чувство юмора, однако без тени насмешки, иронии и цинизма. Необходимо отметить, что некоторые пациенты не переносят шутки, сказанные с лучшими намерениями, и воспринимают их как неуважение и унижение достоинства.

КАЧЕСТВО ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ

Работа сестринского персонала богата «коллекцией» ситуаций, имеет динамику и свои противоречия. Особенности медицины состоят не только во внешней стороне условий деятельности, но прежде всего в их смысловой значимости в судьбе человека. Это такая сфера деятельности, где нет мелочей, незамеченных поступков, взглядов, переживаний. Здесь все, даже незначительный житейский факт человеческого участия, волнует с не меньшей силой, чем большие жизненно важные деяния. Совестливость и порядочность, великодушие и доброжелательность, благородство и внимание, такт и вежливость во всем, что касается жизни и здоровья пациента, должны выступать как привычные, повседневные нормы поведения.

Понятие качества деятельности медицинского персонала является не просто суммой свойств личности, а их органическим союзом на основе практического умения, отвечающего на вопросы «что надо делать» и «как надо делать». Качество и культура работы медицинского работника связаны с понятием способа деятельности. Человек, избравший профессию врача, должен ощущать свое призвание, а пациент — видеть его понимание, сочувствие, всестороннюю помощь в сохранении жизни и здоровья.

Несмотря на установление контакта и дальнейшего развития положительных взаимоотношений между медицинской сестрой и пациентом, эти отношения могут осложняться некоторыми отрицательными чертами характера медицинского работника (гневом или, наоборот, замкнутостью со слабыми эмоциональными реакциями). Авторитет может быть подорван, если у пациента создается впечатление, что медсестра — «плохой человек»: например, она плохо отзывается о коллегах в присутствии больных, высокомерно относится к подчиненным и угодничает перед начальством, отсутствует самокритика и т.д. Подобные наблюдения могут привести пациента к мысли, что медицинская сестра — такой же плохой специалист.

Как показывают психологические исследования, по мнению пациентов, существенную роль в деятельности медсестер играет не только внешний вид, но и психология общения с пациентом. К сожалению, люди, пребывающие в стационаре, далеко не всегда удовлетворены уровнем общения медсестер с ними, им приходится сталкиваться с равнодушием и даже черствостью медсестер, недостатком оказываемого им внимания.

Именно личностные характеристики медицинских работников среднего звена играют существенную роль во взаимоотношениях с пациентами. Среди качеств, которыми должна обладать хорошая медсестра, первое место занимает внимательность, второе — исполнительность, третье — терпимость. Можно назвать и такие личностные качества, как отзывчивость, уравновешенность, общительность и заботливость. Среди причин неудовлетворенности качеством работы сестринского персонала можно выделить равнодушие медсестер к проблемам пациентов.

Общение играет немаловажную роль в жизни и деятельности людей, без него невозможно развитие не только уровня жизни, но и культуры, искусства: именно благодаря общению передается потомкам накопленный опыт поколений.

Находясь в больнице, поликлинике или каком-либо другом лечебном учреждении, пациенту приходится постоянно общаться с врачом или медсестрой. Насколько это общение влияет на течение заболевания, и каким образом медработник может улучшить состояние пациента?

Конечно, можно сказать, что все зависит от лечебных процедур и лекарственных средств, которые назначает врач, а обеспечивает их проведение и выдачу медсестра, но это далеко не все, что требуется для полного выздоровления. Важен правильный настрой, который зависит от психического и эмоционального состояния пациента, обусловленного отношением к нему медицинского персонала. И если пациент доволен, например, беседой с медицинской сестрой, то это уже первый шаг к выздоровлению.

В обиходе часто приходится слышать о «хорошем» или «правильном» обращении с пациентом. В противовес этому, к сожалению, приходится слышать о «бездушном», «плохом» или «холодном» отношении к больным людям. Важно отметить, что различного рода жалобы, возникающие этические проблемы свидетельствуют не только об отсутствии необходимых психологических знаний и практики соответствующего общения с пациентами со стороны медицинских сестер, но могут быть обусловлены их социальными ролями. Для пациента в центре внимания и интересов всегда стоит его субъективное, личное переживание болезни. Однако, медсестре необходимо следить за тем, чтобы эти различия не перешли в более глубокие противоречия, которые могут поставить под угрозу взаимоотношения медперсонала и пациента и тем самым затруднить оказание помощи, негативно влияя на лечебный процесс. Для преодоления различий во взглядах необходимо не только выслушивать с большим вниманием пациента, но и постараться как можно лучше понять, что происходит в душе, мыслях больного человека.

