

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.
Выходит один раз в два месяца
ISSN 1727-5776

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. (Кемерово), 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.

Кудяров 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.

369

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2015 / ТОМ 12 / № 4

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

СОДЕРЖАНИЕ

- ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ**
- 382 Л.С. Намазова-Баранова
- НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ**
- 383 **ЗАСЕДАНИЕ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА АКАДЕМИИ НУТРИЦИОЛОГИИ И МИКРОЭКОЛОГИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА**
- 385 **СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ «ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ»**
- ЛЕКЦИЯ**
- 387 А.Г. Румянцев, И.Н. Захарова, В.М. Чернов, И.С. Тарасова, А.Л. Заплатников, Н.А. Коровина, Т.Э. Боровик, Н.Г. Звонкова, Е.Б. Мачнева, С.И. Лазарева, Т.М. Васильева
ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ
- ФАРМАКОЭКОНОМИКА В ПЕДИАТРИИ**
- 392 Л.Н. Берестенникова
ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЛУЭЛЕМЕНТНЫХ СМЕСЕЙ ДЛЯ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ
- ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ**
- 398 О.А. Ключкова, А.Л. Куренков, Х.М. Каримова, Б.И. Бурсагова, Л.С. Намазова-Баранова, Л.М. Кузенкова, А.М. Мамедьяров, Г.М. Дворяковская
СИАЛОРЕЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БОТУЛИНОТЕРАПИИ
- 407 Е.М. Чичуга, Т.Л. Настаушева, Т.Г. Звягина
МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ОБСТРУКЦИЕЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ ИЛИ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫМ РЕФЛЮКСОМ
- 414 И.Н. Захарова, Т.М. Творогова, И.И. Пшеничникова, М.А. Школьникова
ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ В ХОДЕ АДАПТАЦИИ К ОБУЧЕНИЮ В УЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РАЗНОГО ТИПА
- 422 О.В. Михайлова, О.В. Ионов, А.Г. Антонов, И.В. Никитина, А.В. Дегтярёва, А.В. Левадная, Д.М. Насонова, М.Л. Алексеева, Т.Ю. Иванец, Д.Н. Дегтярёв
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ
- ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**
- 429 Е.А. Вишнёва, Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Макарова, А.А. Алексеева, К.Е. Эфендиева, Ю.Г. Левина, Л.Р. Селимзянова, Н.И. Вознесенская, А.Ю. Томилова, К.С. Волков, М.А. Сновская
ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ К БЕЛКАМ ПШЕНИЦЫ. ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
- НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ**
- 435 Р.Ф. Тепаев, Л.Р. Селимзянова, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва
СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПИИ АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА У ДЕТЕЙ
- КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**
- 441 А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко, И.В. Давыдова, М.Д. Бакрадзе, Е.А. Вишнёва, Л.Р. Селимзянова, А.С. Полякова
ОСТРЫЙ БРОНХОЛИТ У ДЕТЕЙ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ
- 447 А.Н. Цыгин, Т.В. Вашурина, Т.В. Маргиева, П.В. Ананьин, А.М. Мазо, А.А. Пушков, К.В. Савостьянов
ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
- КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**
- 456 Т.В. Слепцова, Е.И. Алексеева, К.В. Савостьянов, А.А. Пушков, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, О.Л. Ломакина, Р.В. Денисова, К.Б. Исаева, Е.Г. Чистякова
ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАНАКИНУМАБА У ПАЦИЕНТА С ПОЗДНО ДИАГНОСТИРОВАННЫМ КРИОПИРИНАССОЦИИРОВАННЫМ СИНДРОМОМ (СИНДРОМ CINCA)
- 462 Т.И. Коровкина
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ TNF- α (ЭТАНЕРЦЕПТА И АДАЛИМУМАБА) В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С ЮНОШЕСКИМ АРТРИТОМ С ПОРАЖЕНИЕМ ГЛАЗ
- 467 Е.А. Лигостаева, Н.А. Цурикова, Е.А. Алексеева, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, Т.В. Слепцова
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА У БОЛЬНОЙ ПОЛИАРТИКУЛЯРНЫМ ВАРИАНТОМ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА С ПОРАЖЕНИЕМ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА
- ДИАГНОСТИКА В ПЕДИАТРИИ**
- 471 **РЕБЕНОК С ПЯТНИСТО-ПАПУЛЕЗНОЙ СЫПЬЮ И ЭРИТЕМОЙ НА ЩЕКАХ**
- В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА**
- 473 Е.Г. Бокучава, Л.С. Намазова-Баранова
СПЕЦИФИЧЕСКАЯ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ГРИППА У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ
- 481 Е.Ю. Дьяконова, Н.В. Лобань, И.В. Поддубный, А.А. Бекин, А.А. Гусев, Т.А. Прудникова
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ХИРУРГА
- 485 Е.Г. Вершинин, В.В. Деларю
РАЗРЕШЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ДЕТСКОМ СПОРТЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ ВРАЧЕЙ СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ
- СТРАНИЦА ДЕТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ**
- 488 И.М. Спивак, Е.Г. Бирюкова
ПОВЫШЕНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ СЕСТРИНСКОГО ПЕРСОНАЛА В ПЕДИАТРИИ: НАПРАВЛЕНИЯ, ФОРМЫ, СОДЕРЖАНИЕ
- ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ**
- 494 Р.Т. Сайгитов
ПРАВИЛА И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРЕДСТАВЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ РЕЗУЛЬТАТЫ ОРИГИНАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Pediatric pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003
Issued once in two months
ISSN 1727-5776

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;
Eigennmann Ph., prof.

Editorial secretary

Margjeva 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. (Astrahan'), 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

Poliyakov 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

371

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2015 / ТОМ 12 / № 4

Publishing group

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



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

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

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

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

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

Circulation 7000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

CONTENT

	EDITORIALS
382	L.S. Namazova-Baranova
	MEDICAL NEWS
383	SESSION OF THE ACADEMY OF NUTRITION AND DIGESTIVE TRACT MICROECOLOGY EXPERT COUNCIL
385	EXPERT ASSEMBLY «FEDERAL CLINICAL GUIDELINES CONCERNING ROTAVIRUS VACCINATION FOR CHILDREN»
	LECTURE
	A.G. Rumyantsev, I.N. Zakharova, V.M. Chernov, I.S. Tarasova, A.L. Zaplatnikov, N.A. Korovina, T.E. Borovik, N.G. Zvonkova, E.B. Machneva, S.I. Lazareva, T.M. Vasilieva
387	PREVENTION AND TREATMENT OF IRON-DEFICIENCY ANEMIA IN CHILDREN UNDER 1 YEAR OF AGE
	PHARMACOECONOMICS IN PEDIATRICS
	L.N. Berestennikova
392	HALF-ELEMENTAL NUTRITION MIXTURES FOR ENTERAL NUTRITION OF CHILDREN IN CRITICAL CONDITIONS: FEATURES OF USAGE AND ECONOMIC EFFICIENCY
	ORIGINAL ARTICLE
	O.A. Klochkova, A.L. Kurenkov, H.M. Karimova, B.I. Bursagova, L.S. Namazova-Baranova, L.M. Kuzenkova, A.M. Mamedyarov, G.M. Dvoryakovskaya
398	DROOLING IN PATIENTS WITH CEREBRAL PALSY: THE EFFECTIVENESS OF BOTULINUM TOXIN A TREATMENT
	E. Chichuga, T. Nastaushcheva, T. Zvyagina
407	MARKERS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN WITH OBSTRUCTIVE UROPATHY OR VESICoureTERAL REFLUX
	I.N. Zakharova, T.M. Tvorogova, I.I. Pshenichnikova, M.A. Shkolnikova
414	SPECIAL FEATURES OF A 24-HOUR ARTERIAL BLOOD PRESSURE PROFILE IN HEALTHY CHILDREN DURING THE PERIOD OF ADAPTATION TO STUDYING AT DIFFERENT SCHOOL TYPES
	O.V. Mikhaylova, O.V. Ionov, A.G. Antonov, I.V. Nikitina, A.V. Degtyareva, A.V. Levadnaya, D.M. Nasonova, M.L. Alekseeva, T.Y. Ivanets, D.N. Degtyarev
422	C-REACTIVE PROTEIN AND PROCALCITONIN DIAGNOSTIC VALUE IN CONGENITAL INFECTION IN NEWBORNS WITH EXTREMELY LOW AND VERY LOW BIRTH WEIGHT
	REVIEW
	E.A. Vishneva, L.S. Namazova-Baranova, S.G. Makarova, A.A. Alexeeva, K.E. Effendieva, U.G. Levina, L.R. Selimzyanova, N.I. Voznesenskaya, A.U. Tomilova, K.S. Volkov, M.A. Snovskaya
429	FOOD ALLERGY TO WHEAT PROTEINS. DIAGNOSTIC AND TREATMENT DIFFICULTIES
	EMERGENCY CONDITIONS IN CHILDREN
	R.F. Tepaev, L.R. Selimzyanova, L.S. Namazova-Baranova, E.A. Vishnyova
435	MODERN RECOMMENDATIONS FOR TREATING ANAPHYLACTIC SHOCK IN CHILDREN
	CLINICAL RECOMMENDATIONS
	A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, V.K. Tatochenko, I.V. Davydova, M.D. Bakradze, E.A. Vishnyova, L.R. Selimzyanova, A.S. Polyakova
441	ACUTE BRONCHIOLITIS IN CHILDREN. CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND THERAPY
	A.N. Tsygin, T.V. Vashurina, T.V. Margieva, P.V. Ananyin, A.M. Mazo, A.A. Pushkov, K.V. Savostianov
447	FEDERAL CLINICAL GUIDELINES ON RENDERING HELP TO CHILDREN WITH HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME
	CLINICAL CASE
	T.V. Sleptsova, E.I. Alekseeva, K.V. Savostianov, A.A. Pushkov, T.M. Bazarova, S.I. Valieva, O.L. Lomakina, R.V. Denisova, K.B. Isaeva, E.G. Chistyakova
456	HIGH EFFICIENCY OF KANAKINUMABUM FOR A PATIENT WITH A LATE DIAGNOSED CHRONIC INFANTILE NEUROLOGICAL CUTANEOUS ARTICULAR SYNDROME (CINCA)
	T.I. Korovkina
462	EXPERIENCE OF APPLYING TNF-α-INHIBITORS (ADALIMUMAB AND ETANERCEPT) WHILE TREATING A PATIENT WITH JUVENILE ARTHRITIS AND EYE FAILURE
	E.A. Ligostaeva, N.A. Curikova, E.I. Alekseeva, S.E. Valieva, T.M. Bzarova, T.V. Sleptsova
467	EXPERIENCE OF USING TOCILIZUMAB IN A PATIENT WITH POLYARTICULAR JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS WITH CERVICAL SPINE LESIONS
	PEDIATRIC DIAGNOSTICS
471	A CHILD WITH MACULOPAPULAR RASH AND ERYTHEMA ON THE CHEEKS
	FOR PEDIATRICIANS' PRACTICE
	E.G. Bokuchava, L.S. Namazova-Baranova
473	SPECIFIC AND NONSPECIFIC IMMUNOPROPHYLAXIS OF RESPIRATORY INFECTIONS AND FLU IN CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES
	E.Yu. Diakonova, N.V. Loban, I.V. Poddubnyi, A.A. Bekin, A.A. Gusev, T.A. Prudnikova
481	ANTIBACTERIAL PROPHYLAXIS OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN A PEDIATRIC SURGEON'S PRACTICE
	E.G. Vershinin, V.V. Delaryu
485	ALLOWED DRUGS IN CHILDREN'S SPORTS: RESULTS OF A SURVEY AMONG SPORTS DOCTORS
	PAGE FOR CHILD HEALTH NURSE
	I.M. Spivak, E.G. Biryukova
488	INCREASING THE PSYCHOLOGICAL COMPETENCE OF NURSES IN PEDIATRICS: DIRECTIONS, FORMS, CONTENTS
	GUIDE FOR AUTHORS
	R.T. Saygitov
494	GENERAL GUIDELINES FOR SUBMISSION OF ORIGINAL RESEARCH PAPERS

Инновационный продукт для обеспечения
**ПОЛНОЦЕННОГО РАННЕГО ЭНТЕРАЛЬНОГО
ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ В КРИТИЧЕСКИХ
СОСТОЯНИЯХ**



Peptamen JUNIOR
Peptamen JUNIOR Advance

Информация только для медицинских работников.

® Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S.A. (Швейцария).

Звоните и пишите:

contact@ru.nestle.com; 8-800-200-20-55 Звонки по России

www.nestlehealthscience.ru



NestléHealthScience



Компания Valviten 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 Valviten 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



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.

Для «железного» здоровья Ваших пациентов*

- Восстановление уровня гемоглобина и запасов железа¹
- Хорошая переносимость¹
- Высокая приверженность к лечению¹

Для каждого возраста свой Мальтофер®



Капельный дозатор

Предпочтителен для детей до 3 лет



Мерный колпачок

Предпочтителен для детей старше 3 лет



* Для пациентов с железодефицитной анемией, латентным дефицитом железа и повышенной потребностью в железе.
** Продолжительность лечения клинически выраженного дефицита железа (железодефицитной анемии) составляет 3–5 месяцев до нормализации содержания гемоглобина².

1. Del Aguila CM & Nunez O. Revista del AWGLA 2004;1:33–42.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Мальтофер®.

Сокращенная инструкция по применению.

Торговое название: Мальтофер® (Maltofer®). МНН или группировочное название: железа (III) гидроксид полимальтозат. Активное вещество: железа (III) гидроксид полимальтозат. Лекарственная форма: капли для приема внутрь. Показания к применению: Лечение дефицита железа без анемии (латентного дефицита железа) и лечение клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА). Профилактика дефицита железа во время беременности и в период грудного вскармливания, у женщин детородного возраста, у детей, в подростковом возрасте и у взрослых (например, вегетарианцев и пожилых людей). Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; перегрузка железом; нарушение утилизации железа; анемия, не связанная с дефицитом железа; дефицит сахарозы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Способ применения и дозы: Для приема внутрь. Суточную дозу можно разделить на несколько приемов или принимать за один раз. Мальтофер® следует принимать во время или сразу же после приема пищи. Для точного отмеривания дозы препарата флакон/контейнер (тубу) следует держать вертикально. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. **Лечение ЖДА у детей и взрослых:** лечение до достижения нормального содержания гемоглобина (Hb) занимает приблизительно от 3 до 5 месяцев. После этого лечение следует продолжить в течение 1–2 месяцев в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа. **Лечение ЖДА во время беременности:** лечение следует продолжать до нормализации содержания гемоглобина (Hb). После этого лечение следует продолжить как минимум до конца беременности в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа и удовлетворения возрастных в связи с беременностью потребностей в железе. **Лечение и предупреждение дефицита железа без анемии:** занимает приблизительно 1–2 месяца. Побочное действие: очень частые: изменение цвета кала; частые: диарея, тошнота, диспепсия; нечастые: головная боль, рвота, запор, боль в животе, изменение цвета эмали зубов, сыпь, зуд. Особые указания: Предполагается, что прием препарата Мальтофер® не должен оказывать влияния на суточную потребность в инсулине у пациентов с сахарным диабетом. 1 мл капель содержит 0,1 хлебных единиц. Препарат содержит сахарозу. Вспомогательные вещества натрия метилпарагидроксибензоат и натрия пропилпарагидроксибензоат могут вызывать аллергические реакции (возможно, замедленного типа). Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Сокращенная инструкция по применению.

Торговое название: Мальтофер® (Maltofer®). МНН или группировочное название: железа (III) гидроксид полимальтозат. Химическое название: железа (III) гидроксид полимальтозат. Лекарственная форма: сироп. Показания к применению: Лечение дефицита железа без анемии (латентного дефицита железа) и лечение клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА). Повышенная потребность в железе во время беременности и в период грудного вскармливания, донорства крови, интенсивного роста, вегетарианства и пожилого возраста. Противопоказания: установленная гиперчувствительность к железу (III) гидроксид полимальтозату или к любому вспомогательному веществу; перегрузка железом; нарушение утилизации железа; анемия, не связанная с дефицитом железа; дефицит сахарозы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Способ применения и дозы: Для приема внутрь. Суточную дозу можно разделить на несколько приемов или принимать за один раз. Препарат следует принимать во время или сразу же после приема пищи. Точную дозу препарата можно отмерить с помощью мерного колпачка, прилагаемого к препарату Мальтофер® сироп. Сироп можно смешивать с фруктовыми и овощными соками, или с детской пищей, или с неалкогольными напитками. Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа. **Лечение ЖДА у детей и взрослых:** лечение до достижения нормального содержания гемоглобина (Hb) занимает приблизительно от 3 до 5 мес. После этого лечение следует продолжить в течение 1–2 мес. в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа. **Лечение ЖДА во время беременности:** лечение следует продолжать до нормализации содержания гемоглобина (Hb). После этого лечение следует продолжить, как минимум, до конца беременности в дозе, описанной для случая дефицита железа без анемии, с целью восполнения запасов железа и удовлетворения возрастных в связи с беременностью потребностей в железе. **Лечение и предупреждение дефицита железа без анемии:** занимает приблизительно 1–2 мес. Побочное действие: очень частые: изменение цвета кала; частые: диарея, тошнота, диспепсия; нечастые: головная боль, рвота, запор, боль в животе, изменение цвета эмали зубов, сыпь (включая экзему), зуд. Особые указания: суточная доза препарата содержит этанол в количестве от 0,008 г до 0,1 г. При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом следует учитывать, что 1 мл сиропа содержит 0,04 хлебных единиц. Препарат содержит сахарозу. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: сентябрь 2015 г.

ООО «Такэда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1. Тел.: (495) 933 5511, факс.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru.

Рег. удостоверение: П N011981/01 от 11.10.2011 г., П N011981/04 от 11.10.2011 г.

Он не редкий, он особенный



И Л А Р И С®

Ингибитор интерлейкина 1-β (канакинумаб 150 мг)

Быстрая и продолжительная ремиссия симптомов у пациентов с CAPS* после первого введения^{1,2}

CAPS – КРИОПИРИН-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ СИНДРОМ³

- **FCAS+** – Семейный холодовой аутовоспалительный синдром
- **MWS++** – Синдром Макл-Уэльса
- **NOMID/CINCA**** – Младенческое мультисистемное воспалительное заболевание

*CAPS – Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome

+FCAS – Familial Cold Autoinflammatory Syndrome

**MWS – Muckle-Wells-Syndrome

***NOMID/CINCA – Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease/Chronic Infantile Neurological, Cutaneous and Articular Syndrome

ССЫЛКИ: 1. Lachmann HJ et al. Use of Canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 2416-25. 2. Kone-Paul J et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of double-blind placebo controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Research & Therapy* 2011; 13:R202. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Иларис.

Краткое описание ИЛАРИС®

Лекарственная форма: Иларис® (канакинумаб), лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 150 мг. Показания: острый подгартический артрит; лечение частых острых приступов подгартического артрита и предупреждение развития новых приступов при неэффективности, непереносимости или при наличии противопоказаний к применению нестероидных противовоспалительных препаратов (или колхицина и при невозможности проведения терапии повторными курсами глюкокортикостероидов, Криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше, включая семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), Семейная холодовая крапивница (FCU), Синдром Макл-Уэльса (MWS), Младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)/Хронический младенческий неспецифический кожно-артрикулярный синдром (CINCA). Активная фаза системного острого идиопатического артрита (сЮИА) у детей в возрасте 2 лет и старше. Способ применения и дозы: для пациентов с CAPS (взрослые и дети): 150 мг для пациентов 4 лет с массой тела более 40 кг; 2 мг/кг для пациентов 4 лет с массой тела от 15 кг до 40 кг; 4 мг/кг для пациентов с массой тела 7,5 кг. Если у пациентов при стартовой дозе 150 мг или 2 мг/кг силь и симптомы генерализованного воспаления не разрешаются в течение семи дней после начала лечения, возможно проведение второй инъекции препарата Иларис® в дозе 150 мг или 2 мг/кг. Если удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после первой инъекции, возможно проведение второй инъекции препарата Иларис® в дозе 300 мг 1 инъекция с интервалом 8 недель (при массе тела > 40 кг) или 4 мг/кг (при массе тела 15 кг и 40 кг). Если у пациентов при стартовой дозе 4 мг/кг удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после первой инъекции, возможно проведение третьей инъекции препарата Иларис® в дозе 300 мг 1 инъекция с интервалом 8 недель (при массе тела > 40 кг) или 4 мг/кг (при массе тела 15 кг и 40 кг). Если у пациентов при стартовой дозе 4 мг/кг удовлетворительный клинический эффект не наблюдается в течение 7 дней после первой инъекции, возможно проведение второй инъекции препарата Иларис® в дозе 4 мг/кг. Рекомендуемая доза у пациентов с массой тела 7,5 кг составляет 4 мг/кг (с увеличением до 300 мг) каждые 4 недели в виде подкожной инъекции. Подгартический артрит (только взрослые): рекомендуемая доза препарата Иларис® у пациентов с подгартическим артритом составляет 150 мг однократной подкожной инъекцией во время приступа. Для достижения максимального эффекта Иларис® следует вводить как можно раньше после начала приступа подгартического артрита. У пациентов, у которых после первого введения препарата эффект не возникло, повторную инъекцию препарата Иларис® проводить не следует. У пациентов, у которых возник эффект и которым требуется повторная инъекция, следующую инъекцию препарата Иларис® можно проводить не ранее чем через 12 недель после первой. Применять препарат Иларис® следует по мере необходимости для лечения приступов подгартического артрита. Оптимизирование контроля гиперурикемии следует проводить с помощью соответствующих противовоспалительных препаратов. Лечение следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт диагностики и лечения подгартического артрита и применения биологических препаратов. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата в анамнезе. Острые инфекционные заболевания. Беременность и период грудного вскармливания. Дети младше 4 лет и массой тела менее 15 кг (безопасность и эффективность для указанной категории пациентов изучены не достаточно). Предупреждения / меры предосторожности: инфекции. С осторожностью применять у пациентов с тяжелыми инфекциями, хроническими или острыми инфекциями в анамнезе или состояниях, предрасполагающих к развитию инфекций. Лечение подгартического артрита не следует проводить при наличии у пациента инфекции в активной фазе. Лечение препаратом Иларис® пациентов с CAPS не следует начинать и продолжать при обнаружении у больных активных инфекций, требующих медицинского вмешательства. Препарат не рекомендуется назначать одновременно с ингибиторами ФНО поскольку их использование на фоне применения препарата Иларис® повышает риск развития тяжелых инфекций. Туберкулез и оппортунистические инфекции: может увеличивать риск реактивации туберкулеза или других оппортунистических инфекций, до, во время и после лечения за пациентами следует наблюдать на предмет активной или скрытой туберкулезной инфекции. Ввиду того, что туберкулезная проба может давать ложноположительные результаты, у пациентов, у которых на фоне лечения получен положительный результат туберкулезной пробы, следует рассмотреть возможность использования альтернативного метода выявления туберкулезной инфекции. При выявлении туберкулезной инфекции лечение препаратом Иларис® не следует начинать или продолжать, unless частые новые образования. Риск возникновения злокачественных новообразований на фоне применения анти-интерлейкина (ИЛ)-1 не известен. Аллергические реакции: как и другие белки, применяемые в форме инъекций, канакинумаб может вызывать реакции гиперчувствительности: об анафилактических или анафилактических реакциях не сообщалось. Вакцинация: не следует применять одновременно с живыми вакцинами. Нейтропения: у пациентов с нейтропенией лечение канакинумабом начинать не следует. Перед применением следует определить число нейтрофилов. Синдром активации макрофагов у пациентов с сЮИА. Синдром активации макрофагов – известное жизнеугрожающее состояние, которое может развиваться у пациентов с ревматическими заболеваниями, в частности у пациентов с сЮИА и требует интенсивной терапии. Взаим следует внимательно относиться к симптомам инфекции или ухудшению течения сЮИА, известными как пусковой механизм для синдрома активации макрофагов. По данным клинических исследований препарат Иларис®, по всей вероятности, не увеличивает риск развития синдрома активации макрофагов у пациентов с сЮИА. Побочные реакции: очень часто: инфекции (например, герпесвирусный, скарлатина, инфекции верхних дыхательных путей (вирусной этиологии), пневмония, ринит, фарингит, тонзиллит, синусит, бронхит, инфекционные заболевания уха, воспаление подкожной жировой клетчатки, инфекции мочевыводящих путей, грипп, гастроэнтерит, вирусные инфекции, боль в верхних отделах живота, реакции в месте введения препарата). Часто: боль в спине, повышенная утомляемость/слабость, головная боль, изменение лабораторных показателей. Нечасто: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Побочные реакции, полученные из спонтанных отчетов: оппортунистические инфекции. Взаимодействия: препараты, метаболизирующиеся с помощью изоферментов системы цитохрома P450 и имеющие узкий терапевтический индекс: при назначении препарата Иларис® пациентам, принимающим такие препараты, их дозу следует при необходимости корректировать (в зависимости от их клинического эффекта и концентрации действующего вещества в плазме крови). Форма выпуска: Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 150 мг во флаконе бесцветного стекла вместимостью 6 мл, укупоренный резиновой пробкой, обкатанный алюминийевым колпачком с пластиковой крышкой. По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку. Условия отпуска: по рецепту. Применение для врача: прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по применению. Новartis Фарма АГ, произведено Новartis Фарма Швейцария. Регистрационное удостоверение: ЛП-001414 от 11.01.2012 г.



РОТАТЕК® – первая и единственная пятивалентная, живая вакцина для перорального приема, которая защищает от 5-и наиболее распространенных в России серотипов ротавируса*^{1,2}

- РОТАТЕК® – 3-х дозовая схема вакцинации обеспечивает защиту от тяжелых, средних и легких форм ротавирусного гастроэнтерита²
- РОТАТЕК® совместим с другими вакцинами в рекомендованной схеме: 2 - 3 - 4,5 месяца²
- Безопасность подтверждена в одном из крупнейших в истории вакцин исследований REST (68 038 пациентов)³

Показания к применению:

Активная иммунизация детей в возрасте от 6 до 32 недель с целью профилактики гастроэнтерита, вызываемого ротавирусами серотипов G1, G2, G3, G4 и серотипов G, содержащих P1A[B] (например, G9). Курс вакцинации состоит из трех готовых к употреблению доз вакцины РотаТек®, которые должны вводиться орально.

Первая доза вакцины РотаТек® должна вводиться в возрасте от 6 до 12 недель, последующие дозы должны вводиться с интервалом от 4 до 10 недель.

Ключевая информация по безопасности вакцины РотаТек®

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту вакцины РотаТек®, а также на введение вакцины РотаТек® в анамнезе.

Инвагинация кишечника в анамнезе.

Врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, предрасполагающие к инвагинации кишечника. Иммунодефицит, подозрение на иммунодефицит или ВИЧ-носительство. Острые воспалительные процессы, сопровождающиеся высокой температурой (в этих случаях вакцинацию проводят после выздоровления или в стадии ремиссии). Инфекционное заболевание легкой степени тяжести не должно служить причиной отказа от вакцинации. Острая форма диареи или рвоты (в этих случаях вакцинацию проводят на стадии ремиссии). Непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозо-галактозного комплекса, недостаточность ферментов сахаразы и/или изомальтазы.

Вакцина РотаТек® не должна вводиться лицам с тяжелым комбинированным иммунодефицитом. Случаи гастроэнтерита, вызванные вакцинным вирусом отмечались у детей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом в пост-маркетинговых исследованиях.

С осторожностью

• При активных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, включая хроническую диарею (отсутствие клинических данных).

• При задержке развития (отсутствие клинических данных). VACC-1054389-0011 (12.2012)

• При иммунокомпрометированном состоянии (например, в результате злокачественных новообразований или иммунодепрессивной терапии).

• При трансфузии крови или продуктов крови, включая иммуноглобулины, менее чем за 42 дня до намеченной вакцинации.

• Как и при любой другой иммунизации, вакцина РотаТек® может вызвать полную защиту не у всех вакцинированных

Побочное действие

Вакцина обычно хорошо переносится.

Наиболее частыми нежелательными явлениями после введения вакцины РотаТек® (частота >1/10) являлись: инфекции верхних дыхательных путей, диарея, рвота, лихорадка, средний отит, возбудимость и кашель.

Следующие нежелательные явления были спонтанно сообщены после регистрации вакцины РотаТек® (сообщения поступали от населения неизвестного количественного состава, поэтому невозможно определить частоту или установить причинно-следственную связь с вакцинацией): поражения кожи или подкожных тканей, сыпь, кровоподтек, нарушения желудочно-кишечного тракта, гастроэнтерит с выделением вакцинного вируса у детей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, иммунные системные нарушения – анафилактические реакции.

* На 15.04.2014 – единственная зарегистрированная вакцина для профилактики Ротавирусной инфекции в России

1. Podkolzin A.T., Petukhov D. N., Veselova O.A. EPMG Report: Rotavirus gr A surveillance and genotype distribution in Russian Federation in season 2011-2012

2. Инструкция по применению Ротатек®

3. Vesikari T et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. N Engl J Med 2006;354:23-33.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению



ООО «МСД Фармасыютикалс» Россия, 115093,
г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94,
www.merck.com

VACC-1084314-0017 (04.2014)

РотаТек®

(Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пятивалентная, живая, оральная)

КСОЛАР / XOLAIR®

Краткая инструкция по применению

МНН: омализумаб.
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК) а также вспомогательные вещества.

ПОКАЗАНИЯ.

Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Лечение хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H1-гистами-

новых рецепторов, у пациентов 12 лет и старше.

ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ.

Атопическая бронхиальная астма:

В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели.

Хроническая идиопатическая крапивница:

Рекомендуемая доза препарата Ксолар составляет 300 мг каждые 4 недели в виде подкожной инъекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата.

ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.

Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения препаратом Ксолар не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с риском развития гельминтных инфекций, при развитии местных или системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции и сывороточную болезнь), при беременности и в период грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Специальных исследований по взаимодействию препарата Ксолар с лекарственными препаратами, включая вакцины, не проводилось. Взаимодействие препарата Ксолар с лекарственными препаратами, используемыми для лечения бронхиальной астмы или хронической идиопатической крапивницы, маловероятно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.

На фоне терапии препаратом Ксолар наблюдались следующие редкие серьезные нежелательные явления: анафилактические реакции, включая ангионевротический отек, и другие аллергические состояния, в том числе аллергический бронхоспазм,



аллергический гранулематозный ангиит (синдром Чарга-Стросса), тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сывороточная болезнь.

Очень часто: головная боль. *Часто:* гипертермия (*очень часто – у детей 6–12 лет с атопической бронхиальной астмой*), реакции в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в верхней половине живота (у детей), назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, включая вирусную этиологию, инфекции мочевыводящих путей, синусит, головная боль и головная боль в области придаточных пазух носа, артралгия, миалгия, боль в конечностях, костно-мышечная боль. *Нечасто:* головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы», фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация, увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние. *Редко:* гельминтные инфекции, отек гортани, выработка антител к лекарственному препарату.

При применении препарата Ксолар в клинической практике отмечались: алопеция, отек суставов.

ФОРМА ВЫПУСКА.

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем – вода для инъекций. Один флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой растворителя и с инструкцией по применению в картонной пачке.

Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению.

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария.

Регистрационное удостоверение: ЛСР-000082 от 29.05.2007



Возвращая ДЕТСТВО

Современный стандарт терапии системного ювенильного идиопатического артрита^{1,2}

- У 9 из 10 детей значительно снижаются проявления системного артрита и отсутствует лихорадка к 12 неделе лечения³
- Каждый второй ребенок преодолевает зависимость от глюкокортикоидов через год терапии⁴

1. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6249-standart-ot-28-yanvary-2013-g> (дата последнего посещения 24.01.2014); 2. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6156-standart-ot-29-yanvary-2013-g> (дата последнего посещения 24.01.2014); 3. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N et al. N Engl J Med 2012; 367: 2385-95; 4. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N et al. Pediatric Rheumatology 2011; 9 (Suppl 1): P 164

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛСР-003012/09. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания:** гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез). **Способ применения и дозы:** Ревматоидный артрит: внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в четыре недели. Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг. Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в четыре недели в дозе 10 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в две недели в дозе 12 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие:** очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение АД, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – дивертикулит, стоматит, язва желудка, повышение общего билирубина, гипертриглицеридемия, нефролитиаз, гипотиреоз. **Условия хранения:** хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.

2014-0603, 02.2014

 **АКТЕМРА®**
тоцилизумаб

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хoffmann-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru





Позвольте ребенку расти здоровым, чтобы осуществить мечты

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



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Синагис®

Синагис® (паливизумаб). Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. В 1 флаконе содержится паливизумаб (активное вещество) 50 мг или 100 мг. Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG1K, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) респираторного синцитиального вируса (РСВ). **Показания к применению.** Профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной респираторным синцитиальным вирусом, у детей с высоким риском заражения РСВ, к которым относятся: дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35-й неделе беременности или ранее; дети в возрасте до 2-х лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 месяцев; дети в возрасте до 2-х лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к паливизумабу, или к одному из вспомогательных веществ, или к другим человеческим моноклональным антителам. **Способ применения и дозы.** Препарат Синагис® вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых с интервалом 1 мес в течение сезонного

подъема заболеваемости, вызываемой респираторным синцитиальным вирусом. Для разведения использовать только стерильную воду для инъекций. Раствор паливизумаба не содержит консервантов, поэтому он должен быть введен не позднее 3 ч после приготовления. Оставшийся во флаконе раствор уничтожается. **Побочное действие.** При проведении исследований по применению препарата в профилактических целях побочные реакции у детей в контрольной группе и в группе детей, получавших препарат, были сходными. Побочные реакции были преходящими, степень их тяжести варьировала от легкой до умеренной. **Недоношенные дети, дети с бронхолегочной дисплазией и дети с врожденными заболеваниями сердца.** Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$) отмечались: реакции в месте введения. Очень часто ($\geq 1/10$) отмечались: сыпь, повышение температуры тела. Постмаркетинговые наблюдения: апноэ, тромбоцитопения, анафилаксия, анафилактический шок, судороги, крапивница. **Особые указания.** Введение препарата Синагис® может сопровождаться аллергическими реакциями немедленного типа, включая анафилактические, в связи с этим пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин. Как и в случае любой внутримышечной инъекции, препарат Синагис® следует назначать с осторожностью

пациентам с тромбоцитопенией или нарушениями системы свертывания крови. Применение паливизумаба может оказывать влияние на результаты иммунохимических диагностических тестов на РСВ, например некоторых тестов, основанных на обнаружении антител. Кроме того, паливизумаб ингибирует репликацию вирусов в культуре клеток, что может оказывать влияние на результаты тестов, основанных на выращивании вирусов в культуре клеток. Подобное взаимодействие может приводить к ложноотрицательным результатам диагностических тестов на РСВ. При применении паливизумаба результаты диагностических тестов должны использоваться в сочетании с клиническими данными для достоверной постановки диагноза. **Условия транспортирования и хранения.** При температуре от 2° до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Номер регистрационного удостоверения: ЛСР-001053/10. **Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** ООО «ЭббВи», Россия.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для медицинских работников (не для пациентов).

abbvie

За дополнительной информацией Вы можете обращаться в
ООО «ЭббВи», 141400, Московская обл., г. Химки,
ул. Ленинградская, влад. 39, стр. 5, «Химки Бизнес-Парк»
Тел.: +7 495 258 42 77, факс: +7 495 258 42 87



Жизнь должна продолжаться, не ЮИА

Создает возможности

Улучшает качество жизни

Избавляет от страданий*

abbvie

destination you™

ООО «36Вив», 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Ленинградская, влад. 39, стр. 5, «Химки Бизнес-Парк»

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: ООО «36Вив», Россия.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

Номер регистрационного удостоверения: ЛС-002422
Международное непатентованное наименование: адалимумаб
Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

В 0,8 мл раствора содержится активное вещество: адалимумаб 40 мг
ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Адалимумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, белковая последовательность которого идентична IgG1 человека.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
Взрослые
— Среднетяжелый и тяжелый активный ревматоидный артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами).

ОСТОРОЖНОСТЬ
— Редко встречающиеся инфекции в анамнезе.
— Носительство вируса гепатита В.
— Злокачественные новообразования, в том числе в анамнезе.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ХУМИРА®
Подкожно. Рекомендуемая доза препарата Хумира® у взрослых с ревматоидным артритом (РА), псориатическим артритом (ПСА) и анкилозирующим спондилитом (АД) составляет 40 мг подкожно один раз в две недели.

Ювенильный идиопатический артрит
У детей в возрасте от 4 до 12 лет препарат назначают в дозе 24 мг/м2 площади поверхности тела, при этом максимальная доза составляет 40 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
Примерительно у 14 % пациентов можно ожидать развития реакций в месте введения препарата (один из наиболее часто встречающихся побочных реакций при введении адалимумаба в контролируемых клинических исследованиях).

циррозом, гипонатриемией и комплексной инфекцией, вызываемых Mycobacterium avium), неврологические инфекции (включая вирусный менингит), инфекции глаз, бактериальные инфекции, Новообразования, Часто: доброкачественные новообразования, рак кожи, кроме меланомы (включая базально-клеточную карциному и плоскоклеточную карциному), Часто: лимфома, паренхиматозные новообразования, новообразования (включая рак молочной железы, новообразования легкого и щитовидной железы), меланомы, Со стороны крови и лимфатической системы, Очень часто: лейкопения (включая нейтропению и агранулоцитоз), анемия, Часто: тромбоцитопения, лейкоцитоз, Нечасто: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, Редко: панцитопения, Со стороны иммунной системы, Часто: реакции гиперчувствительности, аллергические реакции (включая сезонную аллергию), Со стороны обмена веществ, Очень часто: повышение концентрации липидов, Часто: гипокальциемия, повышение концентрации мочевой кислоты, аномальные концентрации натрия, гипокальциемия, гипергликемия, гипофосфатемия, дегидратация, Нарушения психики, Часто: изменение настроения (включая депрессию), тревожные расстройства, бессонница, Со стороны нервной системы, Очень часто: головная боль, Часто: парестезии (включая гипестезии), мигрень, неврастгия, судорожное напряжение, востибурное головокружение, Нечасто: тремор, нейралгия, Редко: рассеянный склероз, Со стороны органов чувств, Часто: конъюнктивит, нарушения зрения, флюккит, отек века, Нечасто: диплопия, глухота, звон в ушах, Со стороны сердечно-сосудистой системы, Часто: повышение артериального давления, приливы, гематомы, тахикардия, Нечасто: аритмия, хроническая сердечная недостаточность, артериальная окклюзия, тромбоз/блэбит, аневризма аорты, Редко: остановка сердца, Со стороны системы дыхания, Часто: кашель, заложенность носа, диспноэ, Нечасто: хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальное заболевание легких, пневмония, Со стороны системы пищеварения, Очень часто: тошнота, рвота, боль в животе, повышение уровня печеночных ферментов, Часто: диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту, желудочно-кишечные кровотечения, Нечасто: панкреатит, дисфагия, острая кишечная непроходимость, повышение концентрации билирубина, печеночный стеноз, Со стороны кожи и подкожных тканей, Очень часто: сыпь (в т.ч., экфолиативная), Часто: зуд, крапивница, пролежни (в т.ч., пупурра), дерматит (в т.ч., экзема), ломкость ногтей, гипергидроз, Нечасто: чешуйчатая сыпь, Часто: боль в груди, сыпь, зуд, ухудшение заживления ран, Нечасто: воспаление, Лабораторные показатели, Часто: нарушения в системе свертывания крови (включая увеличение активированного частичного тромбопластинного времени), положительные тесты на аутоантитела (включая антитела к двойной спираль ДНК), увеличение концентрации лактатдегидрогеназы, ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ
У больных ревматоидным артритом, получающих метотрексат, нет необходимости в коррекции дозы адалимумаба или метотрексата. Вместе с тем метотрексат при однократном и повторном применении снижает клиренс адалимумаба на 29% и 44% соответственно. В клинических исследованиях не отмечено признаков взаимодействия адалимумаба с другими базисными средствами (сульфазалазин, гидрохлоридом, лефлуномидом и пероральными препаратами золота), глюкокортикоидами, салицилатами, нестероидными противовоспалительными препаратами и анальгетиками. Комбинированное применение с азатиоприном, 6-меркаптопурином. В клинических исследованиях с участием взрослых с болезнью Крона, увеличение частоты злокачественных новообразований и серьезных побочных реакций, связанных с инфекциями, наблюдалось в группе пациентов, у которых применялось комбинированное применение адалимумаба с азатиоприном/6-меркаптопурином по сравнению с монотерапией адалимумабом.

RUHUM150916

Информация предназначена для специалистов здравоохранения

**Дорогие коллеги!**

Вы взяли в руки новый номер Педиатрической фармакологии, и он, как впрочем и всегда, содержит актуальнейшие для нас, педиатров, статьи. Вы согласитесь с этим, просто взглянув на содержание, и не сможете не прочитать внимательно каждую из них. В рубрике «Новости медицины» мы представляем вам мнение сразу двух Экспертных советов — по нутрициологии и по вакцинопрофилактике. Академик А. Г. Румянцев с соавт. расскажут о современных подходах к диагностике и лечению железодефицитной анемии. Профессор Р. Ф. Тепаев свою рубрику «Неотложные состояния» посвятил анафилактическому шоку. А тема клинических рекомендаций продолжена в статьях по острому бронхолиту (Е. А. Вишнева и соавт.) и гемолитико-уремическому синдрому (А. Н. Цыгин и соавт.). Ваши знания обязательно обогатит опыт по применению биологических агентов нашими коллегами — ревматологами из Москвы (Т. В. Слепцова и соавт.), Нижнего Новгорода (Т. И. Коровкина) и Ростова (Е. А. Лигостаева). Ваш научный интерес утолят результаты оригинальных исследований по детскому церебральному параличу (О. А. Клочкова, Москва), оценке диагностической ценности прокальцитонина и С-реактивного белка (О. В. Михайлова, Москва), поиску маркеров хронической болезни почек (Е. М. Чичуга, Воронеж) и изучению особенностей суточного профиля артериального давления у подростков (И. Н. Захарова, Москва). Злободневная тема применения «разрешенных» препаратов в детском спорте изучена учеными из Волгограда (Е. Г. Вершинин

и соавт.). Но, как известно, российская педиатрия славится своей профилактической направленностью, что вызывает зависть зарубежных коллег... В продолжение этой темы вас ожидает обсуждение вопросов иммунопрофилактики респираторных инфекций и антибактериальной профилактики инфекционных осложнений в хирургии. Конечно же, наши соратники — медицинские сестры, — как всегда, провели большую работу и представляют результаты изучения психологической компетентности сестринского персонала в педиатрии (И. М. Спивак, Е. Г. Бирюкова, Москва).

Не может не радовать редакцию невероятно широкая география этого номера. И, глядя на названия городов, где проживают наши авторы, хочется громко крикнуть: «Педиатры — вперед! Нас ждут великие дела!», потому что Россия сильна регионами, а педиатрия — единством!

**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**

Dear colleagues!

I am delighted to present this new issue of *Pediatric Pharmacology*, which as always contains the most relevant articles for pediatricians. You will agree with this statement after looking through the content and cannot help reading each article with great interest. After all, in the section "Medical News" a reader can get acquainted with an expert commentary of the two Expert Councils: on Nutrition and on Preventive Vaccination. A paper submitted by academician A. G. Rumyantsev et al. investigates iron deficiency anemia and modern approaches to its diagnosis and treatment. Professor R. F. Tepaev in his column «Emergencies» studies anaphylactic shock. You can find clinical recommendations in articles on acute bronchiolitis (by E. A. Vishneva et al.) and hemolytic uremic syndrome (by A. N. Tsygin et al.). You will gain new knowledge reading the articles by rheumatologists from Moscow (T. V. Sleptsova et al.), Nizhny Novgorod (T. I. Korovkina), and Rostov (E. A. Ligostaeva) disclosing the experience of using the biological agents. The results of original research on cerebral palsy (O. A. Klochkova, Moscow), the evaluation of the diagnostic efficacy of procalcitonin and C-reactive protein (O. V. Mikhailov, Moscow), the search for markers of chronic kidney disease (E. M. Chichuga, Voronezh), and the peculiarities of daily blood pressure profile in adolescents (I. N. Zakharova, Moscow) will appease your scientific curiosity. The burning issue of «approved» drugs in children's sports has been studied by scientists from Volgograd (Vershinin E. G. et al). But as you know, Russian pediatrics is famous for its preventive orientation that excites envy of foreign colleagues ... Continuing this topic authors discuss immunization of respiratory infections and antibiotic prophylaxis of infectious complications in surgery. Our colleagues — nurses — performed a large amount of work to represent the results of a study on psychological competence of nurses in pediatrics (I. M. Spivak, E. G. Biryukova, Moscow).

Incredibly wide "geography" of authors in this issue excite the editorial office. Looking at the names of cities where our authors live and work I want to shout loudly: "Pediatricians, go ahead! The sky is the limit!" because the might of Russia is in its regions and the might of pediatrics — in unity!

**Yours faithfully,
Editor-in-Chief, Corresponding Member of the RAS, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation,
Deputy Director for Science of Scientific Center of Children's Health
Director of the Research Institute of Pediatrics of SCCH,
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 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**

Заседание Экспертного совета Академии нутрициологии и микроэкологии пищеварительного тракта

22 апреля 2015 г. в Москве прошло заседание Экспертного совета Академии нутрициологии и микроэкологии пищеварительного тракта, в котором приняли участие ведущие российские специалисты в области клинической фармакологии, гастроэнтерологии, педиатрии, нутрициологии, аллергологии.

Мероприятие состоялось по инициативе бизнес-подразделения «Безрецептурные препараты» ООО «Пфайзер». Цели заседания: определить роль витаминов и пробиотиков в профилактике и лечении заболеваний, а также в поддержании/улучшении здоровья различных групп населения в Российской Федерации (РФ); осветить новые тенденции, открытия в нутрициологии и гастроэнтерологии; обозначить перспективные направления в области нутрициологии и микроэкологии кишечника.

Работа Экспертного совета осуществлялась по двум направлениям:

- микроэкология кишечника и пробиотики;
- нутрициология и витамины.

Первая сессия была посвящена обсуждению роли пробиотиков (штаммам *Bifidobacterium lactis BB12* и *Streptococcus thermophilus TH4*) в профилактике функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. Наиболее изученными и доказавшими эффективность на сегодня являются *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)*, *Bifidobacterium longum BB46*, *B. lactis BB12*, *S. thermophilus TH4*, *Enterococcus faecium SF68*. Основным критерием выбора пробиотического препарата и штамма, особенно в педиатрической практике, является его доказанная безопасность. Таким штаммом признан *B. lactis BB12* (статус GRAS), одобренный к применению как натуральный продукт Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) США, а также Датским агентством медицинских препаратов. *S. thermophilus TH4* также признан безопасным штаммом (статус GRAS) и одобрен FDA к использованию. Оба эти штамма входят в состав Бифоформ Бэби в форме суспензии.

Форма выпуска является значимой для эффективности пробиотика. Наиболее перспективны с этой точки зрения капсулы: так, в препарате Бифоформ она защищает микроорганизмы от воздействия желудочного сока, поэтому пробиотические штаммы попадают в кишечник, не разрушаясь и не погибая в желудке.

Цели назначения этих препаратов детям — профилактика и лечение острой инфекционной (*BB12*), нозокомиальной (*LGG*, *BB12*), антибиотикассоциированной диареи (*TH4*, *BB12*, *LGG*), функциональных расстройств (*TH4*, *BB12*), некротического энтероколита (*TH4*, *LGG*), а также хронических запоров (*BB12*, *LGG*).

В ходе заседания Экспертного совета была всесторонне обсуждена тема «Антибиотикассоциированные диареи (AAD): распространенность проблемы, роль пробиотиков в профилактике и лечении AAD». Широкомасштабные исследования свойств *LGG* позволяют рекомендовать их при разных заболеваниях инфекционного и неинфекционного генеза. Симбиотический эффект *LGG* и *BB12* доказан при сальмонеллезе и ротавирусных инфекциях. Эти штаммы играют важную роль в замедлении роста условно-патогенных микробов. Клиническая эффективность

LGG доказана при острых кишечных инфекциях, постинфекционных синдромах, AAD. Также подтверждено, что *LGG* способствуют снижению интенсивности кишечных коликов у детей. Клинические исследования указывают, что *LGG* имеют положительный эффект на кишечник и иммунную функцию: уменьшают риск развития побочных эффектов, связанных с приемом антибиотиков; улучшают консистенцию стула во время лечения антибиотиками; нормализуют иммунный ответ после вакцинации; потенциально сокращают число респираторных инфекций, а также снижают риск внутрибольничных инфекций желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей у детей.

Метаанализ 9 двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований показал, что штаммы *E. faecium SF68*, *B. longum BB46* и *LGG* являются эффективными в профилактике AAD.

Штамм *SF68*, не обладающий резистентностью к ванкомицину, был идентифицирован как *E. faecium*: в нем не выполнялось генных модификаций. В клиническом исследовании с участием детей, в том числе грудного возраста, *SF68* продемонстрировал отсутствие нежелательных явлений.

E. faecium SF68 клинически эффективен в профилактике AAD, а также в лечении диареи у детей, сокращении ее продолжительности. Контролируемые двойные слепые клинические исследования показали, что лечение энтерита *E. faecium SF68* было успешным как у взрослых, так и у детей, что выражалось сокращением продолжительности диареи, а также гораздо меньшим временем, необходимым для нормализации стула. Более чем 20-летняя история использования *E. faecium SF68* подтверждает, что штамм не представляет риска для здоровья человека.

Однако, необходимо помнить, что назначение конкретного пробиотика зависит от характера заболевания или профилактической целесообразности, а также от штаммового состава.

Члены Экспертного совета пришли к заключению, что, по имеющимся в настоящее время данным, штаммы *LGG*, *TH4*, *BB12*, *SF68* и *BB46* являются эффективными и безопасными для детей и взрослых в профилактике и лечении упомянутых заболеваний желудочно-кишечного тракта. Также было отмечено, что выбор пробиотика следует осуществлять, основываясь на доказательствах эффективности и безопасности специфического штамма. Всемирная гастроэнтерологическая организация подчеркивает, что эффективность пробиотика зависит от штаммового состава и условий его назначения.

В докладах сессии «Витамины и нутрициология» были затронуты такие важные аспекты, как обеспеченность населения РФ витаминами и способы устранения ее дефицита. Причинами недостаточного потребления микронутриентов в РФ являются утрата разнообразия рационов (преобладают продукты, подвергшиеся интенсивной термической или химической обработке, консервированию, рафинированию); низкий уровень потребления овощей

и фруктов, мясных и рыбных продуктов; недостаточное производство пищевых продуктов, обогащенных микро-нутриентами. Последнее обстоятельство представляется особенно важным в свете того, что около 60% населения РФ проживает в регионах с природно-обусловленным дефицитом йода. По данным Института питания, недостаток этого микроэлемента отмечается у 10–15% городского и 13–35% сельского населения. Ежегодно в специализированной эндокринологической помощи нуждаются более 1,5 млн взрослых и 650 тыс. детей с патологиями щитовидной железы; растут заболеваемость раком щитовидной железы и прочие нежелательные последствия. У 40–85% отмечается недостаток витаминов группы В: В₁, В₂, В₆ и фолиевой кислоты, а также витамина D. Дефицит витамина С отмечается у 10–30% россиян, у 50–90% — дефицит каротина, у 10–30% — железа.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), анемия в развивающихся странах диагностируется у 35–75% (в среднем 56%), в развитых странах — у 18% беременных. В 75% случаев причиной анемии является дефицит железа и фолиевой кислоты. Согласно рекомендациям ВОЗ, профилактическое применение железа необходимо всем беременным женщинам, при этом прием железа необходимо начинать как можно раньше (не позднее 3-го мес беременности) и продолжать на протяжении всего срока вынашивания.

По данным метаанализов, на территории Европы, Северной Америки, Азиатско-Тихоокеанского блока, Ближнего Востока и Африки недостаток витамина D имеет 1/3 населения планеты. Ежегодно в РФ от болезни системы кровообращения умирает 1 млн человек (56% всех случаев смерти, из них 38% приходится на цереброваскулярные заболевания). На современном этапе широко обсуждается роль повышенного уровня витамина D в плазме крови, а также его участие в качестве гормона в профилактике ведущей причины смертности и инвалидизации у взрослых, связанной с развитием заболеваний цереброваскулярной системы. В результатах ряда метаанализов содержатся доказательства связи между D-дефицитными состояниями и развитием онкологических заболеваний, таких как рак молочной железы и рак толстого кишечника, при этом высокий уровень содержания витамина D может играть профилактическую роль. У мужчин, которые принимали витаминно-минеральные комплексы (ВМК) в среднем в течение более 11 лет, наблюдалось снижение частоты всех видов рака на 8%, а у пациентов с онкологическим заболеванием в анамнезе — на 27%.

Эксперты Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва) привели данные собственных исследований, подтверждающие, что недостаточная обеспеченность витамином D детей в возрасте 1–3 лет напрямую соотносится с частотой случаев пищевой аллергии. В настоящее время признано, что недостаток витамина D является одной из значимых причин развития атопического дерматита, аллергической крапивницы у детей, а также более частых обострений бронхиальной астмы.

В результате масштабного исследования (4000 детей), проведенного в Швеции, исследователями не было обнаружено корреляции между приемом ВМК и возникновением каких-либо аллергических реакций, что позволило опровергнуть мнение о том, что применение ВМК может способствовать развитию аллергических реакций. Напротив, было показано, что дети, получавшие ВМК до 4-летнего возраста, значительно реже страдали от пищевой аллергии, аллергического ринита, приступов затрудненного дыхания и экземы.

Состояние полигиповитаминоза (недостаток 3 и более витаминов) испытывают до 70% населения, в том числе и дети. Полигиповитаминоз обнаруживается не только весной, но и в летне-осенний период, и, как правило, сочетается с недостатком кальция, йода, железа и ряда других микронутриентов (цинк, магний). Лечение полигиповитаминозов рекомендуется начинать с высоких доз витаминов, превышающих в несколько раз пищевую суточную потребность — порядка 300% в течение первого месяца. При достижении физиологического уровня в плазме крови пациентов можно перейти на длительный прием витаминов в поддерживающей дозе (30–50%), соответствующей пищевой суточной потребности. Основными путями восполнения дефицита витаминов и микронутриентов в лечебном питании является прием ВМК в дозе 50–100% от суточных норм. Один из лидеров на отечественном рынке витаминов для детей и взрослых — Мульти-табс — представлен сегодня в виде специализированных ВМК, дозировки которых учитывают потребности разных возрастных групп в соответствии с принятыми суточными нормами.

Витаминация в течение 1 мес повышает когнитивные способности у детей в возрасте 5–6 лет. Прием беременной женщиной ВМК на 13–54% снижает абсолютный риск осложнений в период вынашивания и родов, а также нарушения состояния внутриутробного ребенка и здоровья новорожденного. Анализ динамики заболеваемости на фоне приема витаминов показывает, что поступление в организм даже 50% рекомендуемого потребления позволяет снизить заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом.

Члены Экспертного совета в процессе обсуждения пришли к следующим выводам:

- витамины, благодаря их взаимодействию в организме, целесообразно применять не индивидуально, а именно в форме ВМК (синергичность действия);
- для устранения или профилактики полигиповитаминоза необходим круглогодичный прием препаратов, содержащих витамины и минеральные вещества в количествах, близких к физиологической потребности;
- длительное применение витаминов приводит к снижению или сокращению продолжительности заболевания, повышению физической и умственной работоспособности у детей и взрослых.

Члены Экспертного совета:

- Беляева Ирина Анатольевна, докт. мед. наук, профессор;
- Боровик Татьяна Эдуардовна, докт. мед. наук, профессор;
- Горелов Александр Васильевич, докт. мед. наук, профессор;
- Калинченко Светлана Юрьевна, докт. мед. наук, профессор;
- Коденцова Вера Митрофановна докт. биол. наук, профессор;
- Корниенко Елена Александровна, докт. мед. наук, профессор;
- Мазанкова Людмила Николаевна, докт. мед. наук, профессор;
- Макарова Светлана Геннадьевна, докт. мед. наук, профессор;
- Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН;
- Погожева Алла Владимировна, докт. мед. наук, профессор;
- Рыбальченко Оксана Владимировна, докт. биол. наук, профессор.
- Ших Евгения Валерьевна, докт. мед. наук, профессор.

Совет экспертов «Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике ротавирусной инфекции у детей»

14 июня 2015 г. на базе Научного центра здоровья детей (Москва) состоялось заседание Совета экспертов «Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике ротавирусной инфекции у детей».

В заседании приняли участие представители Союза педиатров России, некоммерческого партнерства «Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (НП «НАСКИ»), Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Научного центра здоровья детей, Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА, Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора РФ, Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова РАН — главные специалисты по педиатрии, эпидемиологии и детской аллергологии-иммунологии: академики РАН А. А. Баранов и Н. И. Брико, член-корреспондент РАН Л. С. Намазова-Баранова, профессора А. В. Горелов, В. К. Таточенко, С. М. Харит, Т. Везикари (Финляндия), а также руководитель референс-центра по мониторингу за возбудителями острых кишечных инфекций ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора А. Т. Подколзин.

Открыл Совет экспертов главный внештатный педиатр Минздрава Российской Федерации А. А. Баранов. Он отметил, что проблема ротавирусного гастроэнтерита (РВГЭ) обсуждается не только в медицинских кругах, но и в семьях: ведь почти каждый, у кого есть дети, так или иначе с ней сталкивается. Одним из основных стратегических направлений развития современного здравоохранения в РФ является предотвращение детской и младенческой смертности. В настоящее время дока-

зано, что РВГЭ является ведущей причиной обращений в поликлиники, госпитализаций и смертности в структуре острых кишечных инфекций.

«С учетом бремени РВГЭ, эффективности и безопасности существующих методов профилактики вакцинация против ротавирусного гастроэнтерита была включена в 2014 г. в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации по эпидемиологическим показаниям, — отметила в своем выступлении Главный внештатный детский аллерголог-иммунолог Минздрава Российской Федерации Л. С. Намазова-Баранова. — Соответственно, назрела необходимость создания Клинических рекомендаций по профилактике РВГЭ, в которых были бы представлены объективная информация о данной проблеме, ее последствиях, а также советы практикующим врачам по особенностям применения единственной зарегистрированной в России вакцины против ротавирусной инфекции».

Профессор Тимо Везикари, директор Центра по исследованию вакцин г. Тампере (Финляндия), стоявший у истоков разработки вакцин против РВГЭ и их последующего внедрения в реальную клиническую практику, представил данные исследований 3-й фазы и уникальный опыт иммунизации в Финляндии, где удалось достичь значимых результатов уже в первые годы применения пентавалентной вакцины: снизилась циркуляция ротавируса в популяции, за счет этого более чем на 95% сократилось число госпитализаций и обращений за амбулаторной помощью по поводу РВГЭ.

Главный внештатный специалист-эпидемиолог Минздрава Российской Федерации Н. И. Брико продемонстрировал данные, подтверждающие ведущую роль ротавируса среди острых кишечных инфекций в России и мире.

Профессор В. К. Таточенко отметил, что высокая устойчивость ротавируса предопределяет важность вакцинопрофилактики как единственного действенного метода борьбы с этой инфекцией, ведь ротавирус чрезвычайно стабилен в окружающей среде: устойчив к мылу, хлорсодержащим дезинфицирующим средствам, препаратам на основе перекиси водорода; не погибает при обычном хлорировании воды в головных водопроводных сооружениях; выживает в водопроводной воде



Участники Совета экспертов

до 60 дней, на различных объектах внешней среды — от 10 до 30 дней (в зависимости от температуры, влажности воздуха и наличия загрязнений органической природы); не разрушается при многократном замораживании. Кроме того, РВГЭ является одной из основных причин внутрибольничных диарей. Так, в странах Европы РВГЭ диагностируется у 5–27% госпитализированных детей раннего и грудного возраста, а из всех случаев РВГЭ 48–69% имеют связь с госпитальной инфекцией.

В ходе заседания Совета экспертов А. Т. Подколзин продемонстрировал результаты исследования распространенности G[P]-генотипов ротавируса А по регионам РФ в 2011–2013 гг. в период сезонного подъема, выявившего не только неравномерность, но также смену доминирующего генотипа на территории всей страны: G4[P]8 — 42,5%, G1[P]8 — 19,7%, G3[P]8 — 15,2%, G2[P]4 — 7,8%, G9[P]8 — 4,9%. Таким образом, зарегистрированная вакцина сможет защитить детей от наиболее распространенных в России серотипов.

Клиническая картина РВГЭ характеризуется острым началом, эпизодами энтерита (водянистая диарея, боли в животе, метеоризм), повышением температуры тела и нередко наличием катарального синдрома. Однако, при РВГЭ отсутствуют клинические признаки, позволяющие дифференцировать это заболевание от острой кишечной инфекции другой этиологии. Более чем у половины заболевших одним из первых симптомов является рвота, нередко повторная, но в большинстве случаев она прекращается в первые сутки болезни. У отдельных пациентов рвота возникает одновременно с диареей. Позывы к дефекации внезапны, часты, императивны; испражнения носят выраженный энтеритный характер (жидкие, водянистые, пенистые), в тяжелых случаях — холероподобный; частота стула достигает 20–30/сут, что может провоцировать развитие некротического энтероколита и геморрагического гастроэнтерита, патологии печени и почек. Ротавирусная суперинфекция, нередкая в кишечных отделениях, существенно осложняет течение болезни.

По результатам работы эксперты единогласно заключили, что ротавирусная инфекция — серьезная социальная и экономическая проблема для российского здравоохранения: РВГЭ представляет угрозу для жизни и здоровья детей, особенно раннего возраста, приводит к тяжелой дегидратации; кроме того, низкоэффективные санитарно-гигиенические меры борьбы с ротавирусом приводят к быстрому и неконтролируемому распространению инфекции в стационарах и детских дошкольных учреждениях, а зашкаливающее число госпитализаций и обращений за медицинской помощью — соответ-

ственно, к серьезным прямым и косвенным расходам, связанным с этой инфекцией.

Единственной эффективной мерой борьбы с РВГЭ является вакцинопрофилактика: рекомендации о всеобщей иммунизации детей младенческого возраста против ротавирусной инфекции имеют уровень доказательности 1А.

После полного курса вакцинации пентавалентной вакциной в сыворотке крови 92,5–100% иммунизированных наблюдается значительное повышение уровня нейтрализующих иммуноглобулинов класса А ко всем пяти капсидным белкам ротавируса человека, содержащимся в реассортантах вакцины (G1, G2, G3, G4, P1A[8]), которые соответствуют циркулирующим в России серотипам. Трехдозовый режим вакцинации обеспечивает защиту от всех форм РВГЭ — от тяжелых до легких. После введения трех доз вакцины наблюдалось уменьшение числа случаев тяжелого ротавирусного гастроэнтерита до 98,0%, любой степени тяжести — до 74%. На протяжении двух лет после вакцинации отмечено уменьшение числа госпитализаций и обращений за неотложной помощью по поводу ротавирусного гастроэнтерита, вызванного разными серотипами, с 87,6 до 100% (Vesikari Т. и др., 2006).

Всемирная организация здравоохранения настоятельно рекомендует включить ротавирусную вакцину в национальные программы иммунизации всех стран мира, сопровождая программу профилактики обстоятельным эпидемиологическим и постмаркетинговым надзором.

В заключении эксперты решили:

- принять и опубликовать клинические рекомендации по вакцинопрофилактике РВГЭ у детей;
- продолжить сбор эпидемиологических данных по заболеваемости, основным серотипам, доле РВГЭ среди острых кишечных инфекций выявленной этиологии, циркулирующих в Российской Федерации, для определения стратегии вакцинопрофилактики;
- продолжить информационно-просветительскую работу для расширения вакцинопрофилактики против РВГЭ в регионах России в рамках календаря по эпидемиологическим показаниям;
- применить накопленный опыт регионов по изучению эффективности и безопасности вакцинации;
- рекомендовать вакцинацию против РВГЭ для включения в основную часть Национального календаря профилактических прививок РФ.

Примечательно, что в рамках мероприятия по разработке Клинических рекомендаций по вакцинопрофилактике РВГЭ эксперты приняли решение о создании независимого экспертного комитета по вакцинопрофилактике.

А.Г. Румянцев^{1, 2}, И.Н. Захарова³, В.М. Чернов^{1, 2}, И.С. Тарасова^{1, 2}, А.Л. Заплатников³,
Н.А. Коровина³, Т.Э. Боровик^{4, 5}, Н.Г. Звонкова^{4, 5}, Е.Б. Мачнева³, С.И. Лазарева⁶, Т.М. Васильева⁶

¹ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁴ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

⁶ Детская городская поликлиника № 133 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

Профилактика и лечение железодефицитной анемии у детей первого года жизни

Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ

Адрес: 123480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, тел.: +7 (495) 496-52-38, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Статья поступила: 12.04.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

В статье представлены особенности физиологических процессов и патологических состояний у детей первого года жизни, предрасполагающих к развитию железодефицитной анемии (ЖДА). Описаны основные способы профилактики железодефицитных состояний, а также принципы выбора препарата железа и его дозы для лечения ЖДА у детей указанной возрастной категории. Особое внимание уделено профилактике и лечению ЖДА у недоношенных детей, представлены зарубежные и отечественные рекомендации по данному вопросу. Практикующему педиатру для своевременного выявления и выбора правильной тактики лечения ЖДА у детей первых 12 мес жизни необходимы знания об особенностях развития и лечения патологии, обусловленных отличиями физиологического состояния на фоне высокой интенсивности обменных процессов и незрелости анатомических структур у маленьких пациентов.

Ключевые слова: дети, недоношенные дети, железодефицитные состояния, железодефицитная анемия, беременные женщины, сульфат железа, препараты железа (III) на основе гидроксид полимальтозного комплекса.

(Для цитирования: Румянцев А.Г., Захарова И.Н., Чернов В.М., Тарасова И.С., Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Боровик Т.Э., Звонкова Н.Г., Мачнева Е.Б., Лазарева С.И., Васильева Т.М. Профилактика и лечение железодефицитной анемии у детей первого года жизни. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 387–391. doi: 10.15690/pf.v12i4.1418)

A.G. Rumyantsev^{1, 2}, I.N. Zakharova³, V.M. Chernov^{1, 2}, I.S. Tarasova^{1, 2}, A.L. Zaplatnikov³, N.A. Korovina³,
T.E. Borovik^{4, 5}, N.G. Zvonkova^{4, 5}, E.B. Machneva³, S.I. Lazareva⁶, T.M. Vasilieva⁶

¹ Dmitry Rogachyov Federal Scientific-clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education of Russian Health Ministry, Moscow, Russian Federation

⁴ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁶ Municipal Children Polyclinic № 133 of the Moscow Health Department, Russian Federation

Prevention and Treatment of Iron-deficiency Anemia in Children under 1 Year of Age

The article presents features of physiological processes and pathological conditions in under one-year children that predispose the development of iron-deficiency anemia. Basic methods of iron deficiency prophylaxis and principles of iron drug selection and dose selection for iron-deficiency anemia treatment for children in the stated age category are described in the article. Particular attention is paid to the prevention and treatment of iron deficiency anemia in preterm infants; foreign and domestic recommendations on this issue are presented. A practicing pediatrician needs to know the features of the disease's development and treatment caused by differences in physical conditions accompanied by a high activity of metabolic processes and the immaturity of the young patients' anatomic structures in order to identify and select the right iron-deficiency anemia treatment strategy.

Key words: children, premature infants, iron deficiency, iron-deficiency anemia, pregnant women, iron sulfate, iron (III) preparations based on the hydroxide polymaltose complex.

(For citation: Rumyantsev A.G., Zakharova I.N., Chernov V.M., Tarasova I.S., Zaplatnikov A.L., Korovina N.A., Borovik T.E., Zvonkova N.G., Machneva E.B., Lazareva S.I., Vasilieva T.M. Prevention and treatment of iron-deficiency anemia in children under 1 year of age. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 387–391. doi: 10.15690/pf.v12i4.1418)

ВВЕДЕНИЕ

Железодефицитная анемия (ЖДА) наиболее часто встречается среди таких уязвимых групп населения, как дети раннего возраста и беременные женщины. В мире в среднем 43% детей в возрасте от 0 до 4 лет страдают ЖДА [1]. При этом дети первого года жизни — это особая возрастная группа, в которой достаточно высокий риск развития ЖДА обусловлен рядом причин как анте-, так и постнатальных.

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ

Аntenатальные причины развития ЖДА у детей первого года жизни

- Нарушение маточно-плацентарного кровообращения, плацентарная недостаточность (токсикозы, угроза прерывания и перенашивание беременности, острые или обострение соматических и инфекционных заболеваний): в результате нарушения поступления железа от материнского организма через плаценту у нерожденного ребенка не формируются достаточные запасы железа;
- фетоплацентарные и фетоматеринские кровотечения;
- синдром фетальной трансфузии при многоплодной беременности;
- внутриутробная мелена;
- недоношенность, многоплодие;
- глубокий и длительный дефицит железа (ДЖ) в организме беременной.

Инtranатальные причины развития ЖДА у детей первого года жизни

- Фетоплацентарная трансфузия;
- преждевременная или поздняя перевязка пуповины;
- родовые кровотечения из-за травматических акушерских пособий или аномалий развития плаценты и сосудов пуповины.

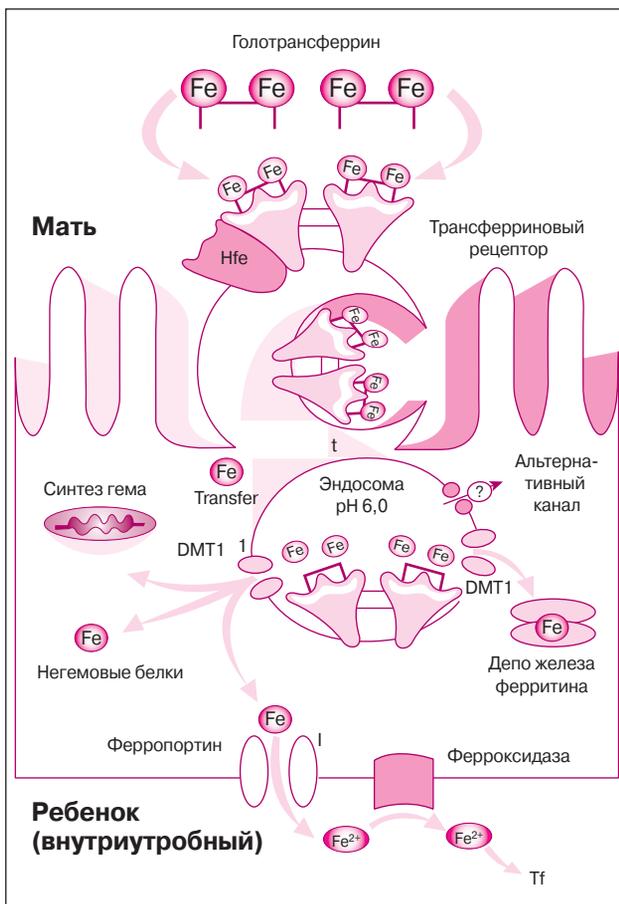
Постнатальные причины развития ЖДА у детей первого года жизни

- Недостаточное поступление железа с пищей (использование неадаптированных молочных смесей, вскармливание коровьим или козьим молоком, позднее введение мясного прикорма в рацион ребенка);
- повышенные потребности в железе у детей с ускоренными темпами роста (недоношенные, дети с большой массой тела при рождении, дети с лимфатическим типом конституции, дети второго полугодия жизни) [2].