Здесь важное место отводится искусству сбора анамнеза. С позиции психологии, это незаметный для окружающих управляемый разговор, предназначенный для сбора анамнестических данных. В процессе сбора информации у пациента должно создаваться впечатление заинтересованной и благожелательной беседы. Все это требует большого такта, особенно когда речь идет о выяснении душевного состояния, психических травм, играющих большую роль в развитии болезни. Во время расспроса пациента следует учитывать его культурный уровень, степень интеллектуального развития, профессию и другие обстоятельства; избегать пустых, ничего не значащих слов, потворства неразумным капризам и требованиям некоторых больных.

Нельзя предложить стандартную форму разговора с пациентом. В соответствующей ситуации необходимы изобретательность и творческое отношение. Особого внимания требуют родители и дети.

Таким образом, качество работы медицинской сестры зависит не только от ее профессионального мастерства и добросовестности, значение имеют деонтологические аспекты деятельности персонала, обучение их психологии общения с маленькими пациентами, а также их родителями (лицами, их заменяющими). Следует отметить, что предпосылкой возникновения положительных психологических отношений и доверия между медработниками и пациентами является квалификация и опыт медсестры.

МЕДИЦИНСКАЯ СЕСТРА — ПОМОЩНИК ВРАЧА

Приоритетное направление современного здравоохранения — обеспечение высокотехнологичной медицинской помощью. Выполнение соответствующих операций диктует необходимость высококвалифицированных действий, когда медицинская сестра играет важную роль, являясь не просто помощником врача, но ответственным за безопасность и комфортность сложного многопланового вмешательства. Поведение медицинской сестры в высокотехнологичном стационаре и в первичном звене

может иметь существенные различия. В первую очередь это касается престижа высокотехнологичных клиник и заработной платы в них.

Следовательно, объективным результатом расширяющихся и углубляющихся сведений в современной медицине является повышенное значение специализации, а также создание различных ответвлений медицины, направленных на определенные группы заболеваний в зависимости от локализации, этиологии и способов лечения. Можно отметить, что при этом специализация несет с собой определенную опасность суженного взгляда на пациента.

Медицинская сестра — квалифицированный помощник врача на всех участках его работы. Выполняя указания и предписания врача, в его отсутствие обязана оказать медицинскую помощь больному в угрожающем для жизни состоянии (резкое обострение заболевания, травма и т.д.). Медицинская сестра выполняет различные диагностические и лечебные процедуры: измеряет температуру, делает перевязки, инъекции, прививки, помогает врачам при хирургических операциях и лечебных манипуляциях, дает больным назначенные врачом лекарства, наблюдает за состоянием и самочувствием, делает массаж, обеспечивает всесторонний уход.

Круг обязанностей медсестры зависит от места работы. Специальностей медсестер столько же, сколько отраслей в медицине: участковая, патронажная, медсестра специализированных отделений, палатная, операционная, диетическая, медсестра по массажу, медсестра школ и дошкольных учреждений, медсестра социальной помощи.

Медсестра должна знать наименование и назначение лекарств, правила и способы дезинфекции; правила выполнения инъекций, прививок, перевязок; правила ухода за больными, основные понятия профессиональной этики и деонтологии, разделы медицинской и педагогической психологии, должна владеть техникой выполнения медицинских процедур. Требуется хорошая общеобразовательная подготовка по биологии, ботанике, анатомии, химии, физике. Сама медицинская психология может помочь выровнять эти стороны специализации благодаря синтетическому пониманию личности пациента и его организма.

ОСОБЕННОСТИ ЛИЧНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ

Квалификация является только инструментом, больший или меньший эффект применения которого может зависеть от особенностей личности медицинской сестры.

Так, Р.И. Харди описывает 6 типов сестер по характеристике их деятельности.

- Сестра-рутинер. Наиболее характерной чертой ее является механическое выполнение своих обязанностей. Порученные задачи такие сестры выполняют с необыкновенной тщательностью, скрупулезностью, проявляя ловкость и умение. Выполняется все, что нужно для ухода за пациентом, но самого-то ухода и нет, поскольку работает автоматически, безразлично, не переживая с пациентом, не сочувствуя ему. Такая сестра способна разбудить спящего пациента

только ради того, чтобы дать ему предписанное врачом снотворное.

- Сестра, «играющая заученную роль». Такие сестры в процессе работы стремятся разыгрывать какую-нибудь роль, стремясь к осуществлению определенного идеала. Если их поведение переходит допустимые границы, исчезает непосредственность, появляется неискренность. Они играют роль альтруиста, благодетеля, проявляя «артистические» способности. Поведение их искусственное.
- Тип «нервной» сестры. Это эмоционально лабильные личности, склонные к невротическим реакциям. В результате они часто раздражительны, вспыльчивы, могут быть грубыми. Такую сестру можно видеть хмурым, с обидой на лице на ни в чем не повинных пациентов. Они очень ипохондричны, боятся заразиться инфекционным заболеванием или заболеть «тяжелой болезнью». Они нередко отказываются выполнять различные задания якобы потому, что не могут поднимать тяжести, у них болят ноги и т.д. Такие сестры создают помехи в работе и нередко вредно влияют на пациентов.
- Тип сестры мужеподобной, с сильным характером. Таких людей издали можно узнать по походке. Они отличаются настойчивостью, решительностью, нетерпимостью к малейшим беспорядкам. Нередко они недостаточно гибки, грубы и даже агрессивны с пациентами, в благоприятных случаях такие сестры могут быть хорошими организаторами.
- Сестра «материнского» типа. Такие сестры выполняют свою работу с проявлением максимальной заботливости и сочувствия к пациентам. Работа для них — неотъемлемое условие жизни. Они все могут и успевают повсюду. Забота о пациентах — жизненное призвание. Часто заботой о других, любовью к людям проникнута и их личная жизнь.
- Тип «специалиста». Это сестры, которые благодаря какому-то особому свойству личности, особому интересу получают специальное назначение. Они посвящают свою жизнь выполнению сложных задач, например в специальных лабораториях. Они фанатически преданы своей узкой деятельности.

В лечебном процессе различают несколько видов общения между пациентом и медицинской сестрой, и от специалиста во многом зависит, какой вид общения будет установлен. Но в любом случае необходимо соблюдать определенную тактику по отношению к пациенту, чтобы заслужить его доверие к себе. Следовательно, личность медицинской сестры, стиль и методы ее работы, умение воздействовать на пациентов и обращаться с ними — важный элемент не только лечебного процесса, но и психологического общения медицинского работника с пациентом [4, 5].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обозначить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баксанский О.Е. Конвергенция знаний, технологий и общества: за пределами конвергентных технологий. *Философия и культура*. 2014; 7: 1061–1068.
2. Баксанский О.Е. Козволюционное мышление в контексте конвергентных технологий: от биологии к культуре. *Философия и культура*. 2013; 9 (69): 1307–1313.
3. Харди Р.И. Врач, сестра, больной. Психология работы с больными. *Будапешт: Академия*. 1974. 286 с.

4. Спивак И.М., Бирюкова Е.Г. Развитие коммуникативной компетентности медсестер педиатрического стационара. *Сестринское дело*. 2015; 4: 38–40.
5. Спивак И.М., Бирюкова Е.Г., Артамонова И.Л. Обучение сестринского персонала здоровьесберегающему (саногенному) поведению. *Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии*. 2014; 43: 139–148.

Europaediatrics – 2015

Более 130 ведущих детских врачей Российской Федерации приняли участие в Европейском конгрессе педиатров — главном международном педиатрическом событии 2015 года, который состоялся 13–16 мая во Флоренции (Италия).

Организатор Форума — Европейская педиатрическая ассоциация EPA/UNEPSA, объединяющая национальные педиатрические общества 50 стран Европы и возглавляемая в настоящее время (впервые в истории!) российским детским врачом профессором Л.С. Намазовой-Барановой.