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЖДА

Указанные причины, как правило, обуславливают нарушение механизмов формирования в организме ребенка запасов железа, которые начинаются еще внутриутробно. При этом наиболее активно железо поступает к нерожденному ребенку через плаценту (рис.) в III триместре беременности — с 28–32-й нед; интенсивность процесса нарастает с увеличением срока беременности и, соответственно, массы ребенка. Доставка железа к плаценте осуществляется с током крови матери в составе трансферрина (ТФ). В кровотоке нерожденного ребенка ТФ не поступает, а железо в его составе взаимодействует со специфическими рецепторами микроворсинок плаценты. Затем происходит трансмембранный перенос железа в плаценту. Часть этого железа сохраняется в плаценте в виде плацентарного ферритина, а другая часть взаимодействует с ТФ внутриутробно развивающегося ребенка. В составе ТФ железо попадает в кровотоке ребенка, а затем уже в его костный мозг, где участвует в синтезе гемоглобина (Hb), а также в ткани, в которой обеспечивает функционирование различных ферментных систем. Избыток железа, не использованный в этих процессах, в виде ферритина или гемосидерина депонируется в печени, селезенке, костном мозге и скелетных мышцах. Существует прямая пропорциональная зависимость между массой тела новорожденного и общим содержанием железа в его организме. Дети, рожденные раньше срока, аккумулируют недостающее количество железа в процессе постнатального роста. Почти у всех недоношенных младенцев, которые не получали железо дополнительно с пищей, к 6-месячному возрасту развивается анемия. Снижение концентрации Hb в первые несколько недель жизни, особенно выраженное у недоношенных, связано с перераспределением железа, которое включается в миоглобин и депонируется в тканях [4].

Рис. Механизм поступления железа через плаценту (цит. по [3])



ПРОФИЛАКТИКА

Особенности профилактики ЖДА у детей первого года жизни в первую очередь связаны с устранением причин, приводящих к ее развитию. Важно своевременное лечение всех патологических состояний у беременной, способных нарушить трансплацентарное поступление

железа к нерожденному ребенку, а также достаточное обеспечение микроэлементом самой будущей матери (содержание железа в питании беременной женщины, согласно отечественным рекомендациям, должно составлять 33 мг в сут) [5]. Во многих странах мира беременным проводят так называемую сапплементацию (от англ. supplementation) — назначение препаратов железа с целью профилактики ЖДА [1]. Согласно международным рекомендациям, женщинам следует принимать препарат железа во II и III триместрах беременности, а также в первые 3 мес лактации в дозе 60 мг в сут. Однако, установлено, что даже при использовании принципов здорового питания из 95% беременных женщин лишь 67% получают эффективную дозу железа.

Важным аспектом профилактики ЖДА у ребенка является правильная тактика ведения родов с целью предотвращения травматичных акушерских пособий, а также своевременное перевязывание пуповины.

Поскольку ДЖ — это проблема питания, то первичная профилактика ЖДА заключается в полноценном, сбалансированном питании человека любого возраста. Согласно Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации [6], у детей первых месяцев жизни естественной профилактикой ЖДА является исключительно грудное вскармливание до 4–6 мес жизни. Поскольку биодоступность железа из грудного молока высока (50%), то грудное вскармливание обеспечивает организм ребенка оптимальным количеством железа, несмотря на относительно низкое содержание микроэлемента в продукте (0,2–0,4 мг/л). С целью профилактики ДЖ у детей, находящихся на искусственном вскармливании, в первом полугодии жизни назначают смеси с содержанием железа от 0,4 до 0,8 мг/100 мл, в последующем адаптированном питании (для детей от 6 до 12 мес) содержание железа увеличивают до 0,9–1,3 мг/100 мл [6]. Это количество железа удовлетворяет суточную потребность ребенка в железе (4 мг в сут в возрасте от 0 до 3 мес, 7 мг в сут — в 4–6 мес, 10 мг в сут — в 7–12 мес) [5].

С учетом высокого содержания в мясе легкодоступного железа мясной прикорм рекомендуется вводить в рацион ребенка не позднее 6-го мес жизни [6].

Одним из важных элементов профилактики развития ДЖ и ЖДА у детей первого года жизни является отсроченное введение в их рацион цельного коровьего молока — не ранее 12-го мес: вследствие низкого содержания железа в коровьем молоке (0,3 мг/л), невысокой биодоступности (всего около 10%), а также риска возникновения микродиapedезных желудочно-кишечных кровотечений дополнение рациона детей цельным продуктом способно привести к развитию ЖДА [7]. В настоящее время отечественные и зарубежные нутрициологи рекомендуют использовать цельное коровье молоко в рационе детей первого года жизни только для приготовления каш. Неадаптированные молочные продукты, в первую очередь коровье молоко, рекомендовано вводить в рацион питания детей после 12 мес жизни [6, 8].

ЛЕЧЕНИЕ

При установлении диагноза ЖДА у ребенка грудного возраста врачу необходимо решить несколько задач:

выявить и устранить причину возникновения ДЖ (скорректировать рацион питания ребенка, ликвидировать источник кровопотери и т.д.); определить наиболее эффективный и безопасный препарат железа, разрешенный к применению у детей до 1 года; правильно рассчитать оптимальную дозу препарата и выбрать приемлемую лекарственную форму.

У новорожденных детей и детей первого года жизни для лечения ЖДА в нашей стране разрешены и чаще всего применяются препараты сульфата железа и железа (III) на основе гидроксид полимальтозного комплекса (ГПК). Обе группы препаратов обладают достаточной эффективностью, выпускаются в удобных для применения у детей раннего возраста формах (капли, сироп), обладают достаточно высоким профилем безопасности. Меньшее количество нежелательных явлений (тошнота, запоры, боли в животе) возникает при приеме препаратов железа (III) на основе ГПК [9, 10]. Рекомендуется назначение препаратов сульфата железа у детей раннего возраста из расчета 3 мг элементарного железа на 1 кг массы тела в сут [11]. Дозы препаратов двухвалентного железа рекомендуются из расчета, основанного на данных, свидетельствующих о том, что всасывается только 10–15% железа, поступающего в организм; назначение более высоких доз солей железа может привести к повышению частоты и выраженности нежелательных явлений. Терапевтическая доза препаратов железа (III) на основе ГПК независимо от возраста составляет 5 мг/кг в сут. Суточную дозу препарата сульфата железа делят на три приема, железа (III) на основе ГПК — на один или два приема. Следует соблюдать сроки назначения препарата железа. Продолжительность терапии ЖДА зависит от ее степени и составляет 3 мес при легкой степени, 4,5 мес — при средней, 6 мес — при тяжелой.

ВИДЫ ЖДА И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА

Особенного внимания заслуживают анемии, развивающиеся у недоношенных детей: значение объясняется частотой встречаемости, а также резистентностью к проводимой терапии некоторых из них. В табл. 1 представлены возможные анемии у недоношенных детей [12].

Ранняя анемия недоношенных

Для ранней анемии недоношенных характерно снижение концентрации Hb, количества эритроцитов и гематокрита у недоношенных детей первых 3 мес жизни, вследствие чего у них развивается нормоцитарная, нормохромная анемия с аномально низкими уровнями ретикулоцитов и эритропоэтина (ЭПО) в сыворотке крови.

По данным разных авторов, частота развития ранней анемии недоношенных варьирует от 16,5 до 91,3%; обратно пропорционально зависит от гестационного возраста и массы тела при рождении [13].

Характер ранней анемии недоношенных — полиэтиологический. Основные причины ее развития — неадекватно низкое образование ЭПО; повышение объема циркулирующей крови вследствие быстрого увеличения массы тела в сравнении с доношенными; укороченная продолжительность жизни эритроцитов; замедленная смена синтеза с фетального Hb (HbF) на HbA; повышение 2,3-дифосфоглицерата; быстрое пережатие пуповины; потери определенного количества крови вследствие

Таблица 1. Анемии у недоношенных детей (цит. по [12])

Анемия	Механизм	Время максимального выявления, нед
Ранняя	Увеличение объема (массы) крови на фоне задержки эритропоэза	4–8
Промежуточная	Несоответствие эритропоэза нарастающему объему крови	8–16
Поздняя	Истощение запасов железа, необходимого для насыщения эритроцитов, на фоне их увеличивающейся массы	≥ 16
Мегалобластная	Дефицит фолиевой кислоты вследствие ее неустойчивого баланса + инфекция	6–8
Гемолитическая	Дефицит витамина Е в фазу особой чувствительности эритроцитов к окислению	6–10

лабораторных исследований; неблагоприятные факторы ante- и постнатального периодов; наличие перинатальной кровопотери [13].

Терапия ранней анемии недоношенных проводится с учетом причин ее развития, степени тяжести и ее переносимости больным. Легкие формы заболевания самостоятельно проходят без терапии. При среднетяжелой и тяжелой анемии возможно применение трансфузии эритроцитов, рекомбинантного человеческого ЭПО (рч-ЭПО) и препаратов железа. Препараты железа при ранней анемии недоношенных назначают только в случае использования рч-ЭПО, поскольку патология не является железодефицитной. При лечении препаратами рч-ЭПО у детей

отмечаются низкое содержание сывороточного ферритина и гипохромия эритроцитов, поэтому необходимо назначение препаратов железа в лечебных дозах [13].

Поздняя анемия недоношенных

Железодефицитная аномалия, развитие которой связано с истощением и без того недостаточно сформированных внутриутробно запасов железа.

С целью профилактики и лечения ЖДА у недоношенных детей необходимо следовать алгоритмам, специально разработанным педиатрическими сообществами разных стран (табл. 2): перегрузка организма железом на фоне нерационально подобранной дозы препара-

Таблица 2. Рекомендации по профилактике железодефицитной анемии у недоношенных детей, находящихся в стабильном клиническом состоянии (цит. по [14])

Комитет по питанию/ Педиатрическое общество	Рекомендации по приему препаратов железа			Дополнения	Источник литературы
	Доза препарата железа, мг/кг в сут	Начало приема	Продолжительность приема, мес		
Комитет по питанию Американской академии педиатрии (Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics)	Дети на грудном вскармливании — 2 Дети на искусственном вскармливании — 1	1 мес	12	В питании недоношенных детей должны использоваться только обогащенные железом молочные смеси	[15]
Комитет по питанию Канадского общества педиатров (Nutrition Committee, Canadian Pediatric Society)	Масса тела при рождении > 1000 г — 2–3 Масса тела при рождении < 1000 г — 3–4	6–8 нед	12 мес скорректированного возраста (т.е. возраста ребенка, вычисляемого от даты предполагаемых срочных родов)	Молочная смесь, содержащая 12 мг/л железа, может быть использована для удовлетворения потребностей в железе у детей с массой тела при рождении > 1000 г. Дополнительный пероральный прием препаратов железа необходим детям, находящимся на искусственном вскармливании, с массой тела при рождении < 1000 г	[16]
Комитет по питанию недоношенных Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и нутрициологов (Committee on Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition)	Дети, находящиеся на грудном вскармливании, — 2–2,5 (максимум 15) Дети, находящиеся на искусственном вскармливании, — 2–2,5 (максимум 15)	Не позднее чем 8 нед	12–15	Молочная смесь должна содержать 10–13 мг/л железа, чтобы удовлетворять потребность в нем без дополнительного назначения препаратов железа	[17]

та способствует развитию ЖДА у недоношенных детей вследствие слаборазвитых механизмов антиоксидантной защиты.

В отечественных рекомендациях указано, что всем недоношенным детям для профилактики поздней анемии недоношенных (но не для лечения ранней анемии!) с 28-го дня жизни до 12-месячного возраста назначаются препараты железа в дозе 2–4 мг/кг в сут в расчете на элементарное железо [13]:

- 4 мг/кг в сут, если масса тела при рождении составляла < 1000 г;
- 3 мг/кг в сут, если масса тела при рождении составляла 1000–1500 г;
- 2 мг/кг в сут, если масса тела при рождении составляла 1500–3000 г.

В случае если развитие поздней анемии недоношенных предотвратить не удалось, препараты железа должны назначаться в лечебных дозах (3 мг/кг в сут для соле-

вых препаратов железа и 5 мг/кг для препаратов железа (III) на основе ГПК), при этом необходимо соблюдать все принципы лечения ЖДА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, профилактика и лечение ЖДА у детей первых 12 мес жизни имеют свои особенности ввиду ряда физиологических отличий у данного контингента пациентов, а именно высокой интенсивности обменных процессов и незрелости анатомических структур, о чем следует помнить практикующему педиатру для своевременного выявления ЖДА и выбора правильной тактики ее лечения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. UNICEF, United Nations University, WHO. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization. 2001 (Languages: English WHO reference number: WHO/NHD/01.3). 114 p. URL: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en
2. Захарова И. Н., Коровина Н. А., Малова Н. Е. Современные аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2002; 1 (1): 60–62.
3. Koenig M. D., Tussing-Humphreys L., Day J., Cadwell B., Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients*. 2014; 6 (8): 3062–3083.
4. Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф., Румянцев А. Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 304 с.
5. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432 от 18 декабря 2008 г., утв. главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г. Г. Онищенко. URL: <http://narod.ru/disk/37395018001/Normy2008.pdf.html>
6. Национальная программа оптимизация вскармливания детей первого полугодия жизни в Российской Федерации. Утв. на XVI Съезде педиатров России, февраль 2009 г. М. 2011. 68 с. URL: http://polped.ucoz.ru/nacprogramma_2011.pdf
7. Малова Н. Е. Клинико-патогенетические основы дифференцированной терапии и профилактики железодефицитной анемии у детей раннего возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2003. 25 с.
8. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastr Nutr*. 2008; 46 (1): 99–110.
9. Yasa B., Agaoglu L., Unuvar E. Efficacy, tolerability and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia. *Int J Pediatr*. 2011; 2011: 520–524.
10. Захарова И. Н., Горяинова А. Н., Мачнева Е. Б., Дмитриева Ю. А., Можухина М. В. Дефицит железа у детей раннего возраста и способы его коррекции. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (2): 52–58.
11. WHO, UNICEF, UNU. IDA: prevention, assessment and control: report of joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: WHO. 1998.
12. Уиллоуби М. Детская гематология. Пер. с англ. М.: Медицина. 1981. 672 с.
13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ранней анемии недоношенных детей. Электронный ресурс. URL: <http://www.fnkc.ru>
14. Raghavendra R., Georgieff M. K. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinat*. 2009; 36 (1): 27–42.
15. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of the preterm infant. In: Kleinman R. E., ed. *Pediatric nutrition handbook*. 5. Chapel Hill, NC: American Academy of Pediatrics. 2004. P. 23–54.
16. Nutrition Committee, Canadian Pediatric Society. Nutrition needs and feeding of premature infants. *Can Med Assoc J*. 1995; 152 (11): 1765–1785.
17. Committee on Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Nutrition and feeding of preterm infants. *Acta Paediatr Scand*. 1987; Suppl. 336: 1–14.

Л.Н. Берестенникова

Департамент клинического питания Nestle Health Science, Москва, Российская Федерация

Особенности применения и экономическая эффективность полуэлементных смесей для энтерального питания детей в критических состояниях

Контактная информация:

Берестенникова Людмила Николаевна, научный советник Департамента клинического питания Nestle Health Science

Адрес: 115054, Москва, Павелецкая площадь, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (961) 996-77-34, e-mail: berestennikovaln@rambler.ru

Статья поступила: 12.05.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

Энтеральное (зондовое) питание в сравнении с парентеральным показало свое превосходство у пациентов с сохраненной функцией желудочно-кишечного тракта, находящихся в реанимации или отделении интенсивной терапии, которые не могут или не должны по медицинским показаниям принимать пищу. Больным в критическом состоянии, нуждающимся в нутритивной поддержке, международные руководства рекомендуют энтеральный путь введения смесей, при этом оптимальным периодом начала нутритивной поддержки указывают первые сутки. Известно, что и расходы на энтеральное питание значительно ниже таковых у больных из отделений интенсивной терапии, находящихся на внутрисосудистом обеспечении. Использование специализированных продуктов диетического питания — полуэлементных смесей с высокой энергетической плотностью — наиболее физиологично для детей от 1 года и взрослых в критических состояниях, пребывающих в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Ключевые слова: острая кишечная недостаточность, мальабсорбция, раннее энтеральное питание, отделение интенсивной терапии.

(Для цитирования): Берестенникова Л.Н. Особенности применения и экономическая эффективность полуэлементных смесей для энтерального питания детей в критических состояниях. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 392–397. doi: 10.15690/pf.v12i4.1419)

ВВЕДЕНИЕ

По данным целого ряда клинических исследований и метаанализов, энтеральное питание (ЭП) через назогастральный или назоеюнальный зонд у больных и ослабленных пациентов показало свое превосходство над парентеральным питанием (ПП) [1–4]. Больным в критическом состоянии, нуждающимся в нутритивной поддержке, европейские, канадские и американские

руководства рекомендуют преимущественно энтеральный путь введения нутриентов [5–7]. В настоящее время обсуждение переключилось от оптимального способа введения к выбору периода начала нутритивной поддержки: по мнению экспертов, своевременность назначения ЭП крайне важна.

Задержка с обеспечением зондового кормления в течение 72 ч обуславливает атрофию слизистой обо-

L.N. Berestennikova

Nestle Health Science Clinical Nutrition Department, Moscow, Russian Federation

Half-elemental Nutrition Mixtures for Enteral Nutrition of Children in Critical Conditions: Features of Usage and Economic Efficiency

Enteral (tube) nutrition has demonstrated its superiority in comparison with parenteral nutrition for patients with a preserved function of gastrointestinal tract who are in intensive care units, or ICU, and who cannot eat or are not allowed to eat by medical indications. International guidelines recommend enteral injections of mixtures for patients in critical conditions in need of nutritial support. The first twenty-four hour is considered the optimal period for starting nutritional support. It is known that costs of the enteral nutrition are much lower than costs of intravascular supply for patients who are in the ICU. The usage of special-purpose dietary products — half-elemental mixtures with high energy density — is the most physiological for children in ICU from 1 year and for adults in critical conditions.

Key words: acute intestinal failure, malabsorption, early enteral nutrition, intensive care unit.

(For citation): Berestennikova L.N. Half-elemental nutrition mixtures for enteral nutrition of children in critical conditions: features of usage and economic efficiency. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 392–397. doi: 10.15690/pf.v12i4.1419)

лочки кишечника, уменьшает массу лимфоидной ткани кишечника, снижает его рефлекторное взаимодействие с внутренними органами, замедляет естественное обновление энтероцитов, а также приводит к снижению местного иммунитета, всасывания аминокислот и глюкозы, интенсивности гидролитических процессов; поддерживает отрицательный азотистый баланс, энергетический дефицит; способствует нарушению полостного и пристеночного пищеварения (рис. 1). Особенно актуальны эти изменения у пациентов с тяжелыми и сочетанными травмами, в том числе после обширных онкологических операций, сопровождающихся кровопотерей, централизацией кровообращения различной степени и острой ишемией кишечника. Указанные нарушения функции кишечника, называемые синдромом острой кишечной недостаточности, сопровождаются мезентериальной ишемией, гипоксией ворсинок, острым местным воспалением, неполноценностью функции энтероцитов, нарушением всасывания и, как следствие, дефицитом питания [8].

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТОВ МЕЖДУНАРОДНЫХ СООБЩЕСТВ ПО ВРЕМЕНИ ВВЕДЕНИЯ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ БОЛЬНЫМ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN; 2006) рекомендует назначать энтеральное питание пациентам отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в следующих случаях:

- если ожидается, что пациент будет неспособен принимать пищу физиологическим путем в полном объеме на протяжении 3 дней (Класс С);
- тяжелобольным пациентам с сохраненной функцией желудочно-кишечного тракта, находящимся в состоянии стабильной гемодинамики, в первые 24 ч (Класс С) [9].

Согласно рекомендациям международных организаций по парантеральной и энтеральной поддержке тяжелых больных (Society of Critical Care Medicine/American Society for Parenteral & Enteral Nutrition, SCCM-ASPEN Critical Care Nutrition Guidelines; 2009), гемодинамически стабильные пациенты с функционирующим желудочно-кишечным трактом должны получать раннее энтеральное питание — в течение 24–48 ч (Уровень С) после поступления; доза энтерального питания (ккал) должна постепенно увеличиваться с целью достижения предписанной в течение последующих 48–72 ч (Уровень В) [10].

Согласно международным рекомендациям по ведению пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock; 2012) [11]:

- пероральное или энтеральное (при необходимости) питание в случае его переносимости лучше, чем полное голодание или только внутривенное введение глюкозы в течение первых 48 ч после постановки диагноза тяжелого сепсиса/септического шока (Уровень 2С);
- рекомендовано избегать полного восполнения калорий в течение первой недели, то есть при переносимости начинать кормление с низкой дозы (например, до 500 ккал в день) (Уровень 2В);
- внутривенное введение глюкозы в сочетании с энтеральным питанием лучше, чем полное парантеральное или парантеральное в сочетании с энтеральным питанием в первые 7 дней после постановки диагноза тяжелого сепсиса/септического шока (Уровень 2В);

Рис. 1. Механизмы гипоперфузии и атрофии тонкого кишечника при позднем начале энтерального питания



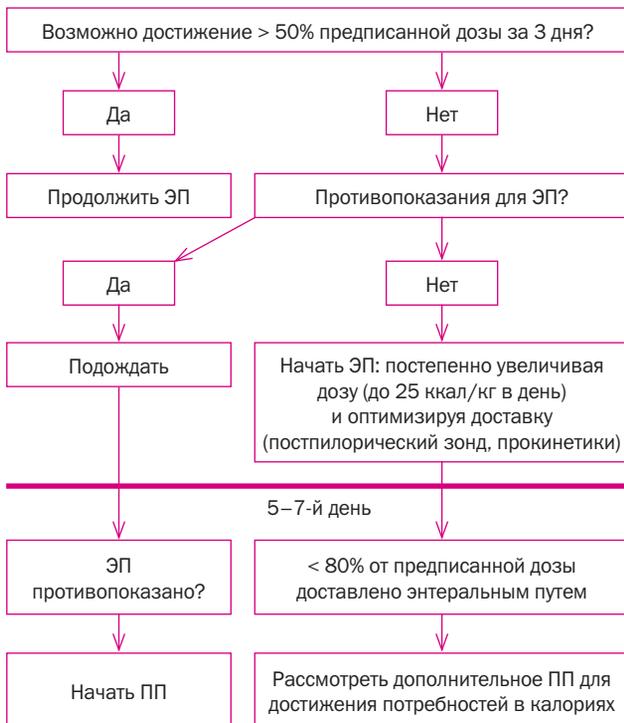
- рекомендовано использовать смеси без специфических иммуномодулирующих добавок у пациентов с тяжелым сепсисом (Уровень 2С).

Использование ЭП, согласно международным рекомендациям, позволяет противостоять катаболическим процессам при тяжелых заболеваниях: снижает частоту инфекционных осложнений, сокращает длительность пребывания в стационаре и предотвращает кишечную недостаточность.

Так, в рандомизированном многоцентровом исследовании EPaNIC (Бельгия) с участием 4640 взрослых пациентов, поступивших в реанимационные отделения, оценивались противоположные подходы ко времени начала парантерального питания больных в критическом состоянии: более раннее (европейские рекомендации) и позднее начало парантерального питания в дополнение к раннему энтеральному питанию в случае недостаточности последнего (американские и канадские рекомендации). В группе раннего парантерального питания ($n = 2312$; РПП) к внутрисосудистому обеспечению приступали в первые 48 ч после госпитализации в ОРИТ; в группе позднего парантерального питания ($n = 2328$; ППП) нутритивную поддержку пациентам не начинали ранее 8-го дня госпитализации. В обеих группах использовался протокол раннего начала энтерального питания; для достижения нормогликемии проводилась инфузия инсулина.

По результатам исследования, у пациентов в группе ППП увеличивалась вероятность ранней выписки из ОРИТ на 6,3%: отношение шансов (ОШ) 1,06; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,00–1,13; $p = 0,04$; и из госпиталя: ОШ 1,06; 95% ДИ 1,00–1,13; $p = 0,04$. Риск смерти в ОРИТ и госпитале, а также вероятность выживания к 90-му дню в обеих группах не различались. У пациентов группы ППП в сравнении с группой РПП реже наблюдались инфекционные осложнения в ОРИТ (22,8 против 26,2%; $p = 0,008$) и меньшая частота холестаза ($p < 0,001$). В группе ППП отмечалось относительное снижение доли пациентов (на 9,7%; $p = 0,006$), находящихся более 2 дней на искусственной вентиляции легких, укорочение в среднем на 3 дня продолжительности гемодиализа ($p = 0,008$) и уменьшение средней стоимости госпитализации на €1,110 (около \$1,600) ($p = 0,04$).

Рис. 2. Алгоритм проведения раннего энтерального питания в отделении интенсивной терапии



Примечание. ЭП — энтеральное питание, ПП — парентеральное питание.

Авторы пришли к заключению, что более позднее начало парентерального питания в дополнение к раннему энтеральному сопровождалось лучшими темпами выздоровления и меньшим числом осложнений в сравнении с РПП [2].

Метаанализ 6 рандомизированных исследований с участием 234 пациентов, поступивших в реанимационное отделение, показал преимущества раннего (в течение 24 ч с момента поступления в ОРИТ или травмы) перед отсроченным энтеральным питанием. Результаты метаанализа показали, что использование раннего ЭП позволяет добиться уменьшения относительного риска смерти в стационаре на 66% (ОШ 0,34; 95% ДИ 0,14–0,85), относительного риска развития пневмонии — на 69% (ОШ 0,31; 95% ДИ 0,12–0,78; $p = 0,01$) [3].

С. Р. Heidegger и соавт. предложили алгоритм раннего энтерального питания в отделении интенсивной терапии [4], согласно которому ЭП предпочтительно всегда, когда возможно: его следует начинать в первые 24–48 ч от поступления, если возможно; дополнительное ПП — не ранее 4–7-го дня после поступления в ОРИТ тяжелым больным с выраженным дефицитом поступления калорий, несмотря на адекватное энтеральное питание; пациентам с недостаточностью питания ПП следует начинать раньше (рис. 2).

ОЦЕНКА ЭКОНОМИЧЕСКИХ ВЫГОД РАННЕГО ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ У БОЛЬНЫХ В ОТДЕЛЕНИЯХ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Известно, что расходы на парентеральное питание значительно превышают таковые на ЭП у больных из отделений интенсивной терапии. Документ представляет опубликованные данные по анализу эконо-

мической эффективности ЭП у госпитализированных пациентов и показывает экономические преимущества раннего ЭП у пациентов в критических состояниях. Снижение числа серьезных инфекционных осложнений на фоне использования энтерального питания, в сравнении с парентеральным, приводит к экономии \$1074 на одного пациента (95% ДИ 199–2587); кроме того, снижение основных неинфекционных осложнений позволяет сэкономить \$261 на одного пациента (95% ДИ 34–518). С учетом того, что стоимость ПП за литр может достигать \$200, а ЭП — \$24, общая стоимость нутритивной поддержки для одного пациента в день в зависимости от вида питания будет различаться почти в 10 раз. За рубежом оценили среднюю ежедневную стоимость госпитализации — \$1490 в день для обеих групп независимо от типа питания. Исходя из этой стоимости при снижении общей продолжительности госпитализации на 1,66 койко-дня, используя ЭП вместо ПП, больница может сэкономить в среднем \$2473 на одного пациента (95% ДИ 1416–3531). Если 10% пациентов из 231 000, госпитализированных в 2008 г. в США, получали бы ЭП вместо ПП, ежегодная экономия здравоохранения составила бы \$57 млн (95% ДИ 33–82). Использование ЭП вместо ПП может улучшить медицинские показатели, а также снизить стоимость госпитализации. В области здравоохранения экономические выгоды от ЭП, в сравнении с ПП, выходят за рамки снижения стоимости искусственного питания.

По данным W.G. Simpson [12], преимущество ЭП перед ПП коррелирует также со сроками проведения энтерального питания. В настоящее время обсуждение подходов к искусственному питанию переключилось от рационального способа введения к выбору оптимального периода начала энтеральной нутритивной поддержки. Результатами последних исследований доказано улучшение клинических исходов при использовании раннего энтерального питания [13, 14]. В США большие затраты на лечение госпитальной пневмонии составляют \$91 292, на лечение ИВЛ-ассоциированной пневмонии — \$150 841 [15]. По данным G.S. Doig и соавт. на 2012 г. [14], с учетом количества пневмоний и снижения относительного риска их развития экономия для больницы при использовании раннего ЭП может варьировать от \$10 693 до \$58 343 на одного пациента. Таким образом, по предварительным оценкам, раннее ЭП является не только более эффективным, но и более экономичным, чем позднее зондовое кормление.

Одним из лучших продуктов для энтерального и раннего энтерального питания пациентов в ОРИТ является Пептамен Юниор Эдванс (Peptamen Junior Advance, Нестле). Это специализированное полноценное, высококалорийное питание на основе гидролизованного белка молочной сыворотки для детей в возрасте от 1 года до 10 лет. Смесь была специально разработана для энтерального питания детей, находящихся в критических состояниях, в группе риска мальабсорбции, с нарушением работы желудочно-кишечного тракта. Энергетическая плотность препарата (1,5 ккал/мл) соответствует увеличенным метаболическим потребностям больных детей в случае ограничения объема питания. Продукт обеспечивает ослабленный организм белком на 12%, что соответствует международным нормам потребления протеина для детей, поэтому не оказывает дополнитель-

ной почечной нагрузки (на 100% представлен ферментативно гидролизированным белком молочной сыворотки). Смесь обогащена среднепечечными триглицеридами (СЦТ) и омега-3 жирными кислотами специально для уменьшения жировой мальабсорбции, а также модулирования воспалительных реакций и иммунного ответа организма: в целях удовлетворения потребности в питании большинства детей 39% энергетической ценности обеспечивается за счет жиров. Препарат содержит мальтодекстрин и кукурузный крахмал в качестве источника углеводов, которые обеспечивают 49% энергетической ценности смеси.

Особенности состава продукта связаны со специфическими потребностями целевой группы пациентов, для которой и предназначено питание, а именно: дети в критических состояниях, дети с первичными заболеваниями или вторичными поражениями желудочно-кишечного тракта.

ОСНОВНЫЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВЫШЕНИЯ ПОТРЕБНОСТИ В ОТДЕЛЬНЫХ НУТРИЕНТАХ У ЦЕЛЕВОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Гиперметаболизм. Гиперкатаболизм

Белки. Во время критического состояния или стресса часты случаи белково-энергетической недостаточности, поскольку белкового депо в человеческом организме не существует. Расходование мышечных белков для получения энергии приводит к потере мышечной массы, силы и подвижности [16]. Потеря мышечной массы, в свою очередь, может привести к нарушению работы сердца и легких. Дети имеют повышенную потребность в белке для выздоровления и восстановления после болезни или травмы тканей [17]. В отличие от здоровых больных детям для восстановления требуется не менее 2 г/кг протеина в день, поэтому адекватное обеспечение белками — необходимое условие для энтеральных смесей.

Жиры играют важную роль источника энергии и облегчают абсорбцию жирорастворимых витаминов. Повышенное содержание жиров в полуэлементных смесях обусловлено высоким содержанием СЦТ. Во время стресса или поражения желудочно-кишечного тракта, как правило, развивается нарушение всасывания длинноцепочечных триглицеридов, в то время как СЦТ легко абсорбируются даже при отсутствии панкреатической липазы или солей желчных кислот. СЦТ всасываются непосредственно в портальную систему кровотока и транспортируются в печень, где становятся основным источником энергии. СЦТ не откладываются в жировой ткани, но быстро метаболизируются. Именно поэтому среднепечечные триглицериды являются наиболее оптимальным источником энергии при повышенных потребностях у целевой группы пациентов [18], а также у больных с жировой мальабсорбцией [19].

Углеводы — важный источник энергии для пациентов в критическом состоянии, потребность в которой многократно возрастает в связи с такими действующими факторами, как инфекция, воспаление, заживление ран и восстановление тканей. Сразу после травмы пациент в критическом состоянии испытывает падение скорости обмена веществ, вместе с тем пропорционально увеличиваются энергетические потребности — от 120 до 150% и выше [15].

Оксидативный стресс

Критические состояния, травмы, ожоги и операционные раны пациентов в отделениях интенсивной терапии сопровождаются комплексным изменением в обмене липидов, белков, углеводов, резким увеличением потребности в источниках энергии, пластического материала, а также микроэлементов и витаминов, участвующих в обменных процессах в качестве коферментов и металлоферментов [20]. У больных в критических состояниях, подверженных риску окислительного стресса и связанных с ним осложнений, увеличена потребность в витаминах и микроэлементах с антиоксидантными свойствами, таких как витамины А, С, Е, D, бета-каротин, селен, медь, цинк, молибден, марганец [20, 21]. На сегодняшний день не вызывает сомнений, что ряд острых заболеваний у детей, особенно при развитии системно-воспалительной реакции, почечной или печеночной недостаточности, сепсисе, заболеваниях легких, значительно изменяет обмен витаминов. На фоне увеличения скорости обменных процессов при стрессе значительно повышается потребность в витаминах, выступающих в роли коферментов во многих биохимических реакциях. Нарушения обмена витаминов А, С, Е отмечаются при оксидативном стрессе, поскольку данные витамины — природные антиоксиданты [20]. По данным современного метаанализа, высокие дозы микроэлементов и витаминов могут улучшать отдаленные исходы у пациентов в критических состояниях: значительно уменьшать продолжительность искусственной вентиляции легких (ОШ -0,67; 95% ДИ -1,22–0,13; $p = 0,02$), а также общей летальности в группе больных высокого риска (относительный риск 0,79; 95% ДИ 0,68–0,92; $p = 0,003$) [22].

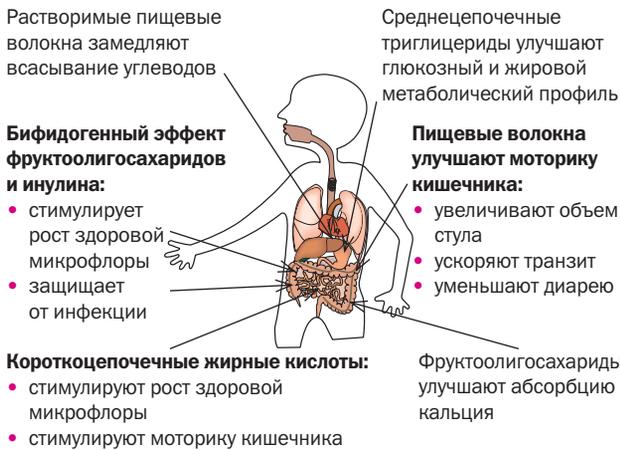
Мальабсорбция

Жиры СЦТ, входящие в состав смеси для энтерального питания, являются также оптимальным источником энергии для пациентов с жировой мальабсорбцией [17, 18].

Жирорастворимые витамины (D, E, A, K). Повышение содержания некоторых микроэлементов и витаминов в продукте связано с особенностями нутритивных потребностей больных с нарушенной функцией желудочно-кишечного тракта, мальабсорбцией и мальдигестией. В первую очередь это касается жирорастворимых витаминов (ЖРВ), всасывание которых существенно нарушается на фоне жировой мальабсорбции. Как и все остальные жиры, ЖРВ проходят процесс эмульгирования желчью. В качестве транспортных систем, доставляющих ЖРВ к эпителиальной выстилке тонкого кишечника, выступают мицеллы, образующиеся из солей желчных кислот. Подходя к поверхности энтероцитов, ЖРВ совместно с другими жирами освобождаются из мицелл и диффундируют через их мембрану внутрь клетки. В энтероцитах ЖРВ входят в состав хиломикронов (гликопротеины), которые транспортируют их в лимфу. Всасываются в основном в проксимальном отделе тонкой кишки путем пассивной диффузии. Таким образом, жирорастворимые витамины всасываются в желудочно-кишечном тракте только в присутствии жира и желчи. Заболевания печени и желчевыводящих путей, а также нарушения структуры и функции проксимального отдела тонкого кишечника приводят к нарушению всасывания ЖРВ и требуют повышенного поступления их с пищей [20].

Рис. 3. Преимущества пребиотического комплекса Prebio1TM

Положительный физиологический эффект пищевых волокон



Витамин D, кальций. Недостаток витамина D и кальция приводит к нарушению минерализации костей. Возможные последствия дефицита витамина D [23, 24]: рахит (у детей), повышенный уровень паратгормона, снижение уровня фосфора сыворотки, повышение уровня щелочной фосфатазы сыворотки, остеопороз. Группы людей с черной кожей, азиаты, пожилые, а также те, кто традиционно носит одежду, покрывающую большую часть кожного покрова, эндогенно вырабатывают меньше витамина D под воздействием солнечных лучей и относятся к группе риска по дефициту витамина D.

Заболевания и состояния, сопровождающиеся или вызывающие мальабсорбцию (тяжелая печеночная недостаточность, болезнь Крона, болезнь Уиппла, целиакия), характеризуются недостаточностью витамина D, так как у пациентов с подобной патологией отсутствует способность полноценного всасывания данного витамина [23, 24]. Люди с пониженной способностью всасывания в кишечнике витамина D (например, после частичной резекции желудка) также находятся в группе повышенного риска, как и пациенты с заболеваниями печени, почек, с сердечно-легочной недостаточностью [24]. При диарее на фоне мальабсорбции теряется большое количество магния, что приводит к снижению уровня витамина D и кальция в сыворотке крови [20]. Клинические исследования с добавлением в пищу витамина D не выявили никаких неблагоприятных эффектов при использовании доз 0,010–0,045 мг в день [25].

Витамин E. Основные признаки недостаточности токоферола: периферическая нейропатия, атаксия, миопатия. Понижение уровня витамина E в плазме может быть связано с состояниями, при которых нарушено всасывание жира из кишечника (например, у больных с синдромом короткой кишки или с целиакией) [20].

Витамин K синтезируется в организме человека микроорганизмами (сапрофитными бактериями) преимущественно в тонком отделе кишечника. Структурные изменения (например, синдром короткой кишки), а также заболевания желудочно-кишечного тракта сопровождаются у больных нарушением целостности слизистой оболочки тонкого кишечника и развитием в нем патогенной

микрофлоры, в связи с чем страдают выработка и усвоение данного витамина [20].

Кишечная недостаточность при энтеропатиях

Кишечная недостаточность при энтеропатиях различного генеза приводит к мальабсорбции как макро-, так и микроэлементов (Fe, Zn, Cu, Mg, Se, фосфора, фолиевой кислоты, Ca, витаминов A, E, D, а также группы B) со сложными механизмами нарушения всасывания каждого из них [20, 26–30].

Железодефицитная анемия при энтеропатиях широко известна как внекишечный симптом нарушения всасывания. Дефицит цинка при энтеропатиях часто сопровождается задержкой роста и иммунными изменениями. Дефицит витамина B проявляется неврологическими расстройствами. Энтеральное питание, обогащенное повышенными дозами микронутриентов и витаминов, улучшает нутритивный статус детей с синдромом кишечной недостаточности [30, 31].

Диарейный синдром

Сложные взаимодействия витаминов и электролитов прослеживаются при тяжелых желудочно-кишечных заболеваниях, особенно сопровождающихся диареей. При диарее теряется значительное количество микронутриентов, в частности магния, кальция, фосфора, электролитов, а также белков, жиров и углеводов. Дети с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта уже при поступлении в стационар находятся в состоянии дефицита макро- и микронутриентов, требующего компенсации [20].

Специальная пребиотическая смесь волокон Prebio1TM (фруктоолигосахариды и инулин) оказывает положительный эффект на пациентов с нарушенной барьерной функцией кишечника, а именно: стимулирует рост здоровой микрофлоры [32–34], способствует быстрому восстановлению слизистой оболочки кишечника и сохранению ее целостности [35], оказывает противодиарейный эффект [36], снижает внутрипросветный pH 2,7, а также повышает всасывание кальция и магния в толстой кишке [37] (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, специализированный продукт лечебно-профилактического питания Пептамен Юниор Эдванс обеспечивает преимущество для истощенных детей старше 1 года жизни с нарушением всасывания и/или переваривания; для детей групп риска по недоеданию, особенно находящихся в критических состояниях или с тяжелыми заболеваниями, вызывающими кахексию. Уровни отдельных макро- и микроэлементов в полуэлементной смеси соответствуют европейским стандартам для полноценных питательных смесей и являются безопасными при использовании у больных детей в качестве раннего энтерального питания [38].

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ограничениями данного исследования являются сравнение прямых затрат, а не анализ эффективности или полезности затрат, анализ чувствительности, а также использование данных зарубежной литературы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор является сотрудником ООО «Нестле Россия».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marik P.E., Zaloga G.P. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ*. 2004; 328: 1407.
2. Michael P. Casaer. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2011; 365: 506–17.
3. Doig G.S., Heighes P.T., Simpson F., Sweetman E.A., Davies A.R. Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med*. 2009 Dec; 35 (12): 2018–27.
4. Heidegger C.P., Berger M.M., Graf S. et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomized controlled clinical trial. *Lancet*. 2012. Published online Dec 3. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61351-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61351-8)
5. Heyland D.K. et al. Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee; Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 2003 Sep-Oct; 27 (5): 355–73.
6. Kreymann K.G. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clinical Nutrition*. 2006; 25: 210–223.
7. McClave S.A. et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenter Enteral Nutr*. 2009; 33: 277–316.
8. Fishman J. et al. Oxidative modification of the intestinal mucus layer is a critical but unrecognized component of trauma hemorrhagic shock-induced gut barrier failure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013; 304 (1): G57–G63.
9. Kreymann K.G., Berger M.M., Deutz N.E. et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr*. 2006; 25: 210–223.
10. SCCM-ASPEN. Guidelines. *Critical Care Nutrition*. 2009.
11. Dellinger R. Phillip et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. 2012. *Critical Care Medicine*. 2013; 41 (2): 580–637.
12. Simpson F., Doig G.S. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med*. 2005; 31: 12–23.
13. Marik P.E., Zaloga G.P. Early enteral nutrition in acutely ill patients: A systematic review. *Crit Care Med*. 2001; 29 (12).
14. Doig G.S. et al. Early enteral nutrition, provided within 24h of injury or intensive care admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med*. 2009; 35: 2018–2027.
15. Kollef M.H. et al. Epidemiology and Outcomes of Health-care Associated Pneumonia: Results From a Large US Database of Culture-Positive Pneumonia. *Chest*. 2005; 128: 3854–3862.
16. Demling R.H. Nutrition, anabolism, and the wound healing process: an overview. *Eplasty*. 2009; 9: e9.
17. Bowling T. British Association for Parenteral and Enteral Nutrition. Nutritional support for adults and children: a handbook for hospital practice. *Radcliffe Publishing*. 2004.
18. Gottschlich M.M. Selection of optimal lipid sources in enteral and parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 1992; 7 (4): 152–65.
19. Salomon S.B., Jung J., Voss T., Suguitan A., Rowe W.B., Madsen D.C. An elemental diet containing medium-chain triglycerides and enzymatically hydrolyzed protein can improve gastrointestinal tolerance in people infected with HIV. *J Am Diet Assoc*. 1998; 98 (4): 460–2.
20. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство. Под редакцией М.Ш. Хубутия, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. 800 с.
21. Reddell L., Cotton B.A. Antioxidants and micronutrient supplementation in trauma patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012 Mar; 15 (2): 181–7.
22. Manzanares W., Dhaliwal R., Jiang X. et al. Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012 Dec 12; 16 (2): R66.
23. Otten J.J., Hellwig J.P., Meyers L.D., eds. DRI, Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. *Washington, DC: National Academies Press*. 2006. URL: <http://www.nap.edu/catalog/11537.html>
24. Expert Group on Vitamins and Minerals. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. *London*. 2003. URL: <http://cot.food.gov.uk/pdfs/vitmin2003.pdf>
25. Scientific Committee on Food, Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, European Food Safety Authority. Tolerable Upper Intake Levels For Vitamins and Minerals. 2006. URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/ndatopics/docs/ndatolerableuil.pdf>
26. Guevara Pacheco G., Chavez Cortes E., Castillo-Duran C. Micronutrient deficiencies and celiac disease in Pediatrics. *Arch Argent Pediatr*. 2014 Oct; 112 (5): 457–63.
27. Hwang C., Ross V., Mahadevan U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Oct; 18 (10): 1961–81.
28. Baird J.S., Ravindranath T.M. Vitamin B Deficiencies in a Critically Ill Autistic Child With a Restricted Diet. *Nutr Clin Pract*. 2014 Aug 11. pii: 0884533614541483.
29. Ubesie A.C., Cole C.R., Nathan J.D. et al. Micronutrient deficiencies in pediatric and young adult intestinal transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2013 Nov; 17 (7): 638–45.
30. Ubesie A.C., Kocoshis S.A., Mezzoff A.G. et al. Multiple micronutrient deficiencies among patients with intestinal failure during and after transition to enteral nutrition. *J Pediatr*. 2013 Dec; 163 (6): 1692–6.
31. Yang C.F., Duro D., Zurakowski D. et al. High prevalence of multiple micronutrient deficiencies in children with intestinal failure: a longitudinal study. *J Pediatr*. 2011 Jul; 159 (1): 39–44.
32. Kolida S., Tuohy K., Gibson G.R. et al. Prebiotic effects of inulin and oligofructose. *British Journal of Nutrition*. 2002; 87 (Suppl. 2): S193–S197.
33. Roberfroid M. Dietary fiber, inulin, and oligofructose: a review comparing their physiological effects. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1993; 33: 103–48.
34. Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995; 125 (6): 1401–12.
35. Sakata T. Stimulatory effect of short-chain fatty acids on epithelial cell proliferation in the rat intestine: a possible explanation for trophic effects of fermentable fibre, gut microbes and luminal trophic factors. *Br J Nutr*. 1987; 58: 95–103.
36. Silk D.B. Fibre and enteral nutrition. *Clin Nutr*. 1993; 12: S106–13.
37. Van den Heuvel E.G., Muys T., van Dokkum W., Schaafsma G. Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69: 544–8.
38. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432-08. Под ред. В.А. Тутельяна. 2008. 40 с.

DOI: 10.15690/pf.v12i4.1420

О.А. Клочкова¹, А.Л. Куренков¹, Х.М. Каримова¹, Б.И. Бурсагова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Л.М. Кузенкова¹, А.М. Мамедьяров¹, Г.М. Дворяковская¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Сиалорея у пациентов с детским церебральным параличом: эффективность применения ботулинотерапии

Контактная информация:

Клочкова Ольга Андреевна, кандидат медицинских наук, врач отделения восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ «НЦЗД»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-01-69, e-mail: klochkova_oa@nczd.ru

Статья поступила: 21.02.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

Обоснование. Избыточное слюнотечение (сиалорея) — значимая медицинская и социальная проблема пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП). В последние десятилетия активно разрабатываются методы лечения, направленные на купирование сиалореи при ДЦП. **Цель:** оценить эффективность и безопасность однократных и повторных инъекций ботулотоксина типа А (БТА) для коррекции сиалореи у детей с церебральным параличом. **Пациенты:** 13 детей (от 2 лет до 14 лет 7 мес) со спастическими формами ДЦП и сиалореей, не поддающейся коррекции немедикаментозными методами. **Методы.** Тяжесть сиалореи определяли по Шкале оценки слюнотечения (Drooling Impact Scale, DIS) до инъекций БТА, через 1, 3 и 6 мес после инъекций. Инъекции осуществляли под контролем ультразвукового исследования в околоушные и подчелюстные слюнные железы одним из двух видов препаратов БТА: соответственно, 5 детям 1-й группы (суммарная доза препарата для всех слюнных желез 120–320 Ед; Ме 3,8–14,5 Ед/кг) и 8 пациентам 2-й группы (суммарная доза препарата для всех слюнных желез 30–100 Ед; Ме 2,5–4,5 Ед/кг). Медиана исходных показателей по DIS в первой группе составила 77 (от 64 до 90), во второй группе — 58 (от 53 до 66) баллов. **Результаты.** Через 1 мес после инъекции БТА снижение показателей по DIS на 20 и более баллов зафиксировано у 6 (46,2%) пациентов, на 10–19 баллов — у 7 (53,8%); стойких нежелательных явлений не отмечалось. Различий в эффективности терапии в обеих группах пациентов не выявлено. В среднем выраженность слюнотечения через 1 мес после инъекции снижалась на 30% от исходного уровня. Через 3 мес у 2 пациентов (15,4%) сохранялось снижение показателей DIS более 20 баллов, у 6 детей (46,2%) — на 10 баллов. Через 6 мес после инъекций БТА все пациенты вернулись практически к исходному уровню слюнотечения. Сходные изменения степени слюнотечения отмечались и при повторных инъекциях БТА. Значимой зависимости между уровнем слюнотечения по шкале DIS и уровнем общего моторного развития по классификации GMFCS не отмечалось. **Заключение.** Продемонстрировано выраженное снижение сиалореи при помощи инъекций БТА в слюнные железы у детей с ДЦП, при этом максимальный эффект был достигнут через 2–4 нед после инъекции и сохранялся до 3 мес после лечения. **Ключевые слова:** детский церебральный паралич, сиалорея, слюнотечение, ботулинический токсин типа А, ботулинотерапия, Шкала оценки слюнотечения, шкала GMFCS.

(Для цитирования: Клочкова О.А., Куренков А.Л., Каримова Х.М., Бурсагова Б.И., Намазова-Баранова Л.С., Кузенкова Л.М., Мамедьяров А.М., Дворяковская Г.М. Сиалорея у пациентов с детским церебральным параличом: эффективность применения ботулинотерапии. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 398–406. doi: 10.15690/pf.v12i4.1420)

ВВЕДЕНИЕ

Симптомы. Нарушение моторно-двигательных функций (в частности поддержание позы) — ведущий симптом в клинической картине детского церебрального паралича (ДЦП) [1]. Вместе с тем патологические изменения в двигательном аппарате при ДЦП нередко сопровождаются когнитивными и речевыми дисфункциями, симптоматической эпилепсией, сенсорным дефицитом и другими симптомами, представляющими как прямое следствие повреждения центральной нервной системы, так и вторичные осложнения.

Одним из сопутствующих симптомов ДЦП является гиперсаливация (у 10–38% пациентов) [2]. Сиалорея —

избыточное выделение слюны за пределы полости рта, в норме характерное для младенцев и уменьшающееся по мере развития ребенка в возрасте от 15 до 36 мес. Слюнотечение считается патологическим после 4 лет жизни, при этом рассматривается и как изолированный симптом, и как сопутствующая проблема при различных неврологических заболеваниях (ДЦП, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз) или побочный эффект от приема лекарственных препаратов [3, 4].

Причины возникновения. Причиной сиалореи может быть как избыточная продукция слюны (идиопатическая или обусловленная приемом лекарств), так

и дискоординация механизмов контроля перемещения слюны в полости рта и глотания.

Секреция слюны контролируется рефлекторно. Афферентный стимул от хеморецепторов вкусовых сосочков языка и механорецепторов периодонтальной связки по волокнам V, VII, IX и X пар черепных нервов поступает в слюноотделительные ядра продолговатого мозга. Эфферентная регуляция является преимущественно парасимпатической и осуществляется посредством VII пары черепно-мозговых нервов, иннервирующих подъязычную, подчелюстную и мелкие слюнные железы, а также IX пары, иннервирующей околоушные железы [5].

При ДЦП, как и при большинстве неврологических заболеваний, сиалорея развивается не столько в результате гиперсаливации, сколько вследствие нарушения нейромышечной регуляции и рефлекторного глотания при механическом и пищевом стимуле [6–8]. Спонтанное глотание — важный элемент произвольного контроля слюнотечения. Нейромышечная регуляция глотания подразумевает координированную работу мышц полости рта, гортани, глотки и пищевода. Фаза глотания, проходящая во рту, находится под произвольным контролем в отличие от произвольной координации мышц глотки и пищевода [9]. Однако, даже произвольная фаза глотания бывает нарушена дискоординацией работы орофациальной мускулатуры и мышц неба с работой языка, что приводит к выталкиванию слюны в передние отделы ротовой полости. Дискоординация орофациальной мускулатуры ведет к нарушению инициации рефлекса глотания, препятствуя дальнейшему прохождению слюны в глотку и пищевод. Таким образом, у детей с неврологической патологией слюнотечение, в первую очередь, является результатом нарушения работы языка и/или бульбарного контроля, а не избыточного слюно-

отделения [10]. Исключение могут составлять пациенты с гиперкинетическими формами ДЦП, у которых сиалорея может быть следствием гиперкинетических движений оральной мускулатуры [7].

Распространенность сиалореи среди пациентов с ДЦП высока — до 58% детей, посещающих специализированные учебные учреждения [11], при этом до 33% страдают тяжелыми формами. Согласно регистру пациентов с ДЦП в Северной Ирландии, до 20% всех детей с церебральным параличом страдает от выраженного слюнотечения [12].

Осложнения. Независимо от причины, сиалорея влияет как на медицинские, так и на социальные аспекты жизни пациентов с ДЦП и членов их семей. Осложнениями являются потери жидкости, электролитов и белка со слюной; развитие периорального дерматита (зачастую поражения кожи рук, шеи и др.); повторные аспирации слюны; ограничение социальных контактов ребенка, а также повышение нагрузки на ухаживающих лиц — необходимость частой смены и стирки одежды ребенка, уборка и очищение от слюны предметов мебели, игрушек и т.д. Родители пациентов с сиалореей зачастую вынуждены ограничивать доступ ребенка к окружающим предметам, а также произвольно сужать круг контактов пациента и всей семьи, что усугубляет социальную депривацию данной группы больных.

Лечение. Сиалорея при ДЦП трудно поддается лечению. Выделяют консервативные и инвазивные методы снижения слюнотечения. К консервативным относят коррекцию диеты и образа питания, упражнения для оральной мускулатуры, логопедический массаж, использование интраоральных приспособлений для адсорбции слюны и тренировки ее глотания, к медикаментозным — лечение антихолинэргическими и анти-

O.A. Klochkova¹, A.L. Kurenkov¹, H.M. Karimova¹, B.I. Bursagova¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, L.M. Kuzenkova¹, A.M. Mamedyarov¹, G.M. Dvoryakovskaya¹

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

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

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

Drooling in Patients with Cerebral Palsy: The Effectiveness of Botulinum Toxin A Treatment

Background. Drooling (sialorrhea) is a complex medical and social problem of patients with cerebral palsy (CP). During the last decade many methods for drooling correction in CP are under active development. **Aim:** to evaluate the effectiveness and safety of the first and repeated injections of botulinum toxin A (BTA) for correcting drooling in children with CP. **Methods.** 13 children (2 years — 14 years 7 months) with spastic forms of CP and drooling resistant to non-drug treatment. Drooling was evaluated with the Drooling Impact Scale — DIS before, 1, 3 and 6 months after the BTA injections. Parotid and submandibular salivary glands were injected under ultrasound control with Dysport — 1 group (5 children) or Botox — 2 group (8 children). The total dose of Dysport for the all glands was 120–320 U (3,8–14,5 U/kg), Botox — 30–100 U (2,5–4,5 U/kg). The median of the basic DIS index was 77 (64–90) points in the first group and 58 (53–66) points in the second group. **Results.** One month after the BTA injections the DIS index decreased by 20 and more points in 6 (42,2%) patients, by 10–19 points in 7 (53,8%) children. There were no persistent side effects and no difference in the BTA effectiveness between the two groups. The mean decrease of DIS was 30% in both groups. 3 months after the injections 2 patients (15,4%) kept 20 points decrease of the DIS index, 6 patients (46,2%) demonstrated 10 points decrease. 6 months after injections nearly all patients returned to the basic level of drooling. Repeated injections of the BTA demonstrated the same tendency and duration of the DIS changes. There was no significant correlation between the GMFCS level and the drooling intensity. **Conclusion.** BTA injections into salivary glands of children with CP was an effective and safe method of drooling correction with the maximum effect taking place 2–4 weeks after the injections and a stable effect — 3 months after the injections.

Key words: cerebral palsy, drooling, botulinum toxin A therapy, sialorrhea, drooling impact scale, GMFCS, ultrasound-guided injections.

(For citation): Klochkova O.A., Kurenkov A.L., Karimova H.M., Bursagova B.I., Namazova-Baranova L.S., Kuzenkova L.M., Mamedyarov A.M., Dvoryakovskaya G.M. Drooling in Patients with Cerebral Palsy: The Effectiveness of Botulinum Toxin A Treatment. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 398–406. doi: 10.15690/pf.v12i4.1420

рефлюксными препаратами, инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) в слюнные железы, а также местную холинолитическую терапию в виде трансдермального введения скополамина. Поведенческая терапия сиалореи, тренировки оральной мускулатуры используются на протяжении многих десятилетий, однако при больших трудозатратах их эффективность весьма невелика, особенно у пациентов с тяжелой формой слюнотечения [13]. Медикаментозное лечение антихолинергическими препаратами обладает рядом побочных эффектов, обусловленных системным действием препаратов (сухость слизистой оболочки рта, нарушение зрения, задержка мочи, запоры, тахикардия, тошнота и др.). Эффективность антирефлюксной терапии при слюнотечении не была подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях [14]. Использование топических медикаментов обеспечивает лишь кратковременный эффект.

Хирургические методы лечения включают разнообразные техники по удалению, денервации слюнных желез, транспозиции и лигированию их протоков. Также описана возможность радиационной абляции слюнных желез. Однако, все варианты хирургического и лучевого вмешательства крайне травматичны и применяются преимущественно у пожилых пациентов, не переносящих медикаментозную терапию [15].

Одним из наиболее эффективных и перспективных методов коррекции сиалореи при ДЦП на сегодняшний день является введение препаратов БТА в слюнные железы. Обладая местным антихолинергическим действием, ботулинический токсин способен блокировать не только нервно-мышечную передачу (при его применении с целью снижения спастичности при ДЦП) [16], но и достоверно уменьшать секрецию потовых и слюнных желез, что обусловило расширение его использования по «немоторным» показаниям [17].

Как и в большинстве стран, в России применение инъекций БТА для снижения слюнотечения у детей с ДЦП не входит в перечень официальных назначений к препаратам и может осуществляться лишь off-label, с разрешения локальных этических комитетов медицинских учреждений и добровольного информированного согласия пациентов и/или их законных представителей.

Несмотря на имеющийся положительный международный опыт снижения гиперсаливации при помощи ботулинотерапии [17–19], позволившего оценить доказательность этого метода лечения как уровень В [20], в настоящее время по-прежнему остаются вопросы относительно продолжительности эффекта БТА, его безопасности по сравнению с другими методами. Отсутствуют рекомендации по оптимальному лечению сиалореи при ДЦП, основанные на критериях доказательной медицины [21]. В России в настоящее время не ведется системного изучения проблемы гиперсаливации у пациентов с ДЦП, практически отсутствует опыт применения ботулинотерапии для коррекции сиалореи у детей с неврологической патологией [22].

Необходимо проведение дополнительных научных исследований эффективности и безопасности данного метода для создания отечественных рекомендаций по выбору пациентов, доз и техник инъекций ботулотоксина при сиалорее у детей с ДЦП, решения вопроса о целесообразности расширения официальных показаний к применению препаратов БТА у детей.

Целью настоящего исследования является оценка эффективности и безопасности однократных и повторных инъекций БТА для коррекции сиалореи у детей с церебральным параличом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

План исследования

Представляем открытое проспективное исследование эффективности применения инъекций препаратов БТА (Ботокс и Диспорт) для коррекции избыточного слюнотечения у 13 пациентов со спастическими формами ДЦП.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование были:

- возраст пациентов от 2 до 18 лет;
- наличие у пациента спастической формы ДЦП, установленной согласно критериям МКБ-10;
- наличие стойких жалоб на слюнотечение со стороны пациента и/или ухаживающих за ним лиц в течение не менее 6 мес до включения в исследование на фоне проведения поведенческой терапии/логопедических занятий;
- отсутствие указаний на предшествующие инъекции БТА в слюнные железы;
- информированное согласие родителя/законного представителя ребенка на проведение инъекций БТА по показаниям, выходящим за пределы официально зарегистрированных;
- возможность проведения оценки результатов лечения через 1, 3 и 6 мес после инъекции.

Из исследования *были исключены* пациенты, которым проводилось назначение или отмена других медикаментозных препаратов, влияющих на слюноотделение/глотание.

Условия проведения

Исследование выполнено в ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» в период с февраля 2012 по ноябрь 2014 г.

Описание вмешательства

Всем пациентам, включенным в исследование, проводился стандартный педиатрический и неврологический осмотр, консультация логопеда. Все пациенты до и на момент включения в исследование проходили регулярные занятия с логопедом, в том числе с использованием специальных техник, направленных на уменьшение слюнотечения.

С целью оценки степени тяжести двигательных нарушений и моторного дефицита всех наблюдаемых классифицировали с применением критериев Системы классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System, GMFCS) [23]. Оценка тяжести сиалореи проводили с использованием международной валидизированной Шкалы оценки степени слюнотечения (The Drooling Impact Scale, DIS) (табл. 1) [24].

Инъекции проводили в околоушные и подъязычные слюнные железы, симметрично распределяя дозу препаратов между одноименными железами с двух сторон.

Выбор дозы препаратов БТА осуществляли в расчете на массу тела пациента и степень выраженности слюнотечения (табл. 2). Ориентирами при выборе доз служили результаты системного обзора 2012 г. К. Rodwell с соавт. (средняя общая доза на все железы для Диспорта — 140 Ед, для Ботокса — 70 Ед) и рекомендации Международного консенсуса по применению ботулинотерапии при слюнотечении у детей и взрослых [17], согласно которым диапазон доз для одной железы для Диспорта составляет 15–75 Ед (т.е. суммарно до 300 Ед), для Ботокса — 10–50 Ед (до 200 Ед).

Инъекции БТА в слюнные железы проводили одновременно с инъекциями в скелетные мышцы с целью

Таблица 1. Шкала оценки степени слюнотечения (The Drooling Impact Scale)

№ вопроса	Вопрос
1	Как часто у Вашего ребенка подтекает слюна? Никогда 1__2__3__4__5__6__7__8__9__10 Постоянно
2	Насколько выражено слюнотечение? Ребенок сухой 1__2__3__4__5__6__7__8__9__10 Профузное слюнотечение
3	Сколько раз в день Вам приходится менять ребенку слюнявочки или другую одежду из-за слюнотечения? Однократно 1__2__3__4__5__6__7__8__9__10 ≥ 10 раз
4	Как часто от Вашего ребенка пахнет слюной? Не часто 1__2__3__4__5__6__7__8__9__10 Очень часто
5	Какие повреждения кожи возникают у Вашего ребенка из-за слюнотечения? Никаких 1__2__3__4__5__6__7__8__9__10 Выраженная сыпь
6	Как часто Вам приходится вытирать ребенку рот из-за слюнотечения? Никогда 1__2__3__4__5__6__7__8__9__10 Постоянно
7	Насколько Вашего ребенка смущает избыточное слюнотечение? Не смущает 1__2__3__4__5__6__7__8__9__10 Очень смущает
8	Как часто Вам приходится стирать слюну ребенка с игрушек, предметов мебели? Никогда 1__2__3__4__5__6__7__8__9__10 Постоянно
9	Насколько избыточное слюнотечение мешает повседневной активности ребенка? Нисколько 1__2__3__4__5__6__7__8__9__10 Очень мешает
10	Насколько избыточное слюнотечение у ребенка нарушает Вашу повседневную жизнь и жизнь других членов семьи? Нисколько 1__2__3__4__5__6__7__8__9__10 Очень мешает
Сумма баллов	

Примечание. Пожалуйста, отметьте степень выраженности каждого признака в течение последней недели.

Таблица 2. Распределение пациентов по группам препаратов ботулотоксина типа А (БТА), уровням моторного развития и дозам БТА для слюнных желез и скелетных мышц

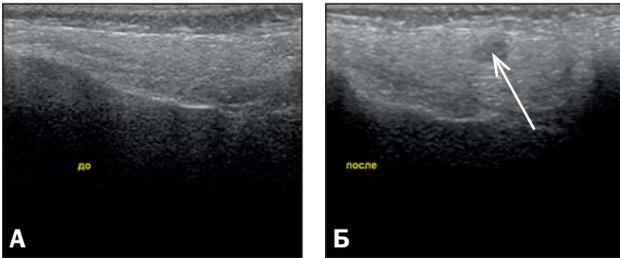
Параметр	Группа 1 (Диспорт)					Группа 2 (Ботокс)							
	Пациенты												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Уровень GMFCS	I	II	IV	IV	V	I	II	II	II	IV	IV	IV	IV
Возраст пациента к моменту первой инъекции БТА в слюнные железы, мес	127	132	54	175	120	127	135	104	87	25	40	167	60
Суммарная доза БТА, Ед	320	500	310 470	820	790	100 100	160 170 180	135	70	130 170	100	300	280
Доза БТА на кг массы тела пациента, Ед	14,5	22,2	28,2 36,2	24,1	32,9	4,5 4,5	6,9 6,8 6,7	6,4	2,6	11,8 14,2	9,5	7,5	14,0
Суммарная доза БТА в обе слюнные железы, Ед	320	300	140 120	130	180	100 100	100 100 90	70	70	30 30	40	100	80
Доза БТА в обе слюнные железы на кг массы тела пациента, Ед	14,5	13,3	12,7 9,2	3,8	7,5	4,5 4,5	4,4 4,0 3,3	3,3	2,6	2,7 2,5	3,8	2,5	4,0
Доза БТА в обе околоушные железы, Ед	320	300	70 60	70	100	40 40	60 60 60	40	40	30 30	40	50	50
Доза БТА в обе подчелюстные железы, Ед	0	0	70 60	60	80	60 60	40 40 30	30	30	0 0	0	50	30

Примечание. Красным цветом выделены дозы препаратов БТА при вторых инъекциях, зеленым цветом — при третьих последовательных инъекциях.

Рис. 1. Проведение инъекций ботулинического токсина типа А в околоушную слюнную железу под контролем ультразвукового исследования



Рис. 2. Ультразвуковое изображение околоушной слюнной железы



Примечание. А — до введения препарата БТА, Б — после введения препарата БТА (стрелкой указано место введения препарата в железу).

снижения спастичности при наличии соответствующих показаний у 13 пациентов. Седацию или анестезию при проведении инъекции описываемым пациентам не использовали.

Инъекции БТА в слюнные железы осуществляли одним из препаратов БТА: Диспорт (Ipsen Biopharm Ltd., Великобритания) в разведении 200 Ед/мл либо Ботокс (Allergan Pharmaceutical, Ирландия) в разведении 100 Ед/мл. БТА вводили в ткань околоушных и подчелюстных слюнных желез в 1–2 точки в каждую железу с двух сторон, используя иглы толщиной 27 G, длиной 12 мм, под контролем ультразвуковой визуализации (диагностический УЗ-аппарат Accuvix V20 Prestige, Samsung Medison, Южная Корея) с линейным датчиком с частотой 10–12 МГц в режиме визуализации мышечностных и поверхностно расположенных мягкотканых структур (рис. 1, 2 А, Б).

Ограничения исследования

К ограничениям исследования относится относительно небольшой размер выборки пациентов, отсутствие детей с III уровнем моторного развития по GMFCS, отсутствие группы контроля. Возможное влияние на результаты исследования также могло оказать использование шкалы DIS, учитывающей субъективную оценку слюнотечения ухаживающими лицами. Вместе с тем именно данная шкала по результатам многих исследований детей с ДЦП показала наибольшую информативность с точки зрения влияния проблемы слюнотечения на возмож-

ность социальной адаптации пациентов и качество жизни членов семьи ребенка с ДЦП.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Для оценки результатов коррекции слюнотечения проводили опрос по шкале DIS основного лица, ухаживающего за ребенком, непосредственно перед проведением первой инъекции БТА в слюнные железы, через 1 и 3 мес (минимальный допустимый интервал между повторными инъекциями БТА), а также через 6 мес после инъекции (при отсутствии повторной инъекции ранее этого срока). Результаты признавали отличными при уменьшении показателя по шкале DIS на 20 баллов и более, хорошими — при уменьшении показателей в интервале от 10 до 20 баллов и неудовлетворительными — при разнице показателей менее 10 баллов от исходного уровня, а также при развитии стойкого нежелательного явления.

Анализ в подгруппах

Учитывая различия в молекулярной структуре, технологиях производства и расчете доз для двух препаратов БТА, исходы лечения оценивались отдельно для детей, получавших инъекции препарата Диспорт (группа 1) и Ботокс (группа 2) в слюнные железы. В связи с малым размером выборки и разнородностью участников исследования сопоставление эффективности препаратов в двух группах не проводилось.

Дополнительно оценивалась стабильность используемых доз для коррекции слюнотечения у пациентов, получавших повторные инъекции БТА.

Этическая экспертиза

На использование препаратов БТА по незарегистрированным показаниям было получено согласие Локального этического комитета Научного центра здоровья детей и добровольное информированное согласие законных представителей пациентов.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием программы STATISTICA v. 6.1 (Statsoft Inc., США). Размер оцениваемой выборки предварительно не рассчитывался. Для описания центральной тенденции в выборке количественных данных использовали значение медианы (Me), для описания мер рассеяния — минимальное (min) и максимальное (max) значение, интерквартильный размах (25%; 75%). Учитывая малый размер выборок, полученные результаты в ряде случаев представлены без расчета центральных тенденций.

При анализе взаимосвязи количественного и порядкового признака использовали ранговую корреляцию Спирмена (r). Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводили с использованием непараметрического U -критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование было включено 13 детей в возрасте от 2 лет 1 мес до 14 лет 7 мес (Me; 25–75%: 10 лет; 5–11 лет), из них 6 мальчиков и 7 девочек. Трое детей имели одностороннюю форму ДЦП, 10 — двустороннюю. Распределение пациентов по форме ДЦП и уровню

моторного развития представлено в табл. 2. Дети с односторонними формами ДЦП имели лучшие показатели общего моторного развития и относились к I (1 человек) и II (2 человека) уровню по GMFCS. В представленной выборке пациентов не оказалось детей с III уровнем моторного развития по GMFCS, в связи с чем участники были дополнительно поделены на подгруппы: с относительно легким двигательным дефектом (GMFCS I–II) — 6, тяжелыми нарушениями (GMFCS IV–V) — 7.

Инъекции препарата Диспорт (группа 1) получили 5 детей, 8 детей — Ботокс (группа 2). В 1-й группе две повторные инъекции Диспорта получил 1 ребенок. Во 2-й группе две повторные инъекции Ботокса получили 3 детей, три повторные инъекции — 1. Возраст детей на момент введения первой инъекции БТА в слюнные железы в 1-й группе составил от 54 до 175 мес (Me 127 мес), во 2-й — от 25 до 167 мес (Me 95 мес). Интервалы между первыми двумя инъекциями в 1-й группе составили от 238 до 270 дней, т.е. в среднем 8–9 мес, между последующими — 233 дня; во 2-й группе пациенты получили повторную дозу БТА в слюнные железы через 180 дней после первого введения препарата. Максимальный срок наблюдения за пациентом, трижды получившим повторные инъекции, составил 17 мес.

Для группы пациентов, получавших Диспорт, суммарная доза препарата для всех слюнных желез колебалась в пределах 120–320 Ед (3,8–14,5 Ед/кг), для пациентов, использовавших Ботокс, — в пределах 30–100 Ед

(2,5–4,5 Ед/кг). У пациентов, которым проводились повторные инъекции БТА, даже в случае увеличения общей суммарной дозы ботулотоксина вводимое количество препарата в слюнные железы оставалось относительно стабильным (см. табл. 2).

Основные результаты исследования

Медиана исходных показателей выраженности слюнотечения по шкале DIS в 1-й группе составила 77 (от 64 до 90), во 2-й — 58 (от 53 до 66) баллов (табл. 3). Значимой зависимости между уровнем слюнотечения по шкале DIS и уровнем общего моторного развития по GMFCS в нашей выборке пациентов установлено не было ($r = 0,2$; $p > 0,05$). Сопоставление выраженности слюнотечения у детей с легким (GMFCS I–II) и выраженным (GMFCS IV–V) двигательным дефектом также не показало значимых различий в группах ($p = 0,52$).

Анализ результатов первичных и повторных инъекций показал, что отличных результатов коррекции слюнотечения (снижения показателей по шкале DIS на 20 баллов и более) удалось достичь у 6, хороших (изменения от 10 до 20 баллов) — у 7 пациентов через 1 мес после первых инъекций. Повторные введения принесли отличные результаты в 3 из 4 случаев, хорошие — у 1 пациента. Неудовлетворительных результатов не зафиксировано. В то же время анализ показателей шкалы DIS через 3 мес после первой инъекции показал, что лишь у 2 из 6 пациентов сохранялось снижение показателей

Таблица 3. Изменения показателей по шкале DIS у пациентов после первой и повторных инъекций препаратов ботулотоксина в слюнные железы

Показатель	Группа 1 (Диспорт)					Группа 2 (Ботокс)								
	Пациенты													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Уровень GMFCS	I	II	IV	IV	V	I	II	II	II	IV	IV	IV	IV	
1-я инъекция														
Показатель по шкале DIS	Исходный	64	68	90	81	77	62	66	55	53	60	62	54	57
	Через 1 мес	42	53	40	60	48	42	50	40	41	41	50	41	35
	Через 3 мес	44	55	58	76		46	51	48	52	48	57	45	42
	Через 6 мес	59		78			55	59	54		57		55	55
Снижение показателя слюнотечения через 1 мес после 1-й инъекции, %	34,4	22,1	55,6	25,9	37,7	32,3	24,2	27,3	22,6	31,7	19,4	24,1	38,6	
2-я инъекция														
Показатель по шкале DIS	Исходный			78			60	59			60			
	Через 1 мес			50			37	40			43			
	Через 3 мес						43	44						
	Через 6 мес						56	55						
Снижение показателя слюнотечения через 1 мес после 2-й инъекции, %			35,9			38,3	32,2			28,3				
3-я инъекция														
Показатель по шкале DIS	Исходный						56							
	Через 1 мес						38							
Снижение показателя слюнотечения через 1 мес после 3-й инъекции, %						32,1								

Примечание. DIS — Шкала оценки слюнотечения, GMFCS — Система классификации больших моторных функций.

DIS более чем на 20 баллов. Через 6 мес после первой инъекции БТА все оцененные пациенты практически вернулись к исходному уровню слюноотечения. Аналогичная тенденция отмечалась у детей, получивших повторные инъекции: клинически значимый эффект наблюдался через 1 мес после инъекции, снижался к 3-му мес наблюдения и практически не отмечался через полгода после введения БТА. Таким образом, средняя длительность клинически значимого снижения слюноотечения в представленной выборке пациентов составила от 1 до 3 мес.

При анализе процентного соотношения выраженности слюноотечения до и через 1 мес (на пике эффективности лечения) после инъекции было установлено, что в обеих группах удавалось снизить показатель по DIS в пределах 19,4–55,6% от исходного уровня (см. табл. 3). Медиана снижения показателя по DIS составила 34,4% для 1-й группы и 25,7% — для 2-й без статистической значимости различий. Среднее изменение показателя DIS в обеих группах — 30,5%. После повторных инъекций снижение выраженности слюноотечения в процентном отношении также соответствовало результатам первой инъекции.

Нежелательные явления

В представленной нами выборке пациентов нежелательное явление — уменьшение вязкости слюны и транзиторное усиление слюноотечения в течение первой недели после инъекции БТА — отмечено у 1 ребенка (№ 9). К моменту повторной оценки по шкале DIS через 1 мес после инъекции вязкость слюны восстановилась, и мать девочки отметила некоторые уменьшения симптомов сialореи. Однако, к 3-му мес наблюдения слюноотечение возобновилось в прежнем объеме.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Девочка С., возраст 4 года 6 мес (пациент № 3).

Из анамнеза: с двух лет наблюдается в НЦЗД по поводу детского церебрального паралича (порок развития головного мозга: билатеральная пахигирия лобно-височно-теменных отделов, спастический тетрапарез, грубая задержка психомоторного развития). Уровень развития больших моторных функций — IV. Двигательные навыки: ходит с поддержкой за обе руки, самостоятельно — несколько шагов вдоль опоры. Предпочитает ползать. Умеет вставать у опоры, садиться и сидеть с поддержкой или опорой на руки. Говорит единичные звуки. Себя не обслуживает.

В клинической картине: повышение мышечного тонуса по спастическому типу с выраженным преобладанием справа, эквинусная установка правой стопы,

сгибательно-пронаторная установка правой руки, приведение 1-го пальца правой кисти. Отмечается слабость лицевой мускулатуры, псевдобульбарный синдром. Ест протертую пищу.

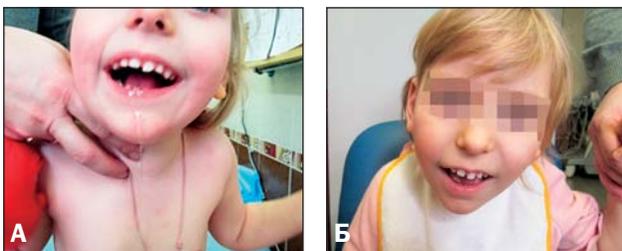
Помимо двигательных нарушений и задержки психического развития мать ребенка предъявляет жалобы на наличие у девочки выраженного слюноотечения, ограничивающего возможности перемещения ребенка не только за пределами дома, особенно в холодное время года, посещения кабинетов реабилитации, но также в самом доме (рис. 3 А). При опросе по шкале DIS — 90 баллов.

Лечение. Пациентка курсами проходит физическую реабилитацию в НЦЗД и по месту жительства с положительным эффектом, 2 раза в нед — занятия с логопедом. Однократно, за 4 мес до включения в настоящее исследование, девочке проводились инъекции БТА в мышцы правой руки и ноги с выраженным положительным эффектом — устранена патологическая установка конечностей, увеличился объем активных движений. В связи с нарастающей спастичностью мать ребенка обратилась для повторной ботулинотерапии. Ввиду неэффективности консервативных методов коррекции сialореи предложено одномоментное введение БТА в мышцы правых конечностей и слюнные железы в суммарной дозе 310 Ед (Диспорт), 28,2 Ед/кг (m. gastrocnemius dex. — 80 Ед, m. brachialis dex. — 50 Ед, m. pronator teres dex. — 30 Ед, m. adductor pollicis dex. — 10 Ед, gl. submandibularis dex./sin. — 35/35 Ед, gl. parotis dex./sin. — 35/35 Ед). Заметное снижение степени слюноотечения отмечалось уже через 10 дней после инъекций. Отсутствие постоянного контакта кожи лица со слюной привело к уменьшению ее раздражения и шелушения (рис. 3 Б). При опросе по шкале DIS через 1 мес показатели снизились до 40 баллов. Улучшения сохранились до 3 мес (58 баллов) и в меньшей степени — до 6 мес после первой инъекции БТА в слюнные железы (78 баллов). Нежелательных явлений не отмечалось. Через полгода после первой инъекции БТА в слюнные железы лечение было проведено повторно и также позволило достичь значимого улучшения. Существенное уменьшение сialореи снизило нагрузку на мать ребенка и позволило приступить к ежедневному посещению специализированного детского сада.

ОБСУЖДЕНИЕ

На представленной выборке пациентов со спастическими формами ДЦП была продемонстрирована эффективность и безопасность использования одного из консервативных методов коррекции слюноотечения — введения ботулинического токсина типа А в мышцы слюнных желез — для детей с неврологической патологией. В исследовании были использованы оба зарегистрированных для применения у детей в РФ препарата БТА — Диспорт и Ботокс. Суммарная доза препарата, вводимого в слюнные железы, составила 120–320 Ед (3,8–14,5 Ед/кг) для Диспорта и 30–100 Ед (2,5–4,5 Ед/кг) для Ботокса. Использование данных диапазонов доз позволило через 1 мес после инъекции достичь значительного снижения слюноотечения (более 20 баллов по шкале DIS) у 6 (46,2%) пациентов, менее выраженной коррекции сialореи (10–20 баллов по шкале DIS) — у 7 (53,8%). В среднем выраженность слюноотечения через 1 мес после первой и повторных инъекций снижалась на 30% от исходного уровня по шкале DIS в обеих группах. Первичной неэффективности терапии, стойких нежелательных явлений не отмечалось. Через 3 мес после первичной инъекции БТА в слюнные железы у 2 пациентов

Рис. 3. Пациентка С., возраст 4 года 6 мес



Примечание. А — выраженность слюноотечения до инъекций БТА в слюнные железы, Б — уменьшение слюноотечения и вторичных кожных изменений через 10 дней после инъекций БТА в слюнные железы.

(15,4%) сохранялось снижение показателей DIS более 20 баллов, у 6 (46,2%) — на 10 баллов. Через 6 мес после инъекций БТА все пациенты вернулись практически к исходному уровню слюноотечения. Повторные инъекции БТА в слюнные железы были проведены у 4 детей. Во всех случаях сохранялась эффективность коррекции слюноотечения при стабильности доз БТА на килограмм массы тела пациентов (в расчете на слюнные железы).

В целом использованные нами дозы препаратов БТА соответствовали рекомендациям международного консенсуса по коррекции сиалореи у детей и взрослых [17]: для Диспорта — по 15–75 Ед в каждую из 4 желез (т.е. суммарно до 300 Ед), для Ботокса — по 10–50 Ед (до 200 Ед).

Вместе с тем по-прежнему сохраняются противоречия относительно введения ботулотоксина А. Отдельные авторы придерживаются мнения о необходимости симметричного распределения дозы препарата в околоушные и слюнные железы. Так, S. M. Reid с соавт. [25] проводили инъекции Ботокса в дозе 25 Ед в обе околоушные и 25 Ед в обе подчелюстные железы у 48 пациентов с ДЦП и другими неврологическими заболеваниями в возрасте от 6 до 18 лет и достигли максимального результата через 1 мес после инъекций (результаты оценены по шкале DIS). Однако большинство исследователей распределяли препарат БТА в пользу околоушных слюнных желез, считая, что ее больший размер и вклад в выработку слюны требуют большего количества препарата для получения клинического эффекта. K. J. Vanerjee с соавт. [26] использовали дозу Ботокса 2 Ед/кг, распределяя 1,4 Ед/кг для обеих околоушных и 0,6 Ед/кг — для подчелюстных желез, получив значимое улучшение к 4-й нед наблюдения у 20 пациентов с ДЦП в возрасте 6–16 лет. R. Savarese с соавт. [27] вводили БТА (Ботокс) пациентам с ДЦП только в околоушные железы в дозах от 15 Ед в каждую железу до 25 Ед. A. H. Alrefai [28] и G. Lagalla с соавт. [29] также использовали инъекции Диспорта только в околоушные железы пациентам с ДЦП и болезнью Паркинсона в дозе по 50 Ед с каждой стороны с положительным эффектом.

С другой стороны, J. G. Kalf с соавт. [30] на примере 17 пациентов с болезнью Паркинсона продемонстрировали большую эффективность инъекций БТА в подчелюстные, а не околоушные железы. P. H. Jongerius с соавт. [31] также предлагают использовать инъекции Ботокса только в подчелюстные слюнные железы в дозах 15 + 15 Ед при массе тела менее 15 кг, 20 + 20 Ед при массе от 15 до 25 кг и 25 + 25 Ед при массе более 25 кг, получив максимальный эффект у 45 пациентов с ДЦП в возрасте от 3 до 17 лет в промежутке 2–8 нед после инъекций.

Обоснованием выбора подчелюстных желез в качестве мишеней для ботулинотерапии может служить их преимущественное участие в выработке слюны вне еды, в покое, а также их больший вклад в продукцию всей слюны (до 70%), тогда как околоушные слюнные железы продуцируют слюну преимущественно во время еды в ответ на стимуляцию пищей, запахами и жеванием [32]. В этом случае преимущественное введение БТА в околоушные железы может отрицательно сказаться на процессе пищеварения, в то время как частичное блокирование секреции слюны подъязычными железами будет лучше корректировать сиалорею вне еды.

С. E. Erasmus с соавт. [33], проведя инъекции Ботокса 126 пациентам с ДЦП только в подчелюстные слюнные железы в дозе 25 Ед в каждую железу под контролем УЗИ, показали, что лишь 93 ребенка (73,8%) отреагировали на лечение, при этом у них отмечалось снижение

слюноотделения как из подчелюстных, так и неинъецированных околоушных слюнных желез. У остальных пациентов с неэффективностью терапии отмечалось снижение слюноотделения в подчелюстных железах с одновременным нарастанием секреции слюны околоушными железами. Таким образом, была показана сложная рефлекторная природа компенсации слюноотделения, что требует дальнейшего изучения и должно быть учтено при медикаментозной коррекции сиалореи препаратами БТА.

В нашем исследовании пациенты получали инъекции БТА как симметрично в подчелюстные и околоушные, так и только в околоушные железы. Значимого влияния выбора целевых желез и распределения препарата на конечный эффект в данной небольшой выборке пациентов отметить не удалось.

Ранее отмечалось, что выраженность сиалореи нарастает по мере прогрессирования общих двигательных нарушений и повышения класса по GMFCS [12]. На представленной нами выборке пациентов значимой взаимосвязи между уровнем двигательных возможностей ребенка и степенью слюноотечения не отмечалось, выраженность патологии у детей с легким (GMFCS I–II) и заметным (GMFCS IV–V) двигательным дефектом значимо не различалась. Другими словами, даже при наличии небольшого двигательного ограничения выраженное слюноотечение может усугублять социальную депривацию ребенка и требует использования всех доступных мер для его коррекции. С. E. Erasmus с соавт. [33] показали, что ни степень нарушения двигательных функций пациента, ни уровень интеллектуального развития или исходный показатель выраженности слюноотечения по существующим на сегодняшний день шкалам не имеют прогностического значения для оценки эффективности ботулинотерапии сиалореи при ДЦП. В связи с этим ни один из перечисленных параметров, в том числе уровень по GMFCS, не могут быть расценены как факторы, ограничивающие ботулинотерапию избыточного слюноотечения при ДЦП. Основным фактором, который должен быть принят во внимание при планировании ботулинотерапии сиалореи у детей с выраженным двигательным дефицитом (GMFCS IV–V) — наличие тяжелых сопутствующих нарушений глотания и дыхания. В этом случае лишь строгие показания к ботулинотерапии сиалореи дают основания к введению минимально эффективных доз при тщательном контроле функции дыхания и глотания в первые дни после инъекции.

Продемонстрирована относительная стабильность доз препаратов, вводимых в слюнные железы, и интервалов между инъекциями (в среднем 8–9 мес), обеспечивающих эффективное и безопасное снижение слюноотечения при повторной ботулинотерапии.

ВЫВОДЫ

Использование инъекций ботулинотоксина типа А в слюнные железы у детей с ДЦП в представленных диапазонах доз со средним интервалом 230–270 дней под контролем УЗИ показало свою эффективность и безопасность в коррекции сиалореи с развитием максимального эффекта через 2–4 нед после инъекции и сохранением выраженного эффекта до 3 мес после лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема сиалореи у детей с ДЦП не всегда заслуживает должного внимания со стороны родителей пациентов и лечащих врачей. В то же время именно данный симптом нередко становится преградой к социальной

адаптации пациентов, получению качественного образования, а в тяжелых случаях влечет за собой дополнительные осложнения в виде микроаспирационного синдрома, раздражения и вторичного инфицирования кожи ребенка. Стандартные немедикаментозные методы лечения не всегда позволяют в полной мере решить данную проблему, а существующие хирургические приемы являются травматичными и могут быть предложены лишь для ограниченного круга пациентов. В связи с этим возможным решением, граничащим между неинвазивными и оперативными методами коррекции слюнотечения при ДЦП, может быть ботулинотерапия. Данный метод уже

зарекомендовал себя в вопросе снижения спастичности мышц при ДЦП, а также в коррекции слюнотечения у взрослых пациентов. На сегодняшний день актуальным является всестороннее рассмотрение способа с точки зрения подходов к оптимальному выбору доз, целевых желез и интервалов между инъекциями у детей с ДЦП, а также оценки ближайших и отдаленных результатов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bax M., Goldstein M., Rosenbaum P., Leviton A., Paneth N., Dan B., Jacobsson B., Damiano D. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2005; 47 (8): 571–576.
2. Johnson H., Scott A. Saliva Management. In *Dysphagia: Foundation, Theory and Practice*. Eds. Cichero J.A.Y., Murdoch B.F. Chichester: J Wiley & Sons, Ltd. 2006. 126 p.
3. Левицкий Г.Н., Алёхин А.В., Сердюк А.В., Моргунова М.С., Конева О.Н., Скворцова В.И. Возможности медикаментозной терапии слюнотечения при болезни двигательного нейрона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005; 105 (3): 19–22.
4. Blasco P.A., Allaire J.H. Drooling in the developmentally disabled: management practices and recommendations. Consortium on Drooling. *Dev Med Child Neurol*. 1992; 34 (10): 849–862.
5. Бер М., Фротшер М. Топический диагноз в неврологии по Петеру Дуусу: анатомия, физиология, клиника. Пер. с англ. Под ред. З.А. Суслиной. 4-е изд. М.: *Практическая медицина*. 2009. С. 163–164.
6. Scully C., Limeres J., Gleeson M., Tomas I., Diz P. Drooling. *J Oral Pathol Med*. 2009; 38 (4): 321–327.
7. Erasmus C.E., Van Hulst K., Rotteveel L.J., Jongerius P.H., Van Den Hoogen F.J., Roeleveld N., Rotteveel J.J. Drooling in cerebral palsy: hypersalivation or dysfunctional oral motor control? *Dev Med Child Neurol*. 2009; 51 (6): 454–459.
8. Tahmassebi J.F., Curzon M.E. The cause of drooling in children with cerebral palsy hypersalivation or swallowing defect? *Int J Paediatr Dent*. 2003; 13 (2): 106–111.
9. Dodds W.J. Physiology of swallowing. *Dysphagia*. 1989; 3: 171–178.
10. Senner J.E., Logemann J., Zecker S., Gaebler-Spira D. Drooling, saliva production, and swallowing in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2004; 46 (12): 801–806.
11. Tahmassebi J.F., Curzon M.E. Prevalence of drooling in children with cerebral palsy attending special schools. *Dev Med Child Neurol*. 2003; 45 (9): 613–617.
12. Parkes J., Hill N., Platt M.J., Donnelly C. Oromotor dysfunction and communication impairments in children with cerebral palsy: a register study. *Dev Med Child Neurol*. 2010; 52 (12): 1113–1119.
13. Lin Y.C., Shieh J.Y., Cheng M.L., Yang P.Y. Botulinum toxin type A for control of drooling in Asian patients with cerebral palsy. *Neurology*. 2008; 70 (4): 316–318.
14. Lakraj A.A., Moghimi N., Jabbari B. Sialorrhoea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins (Basel)*. 2013; 5 (5): 1010–1031.
15. Fairhurst C.B., Cockerill H. Management of drooling in children. *Arch Dis Child Educ. Pract Ed*. 2011; 96 (1): 25–30.
16. Ключкова О.А., Куренков А.Л., Намазова-Баранова Л.С., Мамедьяров А.М. Паттерны спастичности мышц верхних конечностей и применение ботулинотерапии у пациентов с детским церебральным параличом с поражением рук. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (5): 31–39.
17. Reddihough D., Erasmus C.E., Johnson H., McKellar G.M., Jongerius P.H. Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010; 17 (Suppl. 2): 109–121.
18. Naumann M., So Y., Argoff C.E., Childers M.K., Dykstra D.D., Gronseth G.S., Jabbari B., Kaufmann H.C., Schurch B., Silberstein S.D., Simpson D.M. Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008; 70 (19): 1707–1714.
19. Rodwell K., Edwards P., Ware R.S., Boyd R. Salivary gland botulinum toxin injections for drooling in children with cerebral palsy and neurodevelopmental disability: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2012; 54 (11): 977–987.
20. Naumann M., Dressler D., Hallett M., Jankovic J., Schiavo G., Segal K.R., Truong D. Evidence based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of secretory disorders. *Toxicon*. 2013; 67: 141–152.
21. Walshe M., Smith M., Pennington L. Interventions for drooling in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2: CD008624. Doi: 10.1002/14651858.CD008624.pub2.
22. Носко А.С., Зыков В.П., Комарова И.Б. Коррекция сialорреи в нейрорепедиатрии. Фокус на препаратах ботулинического токсина типа А как метод первого ряда выбора. *Детская и подростковая реабилитация*. 2013; 2 (21): 33–38.
23. Palisano R., Rosenbaum P.L., Walter S., Russell D., Wood E., Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997; 39 (4): 214–223.
24. Reid S.M., Johnson H.M., Reddihough D.S. The Drooling Impact Scale: a measure of the impact of drooling in children with developmental disabilities. *Dev Med Child Neurol*. 2010; 52 (2): 23–28.
25. Reid S.M., Johnstone B.R., Westbury C., Rawicki B., Reddihough D.S. Randomized trial of botulinum toxin injections into the salivary glands to reduce drooling in children with neurological disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2008; 50 (2): 123–128.
26. Banerjee K.J., Glasson C., O'Flaherty S.J. Parotid and submandibular botulinum toxin A injections for sialorrhoea in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2006; 48 (11): 883–887.
27. Savarese R., Diamond M., Elovic E., Millis S.R. Intraparotid injection of botulinum toxin A as a treatment to control sialorrhoea in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004; 83 (4): 304–311.
28. Alrefai A.H., Aburahma S.K., Khader Y.S. Treatment of sialorrhoea in children with cerebral palsy: a double blind placebo controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009; 111 (1): 79–82.
29. Lagalla G., Millevolte M., Capecci M., Provinciali L., Ceravolo M.G. Botulinum toxin type A for drooling in Parkinson's disease: a double blind, randomized, placebo controlled study. *Mov Disord*. 2006; 21 (5): 704–707.
30. Kalf J.G., Smit A.M., Bloem B.R., Zwarts M.J., Mulleners W.M., Munneke M. Botulinum toxin A for drooling in Parkinson's disease: a pilot study to compare submandibular to parotid gland injections. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007; 13 (8): 532–534.
31. Jongerius P.H., van den Hoogen F.J., van Limbeek J., Gabreels F.J., van Hulst K., Rotteveel J.J. Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial. *Pediatrics*. 2004; 114 (3): 620–627.
32. Harris S.R., Purdy A.H. Drooling and its management in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1987; 29 (6): 807–811.
33. Erasmus C.E., Scheffer A.R., van Hulst K., van Limbeek J., van den Hoogen F.J., Rotteveel J.J., Jongerius P.H. Does motor performance matter in botulinum toxin efficacy for drooling? *Pediatr Neurol*. 2011; 45 (2): 95–99.

Е.М. Чичуга¹, Т.Л. Настаушева¹, Т.Г. Звягина²¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Российская Федерация² Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Российская Федерация

Маркеры хронической болезни почек у детей с обструкцией мочевых путей или пузырно-мочеточниковым рефлюксом

Контактная информация:

Чичуга Екатерина Михайловна, аспирант кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко

Адрес: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, тел.: +7 (473) 237-27-46, e-mail: kagorka@mail.ru

Статья поступила: 09.05.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

Актуальность. Важность выявления маркеров хронической болезни почек (ХБП), а также ее прогрессирования на ранних сроках развития несомненна, однако большинство исследований касается поздних — 3–5-й — стадий заболевания. **Цель.** Выявление маркеров на ранних стадиях ХБП, а также при ее прогрессировании у детей с обструкцией мочевых путей или пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР). **Методы.** Проведено проспективное (5 лет) наблюдение 92 детей и подростков с 1–4-й стадиями ХБП, обусловленной обструкцией мочевых путей или ПМР (3–5-й степени). Все дети также имели инфекцию мочевой системы, в основном пиелонефрит, с обострениями минимум 1 раз в год. **Результаты.** У пациентов на 1-й стадии ХБП выявлена протеинурия ($n = 42$; 60,9%), снижение функционального почечного резерва ($n = 55$; 88,7%), нарушение кортикального кровотока почки по данным цветного доплеровского картирования ($n = 48$; 69,6%). В группах детей с протеинурией, снижением функционального почечного резерва определены более высокие уровни систолического артериального давления по сравнению с больными, где отсутствовала протеинурия и функциональный почечный резерв был сохранен ($p < 0,05$). У пациентов со 2–4-й стадиями ХБП были выявлены связи скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с атипичной бактериурией при эпизодах инфекции мочевой системы ($r_{pb} = 0,66$; $n = 23$; $p = 0,0006$), полом ребенка (у мальчиков отмечались более низкие уровни СКФ, $r_{pb} = 0,61$; $n = 23$; $p = 0,001$), двусторонней врожденной аномалией — обструкцией или ПМР ($r_{pb} = -0,53$; $n = 23$; $p = 0,009$), уровнем гемоглобина в крови ($r = 0,45$; $n = 23$; $p = 0,02$). **Заключение.** Маркерами на ранних стадиях (1–2-я) ХБП у детей с обструкцией мочевых путей или ПМР являются протеинурия, артериальная гипертензия, снижение функционального почечного резерва и нарушение кортикального кровотока по данным цветного доплеровского картирования. Подтверждена значимость артериальной гипертензии и протеинурии как маркеров прогрессирования ХБП у детей с обструкцией мочевых путей и ПМР. Маркерами прогрессирования также могут служить мужской пол, двусторонняя аномалия мочевых путей, анемия, атипичная бактериурия, выявляемая при бактериологическом исследовании мочи у пациентов с инфекцией мочевой системы.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, обструкция мочевых путей, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, хроническая почечная недостаточность, маркеры, дети.

(Для цитирования: Чичуга Е.М., Настаушева Т.Л., Звягина Т.Г. Маркеры хронической болезни почек у детей с обструкцией мочевых путей или пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (4): 407–413. doi: 10.15690/pf.v12i4.1421)

E. Chichuga¹, T. Nastausheva¹, T. Zvyagina²¹ Voronezh State Medical University, Russian Federation² Voronezh Regional Children's Clinical Hospital № 1, Russian Federation

Markers of Chronic Kidney Disease in Children with Obstructive Uropathy or Vesicoureteral Reflux

Background. Identification of markers of chronic kidney disease and its progression in the early stages of the disease is important, however, the most of research concerns late (3–5) stages of the disease. **Objective.** Identification of the markers of chronic kidney disease (CKD) and its progression in the early stages of the disease in children with obstructive uropathy and vesicoureteral reflux. **Methods.** Prospective follow-up (for 5 years) of 92 children with obstructive and reflux uropathies (1st to 4th stages of CKD). All patients had episodes of urinary tract infections, mostly pyelonephritis, minimum once a year. **Results.** High prevalence of proteinuria (60.9%), reduced renal functional reserve (88.7%) and disorders of cortical renal blood flow (by Doppler Color Flow Imaging) (69.6%) were found in children with 1st stage of CKD. Groups of children with proteinuria and a reduced renal functional reserve had a higher level of systolic and diastolic blood pressure in comparison with the patients without proteinuria and the reduced renal functional reserve ($p < 0.05$). In patients with 2–4 stages of CKD the glomerular filtration rate (GFR) correlated with atypical flora in the etiology of urinary tract infections ($r_{pb} = 0.66$; $n = 23$; $p = 0.0006$), sex (boys had lower levels of GFR, $r_{pb} = 0.61$; $n = 23$; $p = 0.001$), bilateral renal abnormalities ($r_{pb} = -0.53$; $n = 23$; $p = 0.009$) the level of hemoglobin ($r = 0.45$; $n = 23$; $p = 0.02$). **Conclusion.** Markers of CKD of children with obstructive and reflux uropathies are: proteinuria, arterial hypertension, reduction of renal functional reserve and the impaired cortical renal blood flow (by Doppler Color Flow Imaging). The importance of arterial hypertension and proteinuria as markers of the progression of CKD in children with urinary tract obstruction and vesicoureteral reflux was confirmed. Additional markers for the progression of CKD in children with obstructive and reflux uropathies might be: male sex, bilateral renal abnormalities, anemia and atypical bacteriuria during relapses of urinary tract infections.

Key words: chronic kidney disease, urinary tract obstruction, vesicoureteral reflux, chronic renal failure, markers, children.

(For citation: Chichuga E., Nastausheva T., Zvyagina T. Markers of Chronic Kidney Disease in Children with Obstructive Uropathy or Vesicoureteral Reflux. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 407–413. doi: 10.15690/pf.v12i4.1421)

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время хроническая болезнь почек (ХБП) остается одной из самых актуальных и дискуссионных проблем не только в нефрологии, но и педиатрии, поскольку сопровождается высоким риском развития хронической почечной недостаточности (ХПН) и инвалидизации уже в детском или молодом возрасте. ХБП достаточно полно и широко изучена во взрослой популяции, выявлены и классифицированы маркеры развития и прогрессирования болезни, однако многие из них не применимы у детей, в частности из-за значительных различий в структуре ХБП: у взрослых преобладают диабетическая и гипертоническая нефропатии, у детей — врожденные и наследственные заболевания почек и мочевых путей. Именно поэтому одно из актуальных направлений современной детской нефрологии — выявление и изучение маркеров ХБП с целью разработки программ, направленных на замедление развития и прогрессирования ХПН.

В настоящее время большинство работ посвящено изучению общих, не зависящих от этиологии, маркеров формирования и прогрессирования ХБП у детей с 3–5-й стадиями болезни [1–4]. На ранних — 1–2-й — стадиях болезни прогрессирование ХБП в большей мере определяется патогенетическим механизмом основного заболевания почек: следовательно, поиск маркеров ранних стадий ХБП с учетом этиологии может представлять интерес. Отдельные исследования касаются поиска так называемых новых маркеров ХБП (таких как адреномедуллин, аполипопротеин А4, сердечный тропонин Т; липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов и др.). Однако, такие маркеры сложно и экономически невыгодно исследовать в практической работе нефролога, педиатра, поэтому необходима разработка простых, доступных маркеров, выявляемых при клиническом, лабораторном и визуализационном обследовании детей с учетом этиологии ХБП.

Недостаточное изучение маркеров развития и прогрессирования ХБП у детей определило актуальность настоящего исследования.

Цель работы: выявление маркеров на ранних стадиях ХБП, а также на этапе прогрессирования у детей с обструкцией мочевых путей или пузырно-мочеточниковым рефлюксом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное (в течение 5 лет) наблюдение детей и подростков с ХБП 1–4-й стадии, в этиологии которой были обструкция мочевых путей (стриктуры мочеточников, клапан задней уретры) или пузырно-мочеточниковый рефлюкс, сопровождающиеся обострениями инфекции мочевой системы (ИМС).

Условия проведения

Все дети неоднократно находились в нефрологическом отделении Воронежской областной детской клинической больницы № 1 по поводу обострений ИМС или контрольного обследования в связи с врожденной аномалией мочевой системы с 2009 по 2013 г. (минимум 1 раз в год).

Критерии соответствия

Параметрами включения в группу больных с ХБП были подтвержденная врожденная патология почек и мочевых путей: наличие обструкции мочевых путей с гидронефрозом — данными внутривенной урографии, пузырно-мочеточникового рефлюкса 3–5-й степени — результатами ретроградной цистографии; возраст ребенка — 3–17 лет включительно.

Методы

ХБП и ее стадии устанавливались согласно Клиническим практическим рекомендациям по хронической болезни почек (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, K/DOQI) [5]:

- 1-я стадия — при уровне скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 90 мл/1,73 м² в мин;
- 2-я стадия — при СКФ 60–89 мл/1,73 м² в мин;
- 3-я стадия — при СКФ 30–59 мл/1,73 м² в мин;
- 4-я стадия — при СКФ 15–29 мл/1,73 м² в мин.

СКФ выявляли по клиренсу эндогенного креатинина и рассчитывали по формуле Шварца [6].

Обследование детей включало комплекс анамнестических, клинических, унифицированных лабораторных и инструментальных методов. Показатели физического развития (рост и масса) оценивали по центильным таблицам: в качестве нормативов использовали территориальные стандарты физического развития детей Воронежской области [7]. Артериальную гипертензию констатировали при систолическом и диастолическом артериальном давлении > 95-го центиля кривой распределения артериального давления в популяции для соответствующего возраста, пола и роста [8]. Исследование функционального почечного резерва (ФПР) проводилось методом белковой нагрузки [9]. Для получения предельно высокой СКФ использовали нагрузку белком из расчета 1,5 г/кг массы тела ребенка, что соответствует 5,0 г отварной нежирной говядины на 1 кг массы тела. СКФ исследовалась в период до и через 2 ч после белковой нагрузки. ФПР определялся как степень увеличения базальной клубочковой фильтрации после стимуляции белком. ФПР считался сохраненным при увеличении клубочковой фильтрации в ответ на нагрузку мясным белком более чем на 10% и сниженным, если СКФ возрастала менее чем на 10% [9].

Рецидив ИМС подтверждали наличием лейкоцитурии (более 2×10^6 /л лейкоцитов в анализе мочи по Нечипоренко), бактериурии (более 100 000 КОЕ/мл). Проводился микробиологический анализ мочи (трехкратные посевы) с изучением чувствительности высеваемой микрофлоры к антибактериальным препаратам. Выделенная флора классифицировалась как типичная при выявлении *Escherichia coli* $\geq 100 000$ КОЭ/мл, как атипичная — при обнаружении других микроорганизмов, а именно *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella*, в диагностически значимой концентрации $\geq 50 000$ КОЭ/мл.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010, Statistica 6.0.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от стадий хронической болезни почек (ХБП)

Стадии ХБП	Всего, n = 92 (%)	Обструкция мочевых путей, n = 46 (%)	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, n = 46 (%)
1	69 (75,0)	33 (71,7)	36 (78,3)
2	15 (16,3)	7 (15,2)	8 (17,4)
3–4	8 (8,7)	6 (13,1)	2 (4,3)

Обработку полученных данных проводили по общепринятым методикам вариационной статистики с определением средней арифметической (M), стандартного отклонения (σ). Производили сравнение долей. Проверка согласия наблюдаемых распределений с нормальным осуществлялась с использованием модифицированного критерия Колмогорова–Смирнова.

В случае малых выборок и статистически значимого отличия распределения от нормального дополнительно применялся непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, критерии Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова.

Был проведен корреляционный анализ показателей анамнеза, данных клинического и лабораторно-инструментального обследования с СКФ (основной показатель стадий ХБП), уровнем креатинина и мочевины сыворотки крови. В корреляционном анализе использовали различные коэффициенты корреляции в зависимости от исследуемых переменных: коэффициент корреляции Пирсона (r), Спирмена (R) или точечный бисериальный коэффициент корреляции Пирсона (r_{pb}).

Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Нами было обследовано 92 ребенка: 46 с обструкцией мочевых путей (ОМП) и 46 с пузырно-мочеточниковым

рефлюксом (ПМР). Распределение детей по стадиям ХБП представлено в табл. 1.

В половом составе несколько больше было мальчиков ($n = 51$; 55,4%), чем девочек ($n = 41$; 44,6%), средний возраст детей составил $10,4 \pm 4,1$ года (от 3 до 17 лет). В возрастной структуре было больше подростков — 53 (57,6%), детей — 39 (42,4%).

Хирургическое лечение в анамнезе по поводу обструкции мочевых путей получили 37 пациентов (92,5%) в возрасте 6 мес–4 лет, по поводу ПМР — 33 ребенка (75,0%) в возрасте 1–10 лет.

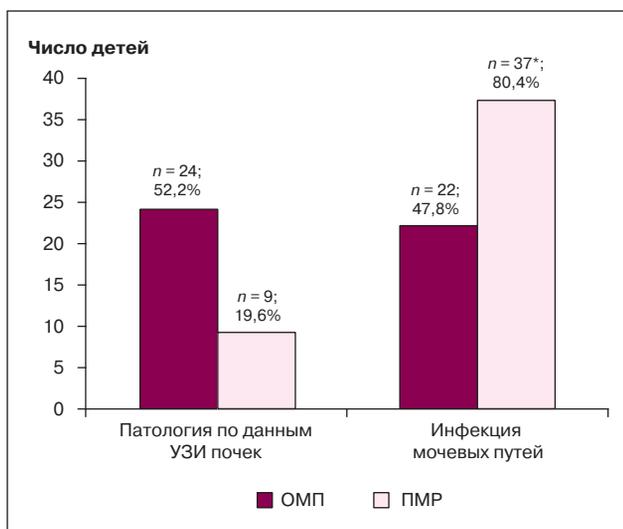
Анамнестические, клинико-лабораторные данные и данные визуализирующих методов исследования почек у детей с обструкцией мочевых путей и ПМР приведены в табл. 2.

При обструкции мочевых путей ведущим методом первичной диагностики был ультразвуковой (УЗИ) скрининг как на первом году жизни, так и в пренатальном периоде. ПМР чаще, чем обструкция мочевых путей, выявлялся при рецидивирующей ИМС, в том числе при пиелонефрите ($p < 0,05$; рис. 1).

Основные результаты исследования

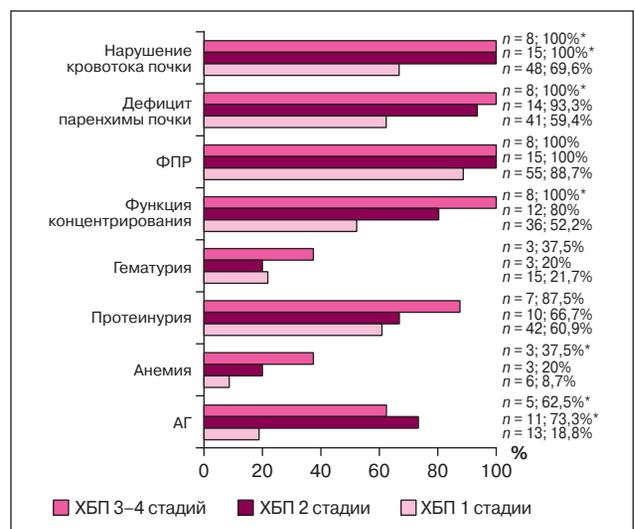
Частота выявления анемии, протеинурии, артериальной гипертензии, снижения концентрационной функции и ФПР, дефицита паренхимы и нарушения кровотока почки различалась в группах детей в зависимости от стадии ХБП. Рис. 2 наглядно демонстрирует,

Рис. 1. Причины госпитализации детей в нефрологическое отделение



Примечание. * — статистически значимые различия между группами с обструкцией мочевых путей и ПМР; $p < 0,05$. ОМП — обструкция мочевых путей, ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

Рис. 2. Динамика клинико-лабораторных показателей в зависимости от стадии ХБП



Примечание. * — статистически значимые различия по сравнению с ХБП 1-й стадии; $p < 0,05$. ХБП — хроническая болезнь почек, ФПР — функциональный почечный резерв, АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 2. Анамнестические, клинико-лабораторные и данные УЗИ в группе детей с обструкцией и рефлюксом

Показатель	Всего, n = 92 (%)	Обструкция мочевых путей, n = 46 (%)	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, n = 46 (%)
Пол: мальчики/девочки	51 (55,4)/41 (44,6)	31 (67,4)*/15 (32,6)	20 (43,5)/26 (56,5)*
Дети/подростки	39 (42,4)/53 (57,6)	15 (32,6)/31 (67,4)*	24 (52,2)*/22 (47,8)
Средний возраст, лет	10,4 ± 4,1	11,2 ± 4,0*	9,5 ± 4,0
Рост, центили:			
• < 25-го	14 (15,2)	8 (17,4)	6 (13,0)
• 25–75-й	50 (54,4)	22 (47,8)	28 (60,9)
• > 75-го	28 (30,4)	16 (34,8)	12 (26,1)
Масса тела, центили			
• < 25-го	11 (12,0)	7 (15,2)	4 (8,7)
• 25–75-й	62 (67,4)	24 (52,2)	38 (82,6)
• > 75-го	19 (20,6)	15 (32,6)	4 (8,7)
Родившиеся от 1-й беременности	35 (38,0)	18 (39,0)	17 (37,0)
Патологическое течение беременности	72 (78,3)	36 (78,3)	39 (84,8)
Первые роды	53 (57,6)	30 (65,2)	23 (50,0)
Роды путем кесарева сечения	17 (18,5)	8 (17,4)	9 (19,6)
Средняя масса при рождении, г	3507,0 ± 518,6	3606,7 ± 554,3	3407,9 ± 465,2
Нормовесные дети	68 (73,9)	30 (65,2)	38 (82,6)
С массой < 2500 г	4 (8,7)	2 (4,35)	2 (4,35)
С массой > 4000 г	20 (21,7)	14 (30,4)*	6 (13,0)
Двустороннее поражение	54 (58,7)	24 (52,2)	30 (65,2)
Среднее значение СКФ, мл/1,73 м ² в мин	115,2 ± 38,6	111,9 ± 41,1	118,0 ± 36,2
Нормофльтрация (СКФ 90–130 мл/1,73 м ² в мин)	43 (46,7)	21 (45,6)	22 (47,8)
Гиперфльтрация (СКФ > 140 мл/1,73 м ² в мин)	26 (28,3)	12 (26,1)	14 (30,4)
Снижение СКФ (< 90 мл/1,73 м ² в мин)	23 (25,0)	13 (28,3)	10 (21,7)
Анемия	12 (13,0)	4 (8,7)	8 (17,4)*
Артериальная гипертензия	29 (31,5)	17 (37,0)	12 (26,1)
Протеинурия	59 (64,1)	33 (71,7)	26 (56,5)
Гематурия	21 (22,8)	11 (23,9)	10 (21,7)
Снижение ФПР	n = 83 76 (91,6)	n = 42 42 (100,0)	n = 41 34 (82,9)
Снижение концентрационной функции	56 (60,9)	36 (78,3)*	20 (43,5)
Типичная флора (<i>E. coli</i>) при эпизодах ИМС	16 (17,4)	8 (17,4)	8 (17,4)
Атипичная флора (<i>Proteus, Klebsiella</i>) при ИМС	18 (19,6)	11 (23,9)	7 (15,2)
Нарушение кортикального кровотока почек по данным УЗИ с ЦДК	69 (75,0)	39 (84,8)	30 (65,2)

Примечание. * — статистически значимые различия между группами с обструкцией мочевых путей и ПМР; $p < 0,05$. СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФПР — функциональный почечный резерв, ИМС — инфекция мочевой системы, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЦДК — цветное доплеровское картирование.

что частота анемии, протеинурии нарастала по мере прогрессирования ХБП: у детей с 3–4-й стадиями заболевания эти признаки выявлялись статистически значимо чаще ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с 1-й стадией. Артериальная гипертензия наблюдалась всего у 18,8% детей с 1-й стадией ХБП, увеличиваясь достоверно при прогрессировании заболевания ($p < 0,05$). То же касалось и нарушения функции концентрирования почек. В 3–4-й стадиях ХБП дефицит паренхимы и нарушение кортикального кровотока были более значимы по сравнению с больными с 1-й стади-

ей ($p < 0,05$). ФПР был снижен у многих больных уже в 1-й стадии ХБП ($n = 55$; 88,7%), его снижение зафиксировано у всех пациентов со 2-й стадией болезни. Кроме того, ФПР определялся нами в динамике: при первом исследовании показатель был снижен у 22 из 36 детей (61,1%) с ОМП и у 20 из 38 (52,6%) с ПМР, при повторном исследовании через 5 лет — у 36 детей (100%) с ОМП и у 29 из 38 (77,4%) с ПМР.

В табл. 3 представлены значимые различия клинико-лабораторных показателей у наблюдаемых нами пациентов с учетом наличия протеинурии, артериальной гипер-

Таблица 3. Статистически значимые различия в группах пациентов по клинико-лабораторным показателям

Показатель	Уровень <i>p</i>		
	АД в норме, <i>n</i> = 63	АГ, <i>n</i> = 29	
Длительность заболевания, лет	6,8 ± 3,8	10,3 ± 3,7	< 0,001
СКФ по формуле Шварца, мл/1,73 м ² в мин	125,0 ± 36,6	93,8 ± 34,6	< 0,01
Креатинин крови, мг%	0,66 ± 0,26	1,19 ± 0,78	< 0,01
Протеинурия, г/л	0,15 ± 0,24	0,38 ± 0,80	< 0,025
	Протеинурия отсутствует, <i>n</i> = 33	Протеинурия, <i>n</i> = 59	
Возраст ребенка, лет	8,1 ± 3,4	11,6 ± 3,9	< 0,005
Систолическое АД, %	65,8 ± 21,4	90,2 ± 21,1	< 0,01
	Сохранная функция концентрирования, <i>n</i> = 36	Снижение функции концентрирования, <i>n</i> = 56	
СКФ по формуле Шварца, мл/1,73 м ² в мин	127,4 ± 33,6	107,3 ± 39,8	< 0,05
Креатинин крови, мг%	0,65 ± 0,17	0,95 ± 0,60	< 0,05
Протеинурия, г/л	0,13 ± 0,24	0,28 ± 0,60	< 0,025
	Сохранный ФПР, <i>n</i> = 7	Сниженный ФПР, <i>n</i> = 76	
Длительность заболевания, лет	7,8 ± 2,4	11,4 ± 3,6	< 0,005
Систолическое АД, %	56,4 ± 17,0	90,4 ± 9,6	< 0,01
	Сохранный кровоток почки, <i>n</i> = 23	Нарушение кровотока почки, <i>n</i> = 69	
Длительность заболевания, лет	6,4 ± 3,4	9,9 ± 3,0	< 0,05
Систолическое АД, %	66,2 ± 12,8	90,1 ± 9,8	< 0,05
Креатинин крови, мг%	0,63 ± 0,15	0,90 ± 0,60	< 0,01
Протеинурия, г/л	0,17 ± 0,23	0,36 ± 0,92	< 0,025

Примечание. АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФПР — функциональный почечный резерв.

тензии, функции концентрирования, ФПР, кортикального кровотока почек. Так, дети, страдающие артериальной гипертензией, имели более длительный стаж заболевания, более высокие уровни протеинурии и креатинина крови и более низкие уровни СКФ по сравнению с детьми с нормальным уровнем артериального давления. У пациентов с протеинурией выявлялся более высокий уровень систолического артериального давления ($p < 0,01$). При нарушении функции концентрирования отмечали более высокие уровни креатинина крови и протеинурии, а также более низкие уровни СКФ, чем у детей с сохранной концентрационной функцией почек. Дети со сниженным ФПР имели более высокие уровни систолического артериального давления по сравнению с детьми, у которых ФПР оставался сохранным. При выявлении нарушения кортикального кровотока почки (УЗИ с цветным доплеровским картированием) отмечались более высокие уровни систолического артериального давления, креатинина крови и протеинурии (см. табл. 3).

При проведении корреляционного анализа клинико-лабораторных и визуализационных показателей с СКФ у детей при 1-й стадии ХБП нами не обнаружено статистически значимых связей. Однако, на этой стадии заболевания выявлены значимые корреляции уровня креатинина крови с систолическим артериальным давлением (в центильных значениях, $R = 0,69$; $p < 0,0001$), харак-

тером патологии (при ОМП отмечались более высокие показатели креатинина в крови, чем при ПМП: $r_{pb} = 0,27$; $p = 0,02$), полом ребенка (у мальчиков наблюдались более высокие уровни креатинина в крови, чем у девочек: $r_{pb} = 0,26$; $p = 0,03$).

Корреляционный анализ, проведенный в группе детей со 2–4-й стадиями ХБП, обнаружил статистически значимые связи СКФ со следующими клинико-лабораторными показателями: наличием атипичной флоры в этиологии ИМС ($r_{pb} = 0,66$; $p = 0,0006$), полом ребенка (у мальчиков отмечались более низкие уровни СКФ: $r_{pb} = 0,61$; $p = 0,001$), двусторонней аномалией ($r_{pb} = -0,53$; $p = 0,009$), концентрационной функцией почек ($r_{pb} = 0,46$; $p = 0,02$), уровнем гемоглобина в крови ($r = 0,45$; $p = 0,02$).

В этой же группе пациентов с уровнями креатинина и мочевины крови был достоверно связан пол ребенка (у мальчиков отмечались более высокие цифры креатинина и мочевины сыворотки крови: $r_{pb} = 0,44$; $p = 0,03$ и $r_{pb} = 0,56$; $p = 0,005$, соответственно). Уровень креатинина крови прямо коррелировал с артериальным давлением и протеинурией ($R = 0,45$; $p = 0,03$ и $R = 0,43$; $p = 0,04$, соответственно), а мочевины — с наличием атипичной флоры в этиологии ИМС и двусторонней аномалией развития ($r_{pb} = 0,52$; $p = 0,01$ и $r_{pb} = 0,51$; $p = 0,01$, соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Важность выявления факторов прогрессирования на ранних стадиях ХБП несомненна. В литературе последних лет опубликованы исследования, посвященные маркерам развития ХБП у детей. В большинстве публикаций в качестве маркеров ХБП у детей указываются протеинурия, артериальная гипертензия, задержка роста, а также «новые» биомаркеры (в том числе и генетические) [3, 4, 10]. В основе этих работ лежат, как правило, результаты обследования детей с поздними стадиями ХБП. В нашем исследовании большинство пациентов (91,3%) имели 1–2-ю стадии болезни. Мы наблюдали детей с наиболее частой патологией, приводящей к развитию и прогрессированию ХБП. По данным отдельных авторов [11, 12], а также результатам собственных предыдущих работ [13, 14], ведущую роль в развитии ХПН играют врожденные и наследственные заболевания мочевой системы (71,4%), среди них ведущее место по частоте принадлежит обструкции мочевых путей и пузырно-мочеточниковому рефлюксу (53,3%) [14]. В настоящем исследовании у всех детей причиной ХБП служили обструкция мочевых путей или ПМР 3–5-й степени с неоднократными обострениями ИМП. Нами обнаружены клинико-лабораторные и инструментальные маркеры ранних стадий ХБП (1-я и 2-я), доступные для выполнения и анализа в лечебном учреждении любого уровня, а именно: протеинурия, артериальная гипертензия, снижение ФПР, нарушение кортикального кровотока почек по данным цветного доплеровского картирования.

Значимым ранним маркером ХБП у детей оказался функциональный почечный резерв. Его роль как маркера ХБП в литературе практически не обсуждается. Есть сообщения, что ФПР падает у детей после нефрэктомии [15], а также у взрослых в связи с прогрессированием ХБП [16]; снижение показателя сопряжено с увеличением продолжительности существования единственной почки и снижением концентрационной функции. В настоящем проспективном исследовании впервые была показана роль ФПР в качестве раннего маркера ХБП. Уже на 1-й стадии ХБП почечный резерв был снижен у большинства больных (88,7%), а со 2-й стадии снижение ФПР наблюдалось у всех пациентов; кроме того, выявленное снижение ФПР в динамике не было связано с изменением стадии ХБП, т.е. ФПР снижался значительно раньше, чем СКФ.

В нашем исследовании визуализирующие методы исследования (особенно УЗИ почек с цветным доплеровским картированием) играли важную роль в первичной диагностике ХБП на фоне обструкции мочевых путей, при обострении ИМС чаще выявляли ПМР. Именно поэтому не только пренатальное УЗИ почек плода имеет важное значение в диагнозе врожденных аномалий развития мочевой системы, но и ультразвуковая визуализация на первом году жизни, так же как и ежегодный анализ мочи ребенка. Уже на 1-й стадии ХБП уменьшение толщины паренхимы почек отмечалось у 24 детей (52,2%) с ОМП и 17 (37,0%) с ПМР. Нарушение кортикального кровотока выявлялось несколько чаще у детей с ОМП (60,9%) по сравнению с пациентами, у которых врожденная аномалия мочевых путей была представлена ПМР (43,5%). Таким образом, наруше-

ние кортикального кровотока можно зарегистрировать в более ранние сроки, когда структурные изменения почек методом УЗИ (при В-сканировании) не выявляются (этот факт указан в литературе) [17]. Корреляционный анализ показал связи нарушения кортикального кровотока со снижением СКФ, повышением уровня креатинина крови, повышением артериального давления, протеинурией. Отдельные авторы так же указывают именно на связь измененного кортикального кровотока со степенью выраженности протеинурии, гематурии и артериального давления [18].

Артериальная гипертензия редко имела место у детей на 1-й стадии ХБП (18,8%), в то время как протеинурия отмечалась уже в 60,9% случаев. Данные маркеры являются универсальными для ХБП, независимо от ее этиологии [1–4]. Выявленные достоверные корреляции артериального давления и протеинурии с СКФ, уровнем креатинина и мочевиной крови определяют данные параметры не только в качестве маркеров развития ХБП, но и прогрессирования болезни. Хороший контроль артериального давления и снижение уровня протеинурии замедляет прогрессирование ХБП как у взрослых, так и у детей [19–21], то есть необходимо тщательно контролировать эти показатели у детей уже на 1-й стадии ХБП.

Мы исследовали на флору мочу у всех наших пациентов при каждом обострении ИМС, однако патологическая бактериурия выявлена менее чем у половины больных: в 17,4% случаев из мочи была выделена *E. coli*, то есть типичная бактериурия, и в 19,6% — *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa*, которую мы трактовали как атипичную бактериурию. Отсутствие 100% бактериурии, видимо, связано с началом антибактериальной терапии у больных на догоспитальном этапе. Выявленная нами корреляция характера бактериурии при обострении ИМС (а именно атипичной — *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*) с уровнем СКФ в литературе практически не обсуждается. Известно, что инфекция мочевой системы у детей, вызванная атипичной микрофлорой, протекает тяжелее, с более выраженной симптоматикой, и гораздо чаще осложняется сморщиванием почки [22]. Атипичная бактериурия в этиологии ИМС, на наш взгляд, может служить дополнительным фактором прогрессирования ХБП у детей с врожденной аномалией мочевых путей.

Факторами, связанными с СКФ и уровнем креатинина крови на 2–4-й стадии ХБП, то есть при прогрессировании, были такие, как мужской пол, двусторонняя аномалия развития, сочетание в диагнозе врожденной обструкции мочевых путей и приобретенного ПМР. Известно, что распространенность врожденных аномалий мочевой системы у мальчиков несколько выше, чем у девочек [23, 24]. Показано, что в прогрессировании ХБП немаловажное значение имеет этиология патологии почек и мочевыводящих путей. У наблюдаемых нами пациентов была тяжелая степень врожденной аномалии мочевых путей, ПМР 3–5-й степени; многие дети были прооперированы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Маркерами ранних стадий (1–2-й) ХБП у детей, обусловленной обструкцией мочевых путей или ПМР, про-

текающих с обострениями ИМС, являются артериальная гипертензия, протеинурия, снижение ФПР, дефицит паренхимы и нарушение кортикального кровотока почек по данным цветного доплеровского картирования. Маркерами прогрессирования ХБП у детей с вышеуказанной этиологией являются артериальная гипертензия, протеинурия, мужской пол, двусторонняя врожден-

ная аномалия мочевых путей, анемия, атипичная флора в этиологии инфекции мочевой системы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Staples A.O., Greenbaum L.A., Smith J.M., Gipson D.S., Filler G., Warady B.A. et al. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 2172–2179.
2. Kronenberg F. Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression. *Nat Rev Nephrol.* 2009; 5: 677–689.
3. Warady B.A., Abraham A.G., Schwartz G.J., Wong C.S., Munoz A., Betoko A. et al. Predictors of rapid progression of glomerular and nonglomerular kidney disease in children and adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort. *Am J Kidney Dis.* 2015. URL: [http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(15\)00090-6/abstract](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(15)00090-6/abstract) (дата обращения 03.06.2015).
4. Fathallah-Shaykh S.A., Flynn J.T., Pierce C.B., Abraham A.G., Blydt-Hansen T.D., Massengill S.F. et al. Progression of pediatric CKD of nonglomerular origin in the CKiD cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. URL: <http://cjasn.asnjournals.org/content/early/2015/01/29/CJN.07480714.abstract> (дата обращения 03.06.2015).
5. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification Stratification. *A. J. K. D.* 2002; 39 (2 Suppl. 1): 1–266.
6. Schwartz G.J., Munoz A., Schneider M.F., Mak R.H., Kaskel F., Warady B.A., Furth S.L. et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 629–637.
7. Пенкин В.Н., Ситникова В.П. Территориальные стандарты и показатели физического развития детей Воронежской области: Информационно-методическое пособие (справочник) для педиатров и врачей общей практики, интернов, клинических ординаторов. Воронеж. 2003. 47 с.
8. Национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009; 8 (4). Приложение 1: 253–288.
9. Bosch J.P., Saccaggi A., Lauer A. et al. Renal functional reserve in humans: Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med.* 1983; 75: 943–950.
10. Silva V.R., Soares C.B., Magalhaes J.O., Peixoto de Barcelos I., Cerqueira D.C., Simoes e Silva A.C., Oliveira E.A. Anthropometric and biochemical profile of children and adolescents with Chronic Kidney Disease in a Predialysis Pediatric Interdisciplinary Program. *Scient World J.* 2015. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/810758> (дата обращения 01.04.2015)
11. ESPN/ERA-EDTA Registry. Paediatric Data 2010. [Электронный ресурс]. 2012. URL: <http://www.espn-reg.org/files/ESPN%20ERAEDTA%20AR2010.pdf> (дата обращения 03.06.2015).
12. U.S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013. URL: <http://www.usrds.org/atlas.aspx> (дата обращения 03.06.2015).
13. Настаушева Т.Л. Тубулоинтерстициальные поражения почек у детей с учетом факторов внешней среды. Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.09. Воронеж. 1997. 40 с.
14. Чичуга Е.М., Настаушева Т.Л., Жданова О.А., Звягина Т.Г., Стахурлова Л.И., Настаушева Н.С. Хроническая почечная недостаточность (хроническая болезнь почек 3–5 стадии) у детей Воронежского региона. *Нефрология и диализ.* 2014; 16: 2: 272–279.
15. Красных Л.В. Функциональное состояние единственной почки у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00. Воронеж. 2008. 24 с.
16. Barai S., Gambhir S., Prasad N., Sharma R.K., Ora M. Functional renal reserve capacity in different stages of chronic kidney disease. *Nephrology.* 2010; 15 (3): 350–353.
17. Мстиславская С.А., Эмирова Х.М., Ольхова Е.Б. Оценка структурно-функционального состояния единственной условно здоровой почки у детей. *Педиатрия.* 2012; 91 (6): 45–49.
18. Полещук Л.А. Состояние почечного кровотока у детей с поликистозной болезнью почек и наследственным нефритом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09. Москва. 2007. 23 с.
19. Комарова О.В. Клинико-молекулярные основы прогрессирования хронической болезни почек у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.08. Москва. 2014. 47 с.
20. Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children. In: The ESCAPE Trial Group. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1639–1650.
21. Flynn J.T., Mitsnefes M., Pierce C., Cole S.R., Parekh R.S., Furth S.L., Warady B.A. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension.* 2008; 52: 631–637.
22. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Горяйнова А.Н. Инфекция мочевой системы у детей: современные подходы к диагностике и лечению. *Русский медицинский журнал.* 2007; 21: 1533–1542.
23. Игнатова М.С., Морозов С.Л., Крыганова Т.А., Шенцева Д.В., Назарова Н.Ф., Конькова Н.Е., Длин В.В. Современные представления о врожденных аномалиях органов мочевой системы (синдром САКУТ) у детей. *Клиническая нефрология.* 2013; 2: 58–64.
24. Renkema K.Y., Winyard P.J., Skovorodkin I.N., Levchenko E.N., Hindryckx A., Jeanpierre C. et al. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 8 (12): 3843–3851.

И.Н. Захарова¹, Т.М. Творогова¹, И.И. Пшеничникова¹, М.А. Школьникова²

¹ Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Особенности суточного профиля артериального давления у здоровых детей в ходе адаптации к обучению в учебных учреждениях разного типа

Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, заслуженный врач Российской Федерации, главный педиатр Центрального федерального округа России

Адрес: 125373, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, тел.: +7 (495) 496-52-38, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Статья поступила: 09.03.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) является серьезной социально значимой проблемой, в том числе у детей, так как занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости уже с подросткового возраста. Своевременное начало профилактики, основанное на адекватной оценке прогноза у детей из групп риска, позволит снизить заболеваемость у них в старшем возрасте. **Цель исследования:** охарактеризовать маркеры и выделить факторы, ассоциируемые с повышением АД у условно здоровых детей с учетом комплексной оценки клиничко-анамнестических, генеалогических, психологических данных, особенностей суточного профиля артериального давления (АД) в ходе адаптации к обучению в учебных учреждениях кадетского и общеобразовательного типа. **Пациенты и методы.** В исследование на добровольной основе включены 199 детей 1–2-й групп здоровья в возрасте от 10 до 12 ($11,3 \pm 0,02$) лет, впервые приступивших к обучению в учреждении кадетского образования или среднем звене общеобразовательной школы, не имеющих на момент исследования жалоб, необходимости приема лекарственных препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему, а также острых инфекционных заболеваний в течение прошедшего месяца. Исследование проведено в период с сентября 2013 по май 2014 г. в два последовательных этапа, соответствующих первому и второму учебному полугодью. Обследование включало клиничко-анамнестический и генеалогический методы, антропометрию, трехкратное измерение АД по методу Короткова, 24-часовое мониторирование электрокардиограммы и АД, регистрацию объема двигательной активности, исследование уровней общей и школьной тревожности и психического напряжения, оценку состояния вегетативной нервной системы, переносимости физической нагрузки, характера и объема дополнительной спортивной нагрузки, объема дополнительной учебной нагрузки. **Результаты.** Наиболее значимыми предикторами развития АГ и устойчивости повышенного АД у детей в возрасте 10–12 лет 1–2-й групп здоровья являются значения систолического и/или диастолического АД ≥ 90 -го и ≤ 95 -го перцентиля с учетом пола, возраста и роста при одномоментных измерениях; наличие АГ у родственников 1-й степени родства; избыточная масса тела (> 75 -го перцентиля для данного возраста и роста) и высокие (> 96 уд/мин) значения средней дневной частоты сердечных сокращений по результатам холтеровского мониторирования. Подтверждены полученные ранее данные о достаточно быстрой адаптации детей к повышенным ежедневным нагрузкам, включая достоверное повышение объема двигательной активности, в пределах программ обучения учреждений кадетского образования.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, дети, кадетское образование.

(Для цитирования: Захарова И. Н., Творогова Т. М., Пшеничникова И. И., Школьникова М. А. Особенности суточного профиля артериального давления у здоровых детей в ходе адаптации к обучению в учебных учреждениях разного типа. *Педиатрическая фармакология.* 2015; 12 (4): 414–421. doi: 10.15690/pf.v12i4.1422)

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) — серьезная социально значимая проблема, в том числе у детей, — занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости уже с подросткового возраста. До 12% подростков имеют повышенное артериальное давление (АД) как по результатам скрининговых исследований, так и по данным официальной статистики Росстата [1, 2]. Рядом исследований [3–5] показано, что признаки ремоделирования сосудистой стенки, предшествующие клинической манифестации АГ, могут отме-

чаться уже с детского возраста, задолго до реализации заболевания.

Отрезок времени от момента донозологических изменений до начала клинических проявлений АГ может занимать годы, и даже десятилетия, что теоретически дает время на выявление пациентов групп риска и профилактические мероприятия среди них. Одной из актуальных задач на сегодня является создание прогностической модели, которая на основании малоинвазивных, валидных и малозатратных методик могла бы с достаточно высокой точностью оценить риск развития стойкой АГ

у взрослых еще в детском возрасте. Предпринимались попытки адаптировать прогностические модели риска развития артериальной гипертензии, разработанные для взрослых [6]. Сложность прогнозирования АГ в детстве связана с меньшей выраженностью традиционных факторов риска ее развития, неопределенностью периода развития АГ, что предполагает оценки не абсолютного, а относительного риска и снижает точность прогноза [7]. Поэтому, несмотря на непрерывный поиск и исследования маркеров раннего развития АГ, ни одна из имеющихся в настоящее время шкал риска развития данной патологии у лиц молодого возраста не позволяет прогнозировать его с достаточной точностью [8]. Необходим поиск новых маркеров и факторов риска АГ, специфичных для детского и юношеского возраста, что будет способствовать стратификации риска и ляжет в основу своевременной профилактики [7]. Требуют разработки вопросы диагностики, включая сроки проведения скрининговых исследований [9].

В последние годы отмечается выраженный рост востребованности и популярности учреждений кадетского образования в обществе. На обучение в них могут рассчитывать дети 1-й и 2-й групп здоровья в возрасте 10–11 лет. Поступление в такое учебное заведение сопровождается резким изменением условий жизни ребенка, а именно повышенной стрессогенной нагрузкой, которая может служить естественной продолженной нагрузочной пробой при исследовании особенностей суточного профиля АД у детей, считающихся условно здоровыми.

Цель настоящего исследования: на основании комплексной оценки клинично-анамнестических, генеалогических, психологических данных, особенностей суточного профиля артериального давления в ходе адаптации к обучению в учебных учреждениях кадетского и общеобразовательного типа охарактеризовать маркеры и выделить факторы, ассоциируемые с повышением АД у условно здоровых детей.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования: нерандомизированное, контролируемое, проспективное, перекрестное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: дети обоего пола в возрасте 10–12 лет, имеющие 1-ю и 2-ю группы здоровья, окончившие начальное звено общеобразовательной школы и приступившие к обучению в учреждении кадетского образования либо в среднем звене общеобразовательной школы, родители (опекуны) которых дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст младше 10 и старше 13 лет; 3, 4 и 5-я группы здоровья; отсутствие добровольного информированного согласия родителей (опекунов) на участие в исследовании; наличие на момент исследования жалоб, необходимости приема лекарственных препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему, и острых инфекционных заболеваний в течение прошедшего месяца.

I.N. Zakharova¹, T.M. Tvorogova¹, I.I. Pshenichnikova¹, M.A. Shkolnikova²

¹ Russian Health Ministry Post-graduate Academy, Moscow, Russia

² Pirogov National Medical University, Special Structural Unit «U.E. Veltishev Scientific Research Clinical Institute of Paediatrics»

Special Features of a 24-hour Arterial Blood Pressure Profile in Healthy Children During the Period of Adaptation to Studying at Different School Types

Arterial hypertension in children is a serious socially important problem, because it holds a position within the top of cardiovascular diseases, beginning from the adolescent age. A timely start of preventive measures based on appropriate forecast assessment in children from risk groups will make it possible to reduce the disease burden in elder age groups. **Research purpose.** Based on comprehensive assessment of clinic-anamnestic, genealogic, psychologic data, peculiarities of daily profile of arterial tension in the course of adaptation to education in educational institutions, to characterize the markers and single out the factors associated with AT increase in children that are considered relatively healthy. **Patients.** On a voluntary basis, 199 children of 1–2 health groups were included in the research at the age of 10–12 years (11.3 ± 0.02 years) who had just started their education at a cadet educational institution or middle school. The children did not have any complaints by the time of the research, nor did they have the necessity of taking medicines which could have an effect on the cardiovascular system and acute infectious diseases during the previous month. **Methods.** The research was carried out during the period from September 2013 until May 2014 in 2 successive stages corresponding to the first and second academic terms. The examination included clinic-anamnestic and genealogic methods, anthropometry, three-fold measuring of arterial pressure by Korotkoff's method, 24-hour ECG and AP monitoring, monitoring of motion activity volume, study of general and school levels of anxiety and psychic tension, assessment of the vegetative nervous system condition, nature of exercise tolerance and volume of additional sports load, volume of additional academic load. **Results.** The most important predictors of AH development and elevated AP persistence in children aged 10–12 years of 1 and 2 health groups are: values of SAP and/or DAP ≥ 90 and ≤ 95 percentile taking into account sex, age and height at one-shot measurements, the presence of AH in relatives within the immediate family, excessive (over 75 percent for this age and height) body weight and high (over 96 bpm) values of average day-time heart rate following results of HM. The previous data concerning a quick enough adaptation of children to increased daily loads was confirmed, including an authentic increase of motion activity volume within educational programs of cadet educational institutions.

Key words: arterial hypertension, risk factors, children, cadet education.

(For citation: Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Pshenichnikova I.I., Shkolnikova M.A. Special features of a 24-hour arterial blood pressure profile in healthy children during the period of adaptation to studying at different school types. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 414–421. doi: 10.15690/pf.v12i4.1422)

Условия проведения

Оба этапа обследования реализованы на базе медицинских пунктов ФГКОУ «Московский кадетский корпус «Пансион воспитанниц МО РФ», ФГКОУ «Московское суворовское военное училище МО РФ», ГБУЗ ДГП № 94 ДЗМ.