Конгресс является главным мероприятием Ассоциации, проходит один раз в два года и традиционно посвящен обсуждению наиболее актуальных вопросов педиатрии. В этом году в нем приняли участие более 1000 врачей из стран Европы, а также США, Мексики, Китая.

Союз педиатров России традиционно принимал активное участие в подготовке и проведении данного мероприятия.

В рамках Конгресса впервые был проведен российский симпозиум, где эксперты из Научного центра здоровья детей представили отечественные достиже-

ния в области организации детского здравоохранения России, современные принципы диагностики и лечения болезней детского возраста, а также новые подходы к педиатрическому образованию врачей с использованием высокотехнологичных тренинговых технологий.

В рамках научных сессий, которые впервые в истории данных мероприятий были организованы Европейской педиатрической ассоциацией совместно со Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), президентом EPA/UNEPSA профессором Л.С. Намазовой-Барановой были представлены впечатляющие результаты работы международного проекта России-ВОЗ по улучшению оказания медицинской помощи детям в странах Средней Азии и Африки. На сессии ВОЗ, посвященной соблюдению прав ребенка, состоялась презентация нового уникального издания, инициированного Союзом педиатров России, — Конвенции о правах ребенка в изложении сказок народов мира. К настоящему моменту эта интересная, красочная и познавательная книга уже издана на русском, английском, немецком и молдавском языках, а в ближайшее время планируется ее перевод на другие языки мира.

364



Президент Европейской педиатрической ассоциации Л.С. Намазова-Баранова



Доклад читает докт. мед. наук, ученый секретарь Научного центра здоровья детей Е.В. Антонова



Педиатры с интересом знакомились с Конвенцией о правах ребенка



Исполнение Гимна европейских педиатров



Дружная делегация педиатров из Российской Федерации

Еще одной отличительной особенностью прошедшего форума детских врачей Европы стало активное и плодотворное участие специализированных педиатрических обществ (Европейское респираторное общество, Европейская ассоциация детских неврологов, Европейское общество гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, Союз европейских неонатальных и перинатальных обществ и др.) в реализации научной программы Конгресса. Это способствовало как повышению профессионального уровня представленных докладов, так и более сплоченному сотрудничеству врачей различных специальностей.

На состоявшейся в дни работы Европейского конгресса Генеральной ассамблеи EPA/UNEPSA были подведены итоги работы за год и намечены перспективы дальнейшей научной, издательской и просветительской работы ассоциации. Особенно было отмечено расширение числа национальных педиатрических обществ, которыми пополнилась ассоциация в 2015 г. (Казахстан, Черногория, Киргизстан, Таджикистан, Узбекистан и Итальянская федерация педиатров).

Ярким завершением Конгресса стало дружное исполнение нового Гимна педиатров Европы, в основу



Победители лотереи, разыгранной во время проведения XVIII Конгресса педиатров России, получившие возможность принять участие в «Europaediatrics – 2015». Слева направо: В.К. Севостьянов, Ю.В. Ровенская, Е.А. Усольцева

которого был положен гимн нашей отечественной профессиональной ассоциации. И снова голос отечественной педиатрии был услышан и с энтузиазмом подхвачен коллегами!

Оптимизация подходов к диагностике и лечению гипофосфатазии

21 апреля 2015 г. в Москве состоялось заседание Экспертного совета по оптимизации подходов к диагностике и лечению гипофосфатазии — редкого наследственного заболевания, которое сопровождается изменениями костной системы, зубов и полиорганными проявлениями, имеющими в ряде случаев фатальный характер.

Заседание было посвящено проблемам эффективной диагностики гипофосфатазии, поиску путей улучшения выявляемости таких пациентов в России, а также обсуждению возможных путей оказания им своевременной помощи.

В связи с важностью мультидисциплинарного подхода для успешного решения стоящих задач в Экспертном совете приняли участие ведущие специалисты различных профилей: детские эндокринологи, генетики, специалисты лабораторной диагностики, ортопеды и детские нефрологи.

Участники обсудили эпидемиологию гипофосфатазии, отчасти отражающую недостаточный уровень ее диагностики в разных странах, рассмотрели последние научные данные о применяемых диагностических алгоритмах и новых возможностях патогенетической терапии, обменялись собственным опытом ведения пациентов с данной патологией.

Работа Экспертного совета завершилась принятием резолюции.

РЕЗОЛЮЦИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА

Цель. Улучшение диагностики и качества медицинской помощи больным гипофосфатазией в Российской Федерации, снижение показателей смертности и инвалидизации, улучшение качества жизни пациентов с гипофосфатазией. Разработка мер раннего доступа к патогенетической терапии пациентов, нуждающихся в лечении по жизненным показаниям.

Определение. Гипофосфатазия представляет собой прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, обусловленное дефицитом щелочной фосфатазы, который возникает из-за мутации в гене *ALPL*, кодирующем неспецифический тканевой изофермент щелочной фосфатазы. Дефицит активности щелочной фосфатазы ведет к гипоминерализации, нарушениям со стороны костей скелета и полиорганным осложнениям.

Начало заболевания возможно в любом возрасте, начиная с внутриутробного периода. Степень выраженности симптомов заболевания варьирует от умеренных (доброкачественная форма) до тяжелых форм, приводящих к инвалидности во взрослом состоянии. Наиболее тяжелое течение наблюдается при возникновении заболевания у плода и в младенчестве: в таких ситуациях смертность может достигать 90–100%.

Классификация гипофосфатазии основана на времени появления первых симптомов заболевания. Выделены следующие формы:

- перинатальная (развитие симптомов внутриутробно или при рождении);
- младенческая (младше 6 мес);

- детская (6 мес – 18 лет);
- взрослая (старше 18 лет).

Отдельно выделяют одонтогипофосфатазию, при которой наблюдаются изолированные поражения зубов.

Клинические проявления гипофосфатазии

Перинатальная и младенческая формы отличаются выраженной гипоминерализацией и рахитоподобной деформацией скелета, развитием легочной недостаточности и витамин-В₆-зависимых судорог. В дальнейшем у таких пациентов отмечаются сниженный тонус мышц, вялое сосание, задержка роста, плохая прибавка массы тела, рахит, нефрокальциноз.

Для детской формы характерны поражение скелета, низкий рост, переломы, боли в костях и мышцах, непрогрессирующая миопатия, скованность суставов, задержка начала ходьбы и утиная походка, ранняя потеря молочных зубов.

При взрослой форме наблюдаются многократные плохо заживающие переломы костей, нередко требующие хирургического вмешательства. Преимущественно поражаются нижние конечности, возникает укорочение и искривление длинных трубчатых костей, походка больных нарушена, рост снижен. Нередко обнаруживаются хондрокальциноз, псевдоподагра и артропатии, сопровождаемые сильной болью, приводящие к нарушению трудоспособности.

Диагностика. Диагноз гипофосфатазии может быть заподозрен у любого пациента при выявлении сниженного уровня щелочной фосфатазы в крови на фоне клинической картины рахитоподобного заболевания. Ключевыми дифференцирующими признаками заболевания являются низкая активность щелочной фосфатазы и высокий уровень пиридоксальфосфата (активной формы витамина В₆) в крови. Поскольку нормальные значения уровня щелочной фосфатазы зависят также от пола и возраста, при интерпретации результатов важно учитывать эти показатели.

Дифференциальный диагноз. Несмотря на четкие диагностические критерии, скелетные поражения при гипофосфатазии напоминают другие заболевания, протекающие с рахитом и/или остеомалацией, в связи с чем таким пациентам нередко ставится ошибочный диагноз. Во избежание подобных ошибок, при подозрении на гипофосфатемический рахит, витамин-D-дефицитный рахит, почечную остеодистрофию, черепно-ключичную дисплазию и идиопатический ювенильный остеопороз необходимо проводить дифференциальный диагноз с гипофосфатазией.

Лечение. На сегодняшний день единственной патогенетической терапией гипофосфатазии является ферментозамещение асфатазой альфа — специфичной рекомбинантной щелочной фосфатазой. В ряде международных клинических исследований продемонстрированы нормализация уровней субстратов щелочной фосфатазы, значительное улучшение опорно-двигательной функции с положительной динамикой рентгенологических изменений и минерализации костей. На данный момент асфатаза альфа еще не зарегистрирована

на территории РФ, поэтому доступ российских пациентов к препарату ограничен.