Продолжительность исследования

Настоящее исследование проведено в период с сентября 2013 по май 2014 г. в два последовательных этапа, соответствующих 1-му и 2-му учебному полугодю. Первый из них продолжался со 2 сентября по 31 октября 2013 г., второй — с 3 марта по 30 апреля 2014 г.

Методы регистрации результатов

Обследование включало клинико-anamnestический метод, антропометрию, трехкратное измерение артериального давления по методу Короткова [9] при помощи anerоидного сфигмоманометра. Для оценки уровня АД на каждой руке выполнялось не менее двух измерений, с интервалом не менее 1 мин; при разнице ≥ 5 мм рт. ст. производилось одно дополнительное измерение; за регистрируемое значение принималось среднее из двух последних измерений. Всем обследуемым проводились суточное мониторирование электрокардиограммы (холтеровское мониторирование, ХМ ЭКГ) и АД (СМАД) с применением осциллометрического и аускультативного метода Короткова; мониторинг объема двигательной активности (мин) в течение суток при помощи комбинированного аппарата «Кардиотехника-04-АД-3 (М)» с программным обеспечением KT Result 2, версия 2.4.143. Данные СМАД анализировали по стандартному протоколу, включая анализ средних значений, систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового (ПАД) артериального давления в периоды сна и бодрствования, исследование циркадной организации суточного профиля АД, индексов времени гипертензии АД для САД и ДАД в течение суток. Пороговые значения АД устанавливали индивидуально: они соответствовали 95-му перцентилю по росту наблюдаемого [10]. Протокол анализа ХМ ЭКГ включал распределение показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) в дневное и ночное время, оценку аритмий и вариабельности сердечного ритма (ВСР). Исследование уровней общей и школьной тревожности и психического напряжения осуществлялось с использованием методик Филлипса [11, 12] и Кеттелла в модификации Ясюковой [13]. Оценка состояния вегетативной нервной системы производилась на основании опросника Вейна в модификации Белоконь [14], анализа временной ВСР [15], результатов клиноортостатической пробы [14]. Переносимость физической нагрузки оценивалась по пробе Мартине–Кушелевского [16]. Характер дополнительной спортивной нагрузки оценивался по классификации Митчелла [17]: ее объем, как и объем дополнительной учебной нагрузки, оценивался в часах.

На основании полученных результатов наблюдаемые были разделены на 3 группы. В группу 1 вошли участники с нормальной суточной динамикой АД. В группу 2 отнесены лица, продемонстрировавшие длительное повышение уровней систолического и/или диастолического АД в течение суток, выраженные в значениях индекса времени гипертензии $> 25\%$ и нарушении циркадного ритма САД и ДАД по типу недостаточного снижения в ночное время (non-dipper) на одном из этапов обследования. В группу 3 были включены участники, у которых систоли-

ческая и/или диастолическая артериальная гипертензия регистрировалась как при первом, так и при повторном обследовании.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ выполнялся с помощью статистических пакетов SAS 9.4, Statistica 10 и IBM-SPSS-22. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения вероятности количественных признаков с помощью критерия Колмогорова показала, что 79,3% всех количественных признаков в группах сравнения не имели нормального распределения. Именно поэтому для сравнения распределений количественных признаков в группах помимо классического дисперсионного анализа (ANOVA) использовались непараметрические методы: дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса с ранговыми метками Вилкоксона, критерий Ван дер Вардена и медианный критерий. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего, а также коэффициента вариации. Корреляционный анализ осуществлялся с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряженности. Помимо оценок критерия Пирсона (хи-квадрат) и достигнутого уровня статистической значимости этого критерия вычислялись оценки интенсивности связи анализируемых признаков, такие как коэффициент Фи, коэффициент контингенции и V-коэффициент Крамера. Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков применялась логистическая регрессия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

На основании критериев включения сформирована выборка из 199 детей в возрасте от 10 до 12 ($11,3 \pm 0,02$) лет, впервые приступивших к обучению в учреждении кадетского образования или среднем звене общеобразовательной школы. В основную группу женского пола включены 66 учащихся Московского кадетского корпуса «Пансион воспитанниц МО РФ». Основную группу мужского пола составили 72 кадета Московского суворовского военного училища МО РФ. В контрольные группы женского и мужского пола вошли 31 девочка и 30 мальчиков — учащиеся 5-х классов одной из московских общеобразовательных школ.

Данные 22 (11%) участников были исключены из анализа в результате впервые диагностированных при настоящем обследовании патологических состояний — синдрома слабости синусового узла [18] и стабильной артериальной гипертензии у 2 (1,1%), а также в связи с отказом от участия в исследовании (1), высокой плотностью артефактов по данным СМАД и ХМ ЭКГ (у 3), отчислением из кадетского образовательного учреждения в течение первых 5 мес от начала обучения (16). В итоге в анализ вошли результаты 177 обследованных, из них 55 воспитанниц кадетского корпуса для девочек (средний возраст $11,1 \pm 0,5$ года), 64 кадета суворовского училища (средний возраст $11,2 \pm 0,5$ года), 31 девочка

(средний возраст $11,5 \pm 0,5$ года) и 27 мальчиков (средний возраст $11,3 \pm 0,06$ года) — учащихся средней школы. Таким образом, сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Основные результаты исследования

Результаты, полученные в ходе суточного мониторирования АД, представлены в табл. 1.

На 1-м этапе участницы подвыборки женского пола не различались между собой по показателям среднего систолического, диастолического и пульсового артериального давления в течение суток. Мальчики основной группы достоверно отличались более высокими показателями среднего ДАД в дневное и ночное время и, соответственно, более низкими показателями среднего пульсового АД. Повторное обследование не выявило различий ни по одному из сравниваемых параметров суточного АД между детьми, представляющими основные и контрольные группы.

Сравнительный анализ параметров суточного АД, полученных в ходе первого и второго обследования, выявил значимое снижение среднего САД в период сна, среднего ДАД в периоды бодрствования и сна у девочек основной группы, а также снижение ПАД, САД и ДАД во время бодрствования и ДАД в период сна у мальчиков. В контроле показатели артериального давления не изменялись.

Индексы времени гипертензии систолического и диастолического артериального давления

Результаты сравнительного анализа индексов времени (ИВ) гипертензии САД и ДАД в основных и контрольных группах мужского и женского пола на 1-м и 2-м этапе обследования приведены в табл. 2.

На 1-м этапе обследования значения ИВ гипертензии САД в течение суток, не превышающие 25%, получены у 151 (85,3%) наблюдаемого, из них у 42 (76,4%) девочек основной группы и 27 (87,1%) — контрольной, 56 (87,5%) мальчиков основной и 26 (96,3%) контрольной групп. ИВ гипертензии САД, соответствующий лабильной АГ, выявлен у 11 (20,0%) девочек основной группы и у 3 (9,7%) — контрольной, а также у мальчиков — 7 (10,9%) и 1 (3,7%), соответственно. ИВ гипертензии САД > 50%, характерный для стабильной артериальной гипертензии, отмечен у 2 (3,6%) девочек — воспитанниц пансиона, 1 (3,2%) школьницы и 1 (1,5%) кадета суворовского училища. Спустя полгода лабильная АГ была обнаружена у 8 (4,5%) обследуемых детей: у 4 (7,2%) девочек основной и 3 (9,6%) — контрольной; у 1 (1,6%) мальчика основной группы. У мальчиков в группе контроля лабильная АГ на 2-м этапе обследования не выявлена. Сравнение значений ИВ гипертензии САД, полученных в основной и контрольной сравниваемых группах на 2-м этапе обследования, различий не выявило. Вместе с тем у воспитанников

Таблица 1. Сравнительный анализ параметров артериального давления (АД) в течение суток в основных и контрольных группах на 1-м и 2-м этапах обследования

Пол	Параметры АД, мм рт. ст.	Группа	1-й этап n ± SD	p1	2-й этап n ± SD	p2	p3
Ж	САД день	О	115,0 ± 5,0	*	113,6 ± 5,1	*	*
		К	114,4 ± 6,4		113,1 ± 5,3		*
	ДАД день	О	70,4 ± 3,6	*	68,1 ± 3,3	*	***
		К	67,8 ± 3,6		66,6 ± 3,6		*
	САД ночь	О	101,0 ± 5,7	*	98,5 ± 4,1	*	**
		К	99,6 ± 5,5		99,5 ± 5,5		*
	ДАД ночь	О	57,7 ± 4,1	*	56,1 ± 2,5	*	**
		К	56,2 ± 3,6		55,2 ± 3,6		*
	ПАД	О	43,6 ± 3,8	*	44,0 ± 3,3	*	*
		К	45,0 ± 4,4		45,3 ± 3,8		*
М	САД день	О	116,3 ± 4,3	*	114,6 ± 3,8	*	**
		К	115,2 ± 4,2		114,1 ± 6,5		*
	ДАД день	О	71,6 ± 4,1	**	68,7 ± 4,4	*	***
		К	68,0 ± 2,9		67,2 ± 3,8		*
	САД ночь	О	100,2 ± 5,4	*	98,6 ± 6,0	*	*
		К	99,8 ± 3,6		99,3 ± 5,4		*
	ДАД ночь	О	59,4 ± 3,9	***	56,2 ± 2,7	*	***
		К	55,9 ± 2,1		55,2 ± 3,3		*
	ПАД	О	42,8 ± 4,1	***	44,5 ± 3,2	*	**
		К	45,9 ± 3,5		45,5 ± 4,7		*

Примечание. О — основная группа, К — контрольная группа. САД/ДАД/ПАД — систолическое/диастолическое/пульсовое артериальное давление. p — критерий Ван дер Вардена; p1 и p2 — уровни значимости различий в основной и контрольной группах на 1-м и 2-м этапах, p3 — уровень значимости различий между 1-м и 2-м этапом; * — $p > 0,05$; ** — $0,01 \leq p < 0,05$; *** — $0 < p < 0,001$.

Таблица 2. Сравнительный анализ индексов времени (ИВ) гипертензии систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) в течение 24 ч в основных и контрольных группах на 1-м и 2-м этапах обследования

Пол	ИВ гипертензии, %	Группа	1 этап n ± SD	2 этап n ± SD	p1	p2	p3
Ж	САД	О	16,0 ± 16,6	9,9 ± 13,4	*	*	**
		К	10,6 ± 14,1	10,2 ± 12,7			*
	ДАД	О	11,5 ± 11,1	5,3 ± 6,9	**	*	***
		К	5,6 ± 10,5	4,3 ± 6,2			*
М	САД	О	10,8 ± 13,1	6,8 ± 8,6	*	*	**
		К	7,9 ± 13,5	5,1 ± 7,1			*
	ДАД	О	17,7 ± 14,2	5,1 ± 5,8	***	*	***
		К	3,4 ± 4,2	4,3 ± 7,9			*

Примечание. О — основная группа, К — контрольная группа. p — критерий Ван дер Вардена; p1 и p2 — уровни значимости различий в основной и контрольной группах на 1-м и 2-м этапах, p3 — уровень значимости различий между 1-м и 2-м этапом; * — $p > 0,05$; ** — $0,01 \leq p < 0,05$; *** — $0 < p < 0,001$.

кадетского учреждения были отмечены достоверно ($p < 0,001$) более высокие значения ИВ САД в начале учебного года.

Анализ значений ИВ гипертензии ДАД на 1-м этапе обследования показал, что вариант нормы наблюдался у 155 (87,5%) участников исследования: у 49 (89,1%) участниц основной и 29 (93,5%) — контрольной групп; у 50 (78,1%) кадетов суворовского училища и 27 (100%) мальчиков-школьников.

Значения ИВ гипертензии ДАД в диапазоне 25–50% получены у 18 (10,1%) детей: 6 (10,9%) обследованных девочек основной группы, 1 (3,2%) — из группы сравнения, а также у 11 (17,1%) мальчиков основной группы. Во втором полугодии у всех детей наблюдалось снижение ИВ гипертензии ДАД до нормы. Стабильная диастолическая артериальная гипертензия зарегистрирована у 4 детей: 3 (4,6%) мальчиков основной группы и 1 (3,2%) девочки из группы сравнения, и не прослеживалась у них на втором этапе обследования. Установлено, что в начале учебного года дети основных групп демонстрировали достоверно ($p < 0,001$) более высокие значения ИВ гипертензии ДАД. Обследование во втором полугодии выявило увеличение ИВ гипертензии ДАД до 38,3% еще у 1 мальчика из группы контроля. Сравнительный анализ не обнаружил отличий между основными и контрольными группами по значениям ИВ гипертензии ДАД на 2-м этапе обследования, но при этом установил, что дети основных групп демонстрировали достоверно ($p < 0,001$) более высокие значения ИВ гипертензии ДАД в начале обучения.

Циркадная организация суточного профиля артериального давления

Анализ циркадной организации суточного профиля АД показал, что в первом полугодии в обеих группах преобладала нормальная динамика САД в ночное время (dipper). В основной группе она наблюдалась у 47 (85,5%) девочек, в группе контроля — у 30 (96,8%), а среди кадетов суворовского училища — у 62 (96,9%), среди учеников средней школы — у 26 (96,2%). Избыточное (over-dipper; $> 20\%$) снижение САД в ночное время имело место у 4 (7,3%) девочек основной группы, 2 (3,1%) мальчиков основной и 1 (3,7%) — контрольной группы. Все из них показали нормализацию данного параметра во втором полугодии обучения. Изменение суточного индекса (СИ) САД по типу недостаточного снижения в ночное время

(non-dipper) зарегистрировано у 1 (3,2%) девочки в группе контроля и не прослеживалось в дальнейшем.

Нормальные величины СИ ДАД в начале учебного года отмечены у 28 (50,9%) девочек основной группы и 30 (96,8%) — группы сравнения, а также у 54 (84,4%) мальчиков основной группы и 25 (92,6%) — группы сравнения. Избыточное ночное снижение ДАД наблюдалось у 28 (50,0%) девочек основной группы и 1 (3,2%) — в группе сравнения, а также у 10 (15,6%) кадетов суворовского училища и 2 (7,4%) мальчиков — учеников средней школы. Ригидный ритм циркадного профиля АД (non-dipper) отмечен у 2 (3,6%) девочек основной группы и 1 (3,2%) — в группе сравнения и не наблюдался при повторном обследовании. Статистический анализ установил, что воспитанники учреждений кадетского образования демонстрировали избыточное снижение диастолического артериального давления в ночное время достоверно ($p < 0,001$) чаще, чем дети из групп сравнения.

Исследование, проведенное во втором полугодии, обнаружило правильный ритм циркадного профиля САД у всех девочек основной группы и 96,8% — группы сравнения, а также у 98,4% курсантов суворовского училища и 96,3% мальчиков группы сравнения. Избыточное ночное снижение САД появилось только у 1 мальчика в основной группе. Вновь появившееся нарушение СИ САД по типу non-dipper зарегистрировано в двух случаях: у 1 девочки и 1 мальчика в контрольной группе.

Анализ циркадной организации суточного профиля ДАД на 2-м этапе обследования показал его нормальный вариант практически у всех обследованных. Нарушение суточного индекса ДАД по типу over-dipper имело место в трех случаях в основных группах (1 девочка и 2 мальчика) и в трех случаях в группах сравнения (1 девочка и 2 мальчика). При сравнении основных и контрольных групп по параметрам СИ САД и СИ ДАД на 2-м этапе обследования различия оказались незначимы ($p > 0,05$). Статистический анализ данных параметров, полученных в первом и втором полугодии внутри основных и контрольных групп женского и мужского пола, также не выявил значимых различий ($p > 0,05$).

Объем двигательной активности в течение суток

Объем двигательной активности, зарегистрированный в течение суток, достоверно различался у детей основных и контрольных групп на каждом из этапов

Таблица 3. Объем двигательной активности (в мин) в течение суток на 1-м и 2-м этапах обследования у детей основных и контрольных групп

Пол	Группа	Объем двигательной активности в течение суток (в мин), в среднем по группе		p1	p2	p3
		1 этап	2 этап			
Ж	О	379,4	375,1	**	**	*
	К	262,0	275,4			
М	О	452,7	420,2	**	**	*
	К	279,8	270,2			

Примечание. О — основная группа, К — контрольная группа. p — критерий Ван дер Вардена; p1 и p2 — уровни значимости различий в основной и контрольной группах на 1-м и 2-м этапах, p3 — уровень значимости различий между 1-м и 2-м этапом; * — $p > 0,05$; ** — $0 < p < 0,001$.

Таблица 4. Корреляционные взаимосвязи между объемом двигательной активности и параметрами артериального давления в течение суток у здоровых детей

Предикторы	1 этап		2 этап	
	Коэффициент Спирмена	p	Коэффициент Спирмена	p
ДАД день	0,31	0,000	0,08	0,242
ДАД ночь	0,23	0,001	0,07	0,354
ПАД	-0,20	0,007	0,54	0,474
ИВ гипертензии ДАД	0,32	0,000	0,03	0,626

Примечание. ДАД/ПАД — диастолическое/пульсовое артериальное давление, ИВ — индекс времени.

Таблица 5. Взаимосвязь гипертензивных реакций у детей при одномоментных измерениях артериального давления (АД) с особенностями семейного анамнеза

Параметры	Группа 1 n = 126 (%)	Группа 2 n = 45 (%)	Группа 3 n = 6 (%)	p	V-критерий Крамера
Высокое нормальное АД при одномоментных измерениях	24 (19,0)	31 (68,9)	6 (100)	0,000	0,52
Наличие АГ у родственников 1-й степени родства	29 (23,0)	9 (20,0)	6 (100)	0,000	0,32

обследования: у участников основных групп параметры были выше (табл. 3).

Корреляционный анализ (табл. 4) продемонстрировал, что объем двигательной активности ассоциируется с параметрами ДАД в дневное и ночное время.

Маркеры риска артериальной гипертензии

Анализ в зависимости от суточной динамики АД показал, что длительное повышение уровней систолического и/или диастолического артериального давления в течение суток, выраженное в значениях ИВ гипертензии более 25% и нарушении суточных индексов САД и ДАД по типу non-dipper на одном из этапов обследования, имело место у 45 (25,4%) человек. Устойчивая систолическая и/или диастолическая артериальная гипертензия, зарегистрированная как при первом, так и при повторном обследовании, отмечена у 6 (3,3%) участников. Нормальная динамика систолического и диастолического АД в течение суток имела место в 126 (71,1%) случаях.

Значимые ассоциации выявлены между параметрами одномоментно измеренного АД и артериальной гипертензии в семье у родственников 1-й степени родства (табл. 5). Дети с устойчивой систолической и/или диастолической АГ, по данным СМАД, при одномоментном изме-

рении АД, как правило, демонстрировали значения САД и/или ДАД равные или превышающие 90-й перцентиль, но не более 95-го перцентилля с учетом пола, возраста и роста (высокое нормальное АД), и имели отягощенный по развитию артериальной гипертензии семейный анамнез (100%).

По данным регрессионного анализа, наличие и устойчивость гипертензивных реакций ассоциировались со значениями АД при одномоментных измерениях, массой тела ребенка и показателями средней суточной ЧСС по данным ХМ (табл. 6). Достоверных связей между другими анализируемыми параметрами (пол, рост, вегетативный гомеостаз, варианты индивидуально-личностного психоэмоционального реагирования, критерии переносимости физической нагрузки, качественные и количественные характеристики дополнительной спортивной нагрузки, количество дополнительных учебных часов) и наличием и устойчивостью АГ не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование представляет результаты двукратного с интервалом 6 мес обследования 177 детей в возрасте от 10 до 12 лет, относящихся к 1-й и 2-й группам здоровья, окончивших начальное звено общеобра-

Таблица 6. Ассоциации факторов, влияющих на наличие и устойчивость гипертензивных реакций у детей

Предикторы	В-коэффициент	Доверительный интервал	p
Высокое нормальное артериальное давление при одномоментных измерениях	0,6	0,06–0,07	0,0000
Масса тела (кг) > 75-го перцентиля для данного возраста и роста	-0,01	0,06–0,003	0,002
Значения средней дневной ЧСС > 96 уд/мин по данным холтеровского мониторирования	0,01	0,06–0,004	0,003

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений.

зовательной школы и приступивших к обучению в учреждении кадетского образования либо в средней общеобразовательной школе. Результаты исследования подтверждают, что в этой возрастной группе маркерами риска АГ являются значения САД и/или ДАД \geq 90-го и \leq 95-го перцентиля с учетом пола, возраста и роста при одномоментных измерениях, наличие АГ у родственников 1-й степени родства, избыточная (> 75-го перцентиля для данного возраста и роста) масса тела и высокие (> 96 уд/мин) значения средней дневной ЧСС по результатам ХМ.

Полученные данные согласуются с результатами когортных популяционных исследований подростков, в которых показано, что уровень САД и/или ДАД, полученный при одномоментных измерениях у детей, является одним из важнейших предикторов развития АГ в более старшем возрасте [19–22]. Взаимосвязь наличия и устойчивости АГ с отягощенным по АГ семейным анамнезом неоднократно подтверждена [1, 6, 23–25], так же как и ее ассоциация с массой тела, повышение которой у детей, наряду с отягощенной наследственностью, входит в число независимых предикторов развития АГ во взрослом возрасте [26, 27].

В настоящем исследовании показано, что параметры АД, зарегистрированные у воспитанниц кадетского корпуса, не различались по сравнению с группой контроля как в первом так и втором полугодии обучения, однако индексы нагрузки гипертензией ДАД у них были значимо выше. Вместе с тем в динамике наблюдалось снижение значений ДАД в периоды сна и бодрствования, снижение САД в период сна и ИВ ДАД. Воспитанники суворовского училища в начале учебного года продемонстрировали более высокие по сравнению с группой контроля показатели ДАД в периоды сна и бодрствования, а также ИВ гипертензии ДАД, которые снизились во втором полугодии, и более низкие значения ПАД в течение суток, возросшие на момент повторного обследования. В обеих группах воспитанников кадетского образования в начале учебного года наблюдалось избыточное снижение ДАД в ночное время.

Несмотря на наличие устойчивых взаимосвязей АД с объемом двигательной активности, который был значимо выше у воспитанников кадетских корпусов, изменения параметров дневного и ночного ДАД, ПАД и ИВ ДАД нельзя объяснить только с позиции большей двигательной активности в течение суток у воспитанников кадетских корпусов, поскольку при анализе результатов повторного исследования соотношения уровней двигательной активности в течение суток оставались прежними, а корреляционная взаимосвязь между ними и пока-

зателями суточного АД исчезала. Вероятнее всего, ДАД и ПАД являются параметрами артериального давления, наиболее чувствительными к суммарному воздействию факторов среды, что подтверждается наблюдениями Matthews и соавт. [28, 29] и может объясняться в том числе с позиций индивидуальной реактивности вегетативной нервной системы в рамках адаптации к повышенной стрессогенной нагрузке, которая обусловлена резким изменением условий обучения и жизнедеятельности, а также их специфичностью [30, 31]. Эта позиция подтверждается данными регрессионного анализа, установившего ассоциацию между наличием и устойчивостью АГ и показателем средней дневной ЧСС, что не противоречит результатам популяционных исследований у детей и подростков CARDIA, в которых была получена положительная корреляция между ЧСС и повышением ДАД при разовых измерениях АД [32].

Частота случаев стойкой АГ (3,4%), выявленной в настоящем исследовании у детей, считающихся условно здоровыми, не ниже частоты встречаемости в общей популяции детей и подростков (1–3%) [2, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании показано, что наиболее значимыми предикторами развития АГ и устойчивости повышенного АД у детей в возрасте 10–12 лет 1-й и 2-й групп здоровья являются значения АД при одномоментном измерении \geq 90-го и \leq 95-го перцентиля с учетом пола, возраста и роста, избыточная (> 75-го перцентиля для данного возраста и роста) масса тела и высокие (> 96 уд/мин) значения средней дневной ЧСС по данным ХМ. Целесообразно дальнейшее исследование данных прогностических параметров в детской популяции с точки зрения прогнозирования риска развития АГ. Следует также обращать внимание на данные параметры при диспансеризации и мониторинге детей из групп риска, что позволит обосновать раннюю профилактику артериальной гипертензии у детей препубертатного и пубертатного возраста. Подтверждены полученные ранее данные [34–36] о достаточно быстрой адаптации детей к повышенным ежедневным нагрузкам, включая достоверное повышение объема двигательной активности в пределах программ обучения в учреждениях кадетского образования, что не отражается на развитии у них стойкого изменения со стороны артериального давления.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Розанов В.Б. Роль генетических и средовых факторов в детерминации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей пубертатного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1992.
2. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 1219–1224.
3. Strong J.P., Malcom G.T., McMahan C.A. et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA.* 1999; 281: 727–735.
4. Perrone J., Hollander J.E., De Roos F., Berenson G.S. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1083–1084.
5. Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W., Newman W.P., Tracy R.E., Wattigney W.A. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1650–1656.
6. Parikh N.I., Pencina M.J., Wang T.J., Benjamin E.J., Lanier K.J., Levy D., D'Agostino R.B. Sr., Kannel W.B., Vasan R.S. A risk score for predicting near term incidence of hypertension: the Framingham Heart Study. *Ann Int Med.* 2008; 148: 102–110.
7. Lurbe E., Cifkova R., Cruickshank J.K., Dillon M.J., Ferreira I., Invitti C., Kuznetsova T., Laurent S., Mancia G., Morales-Olivas F., Rascher W., Redon J., Schaefer F., Seeman T., Stergiou G., Wuhl E., Zanchetti A. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2009; 27: 1719–1742.
8. Зволинская Е.Ю. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста. *Кардиология.* 2010; 8: 37–47.
9. Леонтьева И.В., Александров А.А., Розанов В.Б. Артериальная гипертензия у детей и подростков. М. 2010. 249 с.
10. Flynn J.T., Daniels S.R., Hayman L.L., Maahs D.M., McCrindle B.W., Mitsnefes M., Zachariah J.P., Urbina E.M. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2014; 63: 1116–1135.
11. Phillips B.N. The Nature of School Anxiety and Its Relationship to Children's School Behavior. *Psychology in the schools.* 1968; 5: 195–204.
12. Рогов Е.И. Настольная книга практического психолога в образовании. Учебное пособие. М.: Владос. 1996. 529 с.
13. Ясюкова Л.А. Прогноз и профилактика проблем обучения в 3–6 классах. СПб.: Импатон. 2001. 192 с.
14. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. Руководство для врачей. Т. 1. М.: Медицина. 1987. 448 с.
15. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. М.: Мед-практика-М. 2000. 340 с.
16. Карпман В.Л., Белоцерковский З.Б., Гудков И.А. Тестирование в спортивной медицине. М.: Фис. 1988. 208 с.
17. Mitchell J.H., Haskell W., Snell P., van Camp S.P. Task Force 8: classification of sports. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45 (8): 1364–1367.
18. Школьникова М.А., Миклашевич И.М., Калинина Л.А. Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков. М. 2010. 232 с.
19. Lauer R.M., Clarke W.R., Beaglehole R. Level, trend, and variability of blood pressure during childhood: the Muscatine study. *Circulation.* 1984; 69: 242–249.
20. George L.M., Williams S.M., Silva P.A. Blood pressure level, trend and invariability in Dunedin children. An 8 year study of a single birth cohort. *Circulation.* 1990; 82: 1675–1680.
21. Chen X., Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta regression analysis. *Circulation.* 2008; 117: 3171–3180.
22. Klumbiene J., Sileikiene L., Milasauskiene Z., Zaborskis A., Shatchkute A. The relationship of childhood to adult blood pressure: longitudinal study of juvenile hypertension in Lithuania. *J Hypertens.* 2000; 18: 531–538.
23. Association between blood pressure and other factors. In: International collaborative study on juvenile hypertension. Eds. Torok E., Csucas M., Gyarfás J. Budapest: Hungarian institute of Cardiology. 1987. P. 115–201.
24. Clarke W.R., Schrott H.G., Burns L.T., Sing C.F., Lauer R.M. Aggregation of blood pressure in the families of children with labile high systolic blood pressure. The Muscatine Study. *Am J Epidemiol.* 1986; 123: 67–80.
25. Александров А.А., Розанов В.Б., Шугаева Е.Н., Зволинская Е.Ю., Пугоева Х.С. Результаты 22-летнего проспективного наблюдения за детьми с нормальным и повышенным артериальным давлением. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.* 2003; 5: 16–23.
26. Розанов В.Б., Александров А.А., Перова Н.В., Шугаева Е.Н., Зволинская Е.Ю. Устойчивость и прогностическое значение нарушений липидного спектра крови в подростковом возрасте: 22-летнее проспективное наблюдение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2007; 6: 85–93.
27. Klumbiene J., Sakalauskiene G., Milasauskiene Z., Miseviciene I. Role of childhood blood pressure and weight for hypertension in adults. *Seminars in Cardiology.* 2005; 11: 7–14.
28. Matthews K.A., Manuck S.B., Soab P.G. Cardiovascular responses of adolescents during a naturally occurring stressor and their behavioral and psychophysiological predictors. *Psychophysiol.* 1986; 23: 198–209.
29. Matthews K.A., Katholi C.R., McCreath H., Williams D.R., Zhu S., Markovitz J.H. Blood pressure reactivity to psychological stress predicts hypertension in the CARDIA study. *Circulation.* 2004; 110: 74–78.
30. Mark A.L. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long term regulator of arterial pressure. *J Hypertens.* 1996; 14 (Suppl. 5): 159–165.
31. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens.* 2000; 13: 99–105.
32. Kim J.R. Heart rate and subsequent blood pressure in young adults. *Hypertension.* 1999; 33: 640–646.
33. McNiese K.L., Poffenbarger T.S., Turner J.L., Franco K.D., Sorof J.M., Portman R.J. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. *J Pediatr.* 2007; 150: 640–644.
34. Паначев В.Д. Мониторинговые исследования физической подготовки кадетов и диагностика их физического развития. *Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта.* 2009; 2 (48): 67–70.
35. Власова Н.В. Особенности социально-психологической адаптации кадетов-пятиклассников к условиям обучения в кадетской школе-интернате. *Известия Саратовского университета.* 2015; 15 (1): 79–94.
36. Сасс О.В. Социально-психологическая помощь младшим подросткам в период адаптации к средней школе (на материалах исследования воспитанников 5-х классов школы № 1700 Московского объединенного морского корпуса). *Вестник Российского нового университета.* 2006; 10: 17–24.

О.В. Михайлова, О.В. Ионов, А.Г. Антонов, И.В. Никитина, А.В. Дегтярёва, А.В. Левадная, Д.М. Насонова, М.Л. Алексеева, Т.Ю. Иванец, Д.Н. Дегтярёв

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Диагностическая ценность прокальцитонина и С-реактивного белка при врожденных инфекциях у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении

Контактная информация:

Михайлова Ольга Владимировна, младший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, тел.: +7 (495) 438-22-77, e-mail: o_milaya@mail.ru

Статья поступила: 02.02.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

Актуальность. Высокая частота инфекционных осложнений в раннем неонатальном периоде у новорожденных с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении обуславливает необходимость ранней диагностики для уменьшения количества осложнений. **Цель:** оценка чувствительности и специфичности С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) при врожденной пневмонии и врожденном сепсисе у новорожденных детей с ЭНМТ и ОНМТ, из них 33 с врожденным сепсисом, 42 с врожденной пневмонией, 85 с основным диагнозом респираторного дистресс-синдрома. В первые 48–72 ч жизни новорожденным проводилось комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, включающее определение концентрации СРБ и ПКТ. **Результаты.** Отмечена невысокая чувствительность СРБ в первые 48–72 ч жизни при врожденном сепсисе и врожденной пневмонии. Однако, при данных патологических состояниях и СРБ, и ПКТ характеризуются высокой специфичностью. Следует также отметить, что ПКТ обладает высокой чувствительностью в первые 48–72 ч жизни у детей с врожденным сепсисом. Кроме того, данный показатель имеет также высокую специфичность (80,6%), что определяет преимущество его изолированного использования по сравнению с СРБ при диагностике врожденного сепсиса у глубоко недоношенных детей. **Заключение.** Максимальная специфичность, достигающая 100%, выявлена при сочетанной оценке СРБ и ПКТ, что определяет целесообразность использования данной комбинации для верификации таких врожденных инфекционных состояний, как сепсис и пневмония, у детей с ЭНМТ и ОНМТ в возрасте 48–72 ч.

Ключевые слова: врожденный сепсис, врожденная пневмония, С-реактивный белок, прокальцитонин, глубоко недоношенные новорожденные.

(Для цитирования: Михайлова О.В., Ионов О.В., Антонов А.Г., Никитина И.В., Дегтярёва А.В., Левадная А.В., Насонова Д.М., Алексеева М.Л., Иванец Т.Ю., Дегтярёв Д.Н. Диагностическая ценность прокальцитонина и С-реактивного белка при врожденных инфекциях у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 422–428. doi: 10.15690/pf.v12i4.1423)

ВВЕДЕНИЕ

Неонатальные инфекции уверенно занимают третье место в структуре смертности в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных после тяжелой асфиксии и респираторного дистресс-синдрома [1]. Высокая частота инфекционных осложнений в период ранней неонатальной адаптации у детей с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) привлекает особое внимание. Как правило, у таких детей после рождения отмечается дыхательная недостаточность, природа которой может быть обусловлена как незрелостью легочной системы, так и врожденной пневмонией. При этом рентгенологические изменения легких в первые 48–72 ч жизни у детей с ЭНМТ и ОНМТ носят неспецифический характер. Все это требует верификации инфекционного процесса путем оценки системной воспалительной реакции.

Наиболее часто в клинической практике с этой целью используются С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ).

Несмотря на то, что СРБ и ПКТ обладают достаточной чувствительностью к системной воспалительной реакции [2, 3] и широко используются для диагностики врожденных инфекций, следует учитывать, что превышение пороговых значений лабораторных маркеров системного воспаления может обусловлено рядом неинфекционных причин, в том числе активацией системы врожденного иммунитета в первые 48 ч жизни вследствие родового стресса [4]. При оценке полученных результатов следует учитывать, что референсные интервалы и пороговые значения ПКТ динамичны и зависят от гестационного и постконцептуального возраста ребенка, а также его клинического состояния [5].

Учитывая вышеизложенное, оценка чувствительности и специфичности СРБ и ПКТ при диагностике врожденных инфекционных заболеваний у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ представляет особый интерес.

Цель исследования: оценить чувствительность (Se) и специфичность (Sp) СРБ и ПКТ при врожденной пневмонии и врожденном сепсисе у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Когортное проспективное исследование.

Продолжительность исследования

Наблюдение проведено в период с января 2012 по август 2014 г.

Условия проведения

Исследование проведено на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «НЦ АГиП им. В. И. Кулакова» Минздрава России.

Методы регистрации исходов

У всех детей, включенных в исследование, состояние при рождении было тяжелым, в связи с чем в родильном зале проводились реанимационные мероприятия в необходимом объеме; дальнейшее лечение осуществлялось в отделении реанимации и интенсивной терапии. Клиническая оценка тяжести состояния новорожденных проводилась по результатам физикальных методов осмотра в родильном зале и при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (через 20–30 мин после рождения), а затем каждые 3–4 ч до полной стабилизации состояния. На 1-й и 5-й мин жизни тяжесть состояния детей оценивали по шкале APGAR. Балльная

оценка общей тяжести состояния и степени выраженности полиорганной недостаточности в первые трое сут проводилась ежедневно с использованием шкалы NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score) [6], оценка дыхательной недостаточности — по шкале Сильверман.

Всем новорожденным детям проводили клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее клинический анализ крови (в 1-е сут и повторно на 3-и сут жизни), биохимический анализ крови и гемостазиограмму (на 3-и сут жизни), определение кислотно-основного состояния и лактата в артериализированной капиллярной крови (каждые 6–8 ч), нейросонографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки (в 1-е сут жизни, далее — по показаниям).

Клинический диагноз врожденной инфекции верифицировался по совокупности клинико-лабораторных и инструментальных изменений, отмеченных в первые 72 ч жизни.

Критериями постановки диагноза «Врожденный сепсис» являлись [7]:

- полиорганная недостаточность, в том числе тяжелая (Multiple Organ Dysfunction Score, MODS) с вовлечением ≥ 3 систем органов;
- рентгенологические признаки воспаления в легких (наличие очаговых и инфильтративных теней);
- положительные результаты бактериологического посева крови;
- воспалительные изменения в клиническом анализе крови [7, 8] в виде лейкоцитоза в 1-е и 3-и сут жизни (> 30 тыс. и > 20 тыс., соответственно), лейкопении (< 5 тыс.), нейтрофилии (> 20 тыс. в 1-е и > 7 тыс. в 3-и сут жизни), нейтропении (< 5 тыс. в 1-е и < 2 тыс. в 3-и сут жизни), повышения нейтрофильного индекса ($\geq 0,2$).

O.V. Mikhaylova, O.V. Ionov, A.G. Antonov, I.V. Nikitina, A.V. Degtyareva, A.V. Levadnaya, D.M. Nasonova, M.L. Alekseeva, T.Y. Ivanets, D.N. Degtyarev

Kulakov Federal Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russian Federation

C-Reactive Protein and Procalcitonin Diagnostic Value in Congenital Infection in Newborns with Extremely Low and Very Low Birth Weight

The high frequency of infectious complications in the early neonatal period of adaptation in infants with extremely low (ELBW) and very low birth weight (VLBW) attracts particular attention. **The aim** of our study was to evaluate the sensitivity (Se) and specificity (Sp) of C-reactive protein and procalcitonin in congenital pneumonia and congenital sepsis in newborn infants with extremely low and very low birth weight. **Methods.** In 160 preterm newborns that were included in our prospective study, 33 had early neonatal sepsis, 42 children had congenital pneumonia, and 85 infants were without neonatal infection. A comprehensive clinical and laboratory-instrumental examination of the newborn was done, including determining the concentration of C-reactive protein and procalcitonin at the age of 48–72 hours of life. **Results.** Low sensitivity of CRP at the age of 48–72 hours of life in congenital sepsis and congenital pneumonia was observed. However, under these pathological conditions CRP and PCT are characterized by high specificity. It should also be noted that PCT has a high sensitivity in children with congenital sepsis aged 48–72 hours. Moreover, PCT also has a high specificity (Sp 80,6%), which determines its advantage in the use of sepsis diagnosis in extremely premature infants compared to CRP. **Conclusion.** Maximum specificity reaches 100%, co-located with the assessment of CRP and PCT, which determines the feasibility of using this combination for verification of congenital infectious conditions such as sepsis and pneumonia in children ELBW and VLBW aged 48–72 hours.

Key words: early neonatal sepsis, congenital pneumonia, C-reactive protein, procalcitonin, very low birth weight neonates, preterm infants.

(For citation: Mikhaylova O.V., Ionov O.V., Antonov A.G., Nikitina I.V., Degtyareva A.V., Levadnaya A.V., Nasonova D.M., Alekseeva M.L., Ivanets T.Y., Degtyarev D.N. C-Reactive Protein and Procalcitonin Diagnostic Value in Congenital Infection in Newborn with Extremely Low and Very Low Birth Weight. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 422–428. doi: 10.15690/pf.v12i4.1423)

Диагноз «Врожденная пневмония» устанавливался на основании выявления очаговых или инфильтративных теней по данным рентгенографии органов грудной клетки [9, 10] с учетом воспалительных изменений в клиническом анализе крови и повышения маркеров воспаления (СРБ и/или ПКТ).

Диагноз «Респираторный дистресс-синдром» устанавливался на основании наличия дыхательной недостаточности, рентгенологической картины легких [10] при исключении инфекционных причин (врожденного сепсиса и врожденной пневмонии) развития дыхательных нарушений у глубоко недоношенных новорожденных.

Всем детям также проводилось исследование маркеров системного воспаления: СРБ и ПКТ в возрасте 48–72 ч жизни.

Определение концентрации СРБ в сыворотке крови проводили турбодиметрическим методом с использованием тест-систем BioSystems S. A. (Испания) на аппарате BioSystems BA400. Электрохемилюминесцентным методом с применением тест-системы PCT BRAHMS (Германия) измеряли концентрацию ПКТ в сыворотке крови; методу выполняли на аппарате Elecsys 2010 (Япония). В нашем исследовании ПКТ считался повышенным при уровне > 2 нг/мл, так как именно этот показатель является диагностически значимым при системной инфекции [11]. СРБ считался повышенным при уровне > 5 мг/л. Также была проведена оценка чувствительности и специфичности данных показателей с использованием следующих формул [12]:

$$Se (\%) = a / (a + c);$$

$$Sp (\%) = d / (b + d),$$

где *a* — истинноположительные, *b* — ложноположительные, *c* — ложноотрицательные, *d* — истинноотрицательные результаты.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета прикладных программ Statistica

8.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки описывались медианами и квартилями (Me [LQ; UQ]); качественные признаки — абсолютными и относительными частотами их значений. Для количественных признаков сравнение несвязанных групп проводилось с использованием непараметрического теста Манна–Уитни (*U*-test). Для сравнения частот значений признаков в группах применялся двусторонний точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости (*p*) < 0,05.

Все дети в данном исследовании подбирались методом случайной выборки с учетом задач проводимого исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

160 новорожденных с ОНМТ (63,7%) и ЭНМТ (36,3%) при рождении из группы высокого риска по реализации внутриутробной инфекции. Гестационный возраст (ГВ) — от 23 до 32 нед.

На основании результатов комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования было выделено 2 группы новорожденных.

Согласно критериям тяжести инфекционного состояния, в 1-ю группу (*n* = 75; 46,9%) были включены дети с врожденной инфекцией (пневмония и сепсис), ГВ 28 [27; 30] нед, весом при рождении (ВПР) 996 [800; 1310] г. В дальнейшей группа была поделена на подгруппы: 1А (*n* = 33) — с врожденным сепсисом, ГВ 27 [26; 28] нед, ВПР 780 [550; 886] г; 1В (*n* = 42) — с врожденной пневмонией, ГВ 29 [28; 31] нед, ВПР 1215 [998; 1380] г. Во 2-ю группу (сравнения; *n* = 85; 53,1%) вошли дети с ГВ 30 [29; 31] нед, ВПР 1308 [1040; 1420] г. Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Основные результаты исследования

Сравнительная оценка клинического состояния детей показала, что все дети в первые сут жизни нуждались в проведении респираторной терапии. Однако, детям основной группы статистически достоверно чаще требовалось проведение искусственной вентиляции легких,

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Изменения клинического состояния	1-я группа <i>n</i> = 75 (%)	2-я группа <i>n</i> = 85 (%)	<i>p</i> , ТКФ
Потребность в проведении респираторной терапии:			
• ИВЛ	39 (52)	11 (12,9)	< 0,001
• неинвазивной ИВЛ (Biphasic)	31 (41,3)	57 (67,1)	0,008
• nCPAP	5 (6,7)	17 (20)	0,012
Потребность в дополнительной дотации кислорода	48 (64)	27 (31,8)	< 0,001
Артериальная гипотензия	43 (57,3)	25 (29,4)	< 0,001
Потребность в кардиотонической терапии	41 (54,7)	18 (21,2)	< 0,001
Нарушения системы гемостаза (кровотечения различного происхождения)	13 (17,3)	12 (14,1)	> 0,05
Гипогликемия	12 (16)	9 (10,6)	> 0,05
Гипергликемия	34 (45,3)	26 (30,6)	0,039
Потребность в проведении инсулинотерапии (Актрапид)	13 (17,3)	4 (4,7)	0,009
Метаболические нарушения (гиперлактатемия > 2,6 ммоль/л)	35 (46,7)	21 (24,7)	0,003

Примечание. ТКФ — двусторонний точный критерий Фишера, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, nCPAP (от англ. Nasal Continuous Positive Airway Pressure) — система подачи непрерывного положительного давления в дыхательные пути.

в то время как у детей без инфекции статистически достоверно чаще удавалось избежать инвазивной респираторной терапии и обходиться применением более щадящей респираторной поддержки (Constant Positive Airway Pressure, CPAP). Кроме того, у детей основной группы статистически достоверно чаще отмечались потребность в дополнительной дотации кислорода; артериальная гипотензия, требовавшая назначения кардиотонической терапии; гипергликемия, корригируемая назначением инсулинотерапии, а также метаболические нарушения в виде гиперлактатемии. Выявленные отличия в клиническом состоянии сравниваемых групп свидетельствуют о более тяжелом течении раннего неонатального периода в группе детей с врожденной инфекцией.

Исследование клинического анализа крови в первые 12 ч и на 3-и сут жизни в сравниваемых группах также выявило определенные изменения (табл. 2).

Анализ воспалительных изменений в клиническом анализе крови в исследуемых группах показал, что в 1-е сут жизни нейтропения < 5 тыс., лейкопения и изменение нейтрофильного индекса, а на 3-и сут жизни — лейкопения,

нейтрофилез и изменение нейтрофильного индекса имеют достоверные отличия, в то время как остальные значения могут отличаться, но достоверной разницы не имеют.

Оценка системной воспалительной реакции показала, что у детей 1-й группы в возрасте 48–72 ч жизни повышение СРБ отмечалось менее чем в половине случаев (у 43,9%; 29 из 66 пациентов). Вместе с тем концентрация СРБ была повышена у 11,9% (10) детей 2-й группы, не имеющих признаков инфекционных заболеваний.

Повышение ПКТ было выявлено у 40 новорожденных (62,5%) 1-й группы и 12 детей (19,3%) 2 группы (см. табл. 3).

У детей 1-й группы частота выявления повышенных уровней СРБ и ПКТ была достоверно выше, чем в группе сравнения (см. табл. 3).

Полученные нами результаты свидетельствуют о низкой чувствительности СРБ (43,5%) и высокой его специфичности (88,9%), тогда как для ПКТ характерны более высокая, по сравнению с СРБ, чувствительность (62,5%) и достаточно высокая специфичность (80,6%) (рис. 1, 2).

Таблица 2. Частота отклонения показателей клинического анализа крови от референсных значений в исследуемых группах

Показатель	1-я группа n = 75 (%)	2-я группа n = 85 (%)	p, ТКФ
Первые 12 ч			
Лейкопения < 5 тыс.	15 (20)	8 (9,4)	0,046
Лейкоцитоз > 30 тыс.	2 (2,7)	1 (1,2)	> 0,05
Тромбоцитопения < 150 тыс.	21 (28)	27 (31,8)	> 0,05
Нейтрофилез > 20 тыс.	2 (2,7)	1 (1,2)	> 0,05
Нейтропения < 2 тыс.	25 (33,3)	22 (25,9)	> 0,05
Нейтропения < 5 тыс.	57 (76)	53 (62,4)	0,045
НИ > 0,2	10 (13,3)	3 (3,5)	0,023
НИ > 0,25	9 (12)	1 (1,2)	0,005
48–72 ч			
Лейкопения < 5 тыс.	21 (28)	13 (15,3)	0,039
Лейкоцитоз > 20 тыс.	7 (9,3)	2 (2,4)	> 0,05
Тромбоцитопения < 150 тыс.	31 (41,3)	26 (30,6)	> 0,05
Нейтрофилез > 7 тыс.	14 (18,7)	7 (8,2)	0,043
Нейтропения < 2 тыс.	24 (32)	25 (29,4)	> 0,05
НИ > 0,25	5 (6,7)	0	0,021

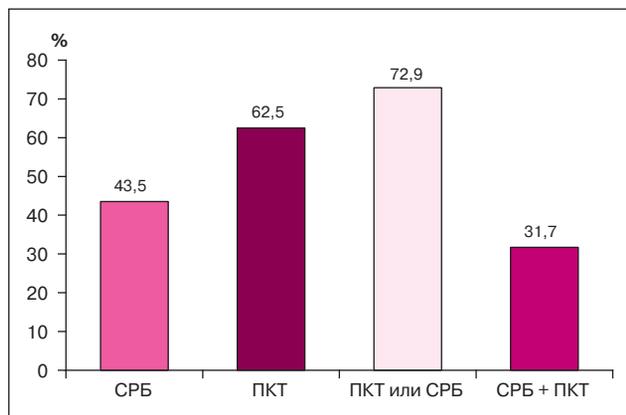
Примечание. ТКФ — двусторонний точный критерий Фишера, НИ — нейтрофильный индекс (показатель измерен на третьи сутки жизни).

Таблица 3. Оценка частоты превышения маркеров воспаления нормативных значений в исследуемых группах новорожденных в первые 48–72 ч жизни

Показатель	1-я группа n = 75 (%)	2-я группа n = 85 (%)	p, ТКФ
СРБ > 5 мг/л,	30/69 (43,5)	9/81 (11,1)	< 0,001
ПКТ > 2 нг/мл	40/64 (62,5)	12/62 (19,3)	< 0,001
СРБ > 5 мг/л или ПКТ > 2 нг/мл	51/70 (72,9)	21/82 (25,6)	< 0,001
СРБ > 5 мг/л + ПКТ > 2 нг/мл	19/60 (31,7%)	0/60	< 0,001

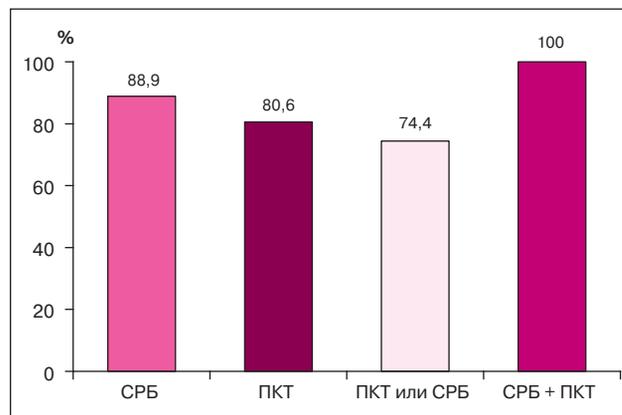
Примечание. ТКФ — двусторонний точный критерий Фишера, СРБ — С-реактивный белок, ПКТ — прокальцитонин.

Рис. 1. Чувствительность маркеров воспаления при врожденной инфекции у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в возрасте 3 сут жизни



Примечание. СРБ — С-реактивный белок, ПКТ — прокальцитонин.

Рис. 2. Специфичность маркеров воспаления при врожденной инфекции у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в возрасте 3 сут жизни



Примечание. СРБ — С-реактивный белок, ПКТ — прокальцитонин.

Таблица 4. Концентрации маркеров воспаления в группах сравнения на 3-и сутки жизни

Показатель	1А подгруппа n = 33 Me [LQ; UQ]	1Б подгруппа n = 42 Me [LQ; UQ]	2 группа n = 85 Me [LQ; UQ]	p, U-тест
СРБ	13,34 [12; 22,7]	12,65 [7,8; 19,2]	1,06 [0,48; 3,03]	p1А,1Б = 0,0044 p1А, 2 < 0,0001 p1Б, 2 > 0,05
ПКТ	9,05 [4,3; 10]	4,7 [2; 7,7]	1,1 [0,5; 2,0]	p1А, 1Б = 0,0006 p1А, 2 < 0,0001 p1Б, 2 = 0,0018

Примечание. СРБ — С-реактивный белок, ПКТ — прокальцитонин.

Таблица 5. Частота превышения нормативных значений маркеров воспаления у детей исследуемых групп в первые 48–72 ч жизни

Показатель	1А подгруппа n = 33 (%)	1Б подгруппа n = 42 (%)	2 группа n = 85 (%)	p, ТКФ
СРБ > 5 мг/л	17/27 (63)	13/42 (31)	9/81 (11,1)	p1А, 1Б = 0,009 p1А, 2 < 0,001 p1Б, 2 = 0,008
ПКТ > 2 нг/мл	24/29 (82,8)	17/35 (48,6)	12/62 (19,4)	p1А, 1Б = 0,004 p1А, 2 < 0,001 p1Б, 2 = 0,003
СРБ > 5 мг/л + ПКТ > 2 нг/мл	13/25 (52)	7/35 (20)	0/60	p1А, 1Б = 0,026 p1А, 2 < 0,001 p1Б, 2 = 0,002

Примечание. СРБ — С-реактивный белок, ПКТ — прокальцитонин.

Оценка диагностической значимости маркеров системного воспаления

Учитывая достаточно высокую суммарную чувствительность (72,9%) и специфичность (74,4%) СРБ или ПКТ при их невысокой изолированной чувствительности, нами проведена оценка диагностической значимости комбинированного применения данных маркеров системного воспаления. Проведенный анализ продемонстрировал максимальную специфичность (100%) одномоментного использования данных маркеров, что позволяет использовать комбинацию тестов СРБ и ПКТ для более точной верификации врожденной инфекции.

У детей с врожденным сепсисом частота повышения, а также абсолютные значения СРБ и ПКТ были статистически достоверно выше по сравнению с детьми с врожденной пневмонией и группой контроля (табл. 4, 5).

По результатам проведенного анализа чувствительность СРБ при врожденном сепсисе (63%) демонстрирует значительно более высокие показатели, чем при врожденной пневмонии (31%). Аналогичная тенденция прослеживается и для показателей чувствительности ПКТ: при врожденном сепсисе — 82,8%, при врожденной пневмонии — 48,6% (рис. 3). Показатели специфичности СРБ для врожденного сепсиса и врожденной пневмонии

составили 88,9%, специфичность ПКТ при данных патологических состояниях — 80,6%.

Таким образом, в диагностике врожденного сепсиса у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ диагностической ценностью обладают и СРБ, и ПКТ. При врожденной пневмонии у данной категории детей отмечаются низкие показатели чувствительности СРБ и ПКТ, что объясняет большее число ложноотрицательных результатов, а следовательно, необходимость учета других диагностических признаков течения воспалительного процесса в легких и поиска новых, более специфичных диагностических маркеров.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопрос использования СРБ для диагностики врожденных инфекций у новорожденных детей до сих пор остается дискуссионным [5]. В нашем исследовании повышение концентрации СРБ отмечалось менее чем у 50% новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ с врожденной инфекцией, при врожденной пневмонии этот показатель еще ниже — всего 31%. Следует отметить, что, согласно Ishibashi и соавт., повышение СРБ выше нормативных значений зависит от гестационного возраста и массы тела при рождении. В своем исследовании авторы впервые показали, что чем меньше гестационный возраст ребенка и меньше масса тела при рождении, тем менее выражено повышение СРБ [13]. По мнению Dritsakou и соавт., СРБ не является корректным диагностическим тестом при диагностике сепсиса у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ в связи с недостаточной реактивностью печени у глубоко недоношенных детей вследствие ее незрелости, в отличие от более зрелых недоношенных и доношенных новорожденных [14].

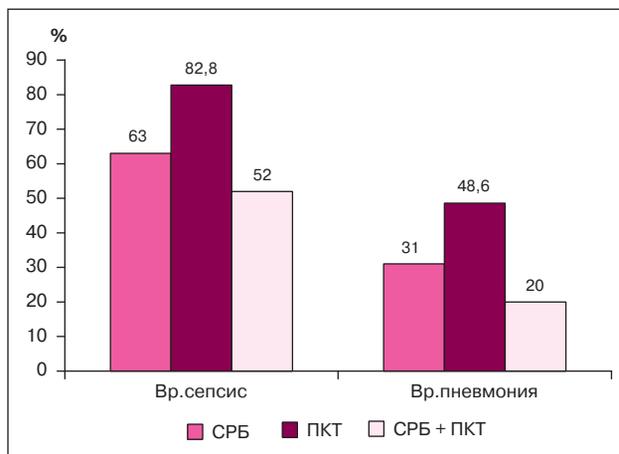
Нами также показана более высокая частота обнаружения и степень повышения СРБ у детей с врожденным сепсисом по сравнению с детьми, имеющими признаки врожденной пневмонии. Эти результаты позволяют предположить зависимость изменений СРБ от степени тяжести и распространенности инфекционного процесса, что подтверждается в работе Kingsmore и соавт. Авторами отмечено нарастание СРБ у новорожденных с течением инфекционного процесса, при этом степень повышения концентрации данного маркера зависела от тяжести бактериальной инфекции. Однако, в ходе работы был сделан вывод, что изолированное использование СРБ не обладает достаточной специфичностью для диагностики неонатальных инфекций [15].

В проведенном нами исследовании установлено, что у 11,1% детей группы сравнения, не имеющих признаков инфекционного процесса, отмечено превышение СРБ нормативных значений. Установлено, что концентрация маркера системного воспаления в первые часы может оставаться повышенной у здоровых новорожденных в результате родового стресса [16]. Кроме того, такие состояния, как меконияльная аспирация, введение сурфактанта, крупный вес при рождении, также могут сопровождаться повышением СРБ [17].

Преимущество ПКТ заключается в быстром нарастании его концентрации уже в течение 4 ч от начала запуска каскада реакций врожденного иммунитета, достигая пика значений через 6–8 ч. Однако, референсные интервалы и пороговые значения ПКТ динамичны и, как и в случае с СРБ, зависят от гестационного и постконцептуального возраста ребенка, его клинического состояния [10].

Повышение концентрации ПКТ выше нормативных значений отмечалось у большинства новорожденных

Рис. 3. Чувствительность маркеров воспаления при врожденном сепсисе и врожденной пневмонии



Примечание. СРБ — С-реактивный белок, ПКТ — прокальцитонин.

с ЭНМТ и ОНМТ с врожденным сепсисом и пневмонией. Для данного показателя была характерна более высокая чувствительность, при этом показатели специфичности существенно не снижались. Согласно литературным данным, ПКТ, по сравнению с СРБ, обладает следующим преимуществом: более быстрое взаимодействие с бактериальными токсинами приводит к нарастанию численного значения маркера, что позволяет в гораздо более ранние сроки диагностировать у новорожденных врожденные инфекции [18]. Кроме того, в отличие от СРБ при таких состояниях новорожденных, как вирусная инфекция, меконияльная аспирация, гипоксемия, концентрация ПКТ остается в пределах нормативных значений или повышается незначительно [19]. Тем не менее в нашем наблюдении у 19,3% новорожденных без врожденной бактериальной инфекции было отмечено повышение маркера воспаления выше нормы. Согласно данным литературы, для ПКТ, как и для СРБ, характерно физиологическое повышение концентрации в первые 48 ч жизни ребенка. Кроме того, проведение реанимационных мероприятий у новорожденных, а также наличие хориоамнионита у матери, колонизация родовых путей стрептококком группы В, длительный (> 18 ч) безводный промежуток могут приводить к нарастанию концентрации ПКТ выше пороговых значений при отсутствии инфекции у новорожденного [19]. Согласно данным метаанализа, чувствительность ПКТ при диагностике врожденных инфекционных состояний составляет 76% (68–82%) [8], что соответствует полученным нами результатам (72,9%). Однако, в нашем исследовании отмечается более высокая чувствительность ПКТ при врожденном сепсисе (82,8%), чем при врожденной пневмонии (48,6%), что подтверждает сведения о хорошей диагностической способности данного маркера, позволяющей отличить сепсис у новорожденных от других патологических состояний [20]. При этом следует учитывать, что, несмотря на возможность с помощью ПКТ определить тяжесть состояния новорожденных, отмечаются случаи как ложноположительных результатов вне инфекционного процесса, так и ложноотрицательных — при его течении [21], что оказывает влияние на значения его чувствительности и специфичности.

В нашем исследовании максимальная специфичность выявлена при сочетанной оценке двух показателей (СРБ

и ПКТ), что позволяет использовать данную комбинацию тестов как более точную в диагностике врожденных инфекций. В настоящее время данные о сочетанном применении СРБ и ПКТ при врожденных инфекциях у глубоко недоношенных детей представляются впервые.

ВЫВОДЫ

При использовании СРБ или ПКТ в качестве диагностических тестов врожденной инфекции у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ отмечается их достаточно высокая чувствительность (72,9%) и специфичность (74,4%).

Однако, изолированно СРБ в первые 48–72 ч жизни обладает невысокой чувствительностью при врожденном сепсисе (63%) и врожденной пневмонии (31%), что обуславливает большую вероятность ложноотрицательных результатов.

Следует отметить, что в диагностике врожденного сепсиса и врожденной пневмонии и СРБ, и ПКТ характеризуются высокой специфичностью (88,9 и 80,6%, соответственно).

Отмечается высокая чувствительность ПКТ у детей с врожденным сепсисом (82,8%) в первые 48–72 ч

жизни. Кроме того, данный показатель имеет также высокую специфичность (80,6%), что определяет преимущество его изолированного использования при диагностике врожденного сепсиса у глубоко недоношенных детей по сравнению с СРБ.

Максимальная специфичность, достигающая 100%, выявлена при сочетанной оценке СРБ и ПКТ, что определяет целесообразность использования комбинации маркеров для верификации таких врожденных инфекционных состояний, как сепсис и пневмония, у детей с ЭНМТ и ОНМТ в возрасте 48–72 ч.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сочетанное использование таких маркеров, как СРБ и ПКТ, улучшает диагностику воспалительных состояний в раннем неонатальном периоде. С целью верификации септического процесса у детей с ЭНМТ и ОНМТ возможно изолированное применение ПКТ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки, которую необходимо обнародовать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Vasilcan G., Avasiloaiei A., Moscalu M. et al. Procalcitonin-early marker of neonatal infection. *Rev Med Chir Soc Med*. 2011 Oct-Dec.
- Baruti Gafurri Z., Pacarizi H., Zhubi B., Begolli L., Topciu V. The importance of determining procalcitonin and C reactive protein in different stages of sepsis. *Bosn J Basic Med Sci*. 2010 Feb; 10 (1): 60–4.
- Nargis W., Ibrahim M., Ahamed B.U. Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014 Jul; 4 (3): 195–9.
- Mussap M. et al. The importance of biomarkers in neonatology. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2013; 18: 56–64.
- Chiesa C., Natale F., Pascone R. et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta*. 2011; 412: 1053–1059.
- Janota J., Stranak Z., Stateca B., Dohnalova A., Sipek A., Simak J. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birth weight infants: a new sequential scoring system. *Shock*. 2001. May; 15 (5): 348–52.
- Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Дегтярёва М.В. Сепсис. Неонатология. Национальное руководство. Под ред. акад. ПАМН Н.Н. Володина. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2013. С. 766–770.
- Report on the expert meeting on neonatal and paediatric sepsis 8 June 2010. *EMA London*.
- Антонова А.Г., Байбарина Е.Н. Внутриутробная пневмония (Критерии диагностики и стандарты лечения). Методические рекомендации. Москва. 1997. С. 3–6.
- Ионов О.В., Мостовой А.В., Овсянников Д.Ю. Дыхательные расстройства у новорожденных. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. акад. ПАМН Н.Н. Володина. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2013. С. 204–210.
- Meisner M. Procalcitonin — biochemistry and clinical diagnosis. *Bremen*. 2010.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиа-Сфера. 2002. С. 247–251.
- Ishibashi M., Takemura Y., Ishida H., Watanabe K., Kawai T. C-reactive protein kinetics in newborns: application of a high-sensitivity analytic method in its determination. *Clin Chem*. 2002; 48: 1103–1106.
- Dritsakou K., Liosis G., Glynou E., Avdeliodi K., Papagaroufalos K. CRP levels in extremely low birth weight (ELBW) septic infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014; Early Online: 1–3. URL: <http://informahealthcare.com/jmf>
- Kingsmore S., Kennedy N., Halliday H., van Velkinburgh J. et al. Identification of diagnostic biomarkers for infection in premature neonates. *Mol Cell Proteomics*. 2008 October; 7 (10): 1863–1875.
- Hofer N., Zacharias E., Muller W. et al. An update on the use of C-reactive protein in early onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012; 102: 25–36.
- Hofer N., Muller W., Resch B. Non-infectious conditions and gestational age influence C-reactive protein values in newborns during the first 3 days of life. *Clin Chem Lab Med*. 2011; 49: 297–302.
- Pisani V. et al. Early onset sepsis in very low birth weight newborn infants. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012; 25 (S3): 21–25.
- Shah B., Padbury J. Neonatal sepsis. An old problem with new insights. *Virulence*. 2014; 5: 170–178.
- Vouloumanou E., Plessa E., Karageorgopoulos D. et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systemic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2011; 37: 747–762.
- Ng P. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Neonatal Ed*. 2004; 89: F229–F235.

Е.А. Вишнёва¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2,3}, С.Г. Макарова^{1,2}, А.А. Алексеева^{1,2}, К.Е. Эфендиева^{1,2}, Ю.Г. Левина^{1,2}, Л.Р. Селимзянова^{1,2}, Н.И. Вознесенская^{1,2}, А.Ю. Томилова^{1,2}, К.С. Волков^{1,2}, М.А. Сновская¹

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

Пищевая аллергия к белкам пшеницы. Трудности диагностики и лечения

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии ФГБНУ «НЦЗД», врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ «НЦЗД»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 03.04.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

Статья посвящена проблеме пищевой аллергии у детей. Множество факторов объясняют тенденцию увеличения числа пациентов с данной патологией, что обуславливает актуальность и медико-социальную составляющую этой проблемы. Причинно-значимыми аллергенами при пищевой аллергии являются белки пищевых продуктов, как простые, так и сложные. Пшеница — один из наиболее важных и распространенных источников пищевых аллергенов не только для детей, но и для взрослых. В статье представлены основные сведения по ключевым характеристикам данного продукта, подробно рассмотрены белковый состав и разноплановые роли отдельных компонентов в развитии аллергических реакций и перекрестной реактивности. Авторами представлены рекомендации по диагностике аллергии на белок пшеницы, рассматриваются возможные трудности в разных клинических случаях. В статье также предложены основные лечебные подходы, отвечающие современным данным. Индивидуальный подход в каждом конкретном случае заключается в регулярном мониторинге основных показателей, профилактике нежелательных последствий строгой элиминационной диеты при аллергии к белкам пшеницы с использованием специализированных продуктов, не содержащих глютен.

Ключевые слова: пищевая аллергия, аллергены, глютен, диагностика, рекомендации, мониторинг, элиминационная диета, дети.

(Для цитирования: Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Селимзянова Л.Р., Вознесенская Н.И., Томилова А.Ю., Волков К.С., Сновская М.А. Пищевая аллергия к белкам пшеницы. Трудности диагностики и лечения. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 429–434. doi: 10.15690/pf.v12i4.1424)

ВВЕДЕНИЕ

Аллергия уже длительное время остается одной из важнейших медико-социальных проблем, являющейся серьезным бременем для бюджета здраво-

охранения многих стран мира [1, 2]. Аллергические болезни, широко распространенные среди детей и подростков, отрицательно влияют на их физическое и психологическое состояние, социальную жизнь,

E.A. Vishneva¹, L.S. Namazova-Baranova^{1,2,3}, S.G. Makarova^{1,2}, A.A. Alexeeva^{1,2}, K.E. Effendieva^{1,2}, U.G. Levina^{1,2}, L.R. Selimzyanova^{1,2}, N.I. Voznesenskaya^{1,2}, A.U. Tomilova^{1,2}, K.S. Volkov^{1,2}, M.A. Snovskaya¹

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

Food Allergy To Wheat Proteins. Diagnostic And Treatment Difficulties

The article is dedicated to the problem of food allergy in children. The number of patients with this pathology continues to rise, which can be explained by multiple factors, which speaks for the relevance and the social importance of the matter. For food allergy, the cause-significant allergens are both simple and complex food proteins. Wheat is one of the most prevalent source of food allergens not only for children, but for adults too. The article contains the main information concerning the key characteristics of this product; the protein content and the different roles of individual components in forming allergic reactions and cross activity are thoroughly investigated. The authors provide recommendations for the diagnostics and treatment of wheat protein allergy, and various difficulties in different clinical cases are examined. The article also contains main treatment approaches, which are relevant to the modern data. An individual approach in each case means regular monitoring of the main figures, preventing the negative consequences of an eliminative diet at wheat protein allergy through using specialized gluten-free products.

Key words: food allergy, allergens, gluten, diagnostics, recommendations, monitoring.

(For citation: Vishneva E. A., Namazova-Baranova L. S., Makarova S. G., Alexeeva A. A., Effendieva K. E., Levina U. G., Selimzyanova L. R., Voznesenskaya N. I., Tomilova A. U., Volkov K. S., Snovskaya M. A. Food allergy to wheat proteins. Diagnostic and treatment difficulties. *Pediatric pharmacology* — *Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 429–434. doi: 10.15690/pf.v12i4.1424)

школьную успеваемость, снижают качество жизни как самих пациентов, так и членов их семей [2–4]. Широко используется понятие «атопический марш», подтверждающее эволюционирующий характер течения аллергии, поскольку, дебютировав в детском возрасте, эта патология может сопровождать человека в течение всей жизни.

В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа больных, страдающих аллергическими болезнями [1–6], что обусловлено многими причинами, в том числе изменившимся микроокружением, влиянием экологически неблагоприятных факторов внешней среды, нарушением иммунного ответа на внешние и внутренние антигены.

Одной из ключевых патологий среди аллергических болезней продолжает оставаться пищевая непереносимость — патогенетический механизм формирования определенных заболеваний и/или симптомокомплексов, обусловленный патологической реакцией на пищевой продукт, в основе которой лежат такие иммунные механизмы, как специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не-IgE-опосредованные) или их сочетание — реакции смешанного типа [7, 8].

Данные о частоте пищевой аллергии значительно варьируют. По данным Всемирной организации здравоохранения, проявления пищевой аллергии встречаются в среднем у 2,5% населения. При этом, безусловно, проблема наиболее актуальна в младенческом и раннем детском возрасте. Симптомы пищевой непереносимости в анамнезе отмечаются у 17,3% детей. Однако, распространенность доказанной патологии в развитых странах среди детей раннего возраста составляет 6–8%, в подростковом возрасте — 2–4%, у взрослых — 2%. Среди детей, страдающих atopическим дерматитом, частота заболевания превышает 30% [7, 8].

ПИЩЕВЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Причинно-значимыми аллергенами при пищевой аллергии являются белки пищевых продуктов, как простые, так и сложные (гликопротеины), реже — полипептиды, гаптены, которые соединяются с белками пищи. Молекулярная масса большинства пищевых аллергенов составляет 10 000–70 000 кДа [7, 8].

Способность пищевого белка выступать в роли аллергенов у генетически предрасположенных индивидуумов зависит от наличия в его составе «эпитопов» — структур, способных вызывать активацию Th2 и выработку IgE-антител.

Пищевые аллергены — любые вещества, чаще всего белковой природы, стимулирующие выработку IgE или клеточный иммунный ответ. В так называемую большую восьмерку продуктов, наиболее часто вызывающих аллергические реакции, входят коровье молоко, куриное яйцо, арахис, орехи, рыба, морепродукты, пшеница и соя. Аллергические реакции на злаковые продукты отмечаются достаточно часто, в первую очередь на *глютен* пшеницы, *глютен* ржи, ячменя и овса, реже на белки кукурузы, риса, гречихи.

Аллергены пшеницы

Пшеница — один из наиболее важных и распространенных источников пищевых аллергенов как для детей, так и для взрослых.

Пшеница, как и любой другой продукт, содержит целый ряд белков: более 300 были идентифицированы и занесены в информационную базу данных белка [9], некоторые из протеинов определены в качестве аллергенов. Типы и пропорции содержания белков в любой зерновой культуре определяют свойства и, соответственно, конечное их использование. Пшеница обладает особенными характеристиками: в зависимости от сорта ее основные белки различаются содержанием пропорций. Именно поэтому блюда, приготовленные из разных сортов пшеницы, дают разную степень выраженности аллергических реакций.

Белки пшеницы:

- альбумины (водорастворимые);
- глобулины (нерастворимые в воде, растворимые в солевых растворах);
- глютен — пшеничная клейковина (состоит из глиадины и глютелины).

Глютен пшеницы:

- глиадины (28–42%; основной белок — проламин, растворим в 70–90% спирте);
- глютелины (42–62,5%; основные белки — глютелины, растворимые в разбавленных кислотах или щелочах).

Весовая доля глютеиновых протеинов в пшеничной муке достигает 7–12%. Все глютеиновые белки насыщены пролином и глутамином, что обуславливает их название — проламины. Проламины злаков обеспечивают их хранение, другие их функции не известны; они состоят из гетерогенной смеси белков молекулярной массой 30–90 кДа [10]. Существуют специфические наименования для отдельных проламинов различных видов злаковых: секалин ржи, гордеин ячменя, зеин кукурузы, авенин овса.

Растворенные в спиртовом растворе (70% этанол) глиадины пшеничного зерна представляют собой гетерогенную смесь одноцепочечных полипептидов и могут быть расщеплены на 50 компонентов. Их молекулярная масса составляет примерно 30–75 кДа. Гликопротеины делятся на 4 группы [11]:

- α - и β -глиадины — слаборастворимые в спиртовом растворе;
- γ -глиадины — древняя форма, обогащенная цистином;
- ω -глиадины — растворимые в ацетоне в высоком процентном соотношении (30–50% кислотности).

Нерастворимые в 70% этаноле глютелины дифференцируются по молекулярной массе — высоко- или низкомолекулярные. Другой метод классифицирует проламины следующим образом: с низким содержанием серы (S-бедные), богатые серой (S-богатые), проламины с высокой молекулярной массой. Проламины с низким содержанием серы содержат ω -глиадины.

К проламинам, богатым серой, относится большая группа проламинов пшеницы, которая включает в себя α -глиадины, γ -глиадины и низкомолекулярные глютеины. Высокомолекулярные проламины обуславливают качество выпечки хлеба из пшеничной муки. Высокомолекулярные проламины ячменя и ржи называются гордеин и секалин, соответственно.

Содержание проламинов в зерновых культурах значительно различается:

- в пшенице — 69% глиадина;
- кукурузе — 55% зеина;
- ячмене — 46–52% гордеина;
- сорго — 52% кафирина;
- ржи — 30–50% секалина;
- просе — 40% паницина;
- овсе — 16% авенина;
- рисе — 5% орзенина.

Данные исследований свидетельствуют о том, что различные проламины (а также некоторые альбумины и глобулины) могут иметь области гомологичных аминокислотных последовательностей [12].

Выделенные аллергены пшеницы играют разноплановые роли в развитии аллергии на пшеницу, а их молекулярная масса составляет 12, 15, 16, 17, 21, 26, 27, 30, 33, 38, 47 и 69 кДа, соответственно [13].

Водорастворимые и растворимые в солевых растворах альбумины и глобулины — важные протеины, ответственные за развитие немедленных реакций гиперчувствительности [14]; обладают активностью, связывающей 70–80% специфических IgE; играют роль в развитии атопического дерматита. Несмотря на то, что до 70 различных IgE-связывающих белков пшеницы выделены в водо- и солерастворимых фракциях, лишь немногие из этих аллергенов идентифицированы и охарактеризованы на молекулярном уровне [15]. К последним принадлежат различные протеины с молекулярной массой от 14 до 17 кДа: белки семейства ингибиторов α -амилазы и трипсина, в том числе субъединицы тетрамерного ингибитора α -амилазы; два высокомолекулярных димерных ингибитора α -амилазы; мономерный ингибитор α -амилазы и гомолог-ингибитор трипсина ячменя [16, 17].

Аллергенная активность была выявлена у гликозилированной субъединицы CM16* тетрамерного ингибитора α -амилазы. Этот протеин показал высокую реактивность в развитии кожных проявлений, которая была подтверждена у 14 из 31 пациента с аллергией на пшеничную муку. Гликопротеин пшеницы с молекулярной массой 36 кДа с пероксидазной активностью, обладающий сходством со специфичной пероксидазой ячменя, также подтвердил в исследованиях свою высокую аллергенность у лиц с аллергией на пшеницу [18].

Другие белки, обладающие разными свойствами (пероксидазной активностью, дифференцированной молекулярной массой, различными физическими характеристиками растворимости), также рассматриваются как аллергенные, однако сенсibilизация к ним носит зачастую индивидуальный характер и еще не оценена для каждого компонента [19, 20]. Наиболее распространенными аллергенами у пациентов с аллергией

на пшеницу являются фракции альбумина и глобулина, при этом специфические IgE выявляются также к фракциям глиадина и глютеина [21]. Низкомолекулярные глютеины, α -/ γ -, а также ω -глиадины определены как основные аллергены у пациентов с аллергией на пшеницу, обуславливая разные проявления и интенсивность выраженности реакции [20–23].

Идентифицированы и охарактеризованы следующие аллергены [23]:

- Tri a 12: профилин, актинсвязывающий белок, содержащийся в зерне и пыльце пшеницы;
- Tri a 14: липидтранспортный белок; обуславливает аллергическую реакцию на пшеничную муку при попадании с пищей, вдыхании или контакте с кожей;
- Tri a 18: геветинподобный белок;
- Tri a Gluten (состоит из Tri a alpha Gliadin, Tri a beta Gliadin и Tri a omega-2 Gliadin): глютен, глиадин, γ -глиадин, ω -глиадин;
- Tri a Chitinase: хитиназа;
- Tri a Bd 17K: ингибитор α -амилазы CM16;
- Tri a 25: тиоредоксин;
- Tri a 26: глютеин — один из основных аллергенов, обуславливающих проявления индуцированной физической нагрузкой анафилаксии;
- Tri a aA/TI: ингибитор α -амилазы/трипсина с молекулярной массой 14–15 кДа; обуславливает аллергические реакции на пшеничную муку (при попадании с пищей, ингаляции);
- Tri a Bd 36K: очищенная от альбумина пероксидаза — ингаляционный аллерген с молекулярной массой 36 кДа;
- Tri a LMW Glu: глютеин;
- Tri a Germin: гермин;
- Tri a Peroxidase: пероксидаза;
- Tri a TPIS, триозофосфатизомераза — ингаляционный аллерген;
- Tri a alpha Gliadin: глиадин, также известный как глиадин или глютен; обуславливает развитие аллергической реакции при вдыхании пшеничной муки;
- Tri a alpha Gliadin: глиадин, также известный как глиадин или глютен; обуславливает различные проявления аллергии, а также индуцированной физической нагрузкой анафилаксии.
- Tri a beta Gliadin: вызывает проявления пищевой аллергии;
- Tri a gamma Gliadin: вызывает анафилактические реакции;
- Tri a omega-2 Gliadin: аллерген пшеницы, отвечающий за развитие индуцированных физической нагрузкой анафилаксии и астмы.

В пыльце пшеницы были идентифицированы следующие аллергены:

- Tri a 1, Tri a 2, Tri a 3, Tri a 4, Tri a 5, Tri a CBP, Tri a 12;
- Tri 12, профилин (также содержится и в пшеничном зерне).

Перекрестная реактивность

Широкая перекрестная реактивность между различными видами пшеницы вполне ожидаема, а разная степень такого иммунного ответа на отдельные аллерги-

ны пшеницы подтверждены целым рядом наблюдений. Значительное структурное сходство отмечается между основными белками риса, ингибитором трипсина ячменя и ингибитором α -амилазы пшеницы.

Лабораторные исследования свидетельствуют о том, что аллергены пшеничной муки иммунологически частично совпадают с антигенами ржаной муки и пыльцы трав. В экспериментах показана кросс-реактивность между зерновыми экстрактами пшеницы, ржи, ячменя и овса, а отруби зерновых — такие же аллергены, как и мука. Перекрестная реактивность показана не только для муки пшеницы, ржи, ячменя и овса, но и для кукурузы, риса. Еще одним важным белком пыльцы злаковых, дополнительно указывающим на наличие перекрестной реактивности на уровне эпитопов аллергенов, является синтезированный Lol p 5 райграса [24]. При этом предполагаемый аллерген хитиназа 1 из сывороток пациентов с аллергией на латекс и фрукты определен для каштана, маракуйи, киви, папайи, манго, помидоров и экстрактов пшеничной муки [25].

Следует помнить, что липидтранспортные белки высокомолекулярны протеинам данного типа пшеницы, ячменя, риса, кукурузы и персика [26].

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Современный диагностический метод компонентразделенной аллергодиагностики, основанный на достижениях молекулярной биологии и биотехнологии, дает возможность выявить наличие антител класса E к очищенным молекулам (отдельным компонентам аллергенов). Благодаря современным подходам можно не только установить правильный диагноз, но и выявить действительно ключевые причинно-значимые аллергены. Компонентразделенная аллергодиагностика — основа для назначения специфической иммунотерапии и прогнозирования ее эффективности, при этом полученные результаты способны дать прогноз развития перекрестной реактивности, толерантности, с высокой долей достоверности предположить характер аллергических проявлений — от легких до анафилактических [27].

Исследования особенностей новых белковых аллергенов пшеницы методом компонентразделенной аллергодиагностики позволили охарактеризовать новые аллергены пшеницы с использованием подхода обнаружения IgE и исследования их повторяющихся эпитопов [28, 29].

Однако, диагностика пищевой аллергии к белкам пшеницы является более сложной задачей, чем для других аллергенов.

Пшеница содержит много аллергенных белков, некоторые из которых перекрестно реагируют со злаковыми семейства *Poaceae* [30], что диагностически может привести к ложноположительным результатам обследования, в случае если пациент имеет основную сенсибилизацию к пыльце трав [31].

Кроме того, некоторые белковые компоненты аллергенов пшеницы, выделенные и описанные в последнее время, недостаточно представлены в тестах, основанных на цельном экстракте, из-за своих физико-химиче-

ских свойств — относительной нерастворимости. Как следствие, аллергия к пшенице может остаться не выявленной. В целом, эти причины объясняют, почему значения уровней специфических IgE, соответствующих клинической реактивности — сенсибилизации, четко не установлены.

Основные аллергены пшеницы встречаются среди относительно нерастворимых белков клейковины, состоящих из глиадинов и глютеинов: показано, что большинство пациентов с пищевой аллергией к пшенице сенсибилизированы к глиадинам, а также глютеинам с высокой и низкой молекулярной массой [32–35]. Показано, что специфические IgE к ω -5 глиадину, ассоциированные с пищевой аллергией к пшенице, также обуславливают анафилаксию, индуцированную физической нагрузкой [34, 35], у подростков и взрослых и немедленные (анафилактические) аллергические реакции на пшеницу — у детей [36–40].

Затруднения в диагностике аллергии к пшенице могут вызвать реакции замедленного типа, происхождение которых трудно связать с фактическим потреблением пшеницы в пищу [41]. Одним из наиболее важных клинических фенотипов пищевой аллергии к белкам пшеницы является анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой.

Еще одним проявлением аллергии является немедленная гиперчувствительность к гидролизованному пшеничному белку [42]. Гидролизированный белок пшеницы широко встречается в пищевых продуктах и является распространенным ингредиентом косметических средств — кремов, мыла, шампуней и кондиционеров для волос. Считается, что гидролиз снижает аллергенность сенсибилизирующих белков, но не смотря на это ряд исследований указывает, что гидролизат пшеничного белка вызывает немедленную гиперчувствительность при контакте с кожей и/или при приеме внутрь. Показано, что непосредственный контакт с такими средствами может вызывать у сенсибилизированных лиц проявления крапивницы. Кроме того, у некоторых пациентов с аллергией на пшеницу может развиваться анафилактическая реакция после употребления продуктов, содержащих именно гидролизованные пшеничные белки. Трансдермальная сенсибилизация была доказана ранее в эксперименте на мышах для таких пищевых аллергенов, как овальбумин и протеин фундука. Исследование с гидролизатом пшеничного белка (получен из клейковины путем частичного гидролиза с хлористым водородом) продемонстрировало, что чрескожного воздействия достаточно для активизации ключевых иммунных путей, необходимых для сенсибилизации мышей, и реализации в дальнейшем немедленных реакций гиперчувствительности. Исследование показало потенциальный риск частичного гидролиза пищевых белков, в котором гидролизованные белки могут проявлять повышенную трансдермальную проницаемость и аллергенную активность.

Пшеничный протеин может стать причиной различных аллергических заболеваний, поэтому чтобы спрогнозировать клинические симптомы, крайне важно исследовать значение уровней специфических IgE

к белковым компонентам пшеницы у детей с диагностированной аллергией к пшенице.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Сенсибилизация к злакам обычно развивается во втором полугодии жизни на фоне введения прикорма. В то же время уже к 4 годам более чем у 50% детей наблюдается толерантность к глюадину.

Основным принципом этиологического лечения является элиминационная диета — исключение из питания причинно-значимых продуктов. При этом индивидуальный подход в каждом конкретном случае направлен на то, чтобы уберечь ребенка от серьезных ограничений в питании, а регулярный мониторинг основных показателей (как физикальных, так и лабораторных) сможет предотвратить нежелательные последствия строгой ограничительной диеты.

Ряд исследований свидетельствует о том, что дети, страдающие пищевой аллергией, отличаются по основным показателям от своих здоровых сверстников [43]. Доказана тенденция к меньшему росту и весу, которая обусловлена многими факторами, один из которых — соблюдение строгой элиминационной диеты.

Показано, что массо-ростовые показатели и пищевой статус сопоставимы у детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока (БКМ) и пациентов с аллергией к БКМ и белкам пшеницы. При этом отрицательного воздействия на дальнейшее состояние питания детей с пищевой аллергией временные элиминационные факторы не оказывают. Проведенные наблюдения подчеркивают важность регулярного контроля состояния таких пациентов с участием диетолога для гарантии своевременной коррекции потребности в макро- и микронутриентах [44]. Задержка роста отмечается у 2–15% детей с пищевой аллергией [45]. Одно из последних наблюдений, собравших данные диетологов о 97 детях с пищевой аллергией из 13 различных клиник Великобритании

[46], показало, что соответствующие возрасту рост и масса тела ($Z\text{-score} \leq -2$) были у 11 и 8,5% пациентов, соответственно. При этом наибольшему риску в отставании по весовому показателю подвергались пациенты, в диете которых исключались 3 и более продуктов.

Несомненно, что наблюдения такого рода имеют ограничения как этического, так и методологического характера, а проведение рандомизированных клинических исследований в таких условиях крайне затруднено. В связи с этим имеющиеся сведения следует интерпретировать в первую очередь как условие постоянного мониторинга пациентов, подвергающихся высокому риску развития макро- и микронутриентного дисбаланса, не говоря уже о выраженных изменениях нутритивного статуса и массо-ростовых показателей.

В профилактике нежелательных последствий строгой элиминационной диеты при аллергии к белкам пшеницы может помочь использование специализированных продуктов, не содержащих глютен (например, линейка продуктов компании «Балвитен», Польша). Благодаря специальной технологии, качеству и высокому содержанию микро- и макроэлементов продукты компании не отличаются по вкусу, запаху и внешнему виду от обычных, но при этом не содержат белки пшеницы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адекватное восполнение пищевого рациона, индивидуальный план и разработка пищевого рациона с участием диетолога — единственно верный подход к ведению пациента с пищевой аллергией к глютену.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Atlas of Allergy. Editors: Cezmi A. Akdis, Ioana Agache. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014. 388 p.
2. Naaheta T., Holgate S., Pawankar R., Akdis C., Benjaponpitak S., Caraballo L. et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease. WAO position paper. *WAO Journal*. 2013; 6: 3.
3. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории — к практике. Серия: Современная педиатрия: от теории — к практике. Москва: Союз педиатров России. 2011. 668 с.
4. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Профилактика аллергии у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (3): 61–65.
5. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.-H., Custovic A., Gern J. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012; 67: 976–997.
6. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Вознесенская Н.И., Томилова А.Ю., Мурадова О.И., Селимзянова Л.Р., Промыслова Е.А. Современные принципы терапии аллергического ринита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (1): 6–14.
7. Макарова С.Г., Лаврова Т.Е., Вишнёва Е.А., Турти Т.В., Акоев Ю.С., Петровская М.И. Первичная профилактика как эффективный ответ на эпидемию аллергических болезней. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (1): 67–73.
8. 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.
9. Skyles D.J., Mackintosh J.A., Cordwell S.J., Walsh B.J., Harry J., Blumenthal C., Copeland L., Wrigley C.W., Rathmell W.G. Proteome approach to the characterisation of protein composition in the developing and mature wheat-grain endosperm. *J Cereal Sci*. 2000; 52: 169–88.
10. Tatham A.S., Shewry P.R. The conformation of wheat gluten proteins. The secondary structures and thermal stabilities of alpha-, beta-, gamma- and omega-gliadins. *J Cereal Sci*. 1985; 3: 103–13.
11. Shewry P.R., Lafandra D., Salcedo G. et al. N-terminal amino acid sequences of chloroform/methanol-soluble proteins and albumins from endosperms of wheat, barley and related species. *FEBS Letts*. 1984; 175: 359–63.

12. Gomez L., Martin E., Hernandez D., Sanchez-Monge R., Barber D., del Pozo V., de Andres B., Armentia A., Lahoz C., Salcedo G. et al. Members of the alpha-amylase inhibitors family from wheat endosperm are major allergens associated with baker's asthma. *FEBS Letts.* 1990; 261 (1): 85–8.
13. Franken J., Stephan U., Neuber K., Bujanowski-Weber J. et al. Characterization of allergenic components of rye and wheat flour (Secale, Triticum vulgaris) by western blot with sera of bakers: their effects on CD23 expression. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1991; 96 (1): 76–83.
14. Sandiford C.P., Tee R.D., Newman-Taylor A.J. Identification of cross reacting wheat, rye, barley and soya flour allergens using sera from individuals with wheat-induced asthma. *Clin Exp Allergy.* 1995; 25 (4): 340–9.
15. Amano M., Ogawa H., Kojima K., Kamidaira T., Suetsugu S. et al. Identification of the major allergens in wheat flour responsible for baker's asthma. *Biochem J.* 1998; 330 (Pt. 3): 229–34.
16. Rasanen L., Lehto M. et al. Allergy to ingested cereals in atopic children. *Allergy.* 1994; 49 (10): 871–6.
17. Sander I., Flagge A., Merget R., Halder T.M., Meyer H.E., Baur X. Identification of wheat flour allergens by means of 2-dimensional immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107 (5): 907–13.
18. Sanchez-Monge R., Garcia-Casado G., Lopez-Otin C., Armentia A., Salcedo G. Wheat flour peroxidase is a prominent allergen associated with baker's asthma. *Clin Exp Allergy.* 1997; 27 (10): 1130–7.
19. Yamashita H., Nanba Y., Onishi M., Kimoto M., Hiemori M., Tsuji H. Identification of a wheat allergen, Tri a Bd 36K, as a peroxidase. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2002; 66 (11): 2487–90.
20. Maruyama N., Ichise K., Katsube T., Kishimoto T., Kawase S., Matsumura Y., Takeuchi Y., Sawada T., Utsumi S. Identification of major wheat allergens by means of the Escherichia coli expression system. *Eur J Biochem.* 1998; 255 (3): 739–45.
21. Varjonen E., Savolainen J. et al. IgE-binding components of wheat, rye, barley and oats recognized by immunoblotting analysis with sera from adult atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy.* 1994; 24 (5): 481–9.
22. Watanabe M., Tanabe S., Suzuki T., Ikezawa Z., Arai S. Primary structure of an allergenic peptide occurring in the chymotryptic hydrolysate of gluten. *Biosci Biotechnol Biochem.* 1995; 59 (8): 1596–7.
23. International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature: IUIS official list. URL: <http://www.allergen.org/List.htm> 2007
24. Suphioglu C., Blaher B., Rolland J.M., McCluskey J., Schappi G., Kenrick J., Singh M.B., Knox R.B. Molecular basis of IgE-recognition of Lol p 5, a major allergen of rye-grass pollen. *Mol Immunol.* 1998; 35 (5): 293–305.
25. Diaz-Perales A., Collada C., Blanco C., Sanchez-Monge R. et al. Cross-reactions in the latex-fruit syndrome: A relevant role of chitinases but not of complex asparagine-linked glycans. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104 (3 Pt. 1): 681–7.
26. Asero R., Mistrello G., Roncarolo D., de Vries S.C., Gautier M.F., Ciurana C.L., Verbeek E., Mohammadi T., Knul-Brettlova V., Akkerdaas J.H. et al. Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000; 122 (1): 20–32.
27. Treudler R.I., Simon J.C. Overview of component resolved diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013 Feb; 13 (1): 110–7. Doi: 10.1007/s11882-012-0318-8.
28. Сновская М.А., Намазова-Баранова Л.С., Семикина Е.Л., Кожевникова О.В. Особенности диагностического обследования пациентов с поливалентной сенсибилизацией перед проведением аллергенспецифической иммунотерапии и оценка ее результатов лабораторными методами. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2014; 7–8: 85–92.
29. Nilsson N., Sjolander S., Baar A., Berthold M., Pahr S., Vrtala S., Valenta R., Morita E., Hedlin G., Borres M.P., Nilsson C. Wheat allergy in children evaluated with challenge and IgE antibodies to wheat components. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26: 119–125.
30. Jones S.M., Magnolfi C.F., Cooke S.K., Sampson H.A. Immunologic cross-reactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96: 341–51.
31. Matricardi P.M., Bockelbrink A., Beyer K. et al. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 493–500.
32. Kotaniemi-Syrjanen A., Palosuo K., Jartti T., Kuitunen M., Pelkonen A.S., Makela M.J. The prognosis of wheat hypersensitivity in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21: e421–9.
33. Palosuo K., Alenius H., Varjonen E. et al. A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 912–7.
34. Morita E., Matsuo H., Chinuki Y., Takahashi H., Dahlstrom J., Tanaka A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis-importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int.* 2009; 58: 493–511.
35. Baar A., Pahr S., Constantin C. et al. Molecular and immunological characterization of Tri a 36, a low molecular weight glutenin, as a novel major wheat food allergen. *J Immunol.* 2012; 189: 3018–25.
36. Palosuo K., Varjonen E., Kekki O.M. et al. Wheat omega-5 gliadin is a major allergen in children with immediate allergy to ingested wheat. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 634–714.
37. Ito K., Futamura M., Borres M.P. et al. Ig E antibodies to omega-5 gliadin associate with immediate symptoms on oral wheat challenge in Japanese children. *Allergy.* 2008; 63: 1536–4215.
38. Nilsson N., Nilsson C., Hedlin G., Johansson S.G.O., Borres M.P., Nopp A. Combining analyses of basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens, and IgE antibodies to hydrolysed wheat, x-5 gliadin and timothy grass enhances the prediction of wheat challenge outcome. *Int Archs Allergy Immunol.* 2013; 162: 50–66.
39. Daengsuwan T., Palosuo K., Phankhonthongkum S. et al. Ig E antibody to omega-5 gliadin in children with wheat-induced anaphylaxis. *Allergy.* 2005; 60: 506–917.
40. Ebisawa M., Shibata R., Sato S., Borres M.P., Ito K. Clinical utility of IgE antibodies to x-5 gliadin in the diagnosis of wheat allergy: a pediatric multicenter challenge study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 158: 71–6.
41. Inomata N. Wheat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9: 238–43.
42. Fukutomi Y., Taniguchi M., Nakamura H., Akiyama K. Epidemiological link between wheat allergy and exposure to hydrolyzed wheat protein in facial soap. *Allergy.* 2014; 69: 1405–1411.
43. 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; 26: 133–138.
44. Groetch M., Nowak-Wegrzyn A. Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24: 212–21.
45. Laitinen K., Isolauri E. Allergic infants: growth and implications whilst on an exclusion diet. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme.* 2007; 60: 157–67.
46. Meyer R., De Koker C., Dziubak R. et al. Malnutrition in children with food allergies in the UK. *J Hum Nutr Diet.* 2014; 27: 227–35.

DOI: 10.15690/pf.v12i4.1425

Р.Ф. Тепаев^{1, 2}, Л.Р. Селимзянова^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Е.А. Вишнёва¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

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

Современные рекомендации по терапии анафилактического шока у детей

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 МГМУ 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: 24.02.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

Анафилаксия является реакцией гиперчувствительности немедленного типа, характеризуется быстрым развитием жизнеугрожающих состояний, обусловленных циркуляторными и респираторными нарушениями, в ряде случаев с поражением кожи и слизистых оболочек, и ассоциируется с тяжелыми осложнениями вплоть до летального исхода. В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости различными формами анафилаксии. Опыт работы показывает, что многие специалисты, столкнувшись с тяжелыми формами анафилаксии и наиболее тяжелым ее проявлением — анафилактическим шоком, склонны совершать ошибки, которые способны не только повлиять на качество жизни пациента, но в некоторых случаях привести к серьезным и даже фатальным последствиям. В статье освещены вопросы эпидемиологии и патогенеза, описана клиническая картина анафилаксии/анафилактического шока, а также приведен алгоритм лечения заболевания, основанный на опубликованных в 2014 г. рекомендациях Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии.

Ключевые слова: анафилаксия, анафилактический шок, эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение, дети.

(Для цитирования: Тепаев Р.Ф., Селимзянова Л.Р., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А. Современные рекомендации по терапии анафилактического шока у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 435–440. doi: 10.15690/pf.v12i4.1425)

ВВЕДЕНИЕ

Анафилаксия — проблема не только медицинская, но и социальная. Предрасположенность к анафилактическим реакциям может существенно нарушать жизнь пациента и лиц, осуществляющих за ним уход. Нередки ошибки диагностики анафилаксии: даже в отделениях интенсивной терапии 57% пациентов с анафилаксией

не устанавливается правильный диагноз [1–3]. Более того, при адекватной диагностике врачи в 80% случаев не назначают препарат первой линии терапии — эпинефрин [4–6].

В настоящее время Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) определяет ана-

435

R.F. Tepaev^{1, 2}, L.R. Selimzyanova^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, E.A. Vishnyova¹

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

² I.M. Sechenov first Moscow State Medical University of Russian Health Ministry, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Modern Recommendations for Treating Anaphylactic Shock in Children

Anaphylaxis is an immediate hypersensitivity reaction. It is characterized by the rapid development of life-threatening conditions caused by circulatory and respiratory disorders, in some cases with lesions of the skin and mucous membranes, and is associated with serious complications, including death. A steady increase in the incidence of various forms of anaphylaxis has been noted in recent decades. Experience shows that many specialists tend to make mistakes after facing severe forms of anaphylaxis (and especially the most severe its manifestation — anaphylactic shock). These mistakes can not only affect the patient's quality of life, but also in some cases lead to serious and even fatal consequences. The article deals with the epidemiology and pathogenesis, describes the clinical picture of anaphylaxis/anaphylactic shock, and gives an algorithm for the treatment of the disease. The algorithm is based on European Academy of Allergy and Clinical Immunology recommendations published in 2014.

Key words: anaphylaxis, anaphylactic shock, epidemiology, pathogenesis, diagnostics, treatment, children.

(For citation: Tepaev R. F., Selimzyanova L. R., Namazova-Baranova L. S., Vishnyova E. A. Modern recommendations for treating anaphylactic shock in children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 435–440. doi: 10.15690/pf.v12i4.1425)

филаксию как тяжелую, потенциально летальную системную реакцию гиперчувствительности, которая характеризуется быстрым возникновением жизнеугрожающих проявлений со стороны дыхательных путей или циркуляторными нарушениями и обычно, но не всегда, сопровождается поражениями кожи и слизистых оболочек [7].

Согласно определению Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, анафилактический шок — наиболее тяжелое проявление заболевания — представляет собой острую тяжелую системную угрожающую жизни реакцию гиперчувствительности с выраженными нарушениями гемодинамики (снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. или на 30% от исходного уровня), приводящими к недостаточности кровообращения и гипоксии во всех жизненно важных органах.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В связи с достаточно широким варьированием клинической симптоматики и тяжести проявлений анафилаксии оценка распространенности заболевания представляется проблематичной. Общепризнан факт, что эпидемиологические данные по анафилаксии занижены, так как чаще всего учитываются наиболее тяжелые реакции и не принимаются во внимание легко протекающие, быстро купирующиеся приемом антигистаминных средств в амбулаторных условиях либо самостоятельно разрешающиеся формы [7].

В среднем заболеваемость различными формами анафилаксии составляет 1,5–7,9 на 100 000 человеко-лет и характеризуется при этом неуклонным ростом [8]. Распространенность анафилаксии у детей, по данным одних авторов, составляет 10,5 [9], тогда как результаты эпидемиологического проекта в Рочестере (США) показали более высокие значения — 70 на 100 000 человеко-лет у пациентов в возрасте 0–19 лет [10].

Смертность от анафилаксии составляет 0,047 на 100 000 населения, по данным национального исследования по анафилаксии, проведенного в Англии в период с 2009 по 2012 г. [11].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Наиболее тяжело протекающим клиническим проявлением анафилаксии является анафилактический шок. Классификация шока предусматривает 4 основных типа:

- гиповолемический;
- распределительный;
- кардиогенный;
- обструктивный.

В зависимости от уровня артериального давления шок подразделяют на компенсированный (если систолическое артериальное давление удерживается в пределах нормальных значений) и гипотензивный (при срыве компенсаторных механизмов и снижении артериального давления).

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Основные функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем заключаются в поддержании адекватной доставки кислорода к тканям и удалении побочных продуктов клеточного метаболизма. В случае недостаточной доставки кислорода (DO_2) по отношению к уровню метаболизма тканей экстракция кислорода из крови увеличивается, что приводит к снижению насыщения (сатурации) крови кислородом (SO_2). При усилении тканевой гипоксии клетки переключаются на анаэробный метаболизм, менее эффективный в сравнении с аэробным

(в 18 раз), что сопровождается накоплением молочной кислоты, метаболическим ацидозом, нарушением функционирования натрий-калиевого насоса, перемещением воды из внеклеточного пространства в клеточное, деструкцией клеточных органелл, клеточной смертью путем апоптоза, некроза и в конечном счете полиорганной недостаточностью.

Доставка кислорода к тканям зависит от содержания кислорода в крови, сердечного выброса, соответствия локального кровотока метаболическим потребностям тканей. Содержание кислорода в крови определяется концентрацией гемоглобина и процентным содержанием гемоглобина, насыщенного кислородом. В свою очередь, уровень тканевого кровотока зависит от сердечного выброса и местной регуляции в тканях, определяемой метаболическими потребностями. Сердечный выброс — это объем крови, протекающий через ткани за 1 мин. Сердечный выброс определяется ударным объемом крови (количество крови, выбрасываемое сердцем за одно сокращение) и частотой сердечных сокращений за 1 мин:

$$\text{Сердечный выброс} = \text{Ударный объем} \times \text{Частота сердечных сокращений.}$$

Ударный объем определяется тремя факторами:

- преднагрузкой (количеством крови в желудочке перед сокращением);
- сократимостью (силой сокращения);
- постнагрузкой (сопротивлением, преодолеваемым желудочком при сокращении).

Распределительный шок характеризуется неадекватным распределением объема крови с недостаточной перфузией тканей и органов. Наиболее распространенные формы распределительного шока — септический, анафилактический и нейрогенный (например, при черепно-мозговой или спинальной травме) [12].

Анафилактический шок — тяжелая реакция на лекарственные препараты, вакцины, пищевые продукты и другие антигены. Острая системная аллергическая реакция обычно развивается в течение нескольких секунд или минут под воздействием различных триггерных факторов, вызывающих дегрануляцию тучных клеток/базофилов с выбросом биоактивных веществ (гистамина, лейкотриенов, простагландинов, фактора активации тромбоцитов и др.), происходит активация биологических систем в организме — комплемента, калликреин-кининовой и гемостаза [13–17]. Эффектами выделяемых медиаторов обусловлены развивающиеся при анафилактическом шоке спазм гладкой мускулатуры респираторного и гастроинтестинального тракта; венодилатация, системная вазодилатация и повышение проницаемости капилляров в сочетании с легочной вазоконстрикцией приводят к снижению сердечного выброса из-за относительной гиповолемии и увеличения постнагрузки правого желудочка.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптомы анафилаксии, как правило, развиваются достаточно быстро — от нескольких минут до 2 ч после воздействия триггерного фактора [18, 19]. Наиболее часто наблюдаются кожные реакции (84%) — гиперемия, инъектированность склер и/или кожи, крапивница, ангиоотек. Также характерны кардиоваскулярные проявления (72%) — головокружение, слабость, синкопальные состояния, сердцебиение, загрудинные боли. Респираторные симптомы — заложенность носа, ринит, першение в горле, кашель, осиплость голоса, свистящие хрипы, одышка, затруднение дыхания — встречаются

у 68% пациентов [20]. Поражение дыхательных путей чаще встречается у детей, тогда как у взрослых преобладает симптоматика поражения сердечно-сосудистой системы [21]. Нередко анафилаксия может проявляться в виде гастроинтестинальных симптомов — затруднения глотания, вздутия живота, тошноты, рвоты, абдоминальных болей, диареи [22]. Кроме того, у пациента вероятны такие неврологические проявления, как головные боли, нечеткость зрения и очень редко судороги.

У 20% больных анафилаксия протекает в виде двух фаз — первой реакции, за которой в среднем через 4–12 ч следует вторая «волна», иногда с более тяжелыми клиническими проявлениями. Этот феномен может быть связан с отсроченным назначением эпинефрина или его низкой дозировкой; кроме того, факторами риска «двухфазной» анафилаксии считают ангиоотек гортани, гипотензию в начале анафилактической реакции и ее тяжелое течение [7].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз анафилаксии клинический, он основан на ряде критериев [7, 23].

Анафилаксия высоковероятна, если у пациента имеется даже один из трех нижеперечисленных критериев.

- Острое начало заболевания (от нескольких минут до нескольких часов) с вовлечением кожи, слизистых оболочек (либо и кожи, и слизистых оболочек): например, генерализованная крапивница, зуд или гиперемия кожи, отек губ, языка, увулит, и как минимум один из нижеперечисленных симптомов:
 - поражение респираторного тракта (например, одышка, свистящие хрипы, обусловленные бронхоспазмом, стридором; снижение пиковой скорости выдоха, гипоксемия);
 - снижение артериального давления (АД) или поражение органов и систем вследствие гипотонии (например, коллапс, синкопе, недержание мочи и/или кала).
- Два или более симптомов, возникших у пациента в течение непродолжительного времени (нескольких минут или часов) после контакта с возможно значимым для него аллергеном:
 - поражение кожи и слизистых оболочек (например, генерализованная крапивница, гиперемия с зудом, отек губ, языка, увули);
 - поражение респираторного тракта (например, одышка, свистящие хрипы, обусловленные бронхоспазмом, стридором; снижение пиковой скорости выдоха, гипоксемия);
 - снижение артериального давления или поражение органов и систем вследствие гипотонии (например, коллапс, синкопе, недержание мочи и/или кала);
 - персистирующие гастроинтестинальные симптомы (например, спастические абдоминальные боли, рвота).
- Снижение АД через несколько минут или часов после контакта пациента со значимым для него аллергеном:
 - дети: низкое систолическое АД (САД)* или снижение САД больше чем на 30% от исходного;
 - взрослые: САД < 90 мм рт. ст. или снижение более чем на 30% от исходного.

ЛЕЧЕНИЕ И ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Алгоритм лечения анафилаксии и анафилактического шока, разработанный ЕААС в 2014 г., представлен на рис. [7]. Результаты терапии шока у детей зависят от своевременности диагностики и начала противошоковой терапии. Начальным этапом является первичная оценка состояния ребенка, которая производится по алгоритму «ABCDE»:

- А — проходимость дыхательных путей (Airway);
- В — дыхание (Breathing);
- С — кровообращение (Circulation);
- Д — неврологическое обследование (Disability);
- Е — тщательный осмотр полностью раздетого пациента (Exposure).

Основными причинами летальных исходов при анафилаксии являются сердечно-сосудистая недостаточность, обструкция верхних или нижних дыхательных путей, поэтому внимание должно быть сфокусировано на данных клинических проявлениях. В том случае, если первичная оценка подтверждает проявления анафилаксии, рекомендуется начать лечение первой линии: внутримышечно ввести адреналин, при необходимости инициировать сердечно-легочную реанимацию в соответствии с алгоритмом «ABCD».

Терапия первой линии

Благодаря разнообразию механизма действия эпинефрин при анафилаксии является препаратом первой линии:

- как агонист α_1 -адренорецепторов вызывает периферическую вазоконстрикцию, нивелируя артериальную гипотензию и отек слизистых оболочек;
- как агонист β_1 -адренорецепторов обладает положительным хронотропным и инотропным эффектом, уменьшая проявления недостаточности кровообращения;
- как агонист β_2 -адренорецепторов нивелирует бронхообструкцию и высвобождение медиаторов воспаления.

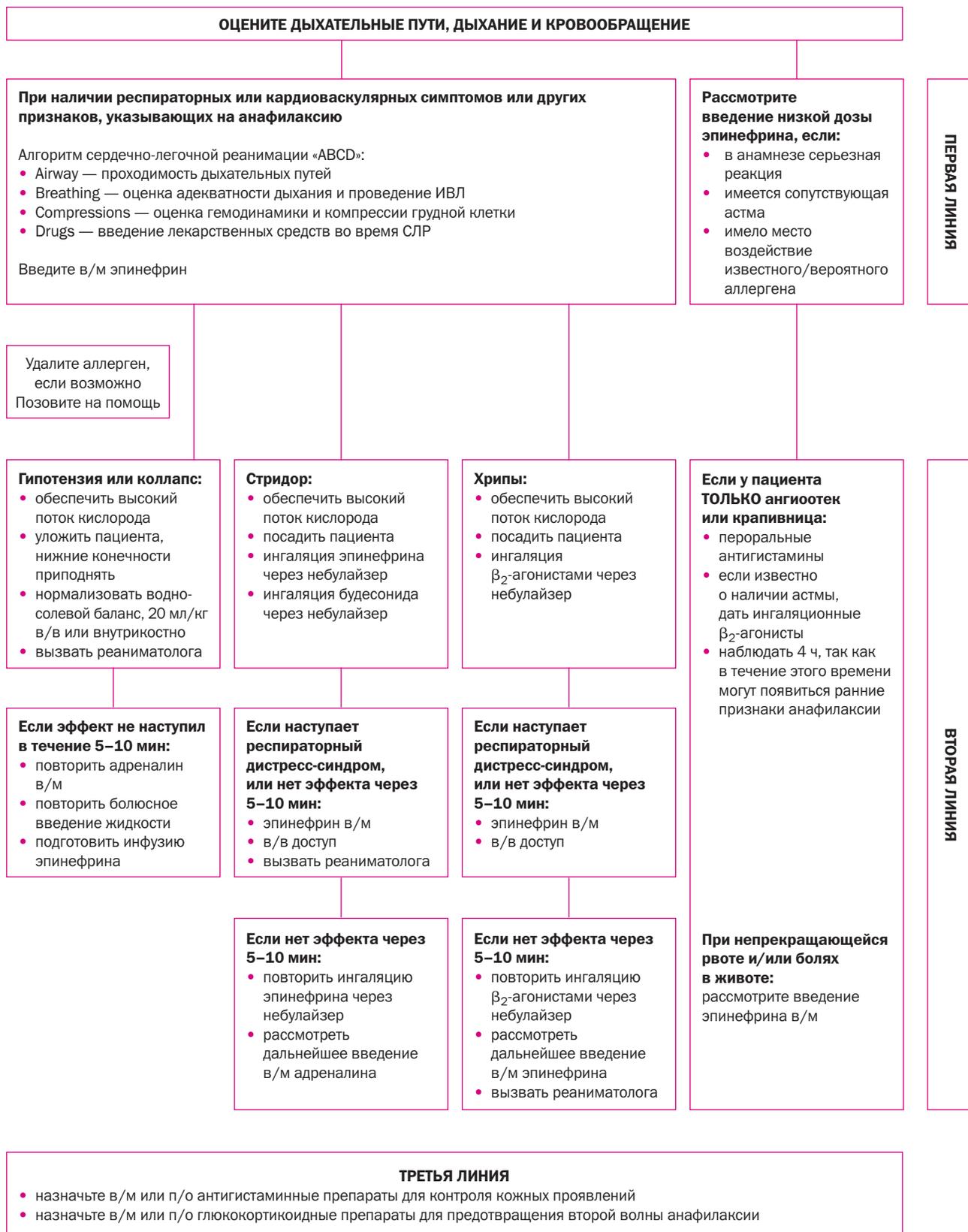
Эпинефрин вводится внутримышечно в среднюю треть передней поверхности бедра в дозе 0,01 мл/кг в разведении 1:1000 (1 мг в мл). Максимальная доза составляет 0,5 мл. Данный путь введения препарата обычно хорошо переносится, однако пациенты могут предъявлять жалобы на сердцебиение, головную боль, бледность. В том случае, если ребенок нуждается в повторных инъекциях, целесообразно назначить эпинефрин в виде продленной внутривенной инфузии. Важно отметить, что данный путь введения сопряжен с тяжелыми нежелательными и жизнеугрожающими эффектами препарата в виде артериальной гипертензии, ишемии миокарда, нарушений ритма сердца. Учитывая это, внутривенные инфузии рекомендуется использовать в присутствии опытных врачей (реаниматологов, анестезиологов, врачей интенсивной терапии).

Терапия второй линии

- По возможности необходимо приложить все усилия для элиминации аллергена, вызвать бригаду скорой помощи или врача-реаниматолога (в условиях стационара).
- Укладка ребенка, находящегося в критическом состоянии, является важным компонентом оказания пер-

* Нормальный уровень САД для детей определяют с помощью центильных таблиц в зависимости от возраста, роста и пола. Возможно использование следующих норм: в возрасте от 1 мес до 1 года — САД в среднем 70 мм рт. ст.; в возрасте от 1 до 10 лет формула для расчета САД: $70 + 2n$, где n — возраст в годах; в возрасте от 11 до 17 лет низким считается САД < 90 мм рт. ст.

Рис. Алгоритм лечения анафилаксии и анафилактического шока, разработанный Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии в 2014 г.



Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких, СЛР — сердечно-легочная реанимация, в/м, в/в, п/о — внутримышечный/внутривенный/пероральный способ введения.

- вой помощи. При наличии гипотензии ребенку необходимо придать положение Тренделенбурга (лежа на спине, головной конец опускается ниже ног под углом 30°) до тех пор, пока сохраняется эффективное дыхание. В случае если ребенок находится в стабильном состоянии, целесообразно обеспечить удобное для него положение (например, на руках у матери — для младшего возраста) с целью уменьшения беспокойства во время оценки состояния.
- Оптимизация содержания O₂ в крови подразумевает 100% насыщение гемоглобина кислородом. Обычно это достигается при помощи назначения O₂ в высокой концентрации, а в случае неэффективного спонтанного дыхания, при нарушении сознания объем респираторной поддержки может варьировать от неинвазивной вспомогательной вентиляции до искусственной вентиляции легких с использованием интубации трахеи.
 - После обеспечения проходимости дыхательных путей и восстановления дыхания следует обеспечить сосудистый доступ для восстановления объема циркулирующей крови и введения лекарственных препаратов. При компенсированном шоке предпочтительно катетеризировать периферическую вену. При гипотензивном шоке, в случае возникновения технических проблем при катетеризации периферической вены рекомендуется раннее использование внутрикостного доступа. В зависимости от опыта и квалификации специалиста, оказывающего помощь, возможна катетеризация центральной вены. Инфузионная терапия начинается незамедлительно после обеспечения внутрисосудистого доступа. Препаратам выбора являются кристаллоиды, первое болюсное и при необходимости последующие введения — 20 мл на кг массы тела.
 - У пациентов с признаками бронхообструктивного синдрома целесообразно проведение ингаляции с β₂-агонистами [7, 12].

Терапия третьей линии

Препаратами третьей линии являются H₁ и H₂-блокаторы. Антигистаминные препараты широко используются как при лечении различных проявлений аллергических реакций немедленного типа, так и в терапии анафилактического шока. По данным литературы, отмечен эффект синергизма при комбинированном использовании H₁ и H₂-блокаторов гистамина. Американская ассоциация кардиологов/Американская академия педиатров рекомендуют использовать в лечении анафилактического шока инъекционные формы H₁-блокаторов (например, хлоропирамин, клемастин, дифенгидрамин), а при необходимости — рассмотреть возможность назначения H₂-блокаторов (например, ранитидин или фамотидин) [12]. Важно отметить, что в литературе имеются данные, свидетельствующие о развитии артериальной гипотензии при быстром внутривенном введении данных препаратов [24].

Несмотря на низкую степень доказательности (D) и отсроченный эффект, глюкокортикостероиды являются общепринятыми препаратами в лечении анафилаксии, особенно в контексте профилактики бифазных реакций и у пациентов с сопутствующей бронхальной астмой.

Клинические признаки, указывающие на нормализацию гемодинамики, тканевой перфузии, клеточного гомеостаза:

- нормализация частоты сердечных сокращений и артериального давления;
- нормализация характеристики пульса (отсутствие различий между центральным и периферическим пульсом);
- время наполнения капилляров менее 2 с;
- теплые конечности;
- восстановление сознания;
- диурез более 1 мл/кг в час;
- снижение уровня лактата в сыворотке;
- уменьшение дефицита оснований;
- насыщение кислородом центральной венозной крови (ScvO₂) более 70% [12].

Наблюдение после анафилактической реакции

Длительность клинического мониторинга определяется тяжестью проявлений анафилаксии: так, пациенты с обструкцией верхних и нижних дыхательных путей должны наблюдаться как минимум 6–8 ч, в комбинации с артериальной гипотензией — 12–24 ч. Все пациенты с анафилактической реакцией в анамнезе должны направляться в обязательном порядке к аллергологу-иммунологу для проведения аллергологического обследования и выработки тактики дальнейшего ведения и самоконтроля. Важное значение имеет обучение больного и понятные разъяснения по поводу стратегии предотвращения повторных анафилактических реакций, в том числе о возможности проведения аллергенспецифической терапии. Пациенту также должна быть оказана максимальная психологическая поддержка, так как больной и его родители испытывают естественный страх после перенесенной жизнеугрожающей ситуации. Кроме того, пациента следует проинструктировать в отношении возможного развития аналогичных реакций с перекрестными аллергенами, так называемых скрытых аллергенов, и ситуаций, когда больной вынужден питаться вне дома. Крайне желательно, чтобы пациент получил письменные рекомендации от доктора. По показаниям следует рекомендовать больному иметь при себе противошоковый набор и обучить внутримышечному введению Адреналина. За рубежом существуют аутоинъекторы с эпинефрином, в России на настоящий момент таковые не зарегистрированы.

По мнению большинства специалистов, существуют абсолютные и относительные показания для рекомендаций по самостоятельному введению эпинефрина.

Абсолютные показания для рекомендации самостоятельного введения эпинефрина:

- 1) анафилактические реакции на трудно элиминируемые аллергены в анамнезе (пищевые продукты, латекс, аэроаллергены);
- 2) анафилаксия при физической нагрузке в анамнезе;
- 3) идиопатическая анафилаксия в анамнезе;
- 4) неконтролируемая среднетяжелая или тяжелая астма с пищевой сенсibilизацией;
- 5) системные проявления аллергии на яд перепончатокрылых насекомых или змей (не получающие аллергенспецифическую иммунотерапию препаратом соответствующего яда); дети, имевшие системные реакции помимо кожных и слизистых проявлений;
- 6) патология со стороны тучных клеток или повышенный базальный уровень сывороточной триптазы в сочетании с системными аллергическими реакциями.

Относительные показания для рекомендации самостоятельного введения эпинефрина:

- 1) аллергическая реакция средней тяжести на арахис и/или лесные орехи в анамнезе (за исключением перекрестной пищевой аллергии при поллинозе);

- 2) анафилаксия у подростков или молодых людей с пищевой сенсibilизацией;
- 3) отдаленность от медицинского учреждения и наличие среднетяжелых аллергических реакций на пищевые продукты, яды перепончатокрылых насекомых или змей, латекс или аэроаллергены в анамнезе;
- 4) аллергические реакции на очень малые количества пищевого продукта в анамнезе [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на современном этапе существуют достаточно эффективные алгоритмы диагностики и методы лечения анафилаксии, в том числе анафилактического шока как наиболее тяжелого ее проявления. Врачи и медицинские работники всех специальностей должны уметь грамотно и своевременно диагностиро-

вать и лечить пациентов с этими жизнеугрожающими состояниями. В перспективе необходимо повышение уровня доказательной базы по терапии анафилаксии: проведение широкомасштабных, в том числе фармакокинетических, исследований для определения оптимальных дозировок и интервалов введения эпинефрина, оценки превентивного эффекта глюкокортикостероидов в отношении «второй волны» анафилактической реакции, а также влияния антигистаминных препаратов на сердечно-сосудистые и респираторные проявления заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ross M.P., Ferguson M., Street D., Klontz K., Schroeder T., Lucio S. Analysis of food-allergic and anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 166–171.
2. Campbell R.L., Hagan J.B., Manivannan V., Decker W.W., Kanchala A.R., Bellolio M.F., Smith V.D., Li J.T. Evaluation of National Institute of Allergy and Infection Disease/Food Allergy & Anaphylaxis Network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129: 748–752.
3. Klein J.S., Yocum M.W. Under-reporting of anaphylaxis in a community emergency room. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 95: 637–638.
4. Clark S., Long A.A., Gaeta T.J., Camargo C.A. Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116: 643–649.
5. Mehl A., Wahn U., Niggemann B. Anaphylactic reactions in children — a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy.* 2005; 60: 1440–1445.
6. Campbell R.L., Luke A., Weaver A.L. Prescriptions for self-injectable epinephrine and follow-up referral in emergency department patients presenting with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101: 631–636.
7. 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.J., Dunn Galvin A., Eigenmann P., Halken S., Harada L., Lack G., Jutel M., Niggemann B., Rueff F., Timmermans F., Vlieg-Boerstra B.J., Werfel T., Dhami S., Panesar S., Akdis C.A., Sheikh A. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014; 69: 1026–1045.
8. Panesar S.S., Javad S., de Silva D., Nwaru B.I., Hickstein L., Muraro A., Roberts G., Worm M., Bilo M.B., Cardona V., Dubois A.E., Dunn Galvin A., Eigenmann P., Fernandez-Rivas M., Halken S., Lack G., Niggemann B., Santos A.F., Vlieg-Boerstra B.J., Zolkipli Z.Q., Sheikh A. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy.* 2013 Nov; 68 (11): 1353–1361.
9. Bohlke K., Davis R.L., De Stefano F., Marcy S.M., Braun M.M., Thompson R.S. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Mar; 113 (3): 536–42.
10. Decker W.W., Campbell R.L., Manivannan V., Luke A.S., Sauver J.L., Weaver A., Bellolio M.F., Bergstralh E.J., Stead L.G., Li J.T. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Dec; 122 (6): 1161–5.
11. Turner P.J., Gowland H.M., Ierodiakonou D., Garcez T., Pumphrey R.J. Boyle Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Apr; 135 (4): 956–963.
12. Kleinman M.E., Chameides L., Schexnayder S.M., Samson R.A., Hazinski M.F., Atkins D.L., Berg M.D., de Caen A.R., Fink E.L., Freid E.B., Hickey R.W., Marino B.S., Nadkarni V.M., Proctor L.T., Qureshi F.A., Sartorelli K., Topjian A., van der Jagt E.W., Zaritsky A.L. Part 14: pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2010 Nov 2; 122 (18 Suppl. 3): S876–908. Doi: 10.1161/Circulationaha.110.971101.
13. Аллергия у детей: от теории — к практике. Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой Сер. «Современная педиатрия: от теории — к практике». М.: Союз педиатров России. 2011. 668 с.
14. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров. Под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. М.: Союз педиатров России. 2011. 256 с.
15. Балаболкин И.И., Булгакова В.А. (ред.) Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство. 2011. 264 с.
16. Kemp S.F., Lockey R.F. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Sep; 110 (3): 341–348.
17. Simons F.E. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Feb; 121 (2 Suppl.): S402–407.
18. de Silva I.L., Mehr S.S., Tey D., Tang M.L.K. Paediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. *Allergy.* 2008; 63: 1071–1076.
19. Pumphrey R.S.H. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30: 1144–1150.
20. Worm M., Edenharter G., Rueff F., Scherer K., Pfohler C., Mahler V., Treudler R., Lang R., Nemat K., Koehli A., Niggemann B., Hompes S. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy.* 2012; 67: 691–698.
21. Simons F.E.R., Arduso L.R., Bilo M.B., Dimov V., Ebisawa M., El-Gamal Y.M., Ledford D.K., Lockey R.F., Ring J., Sanchez-Borges M., Senna G.E., Sheikh A., Thong B.Y. World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012; 12: 389–399.
22. Pumphrey R.S.H. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30: 1144–1150.
23. Sampson H.A., Munoz-Furlong A., Campbell R.L., Adkinson N.F. Jr., Bock S.A., Branum A. et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report — Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 391–397.
24. Ellis B.C., Brown S.G. Parenteral antihistamines cause hypotension in anaphylaxis. *Emerg Med Australas.* 2013; 25: 92–93.

А.А. Баранов^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, В.К. Таточенко¹, И.В. Давыдова^{1, 2},
М.Д. Бакрадзе^{1, 2}, Е.А. Вишнёва¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 2}, А.С. Полякова¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

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

Острый бронхит у детей. Современные подходы к диагностике и терапии

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии ФГБНУ «НЦЗД», врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ педиатрии ФГБНУ «НЦЗД»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 13.04.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

Статья посвящена проблеме острого бронхита у детей. Актуальность данной проблемы не вызывает сомнений: по самым скромным подсчетам, ежегодно во всем мире регистрируется более 150 млн случаев бронхита, 7–13% из которых требуют стационарного лечения, а 1–3% — госпитализации в отделение интенсивной терапии. Наиболее часто этиологическим фактором выступают вирусы — респираторно-синцитиальный (подавляющее большинство случаев — 90%), значимым агентом является риновирус, а также вирусы гриппа А и В, парагриппа, аденовирус, коронавирус, метапневмовирус и бокавирус человека. Развитие бронхита у детей первых двух лет жизни может обусловить целый ряд факторов. Особенно тяжело бронхит протекает у недоношенных, детей с бронхолегочной дисплазией и на искусственном вскармливании, а также у пациентов с врожденными пороками развития и иммунодефицитами. Специалистами профессиональной ассоциации детских врачей — Союза педиатров России — в соответствии с принципами доказательной медицины сформулированы и кратко изложены основополагающие критерии диагностики, алгоритмы терапии и дальнейшего ведения пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: острый бронхит, инфекционный вирусный бронхит, недоношенные дети, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, дыхательная недостаточность, профилактика, паливизумаб.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Давыдова И.В., Бакрадзе М.Д., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Полякова А.С. Острый бронхит у детей. Современные подходы к диагностике и терапии. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 441–446. doi: 10.15690/pf.v12i4.1426)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Согласно принятой в России Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [1], острый бронхит (J21) определяется как воспалительное заболевание нижних дыхательных путей с преимущественным поражением мелких бронхов и бронхиол и развивается у детей в возрасте до 2 лет (наиболее часто — у детей в возрасте до 1 года).

Симптомокомплекс острого бронхита включает обструкцию нижних дыхательных путей, возникающую на фоне острой респираторной вирусной инфекции (или при воздействии раздражителей) и сопровождающуюся кашлем и признаками дыхательной недостаточности: затрудненным хрипящим дыханием, тахипноэ, втяжением межреберных промежутков и/или подреберий, раздуванием крыльев носа и двусторонними хрипами в легких [2, 3].

А.А. Baranov^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, V.K. Tatchenko¹, I.V. Davydova^{1, 2}, M.D. Bakradze^{1, 2},
E.A. Vishnyova¹, L.R. Selimzyanova^{1, 2}, A.S. Polyakova¹

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

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

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Acute Bronchiolitis in Children. Current Approaches to Diagnosis and Therapy

The article is dedicated to the problem of acute bronchitis in children. The relevance of this problem is obvious: according to conservative estimates, more than 150 million cases of bronchiolitis are registered annually. 7–13% of these cases require hospital treatment and 1–3% — hospitalization in an ICU. The most common etiologic factor is the virus — respiratory syncytial (the vast majority of cases — 90%); rhinovirus and influenza viruses A and B, parainfluenza, adenovirus, coronavirus, metapneumovirus, and human bocavirus are also important agents. A number of factors can cause the evolution of bronchiolitis in 0–2-years-old children. Premature infants, children with bronchopulmonary dysplasia, bottle-fed children, and patients with congenital malformations and immunodeficiencies undergo bronchiolitis especially hard. Specialists of the Professional Association of Pediatricians — The Union of pediatricians of Russia — have formulated and summarized fundamental criteria for the diagnosis, treatment and further management algorithms for patients with this pathology in accordance with the principles of evidence-based medicine.

Key words: acute bronchiolitis, infectious viral bronchiolitis, premature infants, respiratory syncytial virus infection, respiratory insufficiency, prophylaxis, Palivizumabum.

(For citation: Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatchenko V.K., Davydova I.V., Bakradze M.D., Vishnyova E.A., Selimzyanova L.R., Polyakova A.S. Acute bronchiolitis in Children. Current approaches to diagnosis and therapy. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 441–446. doi: 10.15690/pf.v12i4.1426)

Специалистами профессиональной ассоциации детских врачей — Союза педиатров России — в соответствии с принципами доказательной медицины (табл. 1) сформулированы и кратко изложены основополагающие критерии диагностики, алгоритмы терапии и дальнейшего ведения пациентов с данной патологией.

КОД ПО МКБ-10

- J21 Острый бронхолит.
- J21.0 Острый бронхолит, вызванный респираторным синцитиальным вирусом.
- J21.8 Острый бронхолит, вызванный другими уточненными агентами.
- J21.9 Острый бронхолит неуточненный.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Бронхиолит наиболее часто встречается у детей в возрасте до 9 мес (90% случаев). Ежегодно в мире регистрируется 150 млн случаев бронхиолита (11 заболевших на 100 детей грудного возраста), 7–13% из которых требуют стационарного лечения и 1–3% — госпитализации в отделение интенсивной терапии [3].

Сезонный пик заболеваемости бронхиолитом в наших географических широтах продолжается с ноября по апрель.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Бронхиолит чаще развивается в ответ на респираторно-синцитиальную вирусную (РСВ) инфекцию (60–70%).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимых доказательствах, представленных в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев
1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества
2А Рекомендация низкой силы, основанная на доказательствах высокого качества	Польза сопоставима с возможными рисками и затратами	Непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений
2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором
2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени

Примечание. РКИ — рандомизированные клинические исследования.

У недоношенных, особенно с бронхолегочной дисплазией (БЛД) и на искусственном вскармливании, этиологически значимым агентом при бронхолите может быть риновирус (до 40% случаев) [4]. Как причинные факторы заболевания также рассматриваются вирусы гриппа А и В, парагриппа, аденовирус, коронавирус, метапневмовирус и бокавирус человека.

РС-вирусную инфекцию переносят практически все дети в первые два года жизни (90%), однако лишь приблизительно в 20% случаев у них развивается бронхолит, что может быть обусловлено наличием предрасполагающих факторов [5].

К дополнительным факторам риска развития бронхолита относят:

- наличие старших детей в семье;
- возраст до 6 мес;
- рождение за ≤ 6 мес до начала РСВ-сезона;
- большую семью (≥ 4 человек);
- грудное вскармливание ≤ 2 мес;
- посещение детского сада;
- детей от многоплодной беременности [6–8].

Факторы риска развития тяжелого течения бронхолита:

- недоношенность (< 35 нед гестации);
- БЛД;
- другие хронические поражения респираторного тракта (например, врожденные пороки развития);
- гемодинамически значимые сердечно-сосудистые нарушения;
- иммунодефициты;
- возраст младше 3 мес;
- мужской пол;
- низкий социально-экономический уровень семьи;
- курение матери во время беременности, пассивное курение;
- РС-инфекция;
- нейромышечные заболевания;
- генетические особенности [2, 3].

В патогенезе основную роль играют некроз и десквамация эпителия терминальных и респираторных бронхолит, лимфоцитарная и нейтрофильная инфильтрация и отек их стенки. Также отмечается гиперсекреция слизи.

Морфологические характеристики острого вирусного бронхолита объясняют малую эффективность бронхоспазмолитиков у большинства пациентов.

При бронхолите возможно развитие мелких ателектазов в случае полной обтурации просвета пораженных участков дыхательных путей или, при частичной закупор-

ке, диффузные проявления симптома «воздушной ловушки». В свою очередь, указанные факторы способствуют развитию гипоксемии и гиперкапнии вследствие нарушения вентиляционно-перфузионных функций.

Выдох, производимый с усилием дыхательных мышц, приводит к развитию симптомов дыхательной недостаточности, особенно у недоношенных, детей с БЛД, врожденными пороками сердца, нейромышечной патологией [3].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Единой классификации бронхолитов не существует.

Клиническая классификация бронхолитов основана на этиологии, а также включает системные заболевания, при которых бронхолит развивается как один из синдромов [9].

Бронхолиты, развившиеся вследствие вдыхания различных веществ:

- бронхолит, развившийся вследствие вдыхания дыма;
- бронхолит, развившийся вследствие воздействия раздражающих газов и минеральной пыли;
- бронхолит, развившийся вследствие вдыхания органической пыли.

Инфекционный бронхолит (вирусный):

- постинфекционный (облитерирующий) бронхолит;
- бронхолит, индуцированный лекарственными средствами;
- бронхолит, ассоциированный с коллагенозами;
- бронхолит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника;
- посттрансплантационный бронхолит;
- бронхолит, ассоциированный с паранеопластической пузырьчаткой;
- гиперплазия нейроэндокринных клеток с бронхолярным фиброзом;
- диффузный панбронхолит;
- криптогенный бронхолит.

Прочие:

- семейные формы фолликулярного бронхолита;
- бронхолит при иммунодефицитах;
- бронхолит при лизинурии;
- бронхолит при атаксии-телеангиэктазии (синдроме Луи–Бар);
- бронхолит при IgA-нефропатии.

Четких критериев степени тяжести бронхолита до настоящего времени не разработано. Для оценки тяжести течения бронхолита следует ориентироваться на признаки дыхательной недостаточности (табл. 2).

Таблица 2. Симптомы дыхательной недостаточности

Степень дыхательной недостаточности	Симптомы дыхательной недостаточности
I	Одышка, тахикардия, раздувание крыльев носа при значимой физической нагрузке
II	Одышка, тахикардия при незначительной физической нагрузке. Небольшой цианоз губ, прериоральной области, акроцианоз. Раздувание крыльев носа, втяжение межреберий и/или подреберий
III	Выражена одышка, тахипноэ в покое. Поверхностное дыхание. Разлитой цианоз кожи, слизистых оболочек (следует помнить, что цианоз не всегда отражает степень дыхательной недостаточности у ребенка). Участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. Ребенок вялый, адинамичный или, наоборот, очень беспокойный. Может развиваться гипоксическая энцефалопатия (нарушение сознания, судороги)
IV	Гипоксемическая кома. Сознание отсутствует, дыхание аритмичное, периодическое, поверхностное

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления бронхиолита не зависят от вида вируса. Заболевание обычно развивается на 2–5-й день острой инфекции верхних дыхательных путей и протекает чаще с субфебрильной температурой; характеризуется нарастающими в течение 3–4 дней кашлем, одышкой экспираторного типа, тахипноэ 50–70 в мин, мелкопузырчатыми хрипами и/или крепитацией в легких с обеих сторон, нередко также выявляются сухие свистящие хрипы. Визуально может отмечаться вздутие грудной клетки; перкуторно определяется коробочный оттенок звука. Нарастание диспноэ может не сопровождаться учащением дыхания, проявляясь усилением выдоха, участием вспомогательных мышц в акте дыхания, втяжением межреберий на вдохе, раздуванием крыльев носа. Обструктивный синдром при бронхиолите достигает максимума в течение 1–2 дней, затем постепенно уменьшается, как и обилие хрипов, которые обычно исчезают на 7–14-й день [10].

У недоношенных детей первым клиническим проявлением бронхиолита может быть апноэ [3].

При бронхиолите у ребенка может развиваться дегидратация с метаболическим ацидозом, обусловленная повышенной потребностью в жидкости за счет лихорадки и тахипноэ, снижения объема потребляемой жидкости из-за отказа ребенка пить вследствие дыхательной недостаточности и/или рвоты.

У детей с тяжелым респираторным дистресс-синдромом нередко наблюдается синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH) с гипонатриемией и гиперволемией.

Необходимо отметить, что клинические проявления бронхиолита у детей динамичны и характеризуются быстрой сменой.

Прогрессирующее нарастание дыхательной недостаточности (обычно на фоне стойкой фебрильной температуры) указывает на развитие *постинфекционного облитерирующего бронхиолита* — редкой нозологической формы, первично вызываемой чаще всего аденовирусной инфекцией (серотипами 3, 7 и 21) и бактериальной суперинфекцией. Постинфекционный облитерирующий бронхиолит характеризуется хроническим течением с развитием фиброза в мелких дыхательных путях с рентгенологической картиной «дыхательных ловушек», а в ряде случаев — «сверхпрозрачного легкого»; на компьютерной томограмме могут определяться мозаичный легочный рисунок за счет «воздушных ловушек», симптом «деревя в почках», в некоторых случаях — бронхоэктазы, обычно цилиндрического характера [9, 11].

Повторные эпизоды синдрома бронхиальной обструкции у некоторых детей наблюдаются достаточно часто на фоне очередной респираторной инфекции, что не обозначает развития у них повторных бронхолитов и требует исключения у пациента других заболеваний, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции, наиболее часто — бронхиальной астмы. Симптомы астмы, как правило, сопровождаются свистящими хрипами и удлинением выдоха, которые появляются уже в 1–2-й день болезни. Частота дыхательных движений редко превышает 60 в 1 мин; диспноэ может быть не выражено, но иногда его признаком является беспокойство ребенка, смена позы в поисках наиболее удобной. Кашель сухой; температура тела чаще нормальная или субфебрильная.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз бронхиолита — клинический (1В), обычно не требует лабораторных исследований и рентгенографии (1С).

Общий клинический анализ крови малоинформативен (лейкоцитоз $\geq 17 \times 10^9/\text{л}$, а у детей 2–3 мес $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$): в отсутствие других показателей не всегда может свидетельствовать о бактериальной инфекции у пациентов с бронхиолитом. Уровни С-реактивного белка и прокальцитонина, как правило, не повышаются.

При остром бронхиолите возможно использование методов быстрой детекции вирусов с целью снижения частоты неоправданного использования антибактериальных препаратов.

Экспресс-диагностика РС-вируса у детей, получающих профилактически паливизумаб, обоснована фармакоэкономически, так как вследствие крайне малой вероятности развития повторной РС-инфекции в текущем году введение препарата необходимо прекратить [2].

Положительный результат экспресс-теста или теста полимеразной цепной реакции на РС-вирус в большинстве случаев подтверждает этиологическую роль последнего в развитии бронхиолита [2]. Однако, рутинная идентификация вирусов при бронхиолите редко бывает необходима в связи с широким спектром этих микроорганизмов, потенциально вызывающих данное заболевание. Кроме того, выявление некоторых вирусов не всегда свидетельствует об их этиологической роли: например, риновирус может определяться длительное время после перенесенной ранее респираторной инфекции.

У детей с бронхиолитом возможно развитие катарального отита, что подтверждается отоскопией. Гнойный отит сопутствует бронхиолиту крайне редко. Инфекция мочевых путей выявляется у 3,3%, бактериемия — у 0,3% пациентов [12].

Присоединение бактериальной пневмонии наблюдается менее чем в 1% случаев [13]. Риск вторичной бактериальной пневмонии возрастает у детей, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, особенно при интубации трахеи [14, 15].

Рентгенологическое исследование при бронхиолите рутинно проводить не рекомендуется, если у ребенка нет симптомов, подозрительных на пневмонию [2, 3, 10]. Исключение пневмонии необходимо при повышении температуры тела выше 38°C более 3 дней, симптомах токсикоза, укорочении перкуторного звука, асимметрии хрипов.

На рентгенограмме органов грудной клетки у больных бронхиолитом часто выявляется вздутие легких, усиление бронхосудистого рисунка, участки понижения прозрачности легочной ткани, мелкие ателектазы, которые иногда ошибочно принимают за пневмонию, что ведет лишь к необоснованному назначению антибиотиков.

Для определения степени тяжести дыхательной недостаточности при бронхиолите и, соответственно, тактики ведения пациента необходим контроль оксигенации (в том числе после ингаляций бронхолитиков): следует использовать пульсоксиметрию, а определение газов крови и кислотно-основного состояния требуется только при тяжелой степени респираторных нарушений.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Бронхиолит следует дифференцировать с такими нозологическими формами, как обструктивный бронхит, бронхиальная астма, пневмония, хронические поражения бронхов и/или легких, аспирация инородного тела, аспирационная пневмония, врожденные пороки сердца с одышкой, сердечной недостаточностью, сосудистыми петлями (особенно петель легочной артерии). Однако, следует учесть, что в ряде ситуаций тяжелый бронхиолит развивается у детей на фоне персистирующей субкли-

нической обструкции дыхательных путей: например, при наличии сосудистых петель. Анамнестические данные об отсутствии предшествующей инфекции верхних дыхательных путей, наличии эпизодов поперхивания во время еды или питья, о задержке роста, признаках атопии и других могут оказать помощь в дифференциальной диагностике. Также используются соответствующие инструментальные и лабораторные методы [16].

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

- Острый бронхолит (РС-вирусный). Дыхательная недостаточность I–II степени.
- Острый бронхолит. Дыхательная недостаточность I степени.

ЛЕЧЕНИЕ

Основной задачей терапии бронхиолита является нормализация функции внешнего дыхания. Важно обеспечить проходимость верхних дыхательных путей с помощью коротких курсов деконгестантов, возможно использование назальных отсосов. В тяжелых случаях (при дыхательной недостаточности от II степени и выше) проводятся оксигенация и гидратация.