Меры по улучшению качества медицинской помощи. С учетом вышеизложенного эксперты считают необходимым рекомендовать следующие меры, направленные на улучшение качества медицинской помощи, снижение показателей смертности и инвалидизации, повышение качества жизни больных гипофосфатазией в Российской Федерации.

1. Для повышения осведомленности врачей различных специальностей и улучшения выявляемости пациентов с гипофосфатазией необходимо разработать образовательную программу для врачей по теме «Системные заболевания скелета, связанные с нарушениями кальций-фосфорного обмена».
2. Рекомендовать главным специалистам по профилям «ортопедия», «неонатология», «эндокринология», «педиатрия» внести в стандарты диагностики и оказания медицинской помощи обязательное определение уровня щелочной фосфатазы всем пациентам с заболеваниями, включающими системное поражение скелета (скелетные деформации, задержка роста, преждевременное выпадение зубов). В неонатальный период необходимо проводить исследование щелочной фосфатазы в случае развития клинической картины, включающей генерализованные судороги в сочетании с дыхательной недостаточностью и системными скелетными изменениями.
3. В случае сочетания клинических проявлений рахитоподобного заболевания и снижения показателя щелочной фосфатазы необходимо проводить исследование по определению:
 - уровня пиридоксаль-5-фосфата;
 - мутации в гене *ALPL*;

- уровня фосфозаноламина в моче — по возможности.

4. Для унификации интерпретации результатов диагностических исследований активности щелочной фосфатазы необходимо разработать клинические рекомендации по лабораторной диагностике гипофосфатазии с установлением референсных значений щелочной фосфатазы в зависимости от пола и возраста пациента.
5. При наличии жизненных показаний у пациентов с клиническими и лабораторными проявлениями гипофосфатазии с целью снижения смертности и предотвращения развития тяжелых осложнений должна быть рассмотрена возможность проведения им ферментозаместительной терапии препаратом асфотаза альфа в рамках существующих программ раннего доступа к препарату.
6. Для обеспечения координационной, методической и образовательной деятельности в области диагностики, дифференциальной диагностики и лечения гипофосфатазии предлагается рассмотреть возможность создания и регулярной работы уполномоченного Экспертного совета.

Резолюция, принятая участниками совета экспертов, будет опубликована в специализированных журналах, на медицинских сайтах и направлена в региональные органы здравоохранения и профильным специалистам.

Председатели: Сергей Иванович Куцев, Валентина Александровна Петеркова.

Эксперты: Н.А. Белова, Н.С. Демикова, Е.Ю. Захарова, Н.Ю. Калинин, А.Г. Кочетов, П.В. Новиков, Е.Е. Петрайкина, Н.Л. Печатникова, С.С. Родионова, С.О. Рябых, В.С. Сухоруков, А.Н. Тюльпаков, А.Н. Цыгин.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ + CD

2-е, обновленное и дополненное издание

Под редакцией: А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой
Год издания: 2015

Количество страниц: 744

Представлены новейшие данные по основным разделам профилактической педиатрии: по формированию и охране здоровья нерожденного ребенка (плода) и новорожденного, здоровья подрастающего поколения; по созданию оптимальных условий для формирования здоровья, физических и интеллектуальных возможностей детей; по организации медицинского обслуживания детей, оценке физического, нервно-психического развития, диспансерному наблюдению здоровых детей, организации грудного вскармливания, ухода; по организации оздоровления часто болеющих детей и лечебно-профилактической помощи в дошкольных образовательных учреждениях и школах.

Книга предназначена для врачей детских поликлиник, педиатров, неонатологов и других специалистов, работающих с детьми, сотрудников образовательных и научных учреждений, организаторов здравоохранения, врачей общей практики, студентов VI курса медицинских вузов, интернов и ординаторов.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ

Под редакцией А.А. Баранова,
Л.С. Намазовой-Барановой



Москва
ПедиатрЪ
2015

Иван Иванович Балаболкин



15 июля 2015 г. исполняется 80 лет со дня рождения Ивана Ивановича Балаболкина — доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, члена-корреспондента РАН.