Антибиотики при остром бронхиолите не показаны, за исключением ситуаций, когда имеется сопутствующая бактериальная инфекция либо серьезные подозрения на нее (1B) [2, 3, 9]. Эффективность и безопасность ведения детей с острым бронхиолитом без антибактериальных препаратов доказана как в России, так и за рубежом.

Противовирусная терапия не проводится.

Адекватная гидратация. Основной путь — пероральный. При невозможности проведения оральной гидратации следует вводить жидкость через назогастральный зонд или внутривенно (2C) [2]. При невозможности выпаивания, а также при эксикозе II–III степени необходима парентеральная гидратация глюкозо-солевыми растворами. Следует использовать 0,9% раствор натрия хлорида (код АТХ: B05CB01) и 5% раствор декстрозы (глюкозы) (код АТХ: B05BA03). Однако, учитывая вероятность развития синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона, а также риска развития отека легких, объем внутривенных инфузий следует ограничивать и вводить не более 20 мл/кг в сут [10].

Туалет носа с отсасыванием слизи — обязательная процедура при бронхиолите.

Кислород увлажненный рекомендуется при сатурации (SaO_2) \leq 92–94% (2C) [2].

Ингаляционная терапия не влияет на длительность бронхиолита [9]. У детей при бронхиолите не рекомендуется рутинного использования ингаляций β_2 -агонистов короткого действия (1B) [2]. Однако, получение эффекта через 20 мин (рост SaO_2 , уменьшение частоты дыхательных движений на 10–15 в 1 мин, снижение интенсивности свистящих хрипов, уменьшение втяжений межреберий, облегчение дыхания) оправдывает продолжение ингаляционной терапии [17] (2B). При отсутствии эффекта — дальнейшее проведение ингаляции бронхоспазмолитиками не имеет смысла.

Бронхоспазмолитики используют через небулайзер (2B), по потребности, не более 3–4 раз в день:

- сальбутамол (код АТХ: R03AL02): на прием 0,15 мл/кг, максимально 2,5 мл;
- фенотерол + ипратропия бромид (код АТХ: R03AK03): на прием 2 капли/кг, максимально 10 капель (0,5 мл). Эффективность **гипертонического (3%) раствора натрия хлорида в виде ингаляций через небулайзер** признается не всеми (2B) [18], показана рядом исследова-

телей [19–21] и рекомендуется Американской академией педиатрии (American Academy of Pediatrics, AAP) для детей, госпитализированных по поводу бронхиолита (2B) [2].

Ингаляционные глюкокортикостероиды не должны использоваться при бронхиолите вследствие отсутствия доказательств их клинического эффекта (1A) [2].

Системные стероиды так же не следует применять при бронхиолите вследствие их неэффективности (1A) [2].

Вибрационный и/или перкуSSIONный массаж в большинстве случаев не оказывает выраженного эффекта у пациентов с бронхиолитом (1C) [2].

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С БРОНХИОЛИТОМ

Критериями госпитализации детей с бронхиолитом являются:

- апноэ;
- признаки дыхательной недостаточности 2–3-й степени;
- возраст до 6 мес у недоношенных детей;
- пониженное питание;
- дегидратация, затруднение в кормлении, сонливость;
- потребность постоянной санации верхних дыхательных путей в клинических условиях;
- отягощенный преморбидный фон;
- социальные показания.

Показания для перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии:

- невозможность поддержания сатурации более 92% на фоне оксигенотерапии;
- выраженное утомление дыхательной мускулатуры;
- рецидивирующие апноэ.

Показания для искусственной вентиляции легких с поддержанием постоянного положительного давления в дыхательных путях (Continuous Positive Air Pressure, CPAP):

- тяжелый респираторный дистресс;
- апноэ;
- поверхностное дыхание;
- снижение болевой реакции;
- гипоксемия, сохранение цианоза при дыхании 40% O_2 ;
- падение $PaO_2 < 60$ мм рт. ст.;
- увеличение $PaCO_2 > 55$ мм рт. ст. (гиповентиляция);
- потребность в оксигенотерапии с фракцией кислорода во вдыхаемом воздухе $FiO_2 > 0,5$.

Предполагается, что добавление гелия во время CPAP улучшает вымывание углекислого газа и улучшает оксигенацию вследствие трансформации турбулентного потока воздуха в ламинарный.

Длительность пребывания в стационаре, как правило, не более 1 нед, редко — дольше; больной может быть выписан с остаточными проявлениями (ринит, хрипы) во избежание суперинфекции.

Критерии выписки из стационара:

- стабильная сатурация 90–94% при дыхании комнатным воздухом;
- отсутствие респираторного дистресса;
- адекватное питание (возможность перорального приема пищи и жидкости не менее 75% от обычной дневной потребности).

ПРОФИЛАКТИКА

С целью уменьшения заболеваемости острыми респираторными инфекциями и бронхиолитом в частности следует рекомендовать грудное вскармливание как минимум в течение первых 6 мес жизни (2A), профилактику пассивного курения (1B), соблюдение гигиенических норм (1B) [2].

У детей групп риска тяжелого течения бронхолита в период РС-вирусного сезона проводится пассивная иммунизация с помощью инъекций моноклональных антител к РС-вирусу — Паливизумаба — в дозировке 15 мг/кг, от 3 до 5 введений ежемесячно (2 А) [2, 3, 22].

Проведение пассивной иммунизации показано детям с бронхолегочной дисплазией, требующим патогенетической терапии, и пациентам с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца в возрасте до 24 мес на начало эпидемиологического сезона; недоношенным, рожденным до 35 нед гестации, возраст которых на момент назначения курса иммунопрофилактики составляет не более 6 мес [2, 23]. По индивидуальным показаниям пассивная иммунопрофилактика РС-вирусной инфекции может быть проведена детям с иммунодефицитами, с тяжелыми нервно-мышечными заболеваниями, врожденными пороками развития и генетической патологией, затрагивающей дыхательную функцию (подробнее — см. Федеральные клинические рекомендации по иммунопрофилактике РСВ у детей).

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Прогноз после перенесенного острого бронхолита, как правило, благоприятный.

Респираторные симптомы средней степени выраженности могут сохраняться приблизительно до 3 нед.

Около половины детей, перенесших острый бронхолит, в дальнейшем могут иметь эпизоды бронхиальной обструкции. Среди них чаще встречаются пациенты с отягощенной наследственностью по атопии, для которых бронхолит может быть одним из факторов риска развития бронхиальной астмы [3].

Редко возможно развитие *постинфекционного облитерирующего бронхолита*, характеризующегося хроническим течением с последующими фиброзом и облитерацией просвета бронхиол, инвалидизацией.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: *Российское респираторное общество*. 2009. 18 с.
2. Ralston S.L., Lieberthal A.S., Meissner H.C., Alverson B.K., Baley J.E., Gadomski A.M., Johnson D.W., Light M.J., Marañón N.F., Mendonca E.A., Phelan K.J., Zorc J.J., Stanko-Lopp D., Brown M.A., Nathanson I., Rosenblum E., Sayles S., 3rd, Hernandez-Cancio S. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014; 134 (5): e1474–e1502.
3. Paediatric Respiratory Medicine. ERS. Handbook. 1st Edition Editors E. Eber, F. Midulla. 2013. 719 p.
4. Miller E.K., Bugna J., Libster R., Shepherd B.E., Scalzo P.M., Acosta P.L., Hijano D., Reynoso N., Bataille J.P., Coviello S., Klein M.I., Bauer G., Benitez A., Kleeberger S.R., Polack F.P. Human rhinoviruses in severe respiratory disease in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2012; 129: e60.
5. Jansen R., Bont L., Siezen C.L., Hodemaekers H.M., Ermers M.J., Doornbos G., van't Slot R., Wijmenga C., Goeman J.J., Kimpen J.L., van Houwelingen H.C., Kimman T.G., Hoebee B. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J. Infect. Dis.* 2007; 196: 825–834.
6. Figueras-Aloy J., Carbonell-Estrany X., Quero J. IRIS Study Group. Case control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33–35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23 (9): 815–820.
7. Law B.J., Langley J.M., Allen U., Paes B., Lee D.S., Mitchell I., Sampalis J., Walti H., Robinson J., O'Brien K., Majaesic C., Caouette G., Frenette L., Le Saux N., Simmons B., Moisiuk S., Sankaran K., Ojah C., Singh A.J., Lebel M.H., Bachevie G.S., Onyett H., Michaliszyn A., Manzi P., Parison D. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23 (9): 806–814.
8. Stensballe L.G., Kristensen K., Simoes E.A., Jensen H., Nielsen J., Benn C.S., Aaby P. Danish RSV Data Network. Atopic disposition, wheezing and subsequent respiratory syncytial virus hospitalization in Danish children younger than 18 months: a nested case control study. *Pediatrics*. 2006; 118 (5): 1360–1388.
9. Orphan Lung Diseases. Ed. J. F. Cordier. Monograph. *European Respiratory Society*. 2011; 54: 84–103.
10. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство. Под ред. В.К. Таточенко. М.: *Педиатръ*. 2012. 480 с.
11. Спичак Т.В. Постинфекционный облитерирующий бронхолит у детей. М.: *Научный мир*. 2005. 96 с.
12. Ralston S., Hill V., Waters A. Occult serious bacterial infection in infants younger than 60 to 90 days with bronchiolitis: A systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011; 165: 951–956.
13. Hall C.B., Powell K.R., Schnabel K.C., Gala C.L., Pincus P.H. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *J Pediatr*. 1988; 113: 266.
14. Thorburn K., Harigopal S., Reddy V., Taylor N., van Saene H.K. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax*. 2006; 61: 611.
15. Duttweiler L., Nadal D., Frey B. Pulmonary and systemic bacterial co-infections in severe RSV bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 2004; 89: 1155.
16. URL: <http://www.uptodate.com> (дата доступа: 13.06.2015).
17. Патрушева Ю.С., Бакрадзе М.Д. Этиология и факторы риска острого бронхолита у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2012; 3 (4): 45–52.
18. Wu S., Baker C., Lang M.E., Schragger S.M., Liley F.F., Papa C., Mira V., Balkian A., Mason W.H. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014; 168 (7): 657–663. Doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.301.
19. Патрушева Ю.С., Бакрадзе М.Д., Куличенко Т.В. Диагностика и лечение острого бронхолита у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2011; 3 (11): 5–11.
20. Chen Y.J., Lee W.L., Wang C.M., Chou H.H. Nebulized hypertonic saline treatment reduces both rate and duration of hospitalization for acute bronchiolitis in infants: an updated meta-analysis. *Pediatr. Neonatol.* 2014 Jan. 21. Doi: 10.1016/j.pedneo.2013.09.013.
21. Zhang L., Mendoza-Sassi R.A., Wainwright C., Klassen T.P. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 7: CD006458. Doi: 10.1002/14651858.CD006458.pub3.
22. Committee on infectious diseases and bronchiolitis guidelines committee. Updated Guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014; 134 (2): e620–e638.
23. Баранов А.А., Иванов Д.О., Алямовская Г.А., Амирова В.Р., Антонок И.В., Асмолова Г.А., Беляева И.А., Бокерия Е.Л., Брюханова О.А., Виноградова И.В., Власова Е.В., Галустян А.Н., Гафарова Г.В., Горев В.В., Давыдова И.В., Дегтярёв Д.Н., Дегтярёва Е.А., Долгих В.В., Донин И.М., Захарова Н.И., Зернова Л.Ю., Зимина Е.П., Зуев В.В., Кешиян Е.С., Ковалёв И.А., Колтунов И.Е., Корсунский А.А., Кривошеков Е.В., Кршенинская И.В. Паливизумаб: четыре сезона в России. *Вестник РАМН*. 2014; 7–8: 54–68.

DOI: 10.15690/pf.v12i4.1427

А.Н. Цыгин, Т.В. Вашурина, Т.В. Маргиева, П.В. Ананьин, А.М. Мазо, А.А. Пушков, К.В. Савостьянов

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом

Контактная информация:

Цыгин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий нефрологическим отделением НИИ педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-04-49, email: tsygin@nczd.ru

Статья поступила: 22.04.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) представляет собой серьезную терапевтическую проблему в педиатрии и детской нефрологии, являясь одной из ведущих причин острой почечной недостаточности с потенциальной трансформацией в терминальную хроническую почечную недостаточность в различные сроки от начала заболевания. Несмотря на то, что наиболее распространена типичная форма ГУС с диарейной продромой, ассоциированная с токсином Шига (STEC), требуется тщательное подтверждение инфекционной этиологии, чтобы вовремя исключить атипичный ГУС и ГУС, связанный с пневмококковой инфекцией. В отношении STEC-ГУС рекомендуется адекватная симптоматическая терапия со своевременным подключением диализа при необходимости. Прогноз при этом будет зависеть от продолжительности анурического периода и сопутствующих повреждений центральной нервной системы. Атипичный ГУС чаще всего имеет в основе генные мутации, приводящие к дисфункции каскада комплемента с неконтролируемой активацией альтернативного пути. При общем неблагоприятном прогнозе этой склонной к рецидивированию формы перспективным является лечение экулизумабом, блокирующим терминальные компоненты каскада комплемента.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, острая почечная недостаточность, диагностика, клиническая картина, лечение, дети.

(Для цитирования): Цыгин А.Н., Вашурина Т.В., Маргиева Т.В., Ананьин П.В., Мазо А.М., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 447–455. doi: 10.15690/pf.v12i4.1427)

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

В соответствии с рекомендациями Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) их сила указана как уровни «1», «2» или «нет градации» (табл. 1), качество доказательной базы — как А, В, С, D (табл. 2).

Методы, используемые для формулировки рекомендаций: Консенсус экспертов

1. Типичный гемолитико-уремический синдром (ГУС)
 - 1.1. При развитии острой почечной недостаточности в возрасте от 6 мес до 3 лет велика вероятность ГУС в качестве ее причины.

A.N. Tsygin, T.V. Vashurina, T.V. Margieva, P.V. Ananyin, A.M. Mazo, A.A. Pushkov, K.V. Savostianov

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

Federal Clinical Guidelines on Rendering Help to Children with Hemolytic Uremic Syndrome

The hemolytic uremic syndrome (HUS) is a serious therapeutic problem in pediatrics and pediatric nephrology. HUS is one of the leading causes of acute renal failure with the potential of transforming into terminal chronic renal failure at various periods from the disease onset. The typical form of HUS with a diarrheal prodrome associated with Shiga toxin (STEC) is the most common form. Despite this fact, it requires careful confirmation of infectious etiology to exclude atypical HUS and HUS associated with pneumococcal infection in time. In respect of STEC-HUS it is recommended to conduct adequate symptomatic therapy with a timely dialysis connection if needed. The prognosis here will depend on the anuretic period duration and on the related central nervous system injuries. Atypical HUS is often based on genetic mutations leading to the complement cascade disfunction with uncontrolled activation of the alternative pathway. The overall prognosis for this prone to recurrence form is unfavourable, however, it is recommended to conduct eculizumabum treatment which will block the terminal components of the complement cascade.

Key words: hemolytic uremic syndrome, acute renal failure, diagnostics, clinical picture, treatment, children.

(For citation): Tsygin A. N., Vashurina T. V., Margieva T. V., Ananyin P. V., Mazo A. M., Pushkov A. A., Savostianov K. V. Federal clinical guidelines on rendering help to children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 447–455. doi: 10.15690/pf.v12i4.1427)

Таблица 1. Оценка силы рекомендаций (составлена в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO)

Уровень	Оценка рекомендаций		
	Со стороны пациентов	Со стороны врача	Дальнейшее направление использования
Уровень 1 «Эксперты рекомендуют»	Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем, и лишь небольшая часть из них отвергла бы этот путь	Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем	Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций
Уровень 2 «Эксперты полагают»	Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь	Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента	Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта
Нет градации	Данный уровень применяется в тех случаях, когда в основу рекомендации укладывается здравый смысл исследователя-эксперта или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике		

Таблица 2. Оценка качества доказательной базы (составлена в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO)

Качество доказательной базы	Значение
A — высокое	Эксперты уверены, что ожидаемый эффект близок к рассчитываемому
B — среднее	Эксперты полагают, что ожидаемый эффект близок к рассчитываемому, но может и существенно отличаться
C — низкое	Ожидаемый эффект может существенно отличаться от рассчитываемой пользы
D — очень низкое	Ожидаемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от рассчитываемого

- 1.2. Аргументом в пользу ГУС может служить анамнестическое указание на предшествующий эпизод диареи с примесью крови в стуле.
- 1.3. Клиническими признаками ГУС, помимо симптомов острой почечной недостаточности (олигурия, азотемия, гипергидратация и др.), являются Кумбс-негативная гемолитическая анемия с присутствием в мазке шизоцитов и тромбоцитопения, отражающие активный процесс тромбоцитической микроангиопатии.
- 1.4. В качестве необходимого диагностического теста рекомендуется исследование Шига-токсина в стуле методом полимеразной цепной реакции или определение IgM-антител к липополисахариду *Escherichia coli*, продуцирующей Шига-токсин, являющийся основным этиологическим фактором ГУС (**1A**).
- 1.5. При развитии острой почечной недостаточности с анурией, а также некорректируемыми гипергидратацией, электролитными расстройствами и артериальной гипертензией рекомендуется незамедлительная инициация заместительной почечной терапии (перитонеальный диализ, гемодиализ, продленная вено-венозная гемодиализация) с учетом возраста и состояния гемодинамики больного (**1B**).
- 1.6. Не рекомендуется назначение антибиотиков для лечения диареи при ГУС с учетом возможного усиления циркуляции Шига-токсина из разрушенных микробных клеток (**2B**).
- 1.7. Для коррекции выраженной анемии с симптомами гипоксемии рекомендуются трансфузии эритроцитарной массы (**1A**).
- 1.8. За исключением выраженного кровотечения, не рекомендуется введение тромбоцитарной массы, так как это может привести к усилению образования микротромбов (**2B**).
- 1.9. Дети, перенесшие ГУС, нуждаются в длительном наблюдении с учетом вероятности отдаленных последствий в виде формирования хронической болезни почек.
2. Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС).
 - 2.1. Отсутствие предшествующей диареи, негативный результат исследования на Шига-токсин, семейный и рецидивирующий характер заболевания, признаки активации альтернативного пути комплемента, мультиорганные поражения требуют исключения аГУС — комплементопосредованной тромбоцитической микроангиопатии (ТМА), чаще всего вызванной мутациями генов белков системы комплемента.
 - 2.2. При подозрении на аГУС рекомендуется исследование активности фактора ADAMTS13 для исключения тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры (**1A**).
 - 2.3. Дифференциальную диагностику аГУС следует проводить с ТМА при системной красной волчанке, применении ряда лекарственных препаратов и метилмалоновой ацидурии (**1B**).
 - 2.4. Рекомендуется исследование уровня антител к фактору H комплемента (CFH) для исключения антителоопосредованной формы аГУС (**1B**).
 - 2.5. В качестве патогенетической терапии аГУС рекомендуется применение экулизумаба — моноклонального антитела к C5 компоненту

- комплемента, блокирующего дистальную часть альтернативного пути его активации (**1B**).
- 2.6. При выявлении высокого уровня антител к фактору H возможно использование иммуносупрессивной терапии ритуксимабом (**2B**).
 - 2.7. При невозможности незамедлительного начала лечения экулизумабом рекомендуется плазма-терапия в виде плазмообменов или трансфузий свежезамороженной плазмы (**2B**).
 - 2.8. Для определения продолжительности терапии экулизумабом рекомендуются оценка его эффекта на протяжении нескольких месяцев и проведение молекулярно-генетического исследования для выявления мутаций генов системы комплемента: *CFH*, *CFI*, *CFB*, *C3*, *THBD*, *MCP* (**2B**).

ВВЕДЕНИЕ

Гемолитико-уремический синдром является одной из наиболее частых причин развития острой почечной недостаточности у детей; характеризуется триадой симптомов: *Кумбс-негативной гемолитической анемией* с наличием фрагментированных эритроцитов (шизоцитов), *тромбоцитопенией* и *острой почечной недостаточностью*. Указанные признаки являются составляющими тромбоцитической микроангиопатии — генерализованной окклюзии сосудов мелкого калибра тромбами, возникшими вследствие повреждения эндотелия. В результате поражения эндотелиальных клеток происходит механическое повреждение эритроцитов, активация агрегации тромбоцитов с образованием тромбов в микроциркуляторном русле, особенно в почках [1, 2].

У детей раннего возраста в большинстве случаев (90–95%) развивается так называемый типичный или постдиарейный ГУС (Д+ ГУС), который вторичен по отношению к инфекции *Escherichia coli*, продуцирующей так называемый Шига-токсин (Shigatoxine — Stx, продуцирующий *E. coli*; STEC). Реже инфекционными стимулами служат шигеллы и пневмококки. Другая форма ГУС, называемая атипичной, встречается гораздо реже (5–10% всех случаев) и является результатом аномалии (чаще генетической) белков, регулирующих процесс активации комплемента [3–5].

ТИПИЧНЫЙ ПОСТДИАРЕЙНЫЙ ГУС

Заболеваемость

Д+ ГУС как следствие STEC-инфекции является наиболее частой формой ГУС у детей. Отмечается в основном в возрасте до 3 лет и редко — до 6 мес. Частота составляет ~2–3 случая на 10 000 детей в возрасте до 3 лет [1, 6].

Патогенез

STEC-инфекция обнаруживается приблизительно в 85% случаев Д+ ГУС с помощью посева стула или ректального мазка в питательную среду Мак-Конки (Mac Conkey) с сорбитолом. Наиболее часто встречающимся серотипом является O157:H7 (реже O111, O103, O121 и др.). Другими вариантами диагностики STEC-инфекции являются обнаружение гена Шига-токсина в стуле методом полимеразной цепной реакции, или, реже, определение IgM-антител к липополисахариду наиболее часто встречающихся серогрупп микроорганизма в сыворотке крови [5, 6].

Резервуаром инфекции являются кишечник и фекалии крупного рогатого скота. Возможными переносчиками могут быть также овцы, козы, лошади, олени, кошки,

собаки, птицы и мухи. Человек заражается при употреблении полусырой рубленой говядины, непастеризованного некипяченого молока, сыра, фруктов, соков, овощей, зараженной воды из колодца и водоемов, а также при неисправности водопровода. Прямой контакт детей с животными или их испражнениями и передача от человека к человеку являются другими серьезными источниками заражения. Д+ ГУС может быть спорадическим либо, в случае заражения из одного и того же источника, манифестировать с промежутком в несколько дней или недель у sibсов. Часто члены семьи имеют STEC-диарею без развития ГУС.

Эпидемии диареи или геморрагического колита в результате инфицирования STEC из единого источника, охватывавшие сотни людей, отмечены в различных странах, частота ГУС среди них составила 10–20%.

Патогенетическая связь между кишечной контаминацией STEC и ГУС не полностью ясна. Микроорганизм прикрепляется к ворсинкам слизистой оболочки толстой кишки и выделяет Шига-токсин. Остается неясным, каким образом Шига-токсин перемещается из кишечника к своей цели — эндотелиальным клеткам сосудов. Транспортёрами Шига-токсина могут быть полинуклеарные нейтрофилы, моноциты или тромбоциты. Токсин прикрепляется к своему рецептору (глоботриаосилцерамиду, Gb3) на сосудистых эндотелиальных клетках почек, центральной нервной системы (ЦНС) и других органов. После связывания с Gb3 активная часть Шига-токсина проникает в клетку, подавляя синтез белков, что, в свою очередь, приводит к смерти клеток эндотелия. Шига-токсин индуцирует также местную продукцию цитокинов, которые запускают каскад воспалительных и прокоагуляционных событий.

Клиническая картина

В продромальной фазе Д+ ГУС отмечаются диарея (у 90–95%), рвота (у 30–60%) и боли в животе. В 70% случаев через 1–2 дня от начала заболевания в стуле появляется кровь. Манифестация ГУС начинается в среднем через 6 (2–14) дней. Бледность кожных покровов, общее недомогание, слабость, летаргия, изменение поведения, небольшая желтушность, уменьшение количества мочи после «кровоавой» диареи должны насторожить врача в отношении ГУС [1, 6].

Обследование ребенка в острой фазе

ГУС начинается внезапно и характеризуется типичной комбинацией признаков.

- Гемолитическая анемия: уровень гемоглобина, как правило, < 80 г/л, имеются шизоциты (2–10%); 70% пациентов нуждаются в трансфузии крови.
- Тромбоцитопения (~ 50 000–70 000×10⁹/л) не является достаточно выраженной, чтобы вызвать кровотечения в отсутствие хирургических вмешательств, хотя у некоторых детей появляется кожный геморрагический синдром.
- Лейкоцитоз более 20,0×10⁹/л в тяжелых случаях ГУС является частой находкой.
- Острая почечная недостаточность с повышением уровня сывороточного креатинина и мочевины. Приблизительно половина пациентов имеют тяжелую олигурию или анурию, 50–60% нуждаются в остром диализе. При наличии мочи постоянно определяются микро- или макрогематурия и протеинурия. Поскольку анурия диагностируется с опозданием, у пациентов

прогрессирует гипергидратация, поэтому первыми проявлениями ГУС могут быть гипонатриемия и гиперволемиа с артериальной гипертензией. В других случаях отмечается обезвоженность из-за диареи и рвоты. Уровень сывороточного калия, который сначала может быть низким из-за кишечных потерь, быстро повышается. Часто отмечаются ацидоз, гипокальциемия, гиперфосфатемия и гиперурикемия.

Экстрауренальные проявления

- Поражение центральной нервной системы, которое является основной причиной смерти, отмечается ~у 20% детей:
 - частыми симптомами являются фокальные или генерализованные судороги, стридор, нарушение сознания;
 - возможны гемипарестезия или гемиплегия, корковая слепота, кома, иногда децеребрация с вовлечением ствола головного мозга.
- Сначала результаты компьютерного или магнитно-резонансного сканирования могут быть нормальными или выявлять участки пониженной плотности. В случае ограниченного и обратимого ишемического поражения возможно полное восстановление нервной системы. Диффузные либо локализованные в стволе мозга некротические изменения могут привести к смерти или тяжелым неврологическим последствиям [7].
- Серьезное поражение желудочно-кишечного тракта (~у 10%): тяжелый геморрагический колит с постоянной мelenой, боль, рвота, состояние частичной непроходимости; реже токсический мегаколон, инвагинация, перфорация толстой кишки или выраженный некроз, вторичный стеноз толстой кишки.
 - Отек поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании в сочетании с повышением уровня амилазы и липазы (~10% пациентов). Редко развивается некротизирующий панкреатит. В результате некроза островковых клеток возможно развитие транзиторного или перманентного инсулинзависимого сахарного диабета.
 - Поражение печени (у 40%): проявляется гепатомегалией, повышением уровня трансаминаз и имеет относительно доброкачественное течение.
 - Сердечно-сосудистые осложнения (за исключением сердечной недостаточности в результате гиперволемии и гипертензии) встречаются редко (2%) и включают ишемию миокарда с сердечной недостаточностью, аритмии, миокардит или тампонаду сердца.

Прогноз

Смертность в 2000-е гг. (в основном в результате поражения ЦНС) составила 1–5%.

В большинстве случаев в течение < 1–2 нед исчезают гемолитическая анемия и тромбоцитопения, нормализуется диурез. Несмотря на это, в среднем в течение 4 мес катамнестического наблюдения ~10% детей достигают терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН). ХПН иногда развивается уже в острой стадии после транзиторного частичного улучшения функции почек. В дополнение у 25% детей отмечаются остаточные изменения почек: снижение клубочковой фильтрации (70–80 мл/1,73 м² в мин), гипертензия или протеинурия. К факторам риска перманентного поражения почек в острой стадии относятся необходимость в гемодиализе более 5 дней, длительность олигоанурии более 10 дней,

количество полинуклеаров > 20,0×10⁹/л, поражение ЦНС, тяжелые кишечные осложнения [7]. У большинства пациентов этой группы через 20–30 лет развивается терминальная ХПН [6, 8].

Ведение ребенка с Д + ГУС

Крайне необходимо своевременное подтверждение факта STEC-инфекции и определение основных признаков тромботической микроангиопатии, показателей азотемии, электролитов и основных витальных параметров. При развитии олигурии следует предусмотреть возможность начала диализа [5, 6].

Коррекция водно-электролитного обмена

Необходим расчет жидкости с ее ограничением при гипергидратации и, наоборот, компенсацией потерь со стулом, рвотой и сохраненном диурезе, так как дегидратация может усугубить ишемическое повреждение почек и других органов. Признаками гипергидратации могут быть увеличение массы тела, артериальная гипертензия, отеки, гипонатриемия.

Попытки применения высоких доз фуросемида (2–5 мг/кг) редко позволяют достичь эффекта, равно как и гипотензивная терапия периферическими вазодилататорами, поэтому предпочтение отдается диализу, особенно при наличии выраженной гиперкалиемии и метаболического ацидоза, коррекция которых введением растворов бикарбоната и глюкозы может усугубить гипергидратацию.

Питание

Питание так же, как воду и электролиты, лучше обеспечивать перорально, при необходимости — через желудочный зонд. Количество калорий и белка должно составить 100% рекомендованной суточной потребности. Необходимость в парентеральном питании возникает в случае продолжающихся рвоты диареи и симптомов колита.

Переливание крови

Эритроцитарную массу вводят при уровне гемоглобина ниже 70 г/л. С целью предотвращения анти-HLA-иммунизации трансфузию рекомендуется проводить через специальные фильтры (задерживающие лейкоциты и тромбоциты). При отсутствии серьезных кровотечений и показаний к инвазивным мероприятиям (установление центрального или перитонеального катетера, абдоминальные хирургические вмешательства) нет необходимости в введении тромбоцитарной массы. Более того, введение тромбоцитов может усугубить процесс тромбообразования.

Диализ

Необходимость диализа определяется в первую очередь наличием или отсутствием олигурии. Диализ (обычно перитонеальный с помощью катетера Tenckhoff) желательно начать до развития осложнений острой почечной недостаточности.

Терапия осложнений

Дети даже с умеренными неврологическими симптомами нуждаются в пристальном наблюдении и частых исследованиях, нередко в отделении интенсивной терапии: ухудшение может развиваться стремительно. Для обеспечения своевременного оперативного вмешательства при перфорации/некрозе кишечника или вторичном сте-

нозе в ведении пациента должен участвовать хирург. При наличии сахарного диабета необходима инсулинотерапия. У детей с кардиомегалией и сердечной недостаточностью рекомендуется тщательный мониторинг сердечной деятельности.

Специфическая терапия

Нет доказанного варианта терапии, способного влиять на течение Д+ ГУС. Гепарин, тромболитики и антиагреганты, стероиды и свежезамороженная плазма (СЗП) не имеют существенного эффекта. В тяжелых случаях, особенно при поражении ЦНС, проводят заменное переливание плазмы (ЗПП). Целью является удаление факторов свертывания, тромбообразования и замещение с помощью СЗП потенциально полезных веществ, главным образом антитромбинов.

Трансплантация почки

Риск развития возвратного Д+ ГУС после трансплантации почки отсутствует. Необходимо обсудить возможность трансплантации от живого родственного донора. Циклоспорин не противопоказан. На основании анализа течения заболевания должен быть исключен атипичный ГУС, при необходимости — путем молекулярно-генетического исследования [6, 9].

Предотвращение инфицирования STEC и профилактика развития ГУС

Следует ознакомить родителей маленьких детей с правилами предотвращения контаминации STEC:

- рубленая говядина должна быть хорошо прожарена до появления серого цвета на разрезе;
- дети до 3 лет не должны употреблять непастеризованные продукты (молоко, сыр, фруктовые соки);
- до приготовления пищи, особенно после манипуляций с рубленой говядиной, необходимо мыть руки;
- дети, которые прикасались к крупному рогатому скоту и другим животным, должны вымыть руки и умыться после этого, а также перед едой;
- для предотвращения контаминации мяса кишечным содержанием необходим контроль убоя скота. Важен надлежащий надзор и уход за системой водоснабжения;
- антибиотики: многочисленными исследованиями показано, что антибиотикотерапия в период диареи увеличивает риск развития ГУС, возможно, в связи с освобождением Шига-токсина в результате лизиса бактерий. Тем не менее этот риск пока не доказан. Необходимо также уточнить, стоит ли назначать антибиотики, не вызывающие бактериальный лизис, такие как макролиды (азитромицин), сибсам пациентов с STEC-позитивным ГУС.

ГУС в результате инфекции *Shigella dysenteriae* тип 1

S. dysenteriae тип 1, продуцирующий Шига-токсин, является основной причиной ГУС в эндемичных регионах, таких как Бангладеш или Африка. Этот тип ГУС протекает тяжелее, чем STEC-ГУС. В 20% случаев отмечается бактериемия, часто с развитием септического шока и внутрисосудистой коагуляции. Смертность колеблется в пределах 20–40%. У 40% развивается ХПН, которая в течение нескольких лет достигает терминальной стадии. Раннее назначение антибиотиков (цефалоспорины 3-го поколения или хинолоны) снижает риск развития ГУС у детей, инфицированных *S. dysenteriae* тип 1 [6].

ГУС, вторичный по отношению к *Streptococcus pneumoniae*

Выделяют особую форму ГУС, которая развивается непосредственно после инфекции *S. pneumoniae* (пневмония и/или эмпиема и менингит) [10], в основном у детей в возрасте младше 2 лет [11, 12].

Механизм развития этой формы ГУС особенный. Нейраминидаза *S. pneumoniae* атакует N-ацетил-нейраминную кислоту поверхности клеток, обнажая при этом холодовой Т-антиген (криптантисген; Thomsen–Friedenreich antigen) — компонент клеточных мембран эритроцитов, тромбоцитов, эндотелиальных клеток клубочков. У человека имеются естественные антитела к Т-антигену, которые приводят к агглютинации эритроцитов и запуску процессов, приводящих в итоге к развитию ГУС. При пневмококковой инфекции положительный тест на Т-активацию свидетельствует о повышенном риске развития ГУС. Прямой тест Кумбса обычно также позитивен. Смертность, в основном обусловленная менингитом, составляет ~10%. Другие 10% пациентов быстро развивают терминальную почечную недостаточность; 20% имеют остаточные явления — нарушение почечной функции, гипертензию [10].

Введение плазмы и неотмытых эритроцитов противопоказано, поскольку они содержат анти-Т IgM-антитела, которые могут спровоцировать рецидив ГУС. Отдельные работы свидетельствуют об эффективности ЗПП с последующим замещением альбумином.

АТИПИЧНЫЙ ГУС

Общепризнанного определения аГУС не существует. Одно из имеющихся гласит, что аГУС — это ГУС без сопутствующей болезни. Под сопутствующей болезнью понимают гемоколит, вызванный STEC-инфекцией, пневмококковую пневмонию, системную красную волчанку, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, наследственные нарушения обмена кобаламина, патогенное воздействие лекарств и другие патологические состояния, способные вызвать TMA. В более узком и традиционном понимании аГУС — это ГУС, опосредованный дисфункцией системы регуляции комплемента с неконтролируемой активацией его альтернативного пути [6, 13, 14].

Эпидемиология

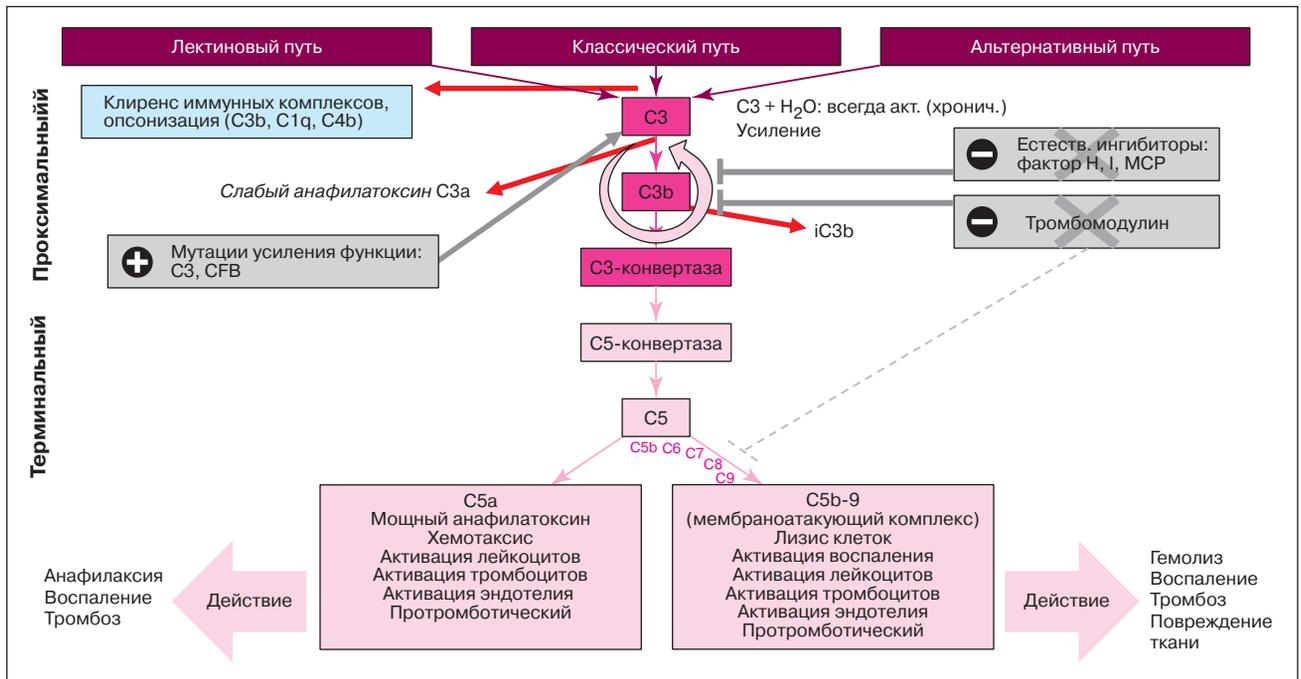
Атипичный вариант составляет 5–10% всех случаев ГУС у детей и в основном является следствием нарушения регуляции системы комплемента. Отдельные редкие случаи у младенцев (метилмалоновая ацидемия) — это результат наследственной аномалии внутриклеточного метаболизма кобаламина (витамин В₁₂) [4]. По данным различных исследований, распространенность аГУС колеблется от 1 до 7 случаев на 1 000 000 населения.

Патогенез

Система комплемента и ее регуляция

Система комплемента является основным фактором защиты от микроорганизмов. При нормальной регуляции активация комплемента специфически направлена на поверхность микроба, однако подавляется на поверхности клеток хозяина (рис.). При активации комплемента образуется конвертаза C3bBb, которая приводит к превращению C3 в C3b. В результате происходит отложение C3b на поверхности микробов (опсонизация) и формирование мембраноатакующего комплекса (МАК, или C5b9),

Рис. Каскад комплемента и его роль в патогенезе атипичного гемолитико-уремического



который приводит к лизису микробной клетки. На поверхности клеток хозяина этот процесс строго контролируется белками-регуляторами, к которым относятся комплементарный фактор H (CFH), фактор I (CFI) и CD46, или мембранный кофакторный протеин, нециркулирующий протеин, закрепленный на поверхности клеток (MCP). Эти три фактора, действуя сообща, предотвращают активацию и депозицию C3b на клетках. Мутации этих белков приводят к утрате защиты эндотелиальных клеток от повреждения конечными продуктами активации альтернативного пути комплемента. Иными словами, нарушается процесс подавления избыточной активности системы комплемента, что приводит к реализации повреждающего действия конечных продуктов его альтернативного пути на клетки эндотелия с развитием TMA [6, 10, 14, 15].

аГУС и мутации регуляторных белков системы комплемента

аГУС ассоциируется с мутациями CFH у 20–25% пациентов, MCP — ~15% и CFI — ~10%. Мутации фактора В (CFB) встречаются крайне редко (1%), в то время как мутации C3 фракции комплемента — у 10% пациентов. Редкими являются мутации гена тромбомодулина (THBD). Приблизительно 10% детей имеют сочетанные мутации. В дополнение 10% детей имеют приобретенный функциональный дефицит CFH в связи с наличием анти-CFH антител. Только 30% заболеваний аГУС не находят сегодня должного объяснения с позиций молекулярной генетики [3, 9].

Диагностика

Исходя из определения аГУС, для постановки его диагноза у ребенка должны быть исключены прочие причины развития TMA, в первую очередь Д+ ГУС (постдиарейный). В ряде случаев в дебюте аГУС также отмечается диарея, поэтому необходимо своевременное исключение STEC-инфекции, равно как и инфекции *S. pneumoniae* [16–18]. Помимо этого, следует исключить системную красную

волчанку, ВИЧ-инфекцию, инфекцию вирусом H1N1, предшествующую злокачественную гипертензию, HELLP-синдром у рожениц, прием лекарств (циклоsporин А), метилмалоновую ацидурию как возможные причины TMA (табл. 3).

Особое внимание следует уделить исключению тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Необходимо исследование уровня фактора ADAMTS13, ответственного за инактивацию фактора Виллебранда у всех больных с картиной TMA, выраженный дефицит которого (ADAMTS13 < 5% нормы) приводит к определенной форме ТТП. Клинически ТТП и ГУС имеют много сходного. У детей ТТП чаще носит врожденный характер и ассоциируется с наследственным полным дефицитом ADAMTS13. Приобретенные формы в результате наличия анти-ADAMTS13 антител у детей встречаются исключительно редко. Для ТТП характерно превалирование неврологической симптоматики при умеренном нарушении функции почек.

Рекомендуется исследование уровня антител к фактору H комплемента, повышенного при антителоопосредованной форме аГУС [18, 19].

Поскольку многие мутации скорее ведут к нарушению функции белков системы комплемента, нежели к изменению их плазматической концентрации, уровень CFH, CFI, C3 и CFB может оставаться нормальным даже при наличии мутаций. Сам же молекулярно-генетический анализ требует значительного времени, и получение его результатов в острой фазе заболевания практически нереально. Вместе с тем он крайне желателен в процессе наблюдения за больными для определения стратегии их долгосрочной терапии [16, 18].

**Клинические проявления
Возраст**

Очень раннее начало (даже в период новорожденности) характерно для аГУС, связанного с мутациями CFH и CFI (средний возраст 6 и 2 мес, соответственно).

Таблица 3. Дифференциальная диагностика и лечение вариантов тромботической микроангиопатии (адаптировано из [18])

Показатель	<i>S. pneumoniae</i> ГУС	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	СТЕС-ГУС	ГУС при дефектах кобаламина	Атипичный ГУС
Возраст, годы жизни	< 2	< 2 — 15% 2–9 — 20% 9–16 — 60%	< 0,5 — 5% 0,5–3 — 65% > 3 — 30%	< 0,1 — 50% 1,5–14 — 40% > 20 — 10%	0–0,5 — 28% 0,5–2 — 28% 2–15 — 44%
Диарея	Нет	Возможна	95% > 60% имеют кровь в стуле	Часто	39%
Гематологические характеристики	Положительная прямая реакция Кумбса — у 90% Лейкоцитоз	Тромбоциты < 30×10 ⁹ /л	Тромбоциты чаще > 30×10 ⁹ /л Лейкоцитоз	Мегалобласты Лейкопения Панцитопения	Тромбоциты > 30×10 ⁹ /л у 15% — > 150×10 ⁹ /л Гемоглобин > 100 г/л — у 6%
ОПН	100% Диализ — у 40–80%	Не часто Диализ не требуется	95% Диализ — у 50%	Протеинурия, гематурия, медленное развитие ХБП — у 50%	85% Диализ — у 60%
Неврологические симптомы	Менингит — у 30%	До 70%	До 20%	100% при неонатальных формах	16%
Поражение сердца	Возможно	Возможно	2–5%	55%	2%
Семейный анамнез	Нет	Возможно аутосомно-рецессивное наследование	Одновременное развитие в семьях при инфекции	Аутосомно-рецессивное наследование	27% Аутосомно-доминантное с различной пенетрантностью или рецессивное
Терапия первой линии	Ванкомицин, цефалоспорины, плазма, неотмытые эритроциты	Плазма, кортикостероиды, ритуксимаб	Симптоматическое лечение, диализ	Гидроксикобаламин, фолиевая кислота, бетаин	Экулизумаб (плазмаферез, если экулизумаб недоступен)

Примечание. ГУС — гемолитико-уремический синдром, ОПН — острая почечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек.

Наоборот, при мутации МСР заболевание всегда начинается после 1 года жизни. Варианты аГУС с неидентифицированными мутациями могут начаться в любом возрасте. Анти-CFH антитела чаще отмечаются ближе к подростковому периоду.

Провоцирующие факторы

Некоторые инфекции (верхних дыхательных путей, лихорадка, гастроэнтериты) запускают первый эпизод ГУС и рецидивы, независимо от генетического варианта, у 2/3 пациентов. Диарея провоцирует аГУС у 1/3 пациентов, что иногда затрудняет дифференциацию с Д+ ГУС (типичным) [6, 18].

Семейный или спорадический аГУС

У 1/4 пациентов аГУС носит семейный характер (сibs, родители, бабушки и дедушки имеют заболевание). Неотягощенный семейный анамнез не исключает возможности генетической передачи заболевания. Лишь половина носителей мутации в семье в течение жизни имеют манифестацию заболевания.

Прогноз

В целом прогноз аГУС неблагоприятный. Смертность в острой стадии составляет 5–10%. Приблизительно у 50% пациентов развивается терминальная ХПН, чаще в течение 1 года от начала манифестации. Экстраренальные проявления, чаще поражение ЦНС (судороги, кома, ише-

мические очаги при магнитно-резонансной томографии), отмечаются более чем у 20% пациентов.

Рецидивы аГУС отмечаются при всех вариантах, чаще у пациентов с мутацией МСР. Провоцирующие инфекции при этой мутации сопровождаются острым гемолизом, тромбоцитопенией и острой почечной недостаточностью в результате гемоглобинурии. В большинстве этих случаев функция почек полностью восстанавливается. Промежуток времени между рецидивами колеблется иногда от нескольких недель до многих лет [20].

Наиболее благоприятный прогноз отмечается при МСР, наиболее неблагоприятный — при CFH и сочетанных мутациях. Во французском исследовании смерть или терминальная ХПН в сроки менее 1 года от начала заболевания отмечены у 60% с мутацией CFH, у 37% с мутацией CFI, у 33% с мутацией СЗ, у 60% с комбинированными мутациями, у 32% в группе с неизвестной этиологией и 0% с мутацией МСР [9]. У больных с анти-CFH антителами в случае раннего лечения плазмообменом заболевание имеет благоприятное течение [18, 20, 21].

Лечение

Плазма

Введение СЗП долгое время оставалось первой линией терапии. Тем не менее ее эффективность, по данным ретроспективных исследований, не предотвращает развития терминальной ХПН. СЗП является источником нормальных CFH, CFI, СЗ и CFB, а также большого количества

Таблица 4. Дозирование экулизумаба у детей

Вес пациента, кг	Начальный цикл	Поддерживающая терапия
≥ 40	900 мг 1 раз в нед × 4	1200 мг на 5-й нед; затем 1200 мг каждые 2 нед
30 – < 40	600 мг 1 раз в нед × 2	900 мг на 3-й нед; затем 900 мг каждые 2 нед
20 – < 30	600 мг 1 раз в нед × 2	600 мг на 3-й нед; затем 600 мг каждые 2 нед
10 – < 20	600 мг 1 раз в нед × 1	300 мг на 2-й нед; затем 300 мг каждые 2 нед
5 – < 10	300 мг 1 раз в нед × 1	300 мг на 2-й нед; затем 300 мг каждые 3 нед

других функциональных белков. С помощью плазмообмена удаляются мутантные CFH, CFI, C3, CFB и анти-CFH антитела. Предварительное удаление плазмы при ЗПП предотвращает гиперволемию и риск развития сердечной недостаточности в результате введения большого количества СЗП [6, 18, 21].

Плазмотерапия эффективна в наибольшей степени при мутациях CFH. При мутациях MCP ее эффективность практически отсутствует, так как кодируемый белок экспрессируется на клеточных мембранах, то есть в твердой фазе, а не в циркуляции.

Предпочтительным является мембранный плазмаферез с объемом замещения 50–60 мл на кг массы тела. Альтернативный вариант — инфузии СЗП в объеме 10–20 мл/кг.

Экулизумаб

Терапевтический подход к аГУС был радикально усовершенствован с открытием и внедрением в клиническую практику экулизумаба — гуманизованного моноклонального антитела к C5-фрагменту терминальной стадии каскада комплемента. Препарат предотвращает расщепление C5, ведущее к образованию провоспалительного C5a и протромботического C5b-9 компонентов, тем самым устраняя их патогенное действие. К настоящему моменту опубликованы результаты лечения экулизумабом более 189 пациентов с аГУС; препарат одобрен во многих странах, в том числе в России [10, 15–18]. Режим дозирования для детей представлен в табл. 4.

Дополнительное введение препарата рекомендуется при сочетанном применении плазмафереза, так как последний удаляет часть препарата из циркуляции. С учетом единичных сообщений о риске развития менингококкового менингита на фоне применения экулизумаба рекомендуется предварительная вакцинация и/или профилактическое применение антибиотиков.

В опубликованных результатах контролируемых исследований продемонстрирована быстрая ликвидация активности гемолиза (в среднем за 7–14 дней) и признаков активной ТМА у 88% больных с гематологической ремиссией на протяжении всего курса лечения у большинства пациентов. Отмечено повышение скорости клубочковой фильтрации в среднем на 32 мл/1,73 м² в мин от исходного с наибольшей выраженностью при раннем начале лечения. У детей повышение скорости клубочковой фильтрации было более выраженным (64 мл/1,73 м² в мин). В ряде случаев наблюдали медленное улучшение почечной функции (на протяжении 2 лет). Большинство пациентов избавились от потребности в диализе [15, 18].

При сравнении групп больных, получавших и не получавших экулизумаб, отмечена достоверная разница в количественном отношении достигших терминальной стадии ХПН к 1 году наблюдения (25 и 63%, соответственно).

При патогенетической обоснованности пожизненной терапии у носителей мутаций генов системы комплемента длительность терапии экулизумабом остается дискуссионной. В единичном сообщении об отмене экулизумаба у 10 взрослых больных у троих отмечены рецидивы ТМА с прогрессирующим снижением почечной функции.

Поддерживающая терапия

При вариантах аГУС, опосредованных антителами к CFH, помимо терапии экулизумабом, эффективность которой подтверждена, возможно использование иммуносупрессивной терапии. Описаны положительные результаты в отношении гематологических изменений и показателей функции почек на фоне применения пульсовых введений циклофосамида в дозе 0,5 г/1,73 м², кортикостероидов и ритуксимаба. Положительная клиническая динамика сопровождалась снижением титра антител к CFH. Для поддерживающей терапии наряду с кортикостероидами применялся микофенолат мофетил.

Профилактика инфекций

Большинство эпизодов аГУС запускаются с помощью инфекций, что обуславливает необходимость эрадикации хронических очагов аденоидной, тонзиллярной и зубной инфекции. У отдельных больных рецидивы отмечены после вакцинации. Тем не менее польза иммунизации существенно превалирует над риском. Мы рекомендуем проведение всех вакцинаций, включая противогриппозную.

Трансплантация почки при аГУС

Среди детей с потребностью в трансплантации почки, возникшей в исходе перенесенного ГУС, доля больных с атипичным вариантом может достигать половины. Риск возврата аГУС сразу после трансплантации чрезвычайно высок у пациентов с мутациями CFH (~80%), CFI и C3 (> 50%). Трансплантация проведена всего 3 пациентам с мутацией CFB: все потеряли почки в результате возвратного аГУС. Поскольку трансплантированная почка не содержит мутированного MCP-белка, вероятность возврата аГУС при этих мутациях очень мала. Большинство больных при возврате аГУС теряют почки менее чем через 1 год. Другой причиной потери почки у детей является тромбоз.

Лишь у единичных пациентов удалось предотвратить возвратный аГУС путем проведения сеансов ЗПП до операции и в посттрансплантационном периоде. Более оптимистичные перспективы связаны с использованием экулизумаба в до- и послеоперационном периоде трансплантации. Имеются сообщения о 13 пациентах с потерей предыдущего трансплантата, у которых введение экулизумаба за несколько часов до пересадки и в течение 24 ч после нее с постепенным переходом на стандартный режим лечения способствовало предотвращению отторжения и возврата ТМА [9, 22, 23].

Поскольку CFH, так же как и CFI, CFB и C3, синтезируются в печени, комбинированную трансплантацию печени и почки либо изолированную трансплантацию печени в случае сохранной функции почек можно рассматривать как вариант терапии. Однако, предварительные результаты показали, что данный метод уступает по эффективности применению экулизумаба [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гемолитико-уремический синдром представляет собой серьезную терапевтическую проблему в педиатрии и детской нефрологии, являясь одной из ведущих причин острой почечной недостаточности с потенциальной трансформацией в терминальную хроническую почечную недостаточность в различные сроки от начала заболевания. Несмотря на то, что наиболее распространена STEC-ассоциированная форма ГУС с типичной диарейной прородомой, требуется тщательное подтверждение

инфекционной этиологии для того, чтобы в максимально ранние сроки исключить атипичный ГУС и ГУС, связанный с пневмококковой инфекцией. В отношении STEC-ГУС (типичного) рекомендуется адекватная симптоматическая терапия со своевременным подключением диализа при необходимости. Прогноз при этом в основном зависит от продолжительности анурического периода и сопутствующих повреждений ЦНС.

Атипичный ГУС чаще всего имеет в основе генные мутации, приводящие к дисфункции каскада комплемента с неконтролируемой активацией альтернативного пути. При общем неблагоприятном прогнозе этой склонной к рецидивированию формы перспективным является лечение экулизумабом, блокирующим терминальные компоненты каскада комплемента.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 14-15-00994.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scheiring J., Andreoli S.P., Zimmerhackl L.B. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated haemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 1749–60.
2. Taylor M. Enterohaemorrhagic Escherichia coli and Shigella dysenteriae type 1-induced haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 1425–31.
3. Ariceta G., Besbas N., Johnson S., Karpman D. et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 687–696.
4. Geraghty M.T., Perlman E.J., Martin L.S., Hayflick S.J., Casella J.F., Rosenblatt D.S., Valle D. Cobalamin C defect associated with hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr.* 1992; 120: 934–7.
5. Noris M., Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1035–50.
6. Луара Ш. Гемолитико-уремический синдром. В кн.: Детская нефрология. Практическое руководство. Под ред. Э. Лойманна, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. М.: Литтерра. 2010. 400 с.
7. Шпикалова И. Ю., Панкратенко Т. Е., Эмирова Х. М., Зверев Д. В., Толстова Е. М. Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения. Обзор литературы. *Нефрология и диализ.* 2014; 16 (3): 328–338.
8. Oakes R.S., Kirkham J.K., Nelson R.D., Siegler R.L. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 1303–8.
9. Bresin E., Daina E., Noris M., Castelletti F., Stefanov R., Hill P., Goodship T.H., Remuzzi G. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 88–99.
10. Ariceta G., Arrizabalaga B., Aguirre M., Morteruel E., Lopez-Trascasa M. Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in infants. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59: 707–10.
11. Каган М. Ю. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с пневмококковой инфекцией. Обзор литературы. *Нефрология и диализ.* 2013; 15 (2): 116–119.
12. Copelovitch L., Kaplan B.S. Streptococcus pneumoniae-associated haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 1951–6.
13. Loirat C., Noris M., Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 1957–72.
14. Noris M., Remuzzi G. Atypical-hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1676–87.

15. Legendre C.M., Licht C., Muus P., Greenbaum L.A., Babu S., Bedrosian C., Bingham C., Cohen D.J., Delmas Y., Douglas K., Eitner F., Feldkamp T., Fouque D., Furman R.R., Gaber O., Herthelius M., Hourmant M., Karpman D., Lebranchu Y., Mariat C., Menne J., Moulin B., Nurnberger J., Ogawa M., Remuzzi G., Richard T., Sberro-Soussan R., Severino B., Sheerin N.S., Trivelli A., Zimmerhackl L.B., Goodship T., Loirat C. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2169–81.
16. Резолюция экспертного совета по оптимизации подходов к терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома по итогам заседания 18 апреля 2014 г. *Нефрология и диализ.* 2014; 16 (2): 304–306.
17. Fakhouri F., Fremeaux-Bacchi V., Loirat C. Atypical hemolytic uremic syndrome: From the rediscovery of complement to targeted therapy. *Eur J Intern Med.* 2013; 24: 492–5.
18. Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G., Besbas N. et al. An international consensus approach to the management of atypical haemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2015; Published online: 11 April 2015.
19. Dragon-Durey M.A., Loirat C., Cloarec S., Macher M.A., Blouin J., Nivet H., Weiss L., Fridman W.H., Fremeaux-Bacchi V. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 555–63.
20. Noris M., Caprioli J., Bresin E., Mossali C., Pianetti G., Gamba S., Daina E., Fenili C., Castelletti F., Sorosina A., Piras R., Donadelli R., Maranta R., van der Meer I., Conway E. M., Zipfel P.F., Goodship T.H., Remuzzi G. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1844–59.
21. Davin J.C., Strain L., Goodship T.H. Plasma therapy in atypical haemolytic uremic syndrome: lessons from a family with a factor H mutation. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 1517–21.
22. Krid S., Roumenina L.T., Beury D., Charbit M., Boyer O., Fremeaux-Bacchi V., Niaudet P. Renal transplantation under prophylactic eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome with CFH/CFHR1 hybrid protein. *Am J Transplant.* 2012; 12: 1938–44.
23. Weitz M., Amon O., Bassler D., Koenigsrainer A., Nadalin S. Prophylactic eculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 1325–9.
24. Saland J.M., Emre S.H., Shneider B.L., Benchimol C., Ames S., Bromberg J.S., Remuzzi G., Strain L., Goodship T.H. Favorable long-term outcome after liver-kidney transplant for recurrent hemolytic uremic syndrome associated with a factor H mutation. *Am J Transplant.* 2006; 6: 1948–52.

Т.В. Слепцова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, К.В. Савостьянов², А.А. Пушков¹, Т.М. Бзарова¹, С.И. Валиева¹, О.Л. Ломакина¹, Р.В. Денисова¹, К.Б. Исаева¹, Е.Г. Чистякова^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

Высокая эффективность канакинумаба у пациента с поздно диагностированным криопиринассоциированным синдромом (синдром CINCA)

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением ФГБНУ «НЦЗД» Минздрава России, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 27.06.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

В статье представлено наблюдение диагностированного в поздние сроки тяжелого течения криопиринассоциированного синдрома (синдром CINCA/NOMID). Описано успешное применение моноклональных антител к IL 1 β — канакинумаба — у пациента с хроническим неврологическим кожным и суставным синдромом: уже через 1 нед терапии полностью купировались лихорадка, кожный и болевой синдромы, уменьшились контрактуры в суставах. Через 8 нед лечения у ребенка нормализовались лабораторные показатели активности болезни (СОЭ и СРБ). Через 24 нед полностью восстановились движения в пораженных суставах; сурдологом отмечено улучшение слуха. Приведенный клинический пример демонстрирует высокую эффективность канакинумаба у больного хроническим неврологическим кожным и суставным синдромом и свидетельствует о перспективности терапевтического применения блокатора IL 1 β у пациентов с криопиринассоциированным синдромом, в том числе на поздних стадиях заболевания. Нежелательных явлений на фоне терапии канакинумабом не отмечалось.

Ключевые слова: дети, аутовоспалительные синдромы, CINCA, криопиринассоциированный синдром, канакинумаб, человеческое моноклональное антитело к интерлейкину 1 β .

(Для цитирования: Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Ломакина О.Л., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г. Высокая эффективность канакинумаба у пациента с поздно диагностированным криопиринассоциированным синдромом (синдром CINCA). *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 456–461. doi: 10.15690/pf.v12i4.1428)

ВВЕДЕНИЕ

Аутовоспалительные заболевания (синдромы) человека (Human Autoinflammatory Disease, HAIDS) — гетерогенная группа редких, генетически детермини-

рованных состояний, характеризующихся непровоцируемыми приступами воспаления и проявляющихся лихорадкой и клинической симптоматикой, напоминающей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных или

T.V. Sleptsova¹, E.I. Alekseeva^{1, 2}, K.V. Savostianov², A.A. Pushkov¹, T.M. Bazarova¹, S.I. Valieva¹, O.L. Lomakina¹, R.V. Denisova¹, K.B. Isaeva¹, E.G. Chistyakova^{1, 2}

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

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

High Efficiency of Kanakinumabum for a Patient with a Late Diagnosed Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome (CINCA)

The article presents the monitoring of a severe course of CINCA/NOMID syndrome diagnosed at late stages. The use of monoclonal antibodies to IL 1 β — kanakinumabum — in a patient with chronic neurological cutaneous and articular syndrome was successful: fever, cutaneous and pain syndromes were completely stopped, joint contractures decreased after one week of therapy. Laboratory parameters of the child's disease activity (ESR and CRP) became normal after 8 weeks of treatment. Movements in the affected joints recovered completely after 24 weeks; the audiologist noted an improvement in hearing. The above clinical example demonstrates the high efficiency of kanakinumabum for a patient with chronic neurological cutaneous and articular syndrome, and shows the perspective of therapeutic application of IL 1 β blocker for patients with CINCA syndrome including advanced stages of the disease. No adverse effects were noted during kanakinumabum therapy.

Key words: children, autoinflammatory syndromes, CINCA, chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome, kanakinumabum, human monoclonal antibody to 1 β interleukin.

(For citation: Sleptsova T. V., Alekseeva E. I., Savostianov K. V., Pushkov A. A., Bazarova T. M., Valieva S. I., Lomakina O. L., Denisova R. V., Isaeva K. B., Chistyakova E. G. High efficiency of kanakinumabum for a patient with a late diagnosed chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome (CINCA). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 456–461. doi: 10.15690/pf.v12i4.1428)

инфекционных причин [1]. Аутовоспалительные синдромы дебютируют чаще всего в детском возрасте, иногда на первом году жизни, и поэтому в первую очередь являются проблемой педиатрической.

Для большинства аутовоспалительных заболеваний характерно наличие периодически возникающих лихорадочных состояний, сопровождающихся разнообразной системной симптоматикой, включая поражение суставов, кожи, кишечника, глаз. Указанные патологические состояния характеризуются отсутствием аутоантител или антигенспецифических Т лимфоцитов. Ведущим патогенетическим звеном являются гиперактивация системы естественного (антигеннеспецифического) иммунитета и гиперпродукция белков острой фазы реакции (С-реактивного белка, СРБ), сывороточного амилоида А (Serum Amyloid A, SAA) и других, а ведущим медиатором воспаления — интерлейкин (Interleukin, IL) 1 или фактор некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor, TNF) α .

Большинство аутовоспалительных синдромов — это моногенные заболевания (обусловлены мутацией одного гена), наследуемые по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу.

Аутовоспалительные заболевания, связанные с мутациями в гене *NLRP3*, который кодирует белок криопирин, называются криопиринассоциированными периодическими синдромами (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS). Белок *NLRP3* — ключевой в активации клеток врожденного иммунитета (моноцитов и макрофагов) через цитоплазматический мультипротеиновый комплекс, именуемый инфламасомой, — играет важную роль в активации основного провоспалительного цитокина — IL 1β [2] — и развитии системного воспаления.

CAPS имеют аутосомно-доминантный тип наследования и состоят из спектра трех клинических состояний:

- семейный холодовой аутовоспалительный синдром (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS);
- синдром Макла–Уэльса (Muckle-Wells Syndrome, MWS);
- CINCA/NOMID синдром (хронический неврологический кожный и суставной синдром — Chronic Neurologic Cutaneous And Articular Syndrome, CINCA; младенческое мультисистемное воспалительное заболевание — Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID).

По данным регистра EUROFEVER, полученным из 32 стран мира, всего зарегистрировано 152 пациента с CAPS. Известно, что в Российской Федерации с такой формой патологии зарегистрировано 23 пациента [3].

В настоящее время криопиринассоциированные синдромы рассматриваются как клинические варианты одной болезни с различной выраженностью признаков и степенью тяжести патологического процесса и исхода, при этом FCAS является самой легкой, CINCA/NOMID — наиболее тяжелой формой, а MWS занимает промежуточное положение.

Общими в клинической картине CAPS, кроме лихорадки, являются кожные, неврологические, офтальмологические и суставные проявления, которые характеризуются ранним началом (как правило, на первом году жизни). Лихорадка эпизодическая рецидивирующая или персистирующая.

Кожный синдром при CAPS представляет собой уртикарные высыпания, локализующиеся на различных участках туловища и конечностях.

Неврологическая симптоматика обусловлена поражением центральной и периферической нервной системы, разнообразна по проявлениям и тяжести в зависи-

мости от варианта CAPS, варьирует от головных болей, нарушения слуха, повышения внутричерепного давления до развития менингита [4].

Офтальмологические признаки включают конъюнктивит, увеит, иногда отек диска зрительного нерва и его атрофию.

Кроме того, отмечается широкий спектр поражения суставов — от артралгий до тяжелой артропатии с вовлечением крупных суставов, чаще коленных, приводящей к гипертрофии с деформацией сустава и функциональным нарушениям.

В то же время современное развитие клинической медицины, медицинской генетики и фармакологии позволило создать препарат, способный предотвратить развитие тяжелых необратимых осложнений и инвалидизацию детей с синдромом CAPS.

В приведенном ниже клиническом наблюдении представлен опыт успешного применения канакинумаба у больного с тяжелым течением криопиринассоциированного синдрома (синдром CINCA/NOMID).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больной Т., возраст 13 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей в течение 9 мес.

Анамнез. Мальчик родился от 3-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, срочных родов. Вес ребенка при рождении 2840 г, длина тела 52 см, оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. После рождения по данным аудиометрии у мальчика выявлен риск развития тугоухости; ребенок наблюдался у невролога по месту жительства с диагнозом гипертензионно-гидроцефального синдрома. Профилактические прививки проводились согласно календарю. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

С 3 мес у ребенка отмечалась рецидивирующая пятнисто-папулезная сыпь. Мальчик наблюдался педиатром, аллергологом по месту жительства: состояние расценивалось как хроническая рецидивирующая крапивница. В возрасте 10 мес у ребенка появились немотивированные подъемы температуры до субфебрильных, с 2 лет — до фебрильных цифр.

При лабораторном обследовании регистрировалось повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 130 мм/ч, сывороточной концентрации СРБ до 12 норм. В возрасте 4 лет мальчик перенес менингоэнцефалит, после чего отмечались эпилептические приступы с частотой 1 раз в 2 мес. В возрасте 11 лет после травмы коленного сустава у пациента развился двусторонний гонит. В этом же возрасте у ребенка впервые было отмечено снижение слуха, сурдологом по месту жительства диагностирована нейросенсорная тугоухость.

С целью уточнения диагноза и проведения лечения ребенок был направлен на госпитализацию в ревматологическое отделение ФГБНУ «Научный центр здоровья детей».

В возрасте 12 лет (сентябрь, 2014) пациент госпитализирован в ревматологическое отделение ФГБНУ «НЦЗД» для обследования.

При поступлении состояние ребенка расценивалось как средней тяжести. Тяжесть состояния обусловлена общей слабостью, вялостью, лихорадкой, ограничением движений в правом коленном суставе.

При осмотре обращали на себя внимание фенотипические особенности: голова гидроцефальной формы, выступающие лобные бугры. У ребенка отмечалась задержка психомоторного развития. На коже лица и туло-

Рис. 1. Пациент до терапии канакинумабом
А — общий вид ребенка,
Б — пятнисто-папулезная сыпь

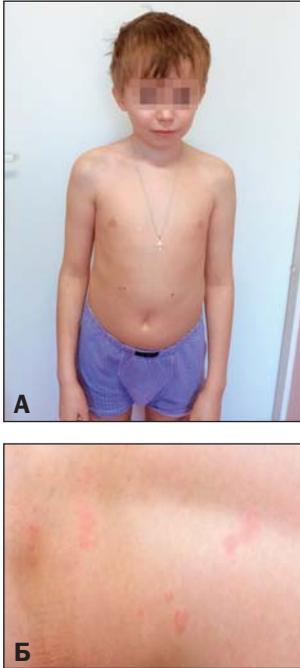


Рис. 2 А, Б. Экссудативно-пролиферативные изменения и контрактуры в правом коленном суставе до терапии канакинумабом



Рис. 3. Ограничение движений в тазобедренных суставах до терапии канакинумабом



вища — пятнисто-папулезная сыпь. При осмотре были выявлены деформации, ограничение движений в тазобедренных суставах, припухлость и ограничение движений в правом коленном суставе, тугоподвижность в грудном и шейном отделе позвоночника (рис. 1–5).

Лабораторные исследования. В клиническом анализе крови отмечались гипохромная анемия — гемоглобин 105 г/л, повышение СОЭ до 100 мм/ч; в иммунологическом анализе — повышение сывороточного уровня СРБ до 43 мг/л (норма до 5), IgG до 48,6 г/л (норма до 15,5; табл.).

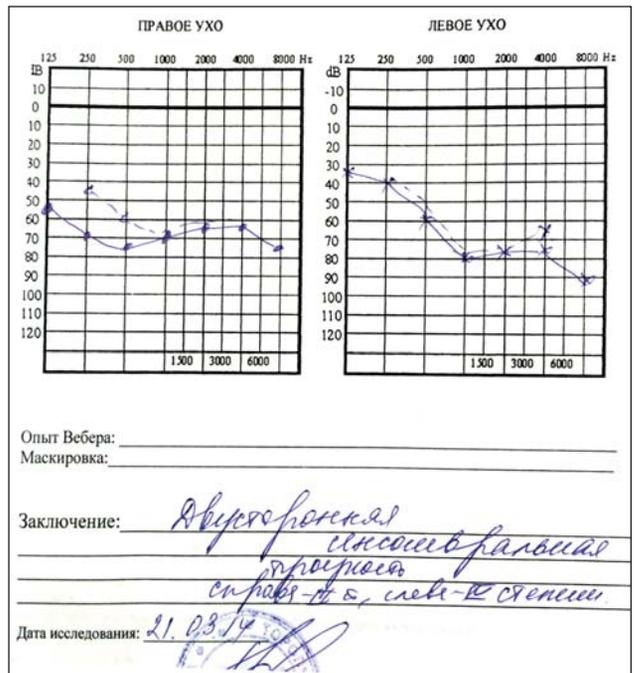
Инструментальные исследования. Ребенку проведена компьютерная томография позвоночника: выявлены кифоз грудного отдела позвоночника со снижением высоты тел Th4–8 позвонков, клиновидная деформация (компрессионный перелом) тела Th6 позвонка.

По данным денситометрии определялось снижение минеральной плотности костной ткани на уровне поясничного отдела позвоночника (z-score = -2,6).

Рис. 4. Ограничение движений в позвоночнике до терапии канакинумабом



Рис. 5. Аудиограмма пациента Т. до терапии канакинумабом



Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: органическое поражение с признаками атрофических изменений полушарий головного мозга; расширение наружных и внутренних ликворных пространств; бульбообразное расширение внутренних слуховых проходов без признаков атрофических изменений улитковых нервов.

По данным электроэнцефалограммы во сне зарегистрирована диффузная эпилептиформная активность в виде комплексов «пик-волна» без четкого регионального начала, низкой степени синхронизации с амплитудным преобладанием в правой теменно-затылочной области.

Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей активности болезни на фоне терапии канакинумабом у больного Т.

Показатели	До начала терапии канакинумабом	Через 1 нед терапии канакинумабом	Через 8 нед терапии канакинумабом	Через 24 нед терапии канакинумабом
Лихорадка, °С	38,0	Нет	Нет	Нет
Сыпь	+	Нет	Нет	Нет
Число суставов с активным артритом	1	0	0	0
Число суставов с ограничением функции	5	4	2	2
СОЭ (мм/ч)	100	32	12	8
Нв (г/л)	105	112	120	131
Тромбоциты ($\times 10^9$ /л)	234	254	269	252
Лейкоциты ($\times 10^9$ /л)	14	11,4	8,58	7,8
СРБ (мг/л; N до 5)	43	12	5	3
IgG (г/л; N 7,6–15,5)	48,6	42	20	16

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

Осмотр специалистами. Мальчик осмотрен офтальмологом: выявлена частичная атрофия зрительного нерва.

В связи с подозрением на аутовоспалительный синдром ребенок консультирован ЛОР-врачом и сурдологом: диагностирована двусторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость — 3-й степени справа, 4-й степени слева.

Учитывая данные клинической картины (лихорадка, сыпь, артрит, поражение центральной нервной системы, нейросенсорная тугоухость), у пациента заподозрен синдром CINCA.

Генетический анализ. Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы все кодирующие экзоны и прилегающие интронные области гена *NLRP3*. Анализ проводили на геномном секвенаторе ABI Prism 3500xl (Applied Biosystems, США) со встроенным программным обеспечением Sequencing Analysis Software version 5.4. Анализ геномных вариантов проводили с использованием программного обеспечения Alamut Visual. Выявлена нуклеотидная замена с.2173C>A, расположенная в экзоне 05 гена *NLRP3*.

Мутация ранее не описана в одноименных базах данных (HGMD, SwissProt и др.).

На основании данных анамнеза, клинической картины, а также результатов проведенного лабораторного и инструментального обследования, включая секвенирование гена *NLRP3*, ребенку был установлен диагноз: «Криопиринассоциированный периодический синдром, тяжелая форма (синдром CINCA/NOMID)».

Учитывая достоверный диагноз синдрома CINCA, выраженную инвалидизацию ребенка и неблагоприятный прогноз, было принято решение о назначении патогенетической терапии.

Лечение. Традиционные терапевтические мероприятия у пациентов с CAPS заключались в предупреждении воздействия холода и назначении нестероидных противовоспалительных препаратов. У отдельных больных была продемонстрирована эффективность этанерцепта в отношении суставных проявлений, однако не было отмечено его влияния на сыпь, лихорадку и лабораторные показатели (белки острой фазы).

В настоящее время основными препаратами для лечения являются ингибиторы IL 1, показавшие быстрое и значительное уменьшение всех симптомов.

Препаратом нашего выбора стал канакинумаб в дозе 2 мг/кг массы тела каждые 8 нед.

Через 1 нед после первой инъекции канакинумаба у ребенка полностью купировались лихорадка, кожный и суставной синдромы, уменьшились контрактуры в суставах, снизились лабораторные показатели активности болезни: СОЭ 17 мм/ч, сывороточный уровень СРБ 12 мг/л (см. табл.). Через 8 нед лабораторные показатели активности болезни (СОЭ и СРБ) нормализовались. Через 24 нед полностью восстановились движения в пораженных суставах; сурдологом отмечено улучшение слуха (рис. 6, 7). Эпилептических приступов за время терапии канакинумабом зафиксировано не было.

В течение 15 мес ребенок постоянно получал канакинумаб. Побочных эффектов терапии не отмечено.

Результаты. Анализ представленного клинического случая демонстрирует успешное применение канакинумаба для подкожного введения в дозе 2 мг/кг массы тела каждые 8 нед в лечении тяжелого криопиринассоциированного синдрома, диагностированного в поздние сроки. Терапия канакинумабом позволила не только купировать лихорадку, сыпь, воспалительные изменения в суставах, восстановить функциональную активность пациента, но и способствовала улучшению слуха и купированию эпилептических приступов у ребенка, улучшению качества жизни.

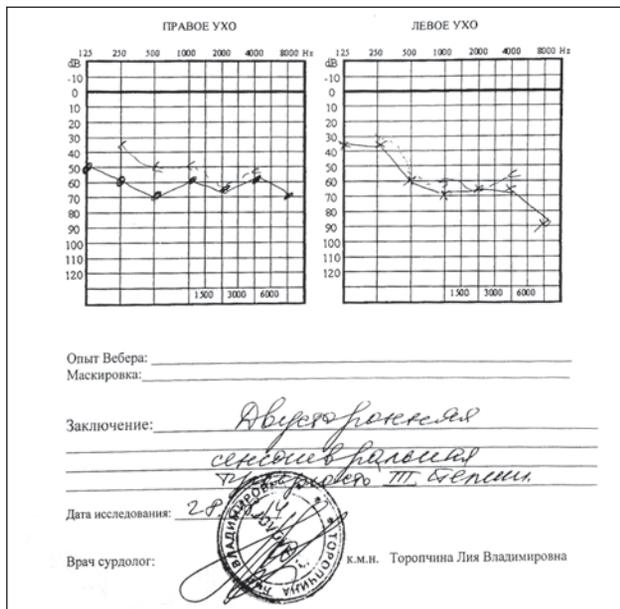
ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнеза болезни ребенка, а именно возраста дебюта заболевания, наличия системной воспалительной реакции, кожного и суставного синдромов, неврологической симптоматики, поражения

Рис. 6. Общий вид пациента на фоне терапии канакинумабом



Рис. 7. Аудиограмма пациента Т. на фоне терапии канакинумабом



органов зрения и слуха, позволил заподозрить, а молекулярно-генетическое исследование — подтвердить диагноз редкого наследственного заболевания — синдрома CINCA. Несмотря на то, что заболевания из указанной группы относятся к редкой патологии (частота встречаемости 1:1000–100 000), реальный шанс встретить пациента с подобной болезнью есть у каждого практикующего педиатра, в том числе в России.

Значительное число диагностических ошибок и позднее распознавание указанных заболеваний обусловлено многими объективными и субъективными причинами, в том числе недостаточной осведомленностью врачей-педиатров об этой патологии и недоступностью генетической диагностики синдромов.

Кроме того, анализ ряда исследований показал, что генетический анализ подтверждает лишь 30–40% клинически установленных диагнозов [5].

Ген *NLRP3* расположен в хромосомной области 1q44 и кодирует один из доменов макромолекулярного комплекса *NLRP3*-инфламмосомы [6]. Известно, что большинство описанных мутаций, приводящих к развитию криопиринассоциированных периодических синдромов, расположено внутри или в непосредственной близости от области, кодирующей NOD-домен *NLRP3*-инфламмосомы, который отвечает за процессы ее активации. Данные мутации оказывают влияние на конформационную структуру элементов *NLRP3*-инфламмосомы, что в свою очередь приводит к ее неконтролируемой самоактивации и запуску каскада воспаления с высвобождением свободного IL 1. Большинство мутаций являются миссенс-мутациями и наследуются по аутосомно-доминантному типу. Однако, в случае синдрома CINCA/NOMID выявляется большой процент спорадических мутаций в гене *NLRP3*, также встречаются случаи соматического мозаицизма [7, 8].

Постановка диагноза CAPS основывается прежде всего на данных клинической картины, в то время как выявление мутаций, которые приводят к развитию той или иной формы CAPS, а также наиболее полная информация о цитокиновом профиле, полученная в ходе биохимических исследований, позволяют проводить анализ фенотипических корреляций у таких больных. Кроме того, стоит подчеркнуть, что наиболее важным этапом при анализе

функциональной значимости неописанных ранее мутаций являются эксперименты на клеточных моделях [9].

Мутация *c.2173C>A*, выявленная у пациента, расположена в экзоне 05 гена *NLRP3* в области, содержащей изменения, которые приводят к развитию синдрома CINCA/NOMID.

По данным *silico*-анализа патогенность мутации *c.2173C>A* не известна.

В настоящее время проводится изучение клинической значимости данной мутации в исследованиях *in vitro*.

В последние годы достигнуты определенные успехи в изучении генетической основы и патогенеза аутовоспалительных синдромов, усовершенствованы подходы к их лечению.

Представленный клинический случай тяжелого течения синдрома CAPS демонстрирует высокую эффективность терапии канакинумабом в купировании острого воспалительного процесса у пациента с синдромом CINCA.

Выбор тактики лечения был оправдан. Клинические исследования установили центральную роль IL 1 при CAPS-синдромах [10–12]. Применение ингибиторов IL 1 (анакинра, канакинумаб, рилонацепт) является единственным на сегодняшний день эффективным методом терапии, по сути, — терапией «спасения».

Канакинумаб — полностью гуманизированное анти-IL 1 β моноклональное антитело, которое селективно связывается с растворимым IL 1 β . Канакинумаб является единственным блокатором IL 1, зарегистрированным в Российской Федерации по показанию «синдром CAPS».

Начальные клинические исследования эффективности блокаторов IL 1 и более поздние исследования с длительным наблюдением, проведенные главным образом у пациентов с семейной холодовой крапивницей и синдромом Макла–Уэльса, продемонстрировали быстрое купирование основных клинических симптомов, в том числе сыпи, головной боли, лихорадки, боли в суставах, а также снижение лабораторных показателей активности у 64–97% пациентов [13–17].

Канакинумаб индуцировал полный ответ в открытой фазе 48-недельного исследования, включающего 35 пациентов с CAPS (31 — с синдромом Макла–Уэльса, 4 — с синдромом CINCA/NOMID). В рандомизированную фазу у 81% пациентов в группе плацебо развилось обострение заболевания, в то время как у всех больных, продолживших терапию канакинумабом, сохранялась стадия ремиссии [13].

Опыт двухлетнего наблюдения 166 пациентов с CAPS, лечившихся канакинумабом, показал его долгосрочную эффективность [17]. Кроме того, у пациентов с уже развившейся неврологической симптоматикой и глухотой на фоне блокады IL 1 отмечалась регрессия неврологических нарушений [14, 18, 19].

Одной из причин гибели пациентов с синдромом CAPS является амилоидоз. IL 1 — индуктор синтеза SAA, уровень которого повышается при аутовоспалительных синдромах. При отсутствии лечения CAPS приводит к почечной недостаточности в связи с отложением амилоидных депозитов, что является смертельным. Терапия блокатором IL 1 заметно снижает синтез SAA, улучшает функцию почек и, соответственно, прогноз [20–22].

Мировой опыт успешного применения блокаторов IL 1 у пациентов с различными вариантами криопиринассоциированного синдрома дал основание назначить ребенку канакинумаб для подкожного введения в дозе 2 мг/кг массы тела в течение 8 нед (препарат Иларис, Novartis Pharma, Швейцария; лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения). Аллергической реакции

на введение канкинумаба у мальчика не было, инъекции препарата ребенок переносил хорошо.

Анализ терапевтической эффективности показал, что у ребенка с длительным периодом болезни (12 лет) назначение канакинумаба позволило уже через 1 нед значительно снизить активность заболевания, а через 8 нед — купировать островоспалительные изменения в пораженных органах и тканях. Использование канакинумаба обеспечило восстановление функции в суставах, улучшение слуха, нормализацию лабораторных показателей активности, возвращение ребенка к полноценной жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наблюдения позволяют сделать вывод, что назначение канакинумаба пациентам с синдромом CAPS приводит к ремиссии болезни, снижает степень инвалидизации у больных с длительным тяжелым течением, улучшает качество и прогноз жизни детей и их семей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (2): 55–64.
2. Agostini L., Martinon F., Burns K., McDermott M. F., Hawkins P. N., Tschopp J. NALP3 forms an IL-1-beta processing inflammasome with increased activity in Muckle–Wells auto-inflammatory disorder. *Immunity*. 2004; 20: 319–25.
3. URL: https://www.printo.it/eurofever/eurofever_results.asp
4. Kitley J. L., Lachmann H. J., Pinto A., Ginsberg L. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology*. 2010; 74: 1267–70.
5. Hedrich C. M., Bruck N., Paul D., Hahn G., Gahr M., Rosen-Wolff A. «Mutationnegative» familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) in an 8-year-old boy: clinical course and functional studies. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 2629–36.
6. Hoffman H. M., Mueller J. L., Broide D. H., Wanderer A. A., Kolodner R. D. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle–Wells syndrome. *Nature Genet*. 2001; 29: 301–305.
7. Arostegui J. I., Lopez Saldana M. D., Pascal M., Clemente D., Aymerich M., Balaguer F., Goel A., Fournier del Castillo C., Rius J., Plaza S., Lopez Robledillo J. C., Juan M., Ibanez M., Yague J. A somatic NLRP3 mutation as a cause of sporadic case of chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome/neonatal-onset multisystem inflammatory disease: Novel evidence of the role of low-level mosaicism as the pathophysiologic mechanism underlying mendelian inherited diseases. *Arthritis Rheum*. 2010 Apr; 62 (4): 1158–66.
8. Tanaka N., Izawa K., Saito M. K. et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum*. 2011; 63: 3625–3632.
9. Saito M., Fujisawa A., Nishikomori R., Kambe N., Nakata-Hizume M., Yoshimoto M. et al. Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 3579–85.
10. Gattorno M., Piccini A., Lasiglie D., Tassi S., Brisca G., Carta S. et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 1505–15.
11. Gattorno M., Tassi S., Carta S., Delfino L., Ferlito F., Pelagatti M. A. et al. Pattern of interleukin-1beta secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 3138–48.
12. Goldbach-Mansky R., Dailey N. J., Canna S. W., Gelabert A., Jones J., Rubin B. I. et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

Т. М. Бзарова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer.

С. И. Валиева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Bristol-Myers Squibb.

Р. В. Денисова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis.

Т. В. Слепцова — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Centocor.

О. Л. Ломакина, К. Б. Исаева, Е. Г. Чистякова, К. В. Савостьянов, А. А. Пушков — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *N Engl J Med*. 2006; 355: 581–92.

13. Lachmann H. J., Kone-Paut I., Kuemmerle-Deschner J. B., Leslie K. S., Hachulla E., Quartier P. et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2416–25.

14. Kitley J. L., Lachmann H. J., Pinto A., Ginsberg L. Neurologic manifestations of the cryopyrin-associated periodic syndrome. *Neurology*. 2010; 74: 1267–70.

15. Kone-Paut I., Lachmann H. J., Kuemmerle-Deschner J. B., Hachulla E., Leslie K. S., Mouy R. et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13: R202.

16. Kuemmerle-Deschner J. B., Ramos E., Blank N., Roesler J., Felix S. D., Jung T. et al. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1beta mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther*. 2011; 13: R34.

17. Kuemmerle-Deschner J. B., Hachulla E., Cartwright R., Hawkins P. N., Tran T. A., Bader-Meunier B. et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 2095–102.

18. Ahmadi N., Brewer C. C., Zalewski C., King K. A., Butman J. A., Plass N. et al. Cryopyrin-associated periodic syndromes: otolaryngologic and audiological manifestations. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 145: 295–302.

19. Klein A. K., Horneff G. Improvement of sensorineural hearing loss in a patient with Muckle–Wells syndrome treated with anakinra. *Klin Padiatr*. 2011; 222: 266–8.

20. Ait-Abdesselam T., Lequerre T., Legallicier B., Francois A., Le Loet X., Vittecoq O. Anakinra efficacy in a Caucasian patient with renal AA amyloidosis secondary to cryopyrin-associated periodic syndrome. *Joint Bone Spine*. 2011; 77: 616–7.

21. Kuemmerle-Deschner J. B., Tyrrell P. N., Koetter I., Wittkowski H., Bialkowski A., Tzaribachev N. et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle–Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2011; 63: 840–9.

22. Thornton B. D., Hoffman H. M., Bhat A., Don B. R. Successful treatment of renal amyloidosis due to familial cold autoinflammatory syndrome using an interleukin-1 receptor antagonist. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49: 477–81.

DOI: 10.15690/pf.v12i4.1429

Т.И. Коровкина

Нижегородская областная детская клиническая больница, Нижний Новгород, Российская Федерация

Опыт применения ингибиторов TNF- α (этанерцепта и адалимумаба) в терапии пациента с юношеским артритом с поражением глаз

Контактная информация:

Коровкина Татьяна Ивановна, кандидат медицинских наук, заведующая педиатрическим отделением Нижегородской областной детской клинической больницы

Адрес: 603136, Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 211, тел.: +7 (831) 467-12-68, e-mail: tatiana-aprell@rambler.ru

Статья поступила: 27.05.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

В статье представлено семилетнее наблюдение пациента с ювенильным полиартритом с поражением глаз, рефрактерным к терапии стандартными базисными иммуносупрессивными препаратами. Отмечена высокая эффективность терапии в отношении суставного синдрома как блокатора рецепторов фактора некроза опухоли (TNF) α этанерцепта, так и рекомбинантного антитела к TNF- α адалимумаба. Подчеркнуто, что при возникновении ревматоидного увеита более целесообразно использование адалимумаба как препарата с доказанной эффективностью. При выборе биологического агента необходимо обращать внимание на изменения со стороны органа зрения, в том числе те, которые возможно трактовать как исход перенесенного ранее увеита, а также на лабораторные данные, такие как антиядерные антитела и антитела в нативной и денатурированной ДНК, которые могут служить предикторами поражения органа зрения.

Ключевые слова: дети, ювенильный артрит, увеит, этанерцепт, адалимумаб.

(Для цитирования: Коровкина Т.И. Опыт применения ингибиторов TNF- α (этанерцепта и адалимумаба) в терапии пациента с юношеским артритом с поражением глаз. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 462–466. doi: 10.15690/pf.v12i4.1429)

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность. Ювенильный артрит известен как одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний детского возраста с хроническим прогрессирующим течением, поражением разного числа суставов в зависимости от формы заболевания, нередко вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, сопряженных с высоким риском ранней инвалидизации пациентов [1]. Поражение органа зрения при ювенильных артритах имеет различную частоту в разных группах пациентов, но не является редким. По данным литературы, у 6–18%, а по некоторым сведениям, у 78% детей, страдающих ювенильным артритом,

выявляются признаки одностороннего или двустороннего увеита, при этом могут поражаться различные части сосудистой оболочки глаз. Распространенность увеита зависит от варианта течения заболевания [1–3]. Так, по нашим данным, из 255 детей, наблюдавшихся на конец 2014 года с диагнозом ювенильного артрита (ревматоидным или хроническим) в ГБУЗ НО «НОДКБ», у 22 (8,6%) отмечались хронические воспалительные изменения со стороны глаз, при этом ни у одного ребенка с системным вариантом ювенильного артрита таких нарушений не найдено. При олиго- и полиартикулярных вариантах увеит диагностирован у 10 и 6 пациентов, соответственно (в целом 6,3%), а среди больных с веро-

T.I. Korovkina

Nizhny Novgorod Regional Child Hospital, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Experience of Applying TNF- α -inhibitors (Adalimumab and Etanercept) while Treating a Patient with Juvenile Arthritis and Eye Failure

The article presents a seven-year-long monitoring of a patient with juvenile arthritis and eye problems who is refractory to the standard basic immunosuppressive drugs therapy. High efficiency of both tumor necrosis factor (TNF) receptor blocker α etanercept and recombinant antibody to TNF- α adalimumab for joint syndrome therapy was noted. It is emphasized that in case of rheumatoid uveitis it is more appropriate to use adalimumab as a drug with proven efficacy. When selecting the biological agent it is necessary to pay attention to changes in the organ of vision, including those that can be interpreted as the outcome of the previously experienced uveitis, and to the laboratory data such as antinuclear antibodies and antibodies to native and denatured DNA, which may serve as predictors of eye damage.

Key words: children, juvenile arthritis, uveitis, etanercept, adalimumabum.

(For citation: Korovkina T.I. Experience of applying TNF- α -inhibitors (adalimumab and etanercept) while treating a patient with juvenile arthritis and eye failure. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 462–466. doi: 10.15690/pf.v12i4.1429)

ятым анкилозирующим спондилоартритом и псориатическим артритом патологические изменения органа зрения отмечены у каждого 4-го ребенка.

Патогенез. Развитие сопряженного поражения суставов и органов зрения связано с закладкой этих структур из одного зародышевого листка — мезодермы. Определенное значение имеют также предрасполагающие генетические факторы: при их определении возможно с некоторой долей вероятности говорить о высоком или низком риске развития увеита у конкретного человека. Исследуя иммуногенетические маркеры, в частности такие, как антигены гистосовместимости (Human Leucocyte Antigens, HLA; HLAB27, HLA-A2, DR-5 и др.), антинуклеарный фактор и антитела к нативной ДНК, можно не только выделить группу риска в отношении поражения органа зрения, но и на раннем этапе формирования болезни отчасти прогнозировать вариант ювенильного артрита и прогноз заболевания.

Пациенты с ювенильным артритом с поражением глаз привлекают к себе особо пристальное внимание врачей: именно увеит в большинстве случаев носит непрерывно рецидивирующий, плохо контролируемый стандартными базисными препаратами характер и ведет к быстрому формированию необратимых последствий — частичной или полной утрате зрения.

Диагностика. К сожалению, не всегда в дебюте заболевания имеется яркая клиническая картина, позволяющая диагностировать патологический процесс. В зависимости от локализации увеита (передний, задний, периферический) и варианта течения (острый, подострый, хронический) симптоматика различна. Подчас заболевание начинается исподволь, диагностируется на этапе выраженных изменений, плохо поддающихся медикаментозным средствам. Дебют увеита также может не совпадать с дебютом или обострением суставного синдрома: например, способен начинаться за несколько лет или проявляться спустя годы от начала клинических симптомов артрита, что существенно усложняет диагностику ревматоидного увеита [4].

Прогноз. Инвалидизация у этой категории пациентов чрезвычайно высока: часто именно за счет страдания органа зрения у 55% больных отмечается снижение остроты зрения, а у 10% развивается слепота, причем в достаточно ранние, через 3–5–10 лет от начала заболевания, сроки [4]. По данным зарубежной литературы, развитие осложнений наблюдается приблизительно в 1/2 случаев в течение 5 лет от постановки диагноза [5]. Именно поэтому при постановке диагноза «Ювенильный артрит с поражением глаз» ребенок должен рассматриваться как пациент с тяжелым вариантом течения заболевания и лечиться в соответствии с протоколами.

Лечение. По нашим данным, в Нижегородской области из 22 детей, страдающих ювенильным артритом с поражением глаз, 11 (50%) получают генно-инженерную биологическую терапию: это приблизительно 1/3 часть всех детей, у которых в лечении ювенильного артрита используются генно-инженерные биологические препараты. Несмотря на интенсивную базисную терапию, у 11 пациентов имеются поражение 17 глаз в целом, 12 катаракт, 1 глаукома, 3 афакии, 10 дистрофий роговицы. Такое большое число осложнений связано с достаточно поздним назначением биологических агентов у части пациентов — при наличии уже сформировавшихся патологических изменений. В то же время, несмотря на интенсивную базисную терапию с использованием

метотрексата (100%) и генно-инженерных биологических препаратов (100%), циклоспорина А (у 2), стадии неактивной болезни в отношении увеита достигли лишь четверо пациентов. У 7 детей сохраняются минимальные проявления активности или редкие обострения заболевания.

С учетом вышеперечисленного дети, страдающие ювенильным артритом с поражением глаз, нуждаются в раннем начале интенсивной базисной терапии для предупреждения необратимых изменений.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент К., возраст 11 лет, наблюдается в ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» с 4-летнего возраста.

Анамнез. Мальчик от 1-й беременности, первых срочных родов, протекавших с ранним излитием околоплодных вод, многоводием, анемией 1-й степени. Мама была инфицирована уреоплазмой (на сроке 6 мес получила лечение антибиотиками в сочетании с Вифероном). Масса тела при рождении составила 3710 г, рост — 53 см. Рос и развивался по возрасту. Грудное вскармливание — до 8 мес, до 2008 г. прививался по календарю, далее не вакцинирован. В дошкольном периоде часто болел острыми респираторными инфекциями, перенес ветряную оспу. Наблюдался отоларингологом по поводу хронического ларинготрахеита, аденоидов 2–3-й степени. До 5 лет отмечалась аллергическая сыпь на молоко, шоколад.

Семейный анамнез: у бабушки по линии матери, у деда по отцовской линии, у младшей сестры — псориаз.

Болен с сентября 2008 г., когда после поездки на юг появились боли в нижних конечностях, с ноября 2008 г. — припухлость в правом коленном и голеностопном суставах. Мальчик жаловался на боли в правом лучезапястном суставе, правом плюснефаланговом суставе 1-го пальца правой кисти. В декабре 2008 г. отмечался подъем температуры до фебрильных цифр; ребенок был госпитализирован в хирургическое отделение ДКБ № 1, получал антибактериальные препараты в течение 2 нед, местное лечение, все без эффекта. За 1 мес мальчик похудел на 1,5–2 кг. В клиническом анализе крови: СОЭ 25–30 мм/ч; ревматоидный фактор отрицательный, антитела класса IgG к *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp.* отрицательные.

В связи с сохраняющимся суставным синдромом в январе-феврале 2009 г. госпитализирован в педиатрическое отделение ГБУЗ НО «НОДКБ».

При поступлении: состояние ближе к тяжелому — выраженная слабость, утренняя скованность длительно — 5–10 мин, походка нарушена в течение всего дня. Отмечено нарушение осанки, умеренное плоскостопие.

При осмотре обращали на себя внимание отечность и деформация, ограничение объема движений, болезненность коленных, голеностопных, правого лучезапястного, левого локтевого суставов, выраженная отечность тыла правой стопы, выраженное нарушение объема движений и болезненность в тазобедренных суставах. Приседание — 30% от возможного, опора на носочки невозможна.

При обследовании: ускорение СОЭ до 37 мм/ч, тромбоцитоз до 580,5 Г/л; транзиторное повышение трансаминаз до 2 норм, гаптоглобина — до 25,8 ммоль/л (норма до 18), фибриногена — до 4,8 г/л (норма до 3,98); С-реактивный белок (СРБ) отрицательный. Выявлены антитела к нативной ДНК, слабоположительные антитела

класса IgG к *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma hominis*, высокий титр антител класса IgG к *Ureaplasma urealyticum* и *Salmonella spp.* Определялся антиген B27 HLA — отрицательный. Антитела к коллагену 1/160 (норма до 1/80).

Рентгенографическое исследование. На рентгенограмме костей таза: бедра ротированы по продольной оси, линии Шентона разорваны с обеих сторон (признак двусторонней дисплазии тазобедренного сустава). На рентгенограммах костей стоп визуализировались деформация, неровность контуров оснований 1, 2, 3-й плюсневых костей с обеих сторон, больше слева, с очагами псевдокистозных просветлений костной структуры в этих зонах и аналогичными очагами в костях предплюсны первых пальцев с обеих сторон.

По данным тепловизионного исследования: гипертермия левого локтевого сустава 1,6*, коленных суставов (d 1,3*, s 0,8*), голеностопных суставов (d 1,5*, s 1,3*), нарушение осанки.

Ультразвуковое исследование. На УЗИ коленных суставов: умеренный синовит (d 1,6 мл, s 1,1 мл неоднородной жидкости), синовиальная оболочка не изменена.

Консультации специалистов. Осматривался фтизиатром: установлен диагноз «Тубинфицированность». Проба Манту от 24.12.2008: папула 10 мм. Консультирован окулистом: патологии не выявлено.

На основании клинической картины и данных обследования поставлен диагноз: «Ювенильный артрит (с вероятным исходом в серонегативный спондилоартрит), полиартрит серонегативный, активность 2–3-й степени, рентгенологическая стадия 1, функциональный класс 1–2. Дисплазия тазобедренных суставов. Микстинфицирование сальмонеллами, хламидиями, микоплазмами, уреоплазмами. Тубинфицированность».

Лечение. Получал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) парантерально, затем внутрь; проведено 3 пульсовых введения метилпреднизолона внутривенно, капельно, Триамцинолона ацетонид — в коленные суставы однократно. Также получал макролиды, сульфасалазин.

На фоне лечения состояние мальчика улучшилось: повысился эмоциональный тонус, походка оставалась слегка нарушенной, но приседал полностью, объем движений в суставах практически восстановился за исключением тазобедренных сочленений. Купировалась утренняя скованность. На носочки встать мог, но опора оставалась слегка болезненной в области левой стопы.

Амбулаторно получал сульфасалазин, индометацин, Урсосан, препараты кальция. Состояние оставалось относительно стабильным: на боли не жаловался, утренней скованности не было, припухлость в суставах не нарастала, однако сохранялись высокими лабораторные показатели: СОЭ 30–45 мм/ч, СРБ 12,2 мг/л (норма до 10), гаптоглобин 2,84 г/л (норма до 2).

Контрольное наблюдение. В апреле 2009 г. поступил на контрольное обследование: утренняя скованность до 10 мин, походка умеренно нарушена, при беге хромал, плохо ходил на носочках (при опоре на правую ногу — болезненность); приседание полное; проба Томайера отрицательная; дефигурация и сглаженность контуров голеностопных суставов с небольшим ограничением объема движений; умеренная отечность тыла правой стопы (явления тарзита); отечность и дефигурация правого коленного сустава с небольшим ограничением сгибания и болезненностью; небольшая контрактура левого локте-

вого сустава с нарушением функции; выраженная отечность правого лучезапястного сустава (+2 см) с резким ограничением объема движений.

При обследовании: СОЭ 31–13 мм/ч, тромбоциты 432–496 Г/л, гаптоглобин 22,4–27,3 ммоль/л, фибриноген 4,42–4,4 г/л, альфа-2-глобулины 10,2–13,1%. На рентгенограммах стоп: положительная динамика в виде уменьшения количества и размеров очагов разряжения костной структуры в костях обеих предплюсны, исчезновение артритической узурации эпифизов плюсневых костей справа и уменьшение слева. Осмотрен окулистом: некоторое помутнение задней капсулы хрусталика правого глаза трактовано как частичная осложненная катаракта правого глаза. Получал НПВП внутримышечно, сульфасалазин в дозе 40 мг/кг массы тела в сут; пунктирован правый коленный сустав: получено 17 мл грязно-желтой жидкости; введен Триамцинолона ацетонид.

С учетом недостаточной эффективности терапии сульфасалазином, развития правостороннего увеита с апреля 2009 г. ребенку назначен метотрексат в дозе 7,5 мг/нед (15 мг/м² поверхности тела) и циклоспорин в дозе 60 мг/сут.

На фоне лечения состояние улучшилось: исчезла утренняя скованность, боли практически не беспокоили, походка не изменена, движения в суставах восстановились. Мальчик мог встать на носочки, однако сохранялись умеренные болевые ощущения в области левой стопы. Амбулаторно получал сульфасалазин, метотрексат, циклоспорин, НПВП.

В августе 2009 г. после перенесенной ангины наросли воспалительные явления в левом коленном суставе. Ребенок был госпитализирован в ГБУЗ НО «НОДКБ». Длительность утренней скованности составила 5–10 мин, мальчик прихрамывал в течение всего дня, отмечались отечность и ограничение движений в коленных, голеностопных, правом лучезапястном, левом локтевом суставах, тыле правой стопы и тазобедренных суставах. На носочки встать не мог из-за болевого синдрома. При лабораторном обследовании: СОЭ 34–30 мм/ч. Получал метотрексат в дозе 7,5 мг в нед, доза циклоспорина повышена до 90 мг/сут, проведен курс внутривенного иммуноглобулина, продолжены прием сульфасалазина, НПВП.

В связи с неэффективностью проводимой терапии мальчик направлен в ревматологическое отделение НЦЗД, где наблюдается с апреля 2010 г.

При поступлении: припухлость, умеренная боль и ограничение движений в голеностопных, левом коленном, левом локтевом, правом лучезапястном суставах. Ограничение движений и болезненность в тазобедренных суставах. Число болезненных суставов 6, припухших — 4; число суставов с ограничением функции 4; индекс функциональной недостаточности по вопроснику SNAQ 0,875, оценка активности болезни врачом по ВАШ 55, состояния здоровья, по мнению пациента, — 72. При лабораторном обследовании: СОЭ 68 мм/ч, сывороточный уровень СРБ 48,2 мг/л. Антитела к двуспиральной ДНК отрицательные, антитела к односпиральной ДНК положительные; антинуклеарный фактор отрицательный.

Консультирован офтальмологом, выявлены заднекапсулярная слабовыраженная (вероятно, стероидная) катаракта справа, врожденная точечная катаракта слева, ангиопатия сетчатки ОУ с расширением вен. Данных за увеит на момент осмотра не было. Проведены про-

ба Манту (отрицательная), компьютерная томография органов грудной клетки (патологии не выявлено). При УЗИ коленных суставов выявлялись свободная жидкость в проекции верхнего заворота слева; умеренная неровность кортикального слоя костей, образующих сустав, с обеих сторон. Толщина надколенника с обеих сторон 1,2–1,3 мм (норма 1,1–1,2 мм). В структуре хрящевой ткани определялись единичные гиперэхогенные разрастания, расцениваемые как изменения хрящевой ткани.

Принимая во внимание данные анамнеза, клинической картины и лабораторно-инструментального обследования, ребенку установлен диагноз: «Юношеский полиартрит серонегативный, активность 3-й степени, рентгенологическая стадия 2, функциональный класс 2».

Была продолжена иммуносупрессивная терапия метотрексатом в дозе 7,5 мг/нед (15 мг/м² поверхности тела в нед) внутрь. Сульфасалазин и циклоспорин были отменены с апреля 2010 г.

Учитывая высокую активность заболевания, полиартикулярный суставной синдром, выраженную припухлость и ограничение движений в суставах, неэффективность сульфасалазина, циклоспорина и метотрексата, с апреля 2010 г. принято решение о назначении ингибитора TNF- α этанерцепта в дозе 0,4 мг/кг подкожно по схеме 2 раза в нед. Через 3 мес на фоне лечения этанерцептом состояние ребенка значительно улучшилось: купировался болевой синдром, значительно уменьшились воспалительные изменения в суставах (болезненных суставов — 0, опухших — 3, число суставов с ограничением функции — 3). Также снизились показатели активности болезни по мнению врача (ВАШ — 30) и улучшилось состояние здоровья по мнению пациента или его родителей (25). Показатель СОЭ снизился до 10 мм/ч. В январе 2011 г зафиксирована ремиссия болезни.

Однако, в сентябре 2011 г. у ребенка развился правосторонний увеит. Мальчик госпитализирован в ревматологическое отделение НЦЗД в октябре 2011 г.: суставной синдром практически отсутствовал, СОЭ 9 мм/ч, ревматоидный фактор 16 Ед/мл (норма до 20), СРБ 1,07 мг% (норма до 5), антитела к двухцепочечной ДНК и антинуклеарные антитела отрицательные. Заключение окулиста: ревматоидный увеит правого глаза. Местно назначены капли с глюкокортикостероидами, НПВП, дексапантенолом. Терапия метотрексатом в дозе 7,5 мг/нед (15 мг/м² в нед) внутрь была продолжена, но, учитывая развитие ревматоидного увеита, этанерцепт был отменен и назначен адалимумаб в дозе 40 мг (первое введение проведено 17.10.2011 г.).

На фоне проводимой терапии сохранялась ремиссия суставного синдрома. Со стороны органа зрения эпизодически отмечались покраснения глаз, купировавшиеся достаточно быстро на фоне местного противовоспалительного лечения. По данным двухмерного офтальмосканирования в феврале 2012 г. выявлены признаки начальных проявлений пленчатой катаракты справа, очагового дисперсного помутнения стекловидного тела справа, очагового пленчатого помутнения стекловидного тела (шварты) слева.

В ноябре 2012 г. по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки слева в 9-м сегменте выявлена группа немногочисленных изоденсивных (12–24 едН) разнокалиберных очагов с нечеткими контурами. Проведена реакция Манту — папула 14 мм, Диаскинтест отрицательный. По решению Центральной врачебной комиссии Областного противотуберкулезного

диспансера проведена антибактериальная терапия очаговой нижнедолевой левосторонней пневмонии, временно приостановлена терапия адалимумабом. По результатам контрольной КТ органов грудной клетки очаговых патологических изменений не выявлено.

На фоне прекращения терапии адалимумабом отмечено обострение увеита, суставной синдром не рецидивировал. Обследовался в НЦЗД в апреле 2013 г. Были выявлены положительные антитела к двухцепочечной ДНК (Anti ds DNA IgG Liason 35,8 Мед/мл, норма до 20). Осмотрен в Московском НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, констатирован правосторонний вялотекущий увеит; назначено местное лечение. После возобновления терапии адалимумабом была достигнута ремиссия увеита.

На настоящий момент ремиссия суставного синдрома сохраняется 4 года, ремиссия увеита — 1,5 года. Мальчик получает метотрексат в течение 6 лет, адалимумаб — в течение 3,5 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

На примере истории болезни данного пациента возникает несколько вопросов. Два самых сложных из них: 1) своевременная диагностика изменений со стороны органов зрения, которые и после ряда лет наблюдения могут трактоваться по-разному, 2) объем и продолжительность иммуносупрессивной терапии при достижении стадии неактивной болезни.

Не ясно, были ли изменения, трактованные окулистом в дебюте заболевания как врожденная катаракта, таковыми или это последствия перенесенного ранее малосимптомного увеита? Если вторая версия верна, то сразу с дебюта заболевания требовалась более интенсивная терапия с использованием метотрексата и адалимумаба. При иммунологических исследованиях антинуклеарные антитела были отрицательными, но выявлялись положительные антитела к нативной ДНК — считать ли с этим феноменом при выборе терапии? По нашим данным, более чем у 50% детей с увеитами уровень антител к нативной ДНК повышен.

По данным разных исследователей, при лечении метотрексатом у 45–72% пациентов с ювенильным артритом в сочетании с увеитом обеспечивается полный контроль над воспалительными изменениями со стороны внутриглазных структур. В ряде случаев в лечении торпидного к метотрексату увеита использовался циклоспорин А, эффективность которого в качестве монотерапии достигала 24%, а в комбинации с метотрексатом — 48% [6]. Есть ссылки в зарубежной литературе на эффективность микофенолата мofетила или его комбинации с циклоспорином А, однако, эффективность этого препарата достаточно низка при переднем и среднем увеите. В последние годы в лечении увеитов на первый план выступили препараты группы ингибиторов TNF- α (инфликсимаб и адалимумаб) в связи с высоким и приблизительно сходным по эффективности действием, но использование адалимумаба более предпочтительно и по фармакоэкономическим данным, и с точки зрения длительности поддержания ремиссии, в том числе суставного синдрома [6–8]. В отношении этанерцепта есть разные мнения — от его неспособности контролировать ревматический процесс в оболочках глаз до увеличения частоты возникновения увеита *de novo* на фоне получения этанерцепта. Хотя имеются и отдельные наблюдения с хорошим клиническим эффектом при увеите [9]. В настоящее время этанерцепт

не относится к препаратам выбора для лечения олигоартикулярного ювенильного артрита с увеитом. Есть данные по клинической эффективности при увеите генно-инженерных биологических препаратов с другим механизмом действия: моноклональных антител к рецепторам CD20, ингибирующих В лимфоциты (ритуксимаб), а также блокатора костимуляции Т лимфоцитов (абатацепт) [6, 10]. При неэффективности или непереносимости одного из биологических препаратов возможен переход на лечение как препаратом, близким по механизму действия, так и лекарственным средством из другой группы [11].

Согласно современным клиническим рекомендациям, на начальном этапе при возникновении увеита проводится местное лечение с использованием глюкокортикостероидов и НПВП, в том числе парабульбарных инъекций бетаметазона, мидриатиков короткого действия, метаболитических препаратов. При отсутствии ремиссии увеита или рецидивирующем характере патологического процесса через 3 мес, но возможно и ранее, подключается метотрексат в стандартной терапевтической дозе 10–15 мг/м² в нед с последующей оценкой эффективности терапии спустя 3 мес. При сохранении активности увеита или непереносимости метотрексата рекомендовано использование адалимумаба в дозе 40 мг (или 24 мг/м² на введение) подкожно 1 раз в 2 нед. В качестве препарата второй линии рекомендован абатацепт в сочетании с метотрексатом. И только при неэффективности всех вышеперечисленных противоревматических препаратов возможно использование пероральных глюкокортикостероидов в низких дозах в сочетании с другими методами лечения [1, 10]. Попытка отказаться от использования в терапии преднизолона и его аналогов, особенно перорально, а также тенден-

ция к ограничению продолжительности местной терапии глюкокортикостероидами связаны с высоким риском осложнений со стороны глаз (катаракта, дистрофия роговицы, глаукома). Именно поэтому, несмотря на высокую стоимость терапии биологическими агентами, раннее их использование представляется целесообразным, если учитывать как продолжительность жизни, так и ее качество. Расчетная цена лечения не превышает величины валового внутреннего продукта на душу населения, которая в настоящее время рассматривается в качестве верхней границы при выявлении экономически высокоэффективных вмешательств [7, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленного клинического наблюдения демонстрирует сложности ранней диагностики ювенильного артрита с поражением глаз, эволюцию взглядов на лечение этой категории пациентов (использование метотрексата и циклоспорина в дебюте), а также отсутствие контроля в отношении рецидивов ревматоидного увеита на фоне этанерцепта и хороший клинический эффект адалимумаба при близкой их эффективности при артрите [13]. В то же время при выборе биологического агента необходимо учитывать наличие или отсутствие специфических и неспецифических изменений со стороны органа зрения и предикторов возможного развития ревматоидного увеита (наличие антинуклеарных антител и антител к ДНК).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор данной статьи подтвердила отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации для педиатров. Детская ревматология. Под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. М.: ПедиатрЪ. 2013. С. 6.
2. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Этиология. Патогенез. Клиника. Алгоритмы диагностики и лечения. Рук-во для врачей, преподавателей, научн. сотр. Под общ. ред. А.А. Баранова. М.: ВЕДИ. 2007. 368 с.
3. Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Розвадовская О.С., Бунин А.В., Старикова А.В. Эффективность адалимумаба у пациентки с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (6): 142–146.
4. Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Эндогенные увеиты у детей и подростков. М.: Медицина. 2000. 126 с.
5. Heiligenhaus A., Niewerth M., Ganser G., Heinz C., Minden K. German uveitis in childhood study group. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a populationbased nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46 (6): 1015–1019.
6. Зулиан Ф., Бироло Ц., Заннин М.Е. Принципы лечения увеита при ювенильном идиопатическом артрите: состояние вопроса на 2012 г. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (5): 36–44.
7. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты терапии ингибиторами фактора некроза опухоли хронического увеита, рефрактерного к базисной терапии (в том числе ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом). *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (4): 55–58.
8. Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцева О.А., Разумова И.Ю., Эрдес Ш.Ф. Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52 (1): 27–30.
9. Reiff A., Takei S., Sadeghi S., Stout A., Shaham B., Bernstein B. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 1411–1415.
10. Денисова Р.В., Алексеева Е.И. Международный опыт применения абатацепта для лечения рефрактерного увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (5): 39–44.
11. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.Э., Бзарова Т.М., Митенко Е.В., Денисова Р.В., Фетисов А.Н., Чистякова Е.Г., Тайбулатов Н.И., Чомахидзе А.М. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переключения. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (1): 33–50.
12. Симпсон К., Марлоу Н., Шоу Дж., Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты терапии ювенильного идиопатического артрита адалимумабом. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (4): 53–58.
13. Каратеев Д.А. Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли альфа? Фокус на иммуногенность. *Современная ревматология*. 2014; 2: 35–40.

DOI: 10.15690/pf.v12i4.1430

Е.А. Лигостаева^{1, 2}, Н.А. Цурикова², Е.А. Алексеева^{3, 4}, С.И. Валиева³, Т.М. Бзарова³, Т.В. Слепцова³¹ Областная детская больница, Ростов-на-Дону, Российская Федерация² Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация³ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Опыт применения тоцилизумаба у больной полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита с поражением шейного отдела позвоночника

Контактная информация:

Лигостаева Елена Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующая педиатрическим отделением ГБУ РО «Областная детская больница»

Адрес: 344015, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой дивизии, д. 14, тел.: +7 (863) 294-57-95, e-mail: elena-odb@yandex.ru

Статья поступила: 22.06.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

В статье описан случай полиартикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита с поражением суставов шеи и височно-нижнечелюстных суставов, рефрактерного к терапии классическим иммунодепрессантом. Представленный клинический пример демонстрирует высокую эффективность тоцилизумаба у пациентки с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, сопровождающимся поражением осевого скелета. Уже после первого введения тоцилизумаба отмечено уменьшение боли в шейном отделе позвоночника и пораженных суставах, снижение выраженности функциональных нарушений в височно-нижнечелюстных и межфаланговых суставах, шейном отделе позвоночника; достигнуто 30% улучшение по индексам JADAS, Американской коллегии ревматологов ($ACR_{pedi}30$). К 8-й нед терапии у девочки уменьшились пролиферативные изменения в суставах кистей, артралгии, сократилась длительность утренней скованности. Через 3 мес отмечалось снижение активности ювенильного идиопатического артрита по индексу DAS28, а также скорости оседания эритроцитов и сывороточной концентрации С-реактивного белка. Нежелательных явлений на фоне терапии тоцилизумабом не отмечено. Снизилась активность болезни (по визуально-аналоговой шкале), уменьшилась функциональная недостаточность (по опроснику Children Health Assessment Questionnaire). Значительно улучшилось эмоциональное состояние и качество жизни ребенка и его семьи.

Ключевые слова: дети, полиартикулярный вариант ювенильного идиопатического артрита, шейный отдел позвоночника, тоцилизумаб.

(Для цитирования: Лигостаева Е. А., Цурикова Н. А., Алексеева Е. А., Валиева С. И., Бзарова Т. М., Слепцова Т. В. Опыт применения тоцилизумаба у больной полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита с поражением шейного отдела позвоночника. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 467–470. doi: 10.15690/pf.v12i4.1430)

467

Е.А. Ligostaeva^{1, 2}, N.A. Curikova², E.I. Alekseeva^{3, 4}, S.E. Valieva³, T.M. Bzarova³, T.V. Sleptsova³¹ Regional Children's Hospital, Rostov-na-Donu, Russian Federation² Rostov State Medical University, Russian Federation³ Scientific Center of Children Health, RAMS, Moscow, Russian Federation⁴ I.M. Sechenov First Moscow Medical State University, Russian Federation

Experience of Using Tocilizumab in a Patient with Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis with Cervical Spine Lesions

The article describes a case of polyarticular juvenile idiopathic arthritis lesions of the cervical spine. This clinical example demonstrates the high efficiency of tocilizumab in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis with lesions of the cervical spine. After the first injection of tocilizumab a decrease in the following was observed: pain in the cervical spine and affected joints, severity of functional disorders in the temporomandibular joint and the interphalangeal joints, cervical spine; a 30% improvement in the JADAS, $ACR_{pedi}30$ was achieved. By the 8th week of therapy the proliferative changes in the joints of the hands and arthralgia decreased, as well as the duration of morning stiffness. After 3 months there was a decrease in the activity of Jia (DAS28), and the erythrocyte sedimentation rate and serum concentrations of C-reactive protein. Adverse effects during therapy with tocilizumab were not observed. The disease activity decreased, (assessed using the visual analog scale (VAS)), as well as the functional impairment (assessed using the Children Health Assessment Questionnaire (CHAQ)). The emotional status and quality of life of the child and her family improved significantly.

Key words: children, polyarticular juvenile rheumatoid arthritis, cervical spine, tocilizumab.

(For citation: Ligostaeva E. A., Curikova N. A., Alekseeva E. I., Valieva S. E., Bzarova T. M., Sleptsova T. V. Experience of Using Tocilizumab in a Patient with Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis with Cervical Spine Lesions. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 467–470. doi: 10.15690/pf.v12i4.1430)

ВВЕДЕНИЕ

Ревматология — одна из наиболее бурно развивающихся медицинских специальностей, которая эффективно адаптирует достижения и вносит вклад в развитие мировой фундаментальной и клинической медицины [1]. Последнее десятилетие ознаменовалось существенным прогрессом в изучении механизмов развития ювенильного идиопатического артрита, что способствовало расширению возможностей патогенетической терапии этого заболевания [2–5].

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний у детей, которое часто приводит к ограничению физической активности ребенка и значительному ухудшению качества его жизни [6–8]. По проведенным эпидемиологическим исследованиям в Российской Федерации, в структуре ЮИА доля полиартикулярного варианта составляет 15–30% и зависит от территориальных особенностей [9–11].

Современная концепция терапии ЮИА предусматривает незамедлительное назначение патогенетической терапии после идентификации диагноза. Препаратом первой линии в настоящее время считают метотрексат. Он обычно назначается парентерально в дозе 15 мг/м² площади поверхности тела в нед [12, 13]. В связи с выраженным болевым синдромом пациенты с полиартикулярным вариантом ЮИА часто вынуждены принимать нестероидные противовоспалительные препараты для уменьшения боли в суставах [14, 15].

В настоящее время при неэффективности или непереносимости метотрексата для лечения детей применяют генно-инженерные биологические препараты с разным механизмом действия [16]. Принципиально важным является индивидуальный подход к выбору генно-инженерного биологического препарата, который складывается из клинического варианта и длительности болезни, наличия экстраартикулярных проявлений, пола, возраста пациента [17]. В последние годы наиболее часто применяются препараты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor, TNF) α . Однако, у ряда пациентов с ЮИА они показали свою неэффективность и/или непереносимость [18–22]. В настоящей статье мы представляем клинический пример эффективности лечения полиартикулярного варианта ЮИА с поражением шейного отдела позвоночника с использованием ингибитора сигнальных путей интерлейкина (IL) 6-зависимой клеточной активации тоцилизумаба.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больная С., возраст 14 лет, наблюдается в педиатрическом отделении ГБУ РО «Областная детская больница» (ОДБ) с мая 2015 г., в ревматологическом отделении ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» (НЦЗД) — с июня 2015 г.

Из анамнеза. Девочка родилась от 3-й беременности, протекавшей без особенностей, вторых срочных родов. Масса тела при рождении составила 3400 г, длина — 51 см. Закричала сразу. До возраста 4 мес находилась на грудном вскармливании. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по графику соответственно возрасту. Реакция Манту отрицательная. Из перенесенных заболеваний: ветряная оспа, желчно-каменная болезнь, хронические запоры, редко — острые респираторные инфекции. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

Девочка заболела в возрасте 13 лет (январь, 2015), когда впервые появились боли в коленных суставах. К врачу не обращались. В феврале 2015 г. после эпизода острой респираторной инфекции состояние ухудшилось: появилась припухлость в коленных суставах, сопровождаемая повышением местной температуры, болезненностью и ограниче-

нием движений в них. Также отмечались артралгии в проксимальных и дистальных межфаланговых суставах кистей.

В апреле 2015 г. пациентка госпитализирована в педиатрическое отделение ГБОУ «РостГМУ» МЗ РФ.

При поступлении в стационар у девочки отмечались жалобы на боли в области шеи, в локтевых и лучезапястных суставах, мелких суставах кистей и стоп, коленных суставах, а также выраженные головные боли, снижение остроты зрения. Длительность утренней скованности доходила до 120 мин. У девочки 2–3 раза в сут отмечались подъемы температуры тела до 37,8°C.

При объективном осмотре зафиксировано увеличение в объеме обоих локтевых и лучезапястных суставов, проксимальных межфаланговых суставов I пальца левой кисти и II–V пальцев правой кисти, коленных суставов и плюснефаланговых суставов I пальца обеих стоп; боль, ограничение движений в пораженных суставах.

При лабораторном обследовании отмечены повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 25–33 мм/ч, сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 30 мг/л (норма до 5 мг/л), уровня антител к ДНК до 159 МЕ/мл (норма до 25).

По данным ультразвукового исследования коленных и лучезапястных суставов выявлены артрит, супрапателлярный бурсит, двусторонний подкапсульный синовит, кисты Беккера, теносиновит сухожилий длинных разгибателей пальцев правой кисти.

На рентгенограмме обеих кистей отмечалось уменьшение четкости суставных щелей.

Пациентка консультирована офтальмологом: данных за увеит не выявлено.

Учитывая возраст девочки (до 16 лет), длительность заболевания (> 6 нед), клиническую картину болезни, а также результаты проведенного обследования, выставлен диагноз: «Ювенильный артрит, полиартикулярный вариант, серонегативный, 2-я степень активности, рентгенологическая стадия 1, функциональный класс 2».

Начато противовоспалительная терапия классическим иммуносупрессантом — метотрексатом — для подкожного введения из расчета 12,5 мг/м² поверхности тела в нед (20 мг на инъекцию). Первое введение препарата произведено 13.04.2015: нежелательных реакций не отмечено. Через 2 нед выполнено повторное введение препарата, после чего пациентка была выписана из стационара с рекомендациями продолжить терапию метотрексатом амбулаторно по месту жительства.

После выписки из стационара, несмотря на лечение метотрексатом, состояние девочки продолжало прогрессивно ухудшаться, развились явления правосторонней спастической кривошеи (25.04.2015). Больная повторно консультирована неврологом и ревматологом педиатрического отделения ГБОУ «РостГМУ» МЗ РФ.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного отдела позвоночника обнаружены признаки нарушения статики (выпрямление физиологического шейного лордоза, формирование минимальной кифотической деформации).

С целью купирования явлений спастической правосторонней кривошеи неврологом были назначены миорелаксанты центрального действия, седативные средства и нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак *per os* и внутримышечно). Терапия метотрексатом продолжена в прежней дозе. На фоне проводимого лечения видимой положительной динамики не отмечалось, в связи с чем родители пациентки самостоятельно обратились к мануальному терапевту: проведены 5 сеансов мануальной терапии без эффекта. Явления правосторонней кривошеи сохранялись и сопровождались выраженным болевым синдромом в шейном отделе позвоночника.

В мае 2015 г., учитывая прогрессирующее течение суставного синдрома, вовлечение в патологический процесс суставов шеи, неэффективность базисной противоревматической терапии, девочка госпитализирована в педиатрическое отделение ГБУ РО ОДБ.

При осмотре: суставной синдром носил полиартикулярный характер; отмечались пролиферативные изменения в коленных суставах, веретенообразная деформация III–IV пальцев обеих рук, умеренное ограничение движений в вышеперечисленных суставах, боль при ходьбе на носочках; выраженное поражение осевого скелета, правосторонняя спастическая кривошея за счет ограничения движений в шейном отделе позвоночника и, как следствие, ограничение движений в височно-нижнечелюстных суставах. Прием пищи осуществлялся с большим трудом.

В клиническом анализе крови: СОЭ 7 мм/ч, сывороточная концентрация СРБ 12 мг/л (норма до 5).

В иммунологическом анализе крови: ревматоидный фактор не превышал нормальных величин, однако уровень сывороточной концентрации антител к ДНК был в 5 раз выше нормы.

Активность по индексу JADAS71 соответствовала 39; отмечалась выраженная функциональная недостаточность по вопроснику SNAQ (2,7).

Представление о диагнозе следующее: «Полиартикулярный вариант ювенильного идиопатического артрита».

Перед нами была поставлена сложная задача: несмотря на полиартикулярный характер суставного синдрома, а также анамнез заболевания, возникли сомнения относительно этиологии правосторонней кривошеи — являлась ли патология результатом агрессивного течения ЮИА или же проявлением другого заболевания. Пациентке проведена компьютерная томография (КТ) шейного отдела позвоночника. Подтверждена правосторонняя кривошея, выявлено вилкообразное расщепления остистых отростков на уровне С3–С7.

С целью уточнения диагноза пациентка консультирована неврологом, нейрохирургом и ортопедом-травматологом: высказано предположение о наличии у ребенка синдрома Гризеля, дисплазии или другой врожденной аномалии развития шейного отдела позвоночника, остеохондроза. Тем не менее полностью установить либо исключить взаимосвязь поражения шейного отдела позвоночника с вышеперечисленными заболеваниями на тот момент не представлялось возможным.

Пациентке помимо базисной терапии был назначен миорелаксант тизанидина гидрохлорид и продолжено лечение карбамазепином. На фоне проводимой терапии состояние девочки оставалось без изменений: сохранялись длительная утренняя скованность, постоянные интенсивные боли и ограничение движений в шейном отделе позвоночника и в пораженных суставах.

Принимая во внимание длительность заболевания, неуклонно прогрессирующее его течение, недостаточную эффективность метотрексата, функциональную недостаточность пациентки, выписка ребенка была направлена в ревматологическое отделение ФГБНУ «НЦЗД», куда девочка госпитализировалась 10.06.2015. Известно, что накануне госпитализации ребенку, по рекомендации ревматолога с места жительства, проведено два внутривенных введения метипреднизолона. Со слов пациентки и ее родителей, эффекта от терапии глюкокортикостероидами не было.

При поступлении в ревматологическое отделение ФГБНУ «НЦЗД» состояние девочки расценивалось как среднетяжелое. Обращали на себя внимание признаки хронической интоксикации, общая слабость, апатия, тени под глазами.

При осмотре: суставной синдром носил генерализованный характер; отмечались боль, ограничение движений в

шейном отделе позвоночника, височно-нижнечелюстных суставах; деформация и боль в коленных, локтевых и лучезапястных суставах, мелких суставах кистей и стоп; энтезопатии в крестцово-подвздошной области. Длительность утренней скованности составляла 15 мин. У девочки также отмечалось снижение остроты зрения.

При лабораторном обследовании: изменений в клиническом анализе крови не выявлено. Отмечалось повышение сывороточной концентрации С3-фракции комплемента (2,24 г/л при норме до 1,18), СРБ до 8,5 г/л.

С целью уточнения диагноза проведена МРТ шейного отдела позвоночника: выявлены выпрямление шейного лордоза с формированием кифотической деформации, значительное расширение просвета сустава Крювелье с наличием в нем жидкости, ротация I шейного позвонка влево, подвывих атланта. Убедительных данных в пользу наличия невралгической компрессии, дегенеративных изменений суставов и межпозвоночных дисков не выявлено.

При проведении МРТ головного мозга (по рекомендации невролога) также отмечались значительное нарушение статики шейного отдела позвоночника, выпрямление физиологического лордоза, отклонение оси позвоночника вправо, вынужденное положение головы и шеи в положении исследования, дислокация С2 относительно С1 вправо, значительное расширение суставной щели сустава Крювелье (8 мм) с наличием в нем жидкости.

По данным МРТ илеосакральных сочленений патологии не выявлено.

При проведении КТ коленных суставов: КТ-признаки артрита коленных суставов.

В отделении девочка осмотрена офтальмологом: установлены двусторонняя миопия средней степени, миопический астигматизм.

После дообследования пациентка консультирована неврологом: спастическая правосторонняя кривошея была расценена как вторичная на фоне основного заболевания.

Учитывая данные МРТ и КТ шейного отдела позвоночника пациентки, ревматологом и ортопедом-травматологом было установлено наличие подвывиха атланта-аксиального сочленения, который является результатом агрессивного течения полиартикулярного варианта ЮИА с поражением осевого скелета.

На основании данных анамнеза заболевания, клинического осмотра и результатов лабораторно-инструментальных методов обследования диагноз «Юношеский идиопатический артрит» не вызывал сомнений.

Учитывая высокую активность заболевания, признаки агрессивного течения ювенильного идиопатического артрита, частичную утрату способности к самообслуживанию в связи с выраженным ограничением движений в шейном отделе позвоночника и височно-нижнечелюстных суставах, непрерывно-рецидивирующее течение заболевания, наличие деструктивных изменений в суставах, отсутствие эффекта от терапии глюкокортикостероидами и метотрексатом, с целью повышения качества жизни и функционального класса, а также для предотвращения деструктивных изменений в суставах принято решение о назначении терапии моноклональными антителами к человеческому рецептору IL 6 — препаратом тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг массы тела на введение по схеме 1 раз в 4 нед внутривенно. Терапия метотрексатом продолжена.

Тоцилизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело (IgG₁), которое, связываясь с mIL 6 P и pIL 6 P, ингибирует оба сигнальных пути IL 6-зависимой клеточной активации [23, 24]. В Российской Федерации препарат зарегистрирован для лечения системного и полиартикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита у детей в возрасте 2 лет и старше.

Первая инъекция препарата проведена 24.06.2015. Через 3 дня после введения тоцилизумаба значительно увеличился объем движений в шейном отделе позвоночника и височно-нижнечелюстных суставах. Впервые за долгое время ребенок отказался от приема пероральных и внутримышечных нестероидных противовоспалительных препаратов.

Через 8 нед активность болезни по индексу JADAS71 снизилась более чем в 2 раза (до 14), значительно выросла функциональная активность по вопроснику CHAQ (до 1,2). У девочки купировались боли, значительно возрос объем движений в шейном отделе позвоночника.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь у нашей пациентки характеризовалась непрерывно рецидивирующим течением с выраженными артралгиями, поражением осевого скелета, персистирующей воспалительной активностью, быстрым развитием функциональной недостаточности, торпидности к базисной терапии метотрексатом. У девочки развился полиартрит с поражением шейного отдела позвоночника. Нестероидные противовоспалительные препараты и метотрексат были неэффективны, что явилось основанием для назначения тоцилизумаба.

В контролируемых клинических и открытых исследованиях продемонстрировано, что тоцилизумаб безопасен и эффективен у взрослых пациентов с ревматоидным артритом. В настоящее время завершено семь широко-масштабных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, в которых продемонстрирована эффективность и безопасность тоцилизумаба у пациентов с тяжелым ревматоидным артритом, резистентным к метотрексату и другим иммуносупрессантам [25], а также у детей с ЮИА

[26]. Необходимо отметить, что в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании H.I. Brunner и соавт. по изучению эффективности и безопасности тоцилизумаба принимали участие пациенты с полиартикулярным вариантом ЮИА (CHERISH) [26]. Результаты наблюдения продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость тоцилизумаба у детей с полиартритом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное наблюдение показывает быструю высокую эффективность тоцилизумаба у девочки с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита с поражением шейного отдела позвоночника, резистентным к базисной противоревматической терапии, что позволяет рекомендовать его как препарат выбора в лечении данной категории пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

Т. М. Бзарова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer.

С. И. Валиева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Bristol-Myers Squibb.

Т. В. Слепцова — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Centocor.

Е. А. Лигостаева, Н. А. Цурикова подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Насонов Е. Л. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. 2013. С. 123–136.
- Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения. Руководство для врачей, преподавателей, научных сотрудников. Под общей ред. А. А. Баранова. М.: ВЕДИ. 2007. 368 с.
- Cassidy J. T., Petty R. E. Textbook of pediatric rheumatology. New York, Edinburg, Melbourne, Tokyo. 2001.
- McInnes I. B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med.* 2012; 365: 2205–19.
- Smolen J. S., Aletaha D., Redlich R. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: new insight from old clinical data? *Nat Rev Rheumatol.* 2012; 8: 235–43.
- Ruperto N., Levinson J., Ravelli A. et al. Long-term health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. Outcome status. *J Rheumatol.* 1997; 24 (5): 945–951.
- Oliveira S., Ravelli A., Pistorio A. M. et al. Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile rheumatoid arthritis: the Pediatric Rheumatology International Trials Organization multinational quality of life cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007; 57 (1): 35–43.
- Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007; 369 (9563): 767–778.
- Малиевский В. А. Ювенильные артриты: эпидемиология, медико-социальные и экономические последствия, качество жизни. Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.39. Москва. 2006. 271 с.: ил.
- Соболева Н. Г. Ювенильный ревматоидный артрит у детей Краснодарского края (особенности этиопатогенеза, оптимизация лечебной тактики). Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.09. Москва. 2009. 168 с.: ил.
- Лигостаева Е. А. Особенности течения воспалительных заболеваний суставов у детей городской и сельской местности на примере Ростовской области. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08. Москва. 2010. 23 с.: ил.
- Ravelli A., Martini A. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: answers and questions. *J Rheumatol.* 2000; 27 (8): 1830–1833.
- Ruperto N., Murray K. J., Gerloni V. et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (7): 2191–2201.
- Алексеева Е. И., Бзарова Т. М. Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе. *Лечащий врач.* 2011; 8.

- Клинические рекомендации для педиатров: детская ревматология. Лекарственные средства, применяемые для лечения ревматических болезней у детей. Под ред. А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой. 2011. С. 206–207.
- Алексеева Е. И., Бзарова Т. М. *Лечащий врач.* 2011; 9: 60–6.
- Зинчук И. Ю. *Фарматека.* 2014; 7: 77–82.
- Lovell D. J., Giannini E. H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000; 342 (11): 763–769.
- Lovell D. J., Reiff A., Ilowite N. T., Wallace C. A. et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous Etanercept therapy in patients with Juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (5): 1496–1504.
- Horneff G., De Bock F., Foeldvari I., Girschick H. J. et al. Safety and efficacy of combination of Etanercept and Methotrexate compared to treatment with Etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* published online 15 Apr 2008. Doi:10.1136/ard.2007.087593.
- Horneff G., Schmeling H., Goodman S. et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63 (12):1638–1644.
- Lovell D. J., Giannini E. H., Reiff A., Jones O. Y., Schneider R., Olson Ju.C., Stein L.D., Gedalia A., Ilowite N. T., Wallace C. A. et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Jan; 48 (1): 218–226.
- Sato K., Tsuchiya M., Saldanha J. et al. Reshaping a human antibody to inhibit the interleukin-6-dependent tumor cell growth. *Cancer Res.* 1993; 53: 851–6.
- Nishimoto N., Yoshizaki R., Maeda K. et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose finding study of repetitive treatment with humanized anti-interleukin 6 receptor antibody, MRA, in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol.* 2003; 30: 1426–35.
- Emery P., Keystone E., Tony H.-P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicenter randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1516–23.
- Brunner H. I., Ruperto N., Zuber Z. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomized, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2014. P. 1–8.

Ребенок с пятнисто-папулезной сыпью и эритемой на щеках



Рис. Мальчик, возраст 12 мес: яркая гиперемия щек, кожные высыпания на конечностях, туловище

471

В больницу доставлен ребенок в возрасте 12 мес с жалобами на яркую гиперемию щек, кожные высыпания на конечностях, туловище (рис.). Сыпь появилась накануне обращения.

Из анамнеза: ребенок заболел остро 7 дней назад, повысилась температура тела до $39,8^{\circ}\text{C}$, появилось разжижение и учащение стула. Мальчик был госпитализирован в стационар в связи с фебрильной лихорадкой, сохранявшейся в течение 6 дней.

При обследовании в первые сутки болезни: в клиническом анализе крови лейкоциты $5,4 \times 10^9/\text{л}$; нейтрофилы $3,2 \times 10^9/\text{л}$.

Несмотря на отсутствие очага бактериальной инфекции, в больнице получал гентамицин, а также сорбенты, инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами. На 6-е сут болезни лихорадка купировалась, ребенок был выписан домой. Однако, на фоне нормализации температуры тела в тот же день одновременно на лице и туловище появилась мелкоточечная бледно-розовая незудящая сыпь. Несмотря на назначение хлоропирамина, на следующий день сыпь усилилась, появились папулы, яркая гиперемия щек. Самочувствие ребенка не нарушалось, мальчик активен. Бригадой скорой медицинской помощи внутримышечно введен преднизолон в дозе 1 мг/кг, без эффекта. Ребенок направлен на госпитализацию.

Наиболее вероятный диагноз?

1. Корь.
2. Парвовирусная инфекция.
3. Энтеровирусная экзантема.
4. Краснуха.
5. Токсико-аллергическая реакция.

Правильный ответ: 3. Энтеровирусная экзантема.

В продромальном периоде кори, продолжительность которого составляет 2–4 дня, наблюдаются симптомы респираторной инфекции: подъем температуры до 38–40°C, сухой кашель, насморк, светобоязнь, чихание, осиплость голоса, головная боль, отек век и покраснение конъюнктивы, гиперемия зева и коревая экзантема — красные пятна на твердом и мягком небе. До появления сыпи заболевание нередко расценивают как грипп. На 2-й день болезни на слизистой оболочке щек у коренных зубов появляются мелкие белесые пятнышки, окруженные узкой красной каймой — пятна Бельского–Филатова–Коплика, патогномоничные для кори. С появлением экзантемы пятна Коплика тускнеют и вскоре исчезают. Коревая сыпь (экзантема) появляется на 4–5-й день болезни; характерна этапность высыпаний: сначала на лице, шее, за ушами, на следующий день — на туловище, на 3-й день высыпания покрывают разгибательные поверхности рук и ног, включая пальцы. Сыпь состоит из мелких папул, окруженных пятном, склонных к слиянию (в этом ее характерное отличие от краснухи, сыпь при которой не сливается). В период высыпаний состояние больного наиболее тяжелое. Обратное развитие элементов сыпи начинается с 4-го дня высыпаний: температура нормализуется, сыпь темнеет, буреет, пигментируется, шелушится (в той же последовательности, что и появлялась). Пигментация сохраняется в течение 1–1,5 нед. Более длительная лихорадка указывает на развитие осложнений. Часто встречаются увеличение лимфоузлов, спленомегалия, диарея, рвота. Общая продолжительность заболевания — около 10 сут. Динамика болезни у нашего пациента значительно отличается от коревой.

Краснуха обычно протекает очень легко или бессимптомно. В коротком, не более 48 ч, продромальном периоде наблюдаются умеренная лихорадка, головная боль, недомогание. Основные симптомы — увеличение заушных, заднешейных и затылочных лимфоузлов, а также пятнисто-папулезная сыпь, не склонная к слиянию. Сыпь обычно сначала появляется на лице и затем распространяется на туловище, держится до 3–5 сут. Иногда отмечаются легкие катаральные явления в виде ринита и конъюнктивита. Лихорадка может отсутствовать или быть кратковременной. Экзантема при краснухе характеризуется появлением мелких, красных пятнисто-папулезных элементов, которые больше напоминают scarлатиновые, чем коревые. Чередование алых пятен с еще более яркими папулами и совершенно светлыми кожными участками создает картину пойкилодермии. Сыпь распространяется так же, как при кори, — краиникаудально, но длительность фазы составляет только 3 дня. Первые высыпания появляются на лбу. В течение суток сыпь распространяется на лицо, туловище, руки и ноги. На 2-е сут сыпь исчезает на лице, а к концу 3-х сут исчезает полностью, не оставляя гиперпигментации и шелушения. У нашего пациента экзантема появилась после нормализации температуры тела, которая в течение 6 дней была фебрильной, что несвойственно для краснухи.