И.И. Балаболкин с отличием закончил педиатрический факультет 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова (1959) и по государственному распределению в течение двух лет отработал педиатром в

Кирове (Калужская область). Стремление к научной деятельности привело молодого специалиста в аспирантуру того же института на кафедру детских инфекций (1961).

С 1964 г. вся трудовая и творческая деятельность И.И. Балаболкина тесно связаны с Научно-исследовательским институтом педиатрии Научного центра здоровья детей. Здесь он защитил кандидатскую (1965), а затем докторскую диссертацию (1989). В 1983 г. был избран руководителем аллергологического отделения, которым руководил более 25 лет.

Основными направлениями научной деятельности И.И. Балаболкина являются изучение особенностей развития аллергических болезней у детей и совершенствование методов терапии и профилактики аллергической патологии. Под руководством ученого коллективом исследователей установлена взаимосвязь изменений врожденного и адаптивного иммунитета с возрастом больных, причинно-значимой сенсibilизацией, клиническими формами аллергии и тяжестью течения аллергического процесса; разработаны эффективные методы неинвазивной аллергенспецифической иммунотерапии; определена тактика вакцинопрофилактики управляемых инфекций и неспецифической иммунопрофилактики и иммунотерапии у детей с аллергической патологией.

Комплекс исследований по выявлению участия генетических факторов в развитии atopических болезней у детей позволил И.И. Балаболкину и его ученикам установить генетическую детерминированность некоторых звеньев патогенеза и их существенное влияние на течение аллергического процесса.

Под научным руководством и непосредственным участии Ивана Ивановича изучено влияние вирусной инфекции на состояние иммунного ответа, развитие и течение atopических болезней. Именно благодаря этим исследованиям были разработаны эффективные методы профилактики и лечения острых респираторных инфекций у детей с аллергической патологией.

Научные работы И.И. Балаболкина и его учеников по изучению эндокринного и метаболического статуса

у детей с бронхиальной астмой и atopическим дерматитом позволили не только установить развитие различных нарушений,отягощающих течение респираторной и кожной аллергии, но и предложить эффективные методы их коррекции.

По инициативе И.И. Балаболкина выполнен совместный цикл важных эпидемиологических исследований по изучению распространенности аллергических болезней в различных регионах Российской Федерации: установлены влияние средовых факторов на возникновение аллергической патологии и наличие региональных причин риска аллергической заболеваемости у детей.

Иван Иванович Балаболкин — талантливый ученый, опытный клиницист; его характеризуют широкий кругозор, целеустремленность и трудолюбие, способность обозначать наиболее перспективные направления научных исследований.

И.И. Балаболкин — создатель крупной научной школы педиатров-аллергологов.

Под руководством Ивана Ивановича выполнено 80 кандидатских и 35 докторских диссертаций. Он автор 7 изобретений, свыше 500 публикаций, 12 монографий, в числе которых «Бронхиальная астма у детей» (1985; 2003), «Лекарственная аллергия у детей» (1993), «Поллинозы у детей» (1996), «Атопический дерматит у детей» (1999), «Детская аллергология» (2006), «Лечение аллергических болезней у детей» (2008), «Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями» (2011).

В настоящее время многие ученики Ивана Ивановича возглавляют кафедры медицинских университетов, научно-исследовательские лаборатории и клиники в России и странах СНГ.

Широкую научную деятельность И.И. Балаболкин сочетает с общественной и экспертной работой: долгие годы он возглавлял проблемную комиссию «Аллергические болезни у детей», руководил аллергологической секцией Московского общества детских врачей. И.И. Балаболкин — президент Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, член редколлегий ведущих отечественных журналов по педиатрии, аллергологии и иммунологии (Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского; Вопросы современной педиатрии; Педиатрическая фармакология; Российский аллергологический журнал; Вопросы детской диетологии).

Заслуги ученого высоко оценены правительством страны — он награжден медалью ордена «За заслуги перед отечеством» II степени.

В свой юбилей Иван Иванович профессионально активен, полон сил и новых научных планов.

*Друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют
глубокоуважаемого Ивана Ивановича
с юбилеем и желают ему крепкого здоровья,
счастья, долгих лет активной творческой жизни,
новых достижений в научной
и клинической деятельности!*