Для токсико-аллергической реакции характерно быстрое начало, общее недомогание (адинамия, отказ от еды, боли в мышцах и суставах) предшествует кожным высыпаниям. Сыпь представлена в виде эритематозных пятен, округлой формы с цианотичной каймой. Пятна характеризуются центробежным ростом и западением центральной части (за счет образования отечного валика). Высыпания преимущественно располагаются симметрично на разгибательных поверхностях; в 80–90% случаев выявляются на слизистой оболочке с развитием язв. Характер сыпи у нашего пациента существенно отличается.

Яркая эритема на щеках у мальчика прежде всего заставляет подумать о парвовирусной инфекции (инфекционная эритема). При данном заболевании эритема начинается с высыпаний на лице, через несколько дней обычно появляется пятнистая, «кружевная» сыпь на конечностях и туловище. Такую патологию называют также болезнью «нашлепанных щек» (англ. slapped cheek disease). Лихорадка не характерна. При серологическом исследовании крови в первые дни эритемы определяются антитела класса М к парвовирусу В19. Клиническая картина болезни у нашего пациента не типична для парвовирусной инфекции, которой не свойственны фебрильная лихорадка, диарея непосредственно перед появлением сыпи. Однако, яркая эритема на щеках послужила стимулом для исследования IgM к парвовирусу у данного пациента: антитела не выявлены.

Клинические проявления энтеровирусной инфекции разнообразны. Болезнь у детей может протекать в виде острого респираторного воспаления, гастроэнтерита, конъюнктивита, ангины, менингита, поражения мышц, сердца и других органов. Такой полиморфизм клинических форм болезни объясняется наличием в группе энтеровирусов большого количества различных патогенных вирусов (около 70), которые могут поражать почти все ткани и органы человеческого организма. В зависимости от этиологии болезнь, как правило, протекает с фебрильной лихорадкой в течение 1, 3 или 6 сут. Для кишечной формы энтеровирусной инфекции характерна фебрильная лихорадка до 39–40°C с поражением желудочно-кишечного тракта (боли в животе, рвота, диарея, метеоризм). Как правило, длительность такой формы у детей раннего возраста не превышает 1 нед (обычно 6 дней). К 5–6-му дню болезни лихорадка купируется самостоятельно и развивается энтеровирусная экзантема («внезапная экзантема»). При этом на фоне снижения или нормализации температуры тела у ребенка появляются высыпания розового цвета пятнистого или пятнисто-папулезного характера на лице, туловище, конечностях. Сыпь появляется внезапно, не зудит и не причиняет никакого беспокойства ребенку; исчезает без лечения через несколько дней. Для энтеровирусной инфекции характерна лейкопения, нередко с относительной и даже абсолютной нейтропенией. Энтеровирусные инфекции чаще встречаются летом, поскольку основной путь передачи фекально-оральный. В острый период болезни проводится симптоматическое лечение. В период появления экзантемы лечения не требуется. Сыпь у нашего пациента разрешилась самостоятельно через два дня.

*Т. В. Куличенко, А. Р. Бабаян, М. В. Волкова, А. М. Кабалоева, С. А. Мухортова
Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рубин А. Дерматовенерология. М.: Издательство Панфилова. 2011. 368 с.
2. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология. Атлас-справочник. М.: Практика — McGraw-Hill. 1999. С. 784–790.

DOI: 10.15690/pf.v12i4.1431

Е.Г. Бокучава¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}

¹ Научный центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация

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

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

Специфическая и неспецифическая иммунопрофилактика респираторных инфекций и гриппа у детей с аллергическими болезнями

Контактная информация:

Бокучава Екатерина Григорьевна, аспирант отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-20-92, e-mail: ekaboka@mail.ru

Статья поступила: 08.02.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

Актуальность. Единственным способом снижения заболеваемости инфекциями, управляемыми вакцинацией, и предотвращения развития эпидемий на современном этапе является 95% охват населения профилактическими прививками. Это означает, что вакцинации подлежат не только здоровые, но и страдающие различными заболеваниями дети.

Цель: обосновать необходимость проведения специфической и неспецифической иммунопрофилактики респираторных инфекций и гриппа у детей с аллергическими болезнями. **Пациенты и методы.** Проведен сравнительный анализ переносимости полимер-субъединичных вакцин отечественного и зарубежного производства у 335 детей в возрасте 3–17 лет с различными аллергическими болезнями. Исследование проведено в течение трех эпидемических сезонов — 2011–2014 г. Анализировались переносимость вакцинации, течение основного заболевания и частота острых респираторных инфекций в течение 1 года после иммунизации. Оценивался специфический иммунный ответ через 1 и 6 мес после вакцинации. **Результаты.** Во всех группах детей — и здоровых, и с аллергическими болезнями — меньшее количество, а также выраженность слабых местных и общих реакций отмечены в группе иммунизированных вакциной отечественного производства. Также выявлено отсутствие достоверных отличий в иммуногенности противогриппозных вакцин отечественного и зарубежного производства. Кроме того, при иммунизации больных как с бронхиальной астмой, так и с атопическим дерматитом уровень поствакцинального иммунитета оставался на высоком уровне. Не выявлено ни одного случая обострения хронического заболевания, связанного с вакцинацией от гриппа. Снижение частоты обострения бронхиальной астмы было связано со снижением частоты острых респираторных инфекций. **Заключение.** Вакцинация здоровых, а также детей, больных бронхиальной астмой и атопическим дерматитом, является необходимым и безопасным мероприятием, значительно повышающим эффективность проводимого лечения у больных различными аллергическими болезнями, снижающим частоту гриппа и острых респираторных инфекций.

Ключевые слова: противогриппозные вакцины, аллергические болезни, вакцинопрофилактика гриппа, острые респираторные инфекции, грипп.

(Для цитирования: Бокучава Е. Г., Намазова-Баранова Л. С. Специфическая и неспецифическая иммунопрофилактика респираторных инфекций и гриппа у детей с аллергическими болезнями. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 473–480. doi: 10.15690/pf.v12i4.1431)

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным разных авторов, распространенность аллергических болезней в регионах России составляет 15–30%, а в некоторых экологически неблагоприятных районах достигает 40–50%. Особенно тревожен постоянный рост частоты распространенности аллергических болезней у детей. Только за период с 1998 по 2003 г. абсолютное число детей с аллергическими болезнями в возрасте от 0 до 15 лет увеличилось более чем в 2,8 раза, а подростков (15–17 лет) — в 3,6 раза [1, 2].

На сегодняшний день наиболее распространенными аллергическими болезнями у детей являются бронхиальная астма, аллергический ринит и атопический дерматит.

Бронхиальная астма — одно из наиболее распространенных аллергических болезней в детском возрасте, от которого страдают 235 млн человек во всем мире. Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, обуславливающее развитие бронхиальной гиперреактивности, — приводит к специфической клинической картине: повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышке, чувству заложенности в груди и кашлю, особенно по ночам или ранним утром. Эти симптомы, как правило, связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности обструкцией дыхательных путей в легких, которая часто бывает обратимой — спонтанно либо в результате лечения. В основе развития бронхиальной

астмы лежит хроническое (аллергическое) воспаление бронхов, в котором принимают участие многие клетки — тучные, эозинофилы, Т лимфоциты. В большинстве случаев астма у детей является первичным аллергическим заболеванием, что обуславливает ее развитие и манифестацию преимущественно через IgE-зависимый механизм. Но при этом (из-за наличия гиперреактивности бронхов) обострения бронхиальной астмы могут возникать под воздействием разных факторов — аллергической и неаллергической природы. Неаллергическими факторами часто служат острые респираторные вирусные инфекции, такие как грипп, парагрипп, риновирусная инфекция и т.д. [1, 3, 4].

Грипп — опасная инфекционная болезнь по тяжести течения и последующим осложнениям [5]. По своей социальной значимости грипп занимает первое место среди всех болезней человека [6]. Особенно тяжело страдают дети с хроническими заболеваниями сердца, бронхолегочной и эндокринной системы. У детей с бронхиальной астмой грипп закономерно вызывает обострение — приступ бронхоспазма, даже если ребенок до этого находился в длительной ремиссии [4].

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по использованию инактивированных противогриппозных вакцин и других профилактических мер, проводить вакцинацию лицам из групп высокого риска следует ежегодно, поскольку это наилучшая и наиболее экономически эффективная стратегия снижения заболеваемости и смертности вследствие высококонтагиозной инфекции [7–9].

Несмотря на то, что, по рекомендации ВОЗ, пациенты, страдающие бронхиальной астмой, должны ежегодно вакцинироваться против гриппа, на практике это не имеет широкого применения [10]. Причиной могут служить как незнание со стороны больных, так и нежелание самих аллергологов осуществлять вакцинацию. Хотя известно, что единственное противопоказание для прививок про-

тив гриппа — наличие в анамнезе тяжелых системных аллергических реакций на белок куриного яйца, что встречается крайне редко [11, 12].

Цель исследования: обосновать необходимость проведения специфической и неспецифической иммунопрофилактики респираторных инфекций и гриппа у детей с аллергическими болезнями.

МЕТОДЫ

Место проведения

Настоящее открытое сравнительное исследование проводилось на базе двух отделений ФГБУ «НЦЗД» МЗ РФ: отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья и отделения восстановительного лечения детей с аллергией и болезнями органов дыхания.

Условия проведения

Исследование охватило три эпидемических сезона — 2011/2012, 2012/2013 и 2013/2014 гг.

Критерии включения: возраст ребенка от 3 до 18 лет, отсутствие противопоказаний, предусмотренных инструкцией по применению (отсутствие тяжелых системных реакций на белок куриного яйца), отсутствие острого инфекционного и соматического заболевания или обострения хронического заболевания в период менее 1 мес с момента обращения в клинику, подписанное информированное согласие одного из родителей участника (мать или отец) и/или самого участника вакцинации в возрасте старше 14 лет, комплаентность пациента.

Распределение по группам

Все дети были рандомизированы в 4 группы:

- дети группы А вакцинированы полимер-субъединичной вакциной отечественного производства, в состав которой входит иммуномодулятор (Полиоксидоний);

E.G. Bokuchava¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}

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

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Specific and Nonspecific Immunoprophylaxis of Respiratory Infections and Flu in Children with Allergic Diseases

Relevance. The only way to reduce the incidence of vaccination-controlled infections and to prevent epidemics at the current stage is a 95% preventive vaccination coverage. It means that not only healthy children are subject to vaccination, but also children with various diseases. **Object:** to justify the need of specific and nonspecific immunoprophylaxis of respiratory infections and flu for children with allergic diseases. **Patients and methods.** Comparative analysis of domestic and foreign-made polymer subunit vaccine tolerance was conducted among 335 children aged 3–17 years with various allergic diseases. The research was conducted during three seasons of epidemics — 2011–2014 years. The subjects of analysis were vaccination tolerance, course of the underlying disease and the frequency of acute respiratory infections within one year after immunization. Specific immune response was assessed 1 and 6 months after vaccination. **Results.** The lower quantity and severity of weak local and general reactions was observed in all groups of children (both healthy and with allergic diseases) immunized by the domestic vaccine. No significant differences in immunogenicity of domestic and foreign-made influenza vaccines were detected. Furthermore, the level of postvaccination immunity remains high after immunization of patients with both bronchial asthma and atopic dermatitis. No cases of exacerbation of chronic disease associated with influenza vaccination are detected. Reduction of bronchial asthma frequency was associated with a reduction of acute respiratory infections frequency. **Conclusion.** Vaccination of healthy children and children with bronchial asthma and atopic dermatitis is an essential and secure measure that increases the efficiency of patients with current treatment of various allergic diseases and decreases the frequency of flu and acute respiratory infections.

Key words: influenza vaccines, allergic diseases, influenza vaccination, acute respiratory infections, flu.

(For citation: Bokuchava E. G., Namazova-Baranova L. S. Specific And Nonspecific Immunoprophylaxis Of Respiratory Infections And Flu In Children With Allergic Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 473–480. doi: 10.15690/pf.v12i4.1431)

- дети группы В — полимер-субъединичной вакциной зарубежного производства, не имеющей в своем составе иммуномодулятора;
- дети группы С получали полимер-субъединичную вакцину зарубежного производства + отдельно иммуномодуляторы (бактериальные лизаты);
- дети группы D — только иммуномодуляторы (бактериальные лизаты).

В каждую группу были включены пациенты, страдающие бронхиальной астмой (I подгруппа), atopическим дерматитом (II подгруппа), а также практически здоровые дети (III — подгруппа сравнения).

Методы регистрации исходов

При формировании групп использовался метод блоковой рандомизации с применением таблиц случайных чисел.

Характеристика препаратов, используемых в исследовании

1. Отечественная гриппозная трехвалентная инактивированная полимер-субъединичная вакцина отечественного производства (Гриппол Плюс, ООО «НПО Петровакс Фарм»). Вакцина включает высокоочищенные протективные антигены (не менее 5 мкг) гемагглютинаина и нейраминидазы, выделенные из актуальных штаммов вирусов гриппа типов А и В (соответственно сезону), выращенных на куриных эмбрионах, связанных с водорастворимым высокомолекулярным иммуноадьювантом — N-оксидированным производным поли-1,4-этиленпиперазина (азоксимера бромид). Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит по 5 мкг гемагглютинаина каждого из трех вирусов гриппа и 500 мкг азоксимера бромида. Вакцина не содержит консервантов.
2. Полимер-субъединичная вакцина (Инфлювак) производства компании Abboott Biologicals B.V. (Нидерланды) представляет собой трехвалентную инактивированную гриппозную вакцину, состоящую из поверхностных антигенов вируса гриппа (по 15 мкг гемагглютинаина каждого из трех вирусов гриппа А и В), выращенных на куриных эмбрионах. Антигенный состав обеих вакцин идентичен между собой, но изменяется каждый год в соответствии с эпидемической ситуацией и рекомендациями ВОЗ [7, 13].
Основное отличие вакцины отечественной от зарубежной и других инактивированных противогриппозных

вакцин — наличие оригинального иммуноадьюванта, что позволяет снизить антигенную нагрузку с 15 мкг гемагглютинаина до 5 мкг (табл. 1). Иммуноадьювант азоксимера бромид, с одной стороны, обеспечивает презентацию вирусных антигенов клеткам иммунной системы в форме вируса, близкой к нативной, с другой — стимулирует выработку эффективного специфического ответа.

Азоксимера бромид (полиоксидоний) — высокомолекулярный препарат с широким спектром фармакологического действия, не имеющий аналогов в мире. Представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперазы с молекулярной массой ~100 кД. В основе механизма иммуномодулирующего действия лежит прямая активация фагоцитирующих клеток и естественных киллеров, а также стимуляция антителообразования. Усиливает взаимодействие между Т и В лимфоцитами. Активирует лимфоидные клетки кишечника, усиливая продукцию секреторного иммуноглобулина (Ig) А. Улучшает структуру иммунного ответа у пожилых лиц и детей, а также у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями, иммунодефицитами различной этиологии [12, 13].

Рибомунил, также использованный нами в исследовании, представляет рибосомально-протеогликановый комплекс наиболее распространенных возбудителей инфекций ЛОР-органов и дыхательных путей (относится к стимуляторам специфического и неспецифического иммунитета). Входящие в состав препарата рибосомы содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, введение которых в организм вызывает образование специфических антител к этим возбудителям. Мембранные протеогликаны (*K. pneumoniae*) стимулируют неспецифический иммунитет, что проявляется усилением фагоцитарной активности макрофагов и полинуклеарных лейкоцитов, повышением факторов неспецифической резистентности. Препарат стимулирует функцию Т и В лимфоцитов, продукцию сывороточных и секреторных IgA, интерлейкина 1, а также альфа- и гамма-интерферонов [12].

Методы

Всем пациентам, обратившимся по поводу вакцинации, было проведено комплексное обследование: общеклиническое, аллергологическое и иммунологическое.

Задачей нашего исследования была оценка эффективности и переносимости полимер-субъединичных про-

Таблица 1. Сходство и отличия вакцин отечественного и зарубежного производства

Зарубежная вакцина (Инфлювак)	Отечественная вакцина (Гриппол Плюс)
Сходство	
1. Трехвалентные инактивированные субъединичные вакцины; содержат очищенные поверхностные антигены — гемагглютинин и нейраминидазу 2. Вирусные штаммы: А (H3N2; H1N1) и В 3. Рекомендованы для вакцинации детей с 6 мес и взрослых 4. Не содержат консерванта 5. Вводятся внутримышечно и подкожно	
Различия	
1. По 15 мкг гемагглютинаина каждого штамма 2. Не содержит адьюванта	1. По 5 мкг гемагглютинаина каждого штамма 2. Содержит водорастворимый иммуноадьювант (500 мкг)

тивогриппозных вакцин отечественного и зарубежного производства, применяемых как в качестве монотерапии, так и в комбинации с иммуномодуляторами у детей с аллергической патологией, что осуществлялось путем наблюдения за детьми и анализа вопросников, которые заполняли родители после вакцинации. Оценивалось самочувствие ребенка, наличие местной или общей реакции на прививку, течение основного заболевания в течение 1 года, следующего за вакцинацией.

Для оценки иммуногенности вакцин у привитых проводился забор крови до вакцинации, через 1 и 6 мес после иммунизации. Уровень антигемагглютинирующих антител в сыворотках крови определяли в реакции торможения геагглютинации по общепринятой методике в лаборатории биотехнологии диагностических препаратов ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Антигенную активность вакцины оценивали по показателю уровня сероковерсий в сравнении с фоновой сывороткой (число лиц с 4-кратным приростом титров антител).

Статистический анализ

Полученные данные подвергались статистической обработке. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Вариационный анализ полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты

В клиническое исследование после получения информированного согласия родителей и детей (старше 14 лет) было отобрано 360 пациентов (4 группы), соответствующих критериям включения. В связи с некомплаентностью 25 (7%) пациентов выбыли из исследования, в связи с чем в данной работе представлены результаты клинического обследования, вакцинации и наблюдения 335 детей.

Гендерный состав был практически равномерным: 164 (49%) девочки и 171 (51%) мальчик. Средний возраст составил $9,9 \pm 3,9$ года. Из них практических здоровых 107 (32%), с бронхиальной астмой — 111 (33%), с атопическим дерматитом — 117 (35%; табл. 2).

Средняя длительность заболевания в группе детей с бронхиальной астмой составила $3,5 \pm 1,27$, с кожными проявлениями — $3,7 \pm 0,84$ года. Частота обострений основного заболевания в группах детей с бронхиальной астмой составляла от 3 до 6, у детей с атопическим дерматитом — 3–4 раза в год. Стоит отметить, что обострения аллергического заболевания, а особенно бронхиальной астмы, были связаны с острыми респираторными инфекциями (ОРИ)/гриппом. У всех наблюдавшихся детей с проявлениями аллергии течение заболевания было полностью контролируемым в течение 1 мес и более до вакцинации, рецидивы болезни отмечались 2–3 раза в год продолжительностью 2–3 нед. Важно подчеркнуть, что в среднем заболеваемость ОРИ среди всех исследуемых пациентов отмечалась от 2 до 6 раз, при этом длительность болезни составляла от 7 до 13 дней.

Оценка переносимости вакцин

На основании полученных результатов наблюдения за общими и местными реакциями у привитых была дана оценка переносимости используемых вакцин.

Оценивались местные реакции — боль в месте инъекции, гиперемия, уплотнение. Считается, что на боль в месте инъекции могут жаловаться дети после 6 лет. Дети более младшего возраста могут испытывать беспокойство при движении, пальпации, что также нами расценивалось как болевое ощущение. Разделение местных реакций по степени выраженности представлено в табл. 3, суммарное количество пациентов со слабыми реакциями — в табл. 4.

Как видно из табл. 4, достоверных различий по группам не было. Следует отметить, что все наблюдаемые явления в месте инъекции относились к реакциям слабой степени выраженности, не вызывали дискомфорта у детей и исчезали самостоятельно в течение первых 2 сут (табл. 5). Суммарное количество детей со слабыми общими реакциями среди привитых представлено в табл. 6.

Из полученных данных видно, что во всех группах детей — и здоровых, и с аллергическими болезнями — тенденция к наименьшему количеству и выраженности

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группа А, n = 84 (%)	Группа В, n = 83 (%)	Группа С, n = 84 (%)	Группа D, n = 84 (%)	Всего, n = 335 (%)
Дети с БА	27 (32)	29 (35)	27 (32)	28 (33)	111 (33)
Дети с АтД	30 (36)	29 (35)	29 (35)	29 (35)	117 (35)
Здоровые дети	27 (32)	25 (30)	28 (33)	27 (32)	107 (32)

Примечание. БА — бронхиальная астма, АтД — атопический дерматит.

Таблица 3. Степень выраженности местных реакций

Степень	Признаки		
	Объективные признаки (гиперемия, отек), см в диаметре	Субъективные ощущения (боль, жжение, дискомфорт)	Длительность местной реакции, сут
Слабая	< 2	Незначительные	< 2
Умеренная	От 2 до 8	Умеренные	2–3
Сильная	> 8	Значительные	> 3

Таблица 4. Число слабых местных реакций в исследуемых группах

Показатель	Группа А		Группа В		Группа С	
	Общее число детей	Местные реакции (%)	Общее число детей	Местные реакции (%)	Общее число детей	Местные реакции (%)
Здоровые дети	27	3 (11)	25	4 (16)	27	4 (15)
Дети с БА	27	5 (18)	29	7 (24)	28	6 (21)
Дети с АтД	30	4 (13)	29	5 (17)	29	5 (17)
Всего	84	12 (14)	83	16 (19)	84	15 (18)

Примечание. БА — бронхиальная астма, АтД — атопический дерматит. Достоверность различий (*p*) между показателями местных реакций > 0,05.

Таблица 5. Степень выраженности общих реакций

Степень	Признаки			
	Температура тела, °С	Головная боль	Слабость, недомогание	Длительность общей реакции
Легкая	37,2–38,0	Незначительная	Незначительные	В день вакцинации
Умеренная	38,1–39,0	Умеренная	Умеренные	До 2 сут
Значительная	≥ 39,1	Сильная	Выраженные	> 2 сут

Таблица 6. Число общих слабых реакций в исследуемых группах

Показатель	Группа А		Группа В		Группа С	
	Общее число детей	Общие реакции (%)	Общее число детей	Общие реакции (%)	Общее число детей	Общие реакции (%)
Здоровые дети	27	4 (15)	25	3 (12)	27	4 (15)
Дети с БА	27	4 (15)	29	5 (17)	28	6 (21)
Дети с АтД	30	5 (17)	29	8 (27,6)	29	5 (17)
Всего	84	14 (16,6)	83	16 (19)	84	15 (18)

Примечание. БА — бронхиальная астма, АтД — атопический дерматит. Достоверность различий (*p*) между показателями общих реакций > 0,05.

местных и общих реакций отмечены в группе А, получавших отечественную гриппозную вакцину. Достоверных различий по группам детей с бронхиальной астмой, атопическим дерматитом (в сравнении со здоровыми) не получено.

Кроме того, родители, чьи дети имели то или иное аллергическое заболевание, заполняли специальную форму, оценивающую течение основного заболевания в поствакцинальный период и в течение 1 года после вакцинации. Анализируя данные формы, можно утверждать, что ни одного случая обострения хронического заболевания, связанного с вакцинацией от гриппа, не зафиксировано.

Оценка иммуногенности вакцин

Иммуногенность оценивали в соответствии с требованиями Европейского комитета к противогриппозным вакцинам (CPMP/BWP/214/96). Антигенную активность вакцины в нашей работе характеризовали относительно показателей уровня сероконверсий в сравнении с фоновой сывороткой (число лиц с 4-кратным приростом титров антител). Во всех исследуемых группах после проведенной вакцинации было зарегистрировано статистически достоверное нарастание титров антител. Наиболее иммуногенными оказались компоненты вакцин H1N1 и H3N2.

Однако, статистически достоверной разницы в иммунном ответе на разные вакцины в вышеуказанных группах (А, В, С) не отмечено.

Изучение иммуногенных свойств противогриппозных вакцин показало, что в группе привитых отечественной вакциной 4-кратный прирост титров антител ко всем трем серотипам находился в диапазоне 77–90%, в группе привитых зарубежной вакциной сероконверсия отмечалась у 77–91%. Кратность прироста титров антител после вакцинации по сравнению с исходным уровнем во всех группах была выше 2,5.

Известно, что для гарантированной защиты привитых от вируса гриппа и создания среди населения условий, обеспечивающих популяционный уровень защиты, препятствующий развитию эпидемического процесса, важной является длительность сохранения поствакцинального иммунитета. С этой целью было проведено исследование сывороток крови детей-участников, изъявивших желание сдать кровь повторно — через 6 мес с момента вакцинации (табл. 7, 8). Показано, что при иммунизации отечественной и зарубежной вакциной высокие уровни антител в сыворотке крови сохранялись в течение 6 мес.

Как видно из табл. 7, показатели иммуногенности достоверно не отличались между группами детей с аллер-

Таблица 7. Сравнительная характеристика уровня специфических антител между группами, $M \pm \delta$

Период	Группа	H1N1	H3N2	B
До вакцинации	A	90,52 ± 10,15	71,72 ± 9,65	53,96 ± 8,21
	B	81,77 ± 14,62	52,96 ± 8,95	34,17 ± 6,22
	C	84,75 ± 12,44	52,76 ± 8,77	32,17 ± 5,24
Через 1 мес	A	283,13 ± 28,07	156,34 ± 27,31	84,78 ± 12,35
	B	303,44 ± 29,99	159,58 ± 15,19	96,25 ± 11,71
	C	305,34 ± 29,79	149,58 ± 14,17	95,24 ± 10,61
Через 6 мес	A	190,90 ± 24,80	94,99 ± 18,21	56,79 ± 6,89
	B	188,54 ± 29,28	103,65 ± 17,93	47,13 ± 7,14
	C	179,44 ± 27,25	104,25 ± 17,94	47,73 ± 6,34

Примечание. Достоверность различий (p) специфических антител между группами A, B, C > 0,05. Достоверность различий (p) уровней специфических антител до/через 1 мес/через 6 мес после вакцинации < 0,05.

Таблица 8. Сравнительная характеристика уровня специфических антител у здоровых и больных, $M \pm \delta$

Период	Группа	H1N1	H3N2	B
До вакцинации	Здоровые	85,90 ± 17,02	88,46 ± 14,67	52,95 ± 5,4
	Дети с БА и АтД	87,37 ± 16,67	51,28 ± 12,61	41,38 ± 6,5
Через 1 мес	Здоровые	299,62 ± 23,8	158,97 ± 19,39	94,87 ± 7,36
	Дети с БА и АтД	287,5 ± 25,7	157,04 ± 17,97	86,84 ± 9,82
Через 6 мес	Здоровые	151,79 ± 15,4	91,15 ± 6,87	47,56 ± 8,28
	Дети с БА и АтД	177,89 ± 17,57	96,25 ± 5,72	55,53 ± 7,89

Примечание. БА — бронхиальная астма, АтД — атопический дерматит. Достоверность различий (p) между показателями специфических антител между здоровыми и больными детьми > 0,05. Достоверность различий (p) уровней специфических антител до/через 1 мес/через 6 мес после вакцинации < 0,05.

Таблица 9. Динамика изменений уровня общего иммуноглобулина (Ig) в сыворотке крови детей в процессе вакцинации

Показатель	IgA	IgM	IgG	IgE
Здоровые:				
• до вакцинации	1,28 ± 0,56	1,17 ± 0,56	9,47 ± 1,88	71,46 ± 18,5
• после вакцинации	1,37 ± 0,56	1,12 ± 0,46	9,57 ± 1,68	60,31 ± 12,24
С аллергией:				
• до вакцинации	1,15 ± 0,44	1,02 ± 0,34	9,08 ± 1,96	326,07 ± 80,16
• после вакцинации	1,23 ± 0,49	1,05 ± 0,36	9,39 ± 2,4	326,05 ± 76,55

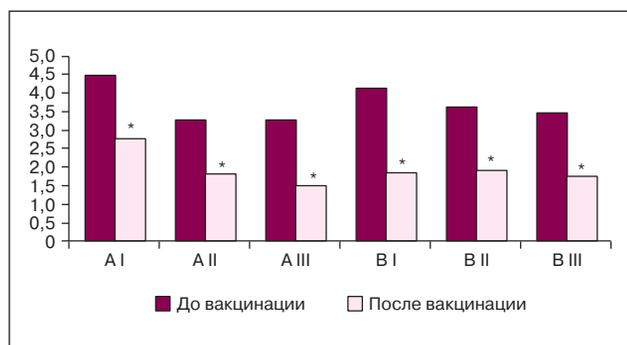
гией (бронхиальной астмой, атопическим дерматитом) в сравнении со здоровыми. Также отсутствовала достоверная разница в иммуногенности при сравнении детей, вакцинированных противогриппозной вакциной отечественного производства или зарубежным аналогом. Статистически значимых отличий по показателям иммуногенности между группами пациентов не зарегистрировано ни к одному из серотипов ($p < 0,05$). Так, уровень сероконверсии в группе А к трем серотипам по истечении 6 мес составлял 75–90%, в группе В — 74–90%. Уровень сероконверсии сохранялся у 77–90% в группе А, у 74–89% — в группе В, у 73–88% — в группе С. При этом отмечен значительный ($p < 0,05$) прирост титров специфических антител через 1 и 6 мес в группах здоровых и детей, страдающих аллергическими болезнями, привитых как отечественной, так и зарубежной вакциной.

Таким образом, иммуногенность всех препаратов (и отечественного, и зарубежного производства) не имеет достоверных отличий. Кроме того, при иммунизации больных с аллергией (с бронхиальной астмой, атопическим дерматитом) уровень поствакцинального иммунитета оставался высоким.

Оценка уровня концентрации IgE

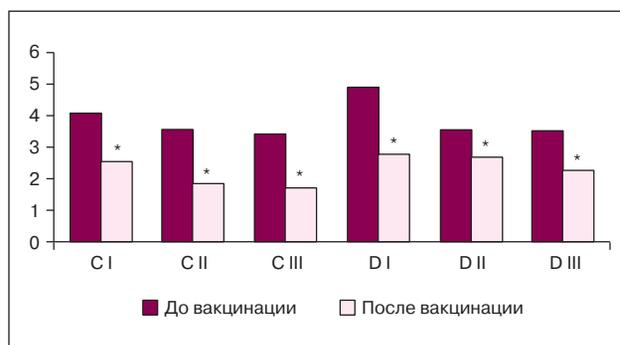
При первом обследовании детей с аллергической патологией уровень концентрации IgE в сыворотках крови привитых был значительно выше нормы, тогда как уровень других иммуноглобулинов оставался в пределах обычных возрастных значений. Определение Ig классов А, М, G, Е в динамике показало, что вакцины не оказывают существенного влияния на колебания концентрации иммуноглобулинов, в том числе и IgE (табл. 9).

Рис. 1. Частота острых респираторных инфекций до и после вакцинации в группах А и В



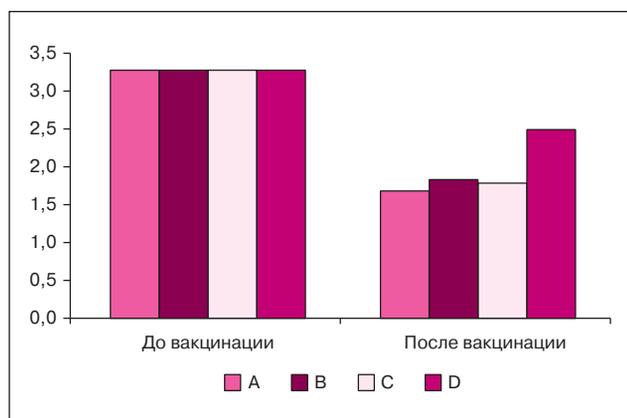
Примечание. * — $p < 0,05$.

Рис. 2. Частота острых респираторных инфекций до и после вакцинации в группах С и D



Примечание. * — $p < 0,05$.

Рис. 3. Сравнительный анализ частоты острых респираторных инфекций между группами



Оценка уровня заболеваемости респираторными инфекциями у детей, привитых против гриппа

На фоне проведенной вакцинации количество заболевших ОРИ/гриппом за весь период наблюдения резко снизилось: за период наблюдения из 251 вакцинированного пациента 13 (9,16%) не заболели вообще, 46 (18,3%) заболели 1 раз, 192 (76,29%) перенесли ОРИ/грипп от 1 до 4 раз за год (при этом тяжелых эпизодов не отмечено; бактериальный генез инфекции, требующий применения антибактериальной терапии, также был достоверно ниже; $p < 0,05$). До вакцинации антибактериальная терапия назначалась в 57% случаев, после вакцинации — лишь в 14%.

Стоит отметить, что лабораторно подтвержденных случаев гриппа за прошедший после вакцинации год зарегистрировано не было. Достоверной разницы между данными, полученными у вакцинированных детей в группах А, В и С через 1 год после вакцинации, не выявлено.

Таким образом, проведенный анализ показал низкий уровень заболеваемости у привитых детей. На фоне иммунизации частота острых респираторных заболеваний достоверно уменьшилась (рис. 1, 2). Но при этом в группах, где проводилась специфическая иммунопрофилактика отечественной/зарубежной вакцинами, значительно снизилась частота ОРИ в сравнении с детьми, получавшими только иммуномодуляторы (рис. 3).

После проведенного обследования и иммунизации дети всех исследуемых групп для контроля за течением

основного заболевания регулярно в течение последующих 12 мес находились под амбулаторным наблюдением.

По истечении указанного срока установлено, что у всех пациентов исследуемых групп отмечено увеличение периода ремиссии бронхиальной астмы и atopического дерматита и уменьшение частоты обострений более чем 2 раза, а также амбулаторных обращений к специалистам по поводу ОРИ — в 1,5 раза. Выявлено, что после иммунопрофилактики 26 (23%) детей с бронхиальной астмой получали ингаляционные глюкокортикостероиды в средних дозах (до вакцинации таких пациентов было 73; 66%), а 59 (53%) — низкие дозы (до вакцинации — 22; 19,6%). Топические глюкокортикостероиды до вакцинации получали 74 (63%) ребенка с atopическим дерматитом, после — 42 (36%). Не выявлено ни одного случая обострения заболевания, связанного с вакцинацией от гриппа.

Важно отметить, что в ходе проведенной работы нежелательных побочных явлений и аллергических реакций не отмечено. Оценка безопасности вакцины показала ее хорошую переносимость больными.

Оценка влияния ранее проведенной вакцинации на течение основного аллергического заболевания, частоту и длительность ОРИ

Также нами был проведен анализ влияния ранее осуществлявшейся вакцинации ребенка и членов его семьи на течение основного аллергического заболевания, частоту и длительность ОРИ.

Так, перед началом эпидсезона ранее вакцинировались 191 (57%) ребенок и 168 (50%) членов их семей. Следует отметить, что в группе детей с аллергической патологией ранее вакцинировались против гриппа 42%, а в группе здоровых — почти в два раза больше — 79%. Такая же картина отмечается среди членов их семей, где у пациентов с аллергическими болезнями проводили иммунизацию против гриппа только 45%, а среди здоровых — 61% родителей и других родственников.

Таким образом, дети из группы практически здоровых, в том числе члены их семьи, практически в 1,5 раза чаще вакцинируются от гриппа в сравнении с детьми с аллергической патологией, что подтверждает ошибочное распространенное мнение о том, что от вакцинации детей с аллергической патологией лучше воздержаться.

Таблица 10. Частота заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) до начала и после проведения вакцинации

Частота ОРИ	I группа (n = 144)	II группа (n = 23)	III группа (n = 168)
До	4,0 ± 0,27*	3,38 ± 0,73	2,93 ± 0,09*
После	2,71 ± 0,74**	2,16 ± 0,17**	1,78 ± 0,09**

Примечание. Достоверность различий между показателями частоты ОРИ до и после вакцинации: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$.

Для анализа влияния предшествующей вакцинации на течение основного аллергического заболевания, частоту и длительность ОРИ все исследуемые ($n = 335$) были разделены на три группы:

- I ($n = 144$) — ребенок и члены его семьи ранее не вакцинировались от гриппа;
- II ($n = 23$) — ребенок вакцинирован ранее, но не привиты члены его семьи;
- III ($n = 168$) — ребенок и члены его семьи ранее вакцинированы против гриппа.

При сравнении частоты острых респираторных инфекций в исследуемых группах до начала исследования отмечено, что дети III группы достоверно реже болели ОРИ и гриппом, чем дети I группы (табл. 10).

В рамках данной работы обнаружено, что у детей, которые вакцинировались повторно от гриппа, частота ОРИ была намного ниже по сравнению с той группой, где вакцинация проводилась впервые. Такая же картина наблюдалась при сравнении данных частоты обострения основного заболевания между исследуемыми группами.

По результатам исследования начального уровня специфических антител титры H3N2 и B в группах детей, где вакцинация проводилась повторно, были выше, чем среди впервые прививаемых. Анализируя данные уровня специфических антител через 1 мес, мы отметили достоверное нарастание титров антител, в основном H1N1 и H3N2, которые сохранялись до 6 мес. Достоверной разницы в уровнях специфических анти-

тел после вакцинации (как первичной, так и повторной) не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтвердили необходимость проведения иммунизации среди детей с аллергическими болезнями. Установлено, что своевременная вакцинация детей от гриппа способствует снижению объема проводимой базисной противовоспалительной терапии. Иммуномодулятор азоксимера бромид, входящий в состав полимер-субъединичной вакцины отечественного производства, и бактериальные лизаты стимулируют специфический иммунный ответ прививаемого, при этом повышают общую резистентность организма к другим респираторным инфекциям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вакцинация детей, как здоровых, так и больных бронхиальной астмой и атопическим дерматитом, является необходимым и безопасным мероприятием, а ее проведение у пациентов с различными аллергическими заболеваниями значительно повышает эффективность проводимого лечения, снижает частоту и длительность ОРИ/гриппа.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Намазова-Баранова Л.С., Торшоева Р.М., Ботвиньева В.В., Таги-заде Т.Г., Таранушенко Т.Е. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций. *Педиатрическая фармакология*. 2006; 3 (1): 13–17.
2. Баранов А.А., Балаболкин И.И. *Детская аллергология*. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 688 с.
3. Gustafsson D., Sjöberg O., Foucard T. et al. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis: a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*. 2000; 55: 240–245.
4. Баранов А.А., Хаитов Р.М. *Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров*. Москва: Союз педиатров России. 2011. С. 33.
5. Костинов М.П., Гурвич Э.Б. *Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний*. М.: Медицина для всех. 2002. 152 с.
6. URL: http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_4/en/
7. Чувиров Д.Г., Ярцев М.Н. Изучение переносимости и клинической эффективности препарата Полиоксидоний у детей с повторными инфекциями дыхательных путей. Материалы 4-го Конгресса «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии», 29–31 мая 2001 г. Москва: ВИНТИ. 2001. С. 307.
8. URL: <http://pharmso.ru/news-2901.html>
9. URL: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/phase/en/index.html
10. ВОЗ. Рекомендации по использованию инактивированных противогриппозных вакцин и других профилактических мер. *Weekly Epidemiological Record*. 2012; 75: 281–288.
11. European Scientific Working group on Influenzae. URL: <http://www.eswi.org/influenzae-facts/introduction>
12. Зверев В.В., Хаитов Р.М. *Вакцины и вакцинация*. Национальное руководство. Москва. 2014. С. 110.
13. Караулов А.В. *Полиоксидоний в клинической практике*. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2008. С. 136.

DOI: 10.15690/pf.v12i4.1432

Е.Ю. Дьяконова¹, Н.В. Лобань², И.В. Поддубный^{1,2}, А.А. Бекин¹, А.А. Гусев¹, Т.А. Прудникова¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Антибактериальная профилактика инфекционных осложнений в практике детского хирурга

Контактная информация:

Дьяконова Елена Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей хирургии НИИ детской хирургии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-14-55, e-mail: rytella@mail.ru

Статья поступила: 14.03.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

Развитие послеоперационных инфекций в ране осложняет течение послеоперационного периода, продлевая сроки госпитализации, увеличивая расходы на лечение пациента. Наиболее эффективным методом предотвращения развития инфекционных осложнений во всем мире признана антибактериальная профилактика. В хирургии это подразумевает введение антибиотика непосредственно перед началом и в течение одних суток после оперативного вмешательства. В статье дана характеристика факторов риска развития послеоперационных осложнений, представлены показания, основные принципы антибиотикопрофилактики, а также рекомендации по выбору антимикробных препаратов в зависимости от конкретного клинического случая.

Ключевые слова: послеоперационные осложнения, послеоперационные инфекции, факторы риска, профилактика, антибактериальные препараты, выбор, антибиотикопрофилактика, дети.

(Для цитирования: Дьяконова Е. Ю., Лобань Н. В., Поддубный И. В., Бекин А. А., Гусев А. А., Прудникова Т. А. Антибактериальная профилактика инфекционных осложнений в практике детского хирурга. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 481–484. doi: 10.15690/pf.v12i4.1432)

ВВЕДЕНИЕ

Антибиотикопрофилактика, по рекомендациям Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям, является одним из компонентов оказания высококачественной хирургической помощи [1].

Послеоперационные хирургические инфекции нередко становятся причиной осложнений, в числе которых послеоперационные осложнения чистые — 1,4%, чисто-контаминированные — 1,4%, контаминированные — 13,3%, грязные — 39,9% [2]. Эти осложнения могут быть причиной летальных исходов и дополнительных материальных затрат. Каждый случай инфекции приводит к удлинению продолжительности лечения в среднем на 7 сут [1, 3, 4].

Антибиотикопрофилактика позволяет достичь бактерицидной концентрации препаратов в тканях и сыворотке крови в момент разреза кожи и снизить риск инфекции. В медицинской литературе 1970-х гг. многие авторы доказывали, что основной причиной неэффективности профилактики было введение антибиотика после операции. Вместе с тем риск инфекций возрастал, если антибиотики назначались слишком рано (более 2 ч до разреза кожи) или поздно (после разреза кожи) [1, 5].

Профилактическое применение антимикробных препаратов подразумевает их назначение лицам без клинических и лабораторных проявлений инфекции для предотвращения ее развития. В одних случаях задачей такого применения является предотвращение инфек-

481

E.Yu. Diakonova¹, N.V. Loban², I.V. Poddubnyi^{1,2}, A.A. Bekin¹, A.A. Gusev¹, T.A. Prudnikova¹¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital of Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

Antibacterial Prophylaxis of Infectious Complications in a Pediatric Surgeon's Practice

The evolution of postoperative wound infections complicates the postoperative period, prolongs the hospitalization and increases the cost of treatment. The most effective way to prevent the development of infection complications in the world is antibacterial prophylaxis. In surgery, that means the injection of an antibiotic immediately before and during twenty-four hours after the surgery. The article presents a characteristic of risk factors for postoperative complications, indications and the basic principles of antibiotic prophylaxis, and recommendations for the selection of antimicrobials, depending on the particular clinical case.

Key words: postoperative complications, postoperative infections, risk factors, prophylaxis, antibacterial drugs, selection, antibiotic prophylaxis, children.

(For citation: Diakonova E.Yu., Loban N.V., Poddubnyi I.V., Bekin A.A., Gusev A.A., Prudnikova T.A. Antibacterial prophylaxis of infectious complications in a pediatric surgeon's practice. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 481–484. doi: 10.15690/pf.v12i4.1432)

ции, вызванной экзогенными микроорганизмами, в других — предупреждение обострения, рецидивирования или генерализации латентной инфекции [1, 3, 6].

Антибиотикопрофилактика в хирургии — стандарт оказания медицинской помощи при многих хирургических вмешательствах; проводится «очень коротким курсом», который начинается непосредственно перед операцией и продолжается не более 24 ч после нее [2, 3, 7]. Антибактериальная профилактика не является попыткой «стерилизовать» ткани и направлена на снижение микробной контаминации тканей во время операции до уровня, не позволяющего бактериям преодолеть защитные механизмы макроорганизма. Антибиотик должен быть введен до первого хирургического разреза, чтобы обеспечить присутствие препарата в оптимальной концентрации в тех тканях, где будет произведен этот разрез. Антибиотикопрофилактика не отменяет показаний для антибактериальной терапии фоновых хирургических инфекций, на устранение которых направлены оперативные вмешательства.

Окончательную оценку эффективности проведенной антибиотикопрофилактики и антибактериальной терапии инфекций, а также решение о возможности прекращения лечения осуществляют на основании оценки в динамике лабораторных и клинических показателей [3, 8, 9].

ФАКТОРЫ РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ [3, 10]

Факторы, связанные с больным

- Состояние питания (гипотрофия, синдром мальабсорбции, ожирение);
- сопутствующие инфекционные заболевания;
- нарушение системы противоинфекционной защиты, в том числе иммунного статуса (онкологический процесс, лучевая терапия), лечение глюкокортикостероидами и иммуносупрессорами, парентеральное питание;
- сопутствующие хронические заболевания: сахарный диабет, хронический воспалительный процесс, хроническая почечная или печеночная недостаточность, недостаточность кровообращения [1, 4, 11].

Периоперационные факторы

- Длительность предоперационного периода;
- неправильная подготовка операционного поля, травматическое удаление волос в области операции;
- антибиотикотерапия за несколько дней до операции.

Интраоперационные факторы

- Длительность вмешательства;
- степень повреждения тканей;
- избыточное применение электрокоагуляции;
- недостаточный гемостаз;
- имплантация инородных материалов (лигатуры, протезы);
- нарушение стерильности оборудования и инструментария;
- гемотрансфузия цельной крови;
- дренирование раны;
- нарушение гемодинамики и газообмена во время операции.

Факторы, связанные с возбудителями

- Степень бактериальной контаминации (экзогенная, эндогенная);
- вирулентность бактерий и синергизм бактерий (аэробы + анаэробы).

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Цель профилактики: предупреждение развития гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

Задача профилактики: создание терапевтических (бактерицидных) концентраций антибиотика в тканях, подвергающихся бактериальной контаминации во время операции — от некроза до закрытия раны (асептика изнутри) [2, 4, 12].

Выбор антибактериального препарата для профилактики [3, 13, 14]

- Препарат должен быть активным в отношении вероятных возбудителей инфекционных осложнений (соответствующий антимикробный спектр с учетом предполагаемой чувствительности бактерий);
- антибиотик не должен вызывать быстрое развитие резистентности патогенных микроорганизмов;
- препарат должен проникать в ткани — зоны риска инфицирования;
- период полувыведения антибиотика после однократного введения должен быть достаточным для поддержания бактерицидной концентрации в крови и в тканях в течение всего периода операции;
- антибиотик должен обладать минимальной токсичностью и минимумом побочных эффектов;
- препарат не должен влиять на фармакокинетические параметры средств для анестезии, особенно миорелаксантов;
- антибиотик должен быть активным в отношении грамположительной флоры — золотистого и эпидермального стафилококка как наиболее частых контаминантов операционной раны;
- препарат должен быть оптимальным с позиции стоимость/эффективность.

С учетом перечисленных критериев для хирургической профилактики наиболее приемлемыми являются следующие препараты [2, 15, 16]:

- цефалоспорины 1-го поколения (цефазолин);
- цефалоспорины 2-го поколения (цефуросим);
- защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавулановая кислота).

ДОЗИРОВАНИЕ И УСЛОВИЯ ВВЕДЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ

Доза антибиотиков для антибиотикопрофилактики соответствует обычной терапевтической дозе (разовая доза) [1, 3, 11].

Среднесуточные дозы антибактериальных препаратов у детей

- Цефазолин — 50–100 мг/кг в сут в 2–3 введения;
- цефуросим — 50–100 мг/кг в сут в 3 введения;
- амоксициллин/клавуланат — 90 мг/кг в сут в 3 введения [2, 3, 17].

Антибиотик с профилактической целью при плановых и экстренных операциях должен быть применен во время вводного наркоза — за 30–40 мин до начала операции (первого разреза). Внутривенный путь введения признан оптимальным (создает максимальную концентрацию препарата в крови и тканях) [5, 8, 18].

Кратность введения определяется длительностью периода полувыведения используемого антибиотика. Повторная доза вводится при продолжительности операции, превышающей в два раза период полувыведения (T_{1/2}) антибиотика (табл. 1) [1, 4, 19–21].

Таблица 1. Зависимость времени введения повторной дозы антибиотика от периода полувыведения

Антибиотик	Период полувыведения	Время введения повторной дозы, ч
Амоксициллин/клавуланат	1	2
Цефазолин	2	4
Цефуроским	1,5	3

Таблица 2. Режимы антибиотикопрофилактики в хирургии

Вид операции	Препараты	Комментарии
Операция на желудке, двенадцатиперстной кишке [20, 21]	Цефазолин внутривенно (в/в), или цефуроским в/в	В общих случаях — однократно, перед операцией
Операция на толстом кишечнике [1, 22]	Амоксициллин/клавуланат в/в, или цефуроским + метронидазол в/в	Вводится трехкратно при отсутствии дополнительных показаний
Аппендэктомия, в т.ч. лапароскопическая (аппендикс без перфорации) [20–22]	Амоксициллин/клавуланат в/в, или цефуроским + метронидазол	Вводится трехкратно: перед операцией и через 8 и 16 ч после первой дозы препарата
Осложненная аппендэктомия (переаппендикулярный инфильтрат, абсцесс, перитонит) [10, 21, 22]	Амоксициллин/клавуланат в/в, или цефуроским + метронидазол	Антибиотикопрофилактика + последующая антибиотикотерапия до выздоровления
Диагностическая лапароскопия [3, 20, 22]	Цефазолин в/в, или цефуроским в/в	Вводится однократно
Плановые неосложненные оперативные вмешательства на придатках матки [5, 20, 21]	Амоксициллин/клавуланат в/в	Вводится однократно
Осложненные гинекологические операции (некроз придатков, опухоли) [9, 12]	Амоксициллин/клавуланат в/в	Антибиотикопрофилактика + последующая антибиотикотерапия до выздоровления
Пороки развития половых органов [20, 21]	Амоксициллин/клавуланат в/в	Антибиотикопрофилактика + последующая антибиотикотерапия до санации бактериальных очагов
Травматические повреждения половых органов [3, 22]	Цефуроским + метронидазол в/в, или амоксициллин/клавуланат в/в	Антибиотикопрофилактика + при необходимости последующая антибиотикотерапия до санации бактериальных очагов
Плановая холецистэктомия (в т.ч. лапароскопическая) [10, 20]	Цефазолин в/в, или цефуроским в/в однократно	Вводится однократно
Экстренная холецистэктомия (в т.ч. лапароскопическая) [10, 20]	Цефазолин в/в, или цефуроским в/в	Антибиотикопрофилактика + последующая антибиотикотерапия в течение 24–48 ч, при осложненных формах — антибиотикотерапия до выздоровления
Урологические операции [20, 22]	Цефазолин в/в, или цефуроским в/в	При отсутствии инфекции — однократно. При наличии инфекции — антибиотикотерапия в течение 5–7 дней
Спленэктомия [1, 3, 20]	Цефазолин в/в, или цефуроским в/в	Вводится однократно
Открытый перелом конечностей: <ul style="list-style-type: none"> • 1-й тип: точечное ранение кожных покровов изнутри костным отломком [21, 22] • 2-й тип: малозагрязненная рана, проникающая до костных обломков [20, 21] • 3-й тип: обширная загрязненная рана с полным обнажением костных отломков и значительным повреждением окружающих мягких тканей [1, 20] 	Цефазолин в/в, или цефуроским в/в Цефазолин в/в, или цефуроским в/в Цефуроским — в/в, или цефазолин в/в	Вводится однократно. Следует обращать внимание на сроки перелома Вводится трехкратно: перед операцией и через 8 и 16 ч после первой дозы препарата Антибиотикопрофилактика + последующая антибиотикотерапия до санации бактериальных очагов
Остеосинтез (закрытый, малоинвазивный) [9, 10, 21]	Цефазолин в/в, или цефуроским в/в	Вводится однократно
Остеосинтез открытый [1, 9, 22]	Цефазолин в/в однократно, или цефуроским в/в однократно	Вводится трехкратно: перед операцией и через 8 и 16 ч после первой дозы препарата
Офтальмология: <ul style="list-style-type: none"> • флегмона орбиты • абсцесс верхнего века [10, 20, 21] 	Цефазолин, или цефуроским в/в	Антибиотикопрофилактика + последующая антибиотикотерапия до санации бактериальных очагов

Схемы антибиотикопрофилактики в хирургии при разных видах оперативных лечебных и инструментальных диагностических вмешательств представлены в табл. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все дети, поступающие в хирургический стационар для экстренного оперативного лечения, нуждаются в проведении антибактериальной профилактики. Для предотвращения контаминации следует соблюдать следующие принципы:

- проводить антибактериальную профилактику в предоперационной период;
- осуществлять выбор антибактериального препарата нужно исходя из списка рекомендованных для каждого вида операций с учетом анатомической области и характера возможных возбудителей;
- при плановых оперативных вмешательствах в послеоперационном периоде при отсутствии документированного факта наличия хирургической инфекции антибактериальную профилактику не проводить (длительность антибактериальной профи-

лактики должна быть не более 24 ч, при кардиохирургических операциях — не более 48 ч, так как высок риск развития псевдомембранозного колита);

- документировать в историях болезни факт проведения антибактериальной профилактики.

В настоящее время периоперационная антибиотикопрофилактика является основной частью программы сокращения постхирургических инфекций. Несоблюдение принципов проведения антибактериальной профилактики ведет к значительному снижению ее эффективности, повышению риска развития нежелательных лекарственных реакций, антибактериальной резистентности микроорганизмов, росту затрат на лечение. Необоснованное применение антибиотиков может способствовать росту устойчивости микроорганизмов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М. 2000. С. 147–149.
2. Cruse P. Wound Infection Surveillance. *Rev Infect Dis.* 1992; 4 (3): 734–737.
3. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В. Стратегия и тактика применения антимикробных средств, применяемых в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева. М.: *Боргес*. 2012. 92 с.
4. Кузин В.Б. Амоксиклав: периоперационная профилактика: учебно-методическое пособие. Сост. В.Б. Кузин, Т.М. Конышкина, Л.В. Ловцова, Т.О. Чуева, Е.М. Чистовская. Н. Новгород: *НГМА*. 2001. 15 с.
5. Страчунский Л.С., Беденков А.В. Антибиотикопрофилактика в хирургии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2004; 6 (3): 286–289.
6. Bradley J.S., Emeritus J.D., Cantey J.B., Kimberlin D.W., Leake A.D., Palumbo P.E., Sauberman J., Steinbach W.J. 2015 Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 21st ed. *American Academy of Pediatrics*. 2015. 258 p.
7. Эндоскопическая хирургия у детей. Под ред. А.Ф. Дронова, И.В. Поддубного, В.И. Котловского. М.: *ГЭОТАР-Мед*. 2002. С. 62–66.
8. Зубков М.Н. Практическое руководство по клинической микробиологии и антимикробной терапии для врачей стационарной помощи. М.: *МГУП*. 2002. 272 с.
9. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции. М.: *Т-Визит*. 2003. 240 с.
10. Яковлев В.П. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руководство для практикующих врачей. Под ред. В.П. Яковлева, С.П. Яковлева. М.: *Литтерра*. 2003. 1008 с.
11. Периоперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии. Пособие для врачей. Под ред. В.Д. Фёдорова,

- В.Г. Плешкова, Л.С. Страчунского. М.: *НИИ антимикробной химиотерапии СГМА*. 2004. 18 с.
12. Яковлев С.В. Современное значение цефалоспориновых антибиотиков при лечении инфекций в стационаре. *Антибиотики и химиотерапия*. 2001; 46 (9): 4–11.
13. David N., Gilbert H.F., Chambers G.M., Eliopoulos M.S. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy Antimicrobial Therapy 2015. 45st ed. 2015. 238 p.
14. Неотложная хирургия у детей. Под ред. Г.А. Баирова. М.: *Медицина*. 1983. 406 с.
15. Беденков А.В. Фармакоэпидемиологическая фармакоэкономическая оценка периоперационной антибиотикопрофилактики в абдоминальной хирургии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Смоленск. 2003. 26 с.
16. Венцель Р. Руководство по инфекционному контролю в стационаре. Под ред. Р. Венцель, Т. Бреввер, Ж.П. Бутцлер. Смоленск: *МАКМАХ*. 2003. 272 с.
17. Гайдунь К.В. Раневая инфекция. Этиология, диагностика и антибактериальная терапия. Краткое информационное пособие для практических врачей. Смоленск: *АБОЛмед*. 2005. 32 с.
18. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Варлан Г.В., Вострикова Т.Ю. Антимикробная химиотерапия внутрибольничных инфекций. М.: *АБВ-пресс*. 2015. 328 с.
19. Гельфанд Б.Р. Профилактика инфекционных осложнений в области операции. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции. По ред. Б.Р. Гельфанда, Е.Н. Топазова. М.: *Т-Визит*. 2003. С. 103–110.
20. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. М. 2011. С. 82–86.
21. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. М.: *Бионика*. 2003. 208 с.
22. Ефименко Н.А., Гучев И.А., Сидоренко С.В. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. Монография. Смоленск. 2004. 296 с.

DOI: 10.15690/pf.v12i4.1433

Е.Г. Вершинин, В.В. Деларю

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Российская Федерация

Разрешенные препараты в детском спорте: результаты анкетирования врачей спортивной медицины

Контактная информация:

Вершинин Евгений Геннадьевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и спортивной медицины с курсом медицинской реабилитации, лечебной физкультуры, спортивной медицины, физиотерапии ФУВ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Адрес: 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: +7 (8442) 38-50-05, e-mail: werschinin_eugen@list.ru

Статья поступила: 04.02.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

Актуальность. Достижению хороших результатов в спорте способствует прием различных витаминно-минеральных комплексов, биологически активных добавок и других разрешенных препаратов, улучшающих психофизиологические возможности организма. **Цель исследования:** изучить мнение врачей спортивной медицины об использовании юными спортсменами разрешенных препаратов данной направленности. **Методы.** Проведено анонимное анкетирование 120 врачей спортивной медицины. **Результаты.** По мнению опрошенных специалистов, прием стимулирующих средств нередко начинается еще до 10-летнего возраста и в дальнейшем носит всевозрастающий характер. При этом оценить последующие негативные эффекты не представляется возможным, а врачи спортивной медицины уделяют этому недостаточно внимания. **Вывод.** Врачам, работающим в области спортивной медицины, следует строже контролировать прием юными спортсменами препаратов, улучшающих психофизиологические возможности организма. **Ключевые слова:** разрешенные препараты, детский спорт, анкетирование врачей спортивной медицины.

(Для цитирования: Вершинин Е. Г., Деларю В. В. Разрешенные препараты в детском спорте: результаты анкетирования врачей спортивной медицины. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 485–487. doi: 10.15690/pf.v12i4.1433)

ВВЕДЕНИЕ

В большинстве случаев основанием для начала занятий спортом служит желание родителей укрепить здоровье ребенка и продуктивно занять его время. Если же спортивная деятельность складывается успешно, то встает вопрос о возможности дальнейшего профессионального роста, и всевозрастающее значение приобретают спортивные успехи, которые достигаются не только интенсификацией тренировочного процесса, но и подключением в рацион спортсмена различных витаминно-минеральных комплексов, биологически активных добавок и других разрешенных препаратов.

Цель исследования: изучить мнение врачей спортивной медицины о приеме юными спортсменами недопинговых препаратов, улучшающих психофизиологические возможности организма.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено анонимное анкетирование среди врачей спортивной медицины.

Продолжительность исследования

Март-апрель, 2014 г.

E.G. Vershinin, V.V. Delaryu

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Allowed Drugs in Children's Sports: Results of a Survey Among Sports Doctors

Relevance. The reception of various vitamin and mineral supplements, dietary supplements and other approved drugs, which enhance physiological capacities of the body, helps to achieve good results in sports. **Object of the survey:** to study the opinion of sports doctors concerning the usage of approved drugs by young sportsmen. **Methods.** An anonymous survey of 120 doctors of sports medicine.

Results. According to the surveyed doctors, the reception of stimulants is often being started before the age of 10 and thereafter it only escalates. With all this going on it is not feasible to assess follow-up negative effects. Sports doctors do not pay enough attention to that. **Conclusion.** Sports doctors should control the reception of drugs that enhance physiological capacities of the organism by young sportsmen more strictly.

Key words: allowed drugs, children's sports, survey of doctors of sports medicine.

(For citation: Vershinin E. G., Delaryu V. V. Allowed drugs in children's sports: results of a survey among sports doctors. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 485–487. doi: 10.15690/pf.v12i4.1433)

Условия проведения

С учетом принятых в социологии медицины требований [1] составлена анкета для анонимного анкетирования. Последнее проведено на базе Волгоградского областного клинического центра медицинской реабилитации и шести его филиалов.

Один из блоков анкеты посвящен вопросам приема разрешенных препаратов, улучшающих психофизиологические возможности организма, детьми, занимающимися спортом. В частности, специалистов просили оценить:

- какое количество спортсменов разных возрастных групп (до 10, 10–11, 12–14, 15–19 лет) принимает данные препараты;
- информированность родителей юных спортсменов об употреблении их детьми подобных препаратов;
- целесообразность проведения с родителями специальных бесед о возможных негативных последствиях для здоровья их детей-спортсменов регулярного приема разрешенных препаратов;
- количество спортсменов, готовых ради достижения высоких результатов принимать не только разрешенные, но и допинговые средства.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В анкетировании приняли участие 120 врачей спортивной медицины (гнездовые сплошные выборки), из них со стажем в данной профессии до 10 лет — 65 (54,2%), ≥ 10 лет — 55 (45,8%).

Основные результаты анкетирования

Ответы врачей о количестве юных спортсменов, принимающих разрешенные препараты, показали, что частота использования средств, улучшающих психофизиологические возможности организма, напрямую коррелирует с возрастом юниоров. Так, по мнению 30% специалистов, в возрастной группе 8–9 лет только отдельные спортсмены принимают подобные препараты, 10,8% респондентов сообщили о 10%, а 11,7% — о 20–30% начинающих спортивную карьеру (ответов «не менее 50%» не отмечено). Относительно приема разрешенных препаратов в возрастной группе 10–11 лет 24,2% респондентов ответили, что принимают только отдельные спортсмены, 15,8% указали на 10% детей, 14,2% — на 20–30%; по мнению 5,8% врачей — не менее 50%. По поводу возрастной группы 12–14 лет мнения 18,3; 14,2; 26,7 и 5% специалистов соответствовали ответам «отдельные спортсмены», ~10, 20–30 и не менее 50%. Таким образом, по мере взросления спортсменов уменьшается количество специалистов, считающих, что разрешенные препараты принимают только отдельные спортсмены (с 30,0% относительно 8–9-летних до 18,3% в возрасте 12–14 лет), зато увеличивается число респондентов, сообщающих о не менее 20–30% спортсменов (с 11,7% относительно 8–9-летних до 26,7% в возрасте 12–14 лет). Только отдельные специалисты (5,0–5,8%) высказывались о том, что данные препараты применяют не менее 50% юных спортсменов.

В целом можно констатировать, что прием препаратов, улучшающих функциональные возможности организма юных спортсменов, представляет собой достаточно распространенную социальную практику, которая начинается еще до 10-летнего возраста и в последующем носит всевозрастающий характер. По мнению 45,9% врачей, не менее 20–30% спортсменов в возрасте 15 лет и старше принимают эти препараты.

Кроме собственно «спортивных добавок» и «спортивного питания» в последние годы появились и (стали доступными для детей) различные напитки, стимулирующие бодрость. То, что прием энергетиков детьми и подростками, занимающимися спортом, приобрел широкое распространение, отметили 25,8% врачей спортивной медицины; сомневаются в этом 30,0%; решили, что энергетики принимают только отдельные юные спортсмены 24,2% и затруднились с ответом 20,0% респондентов.

Большинство специалистов затруднились ответить на вопрос, сколько же юных спортсменов принимает разрешенные препараты: относительно 8–9-летних высказались 47,5%; о 10–11-летних — 40,0%; о 12–14-летних — 35,8% участников анкетирования.

По мнению 7,5% врачей, готовы принимать запрещенные препараты не менее 50% спортсменов, 23,3% сообщили о 20–30%, 20,0% врачей указали на 10% детей, 29,2% говорили об отдельных спортсменах.

По поводу информированности родителей относительно приема их детьми различных витаминов и других препаратов, направленных на улучшение психофизиологических возможностей, мнения опрошенных врачей распределились следующим образом: 39,2% выбрали ответ, что родители практически всегда об этом знают; 12,5% придерживались прямо противоположной позиции (родители практически никогда об этом не знают); 38,3% решили, что верно нечто среднее между этими точками зрения, еще 10,0% затруднились с ответом.

При этом подавляющее большинство специалистов (89,1%) считали целесообразным проведение с родителями детей-спортсменов специальных бесед о возможных негативных последствиях для здоровья не только запрещенных, но и разрешенных препаратов; всего 4,2% сомневались в их целесообразности, столько же (4,2%) не видели смысла в подобных занятиях, а 2,5% не смогли конкретизировать свое мнение.

ОБСУЖДЕНИЕ

В специальной литературе поднимается вопрос об учащении случаев повреждения печени вследствие употребления различных «спортивных добавок» и «разрешенных препаратов»; акцентируется внимание, что все недопинговые средства следует считать вредными для печени, поскольку безопасность трудно оценить; контроль за их качеством, как правило, ниже, чем у рецептурных лекарственных средств: нередко состав таких препаратов отличается от указанного на этикетке [2], а производящие их фармацевтические компании проводят через средства массовой информации соответствующую агрессивную политику [3–5]. Естественно, что клиническое выражение соответствующая патология получает в более или менее отдаленном периоде, но основы закладываются именно в детско-подростковом возрасте. При этом употребление витаминно-минеральных комплексов, биологически активных добавок и подобных препаратов должно быть «в разумных, рекомендуемых количествах», но желание как можно скорее добиться более высоких результатов детерминирует подход «чем больше принять, тем лучше», особенно с учетом детско-подросткового максимализма.

У юных спортсменов закрепляется представление о том, что сколько-нибудь значимые результаты предполагают фармакологическое сопровождение, а в случае приостановки роста спортивных достижений допустимым

становится прием и запрещенных препаратов (особенно если уровень соревнований не предполагает реального допинг-контроля, что справедливо для подавляющего большинства молодежных соревнований регионального и межрегионального уровня). Именно поэтому, по мнению 7,5; 23,3; 20,0 и 29,2% врачей, готовы к приему запрещенных препаратов не менее 50; 20–30; ~10% и только отдельные спортсмены, соответственно.

Большинство специалистов затруднилось ответить на вопрос о том, сколько же юных спортсменов принимают разрешенные препараты (относительно 8–9-летних высказались 47,5%, 10–11-летних — 40,0%, 12–14-летних — 35,8% респондентов). Затруднения с ответом, скорее всего, свидетельствуют о том, что многие врачи не интересуются данным вопросом, а значит, рекомендации о приеме этих препаратов дают не они, а другие лица, не всегда компетентные — тренеры, более старшие подростки-спортсмены, «грамотные» сверстники и др. При этом нельзя исключить, что частые ответы «затрудняюсь ответить» использовались специалистами для того, чтобы избежать конкретных ответов, которые раскрыли бы

еще большую практику приема детьми различных препаратов с целью улучшения их психофизиологических возможностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показывают, что прием препаратов, направленных на улучшение функциональных возможностей организма спортсменов, нередко начинается еще до 10-летнего возраста и в последующем носит всевозрастающий характер. При этом оценить последующие негативные эффекты достаточно распространенной социальной практики для здоровья рассматриваемой категории детей не представляется возможным. Именно поэтому врачам спортивной медицины следует строже контролировать прием подобных препаратов юными спортсменами.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Деларю В.В. Конкретные социологические исследования в медицине. *Волгоград: Из-во «ВолГМУ»*. 2005. 88 с.
2. Hepatotoxicity From Bodybuilding Supplements Rising. The Liver Meeting. *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*. 2013. Abstract 113.
3. Вершинин Е.Г., Воронков А.В. Расширение медикализации спорта как социальное явление подготовки спортсмена. *Современные проблемы науки и образования*. 2012; 4: 29.

4. Лузик Е.В., Кузнецов А.В., Седова Н.Н. Фармацевтическая реклама в СМИ стран Европейского союза и России: правовая комплементарность и этический инвариант. *Медицинское право*. 2010; 4: 12–17.
5. Федотова Е.В. Фармацевтический бизнес и медикализация в современной России. *Поволжский торгово-экономический журнал*. 2010; 3: 63–69.

487

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ + CD

2-е, обновленное и дополненное издание

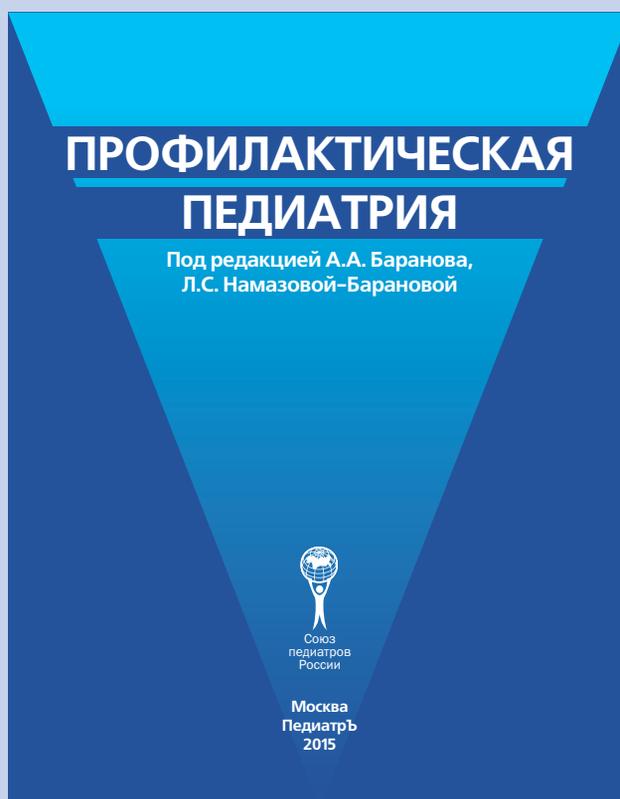
Под редакцией: А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой

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.



DOI: 10.15690/pf.v12i4.1434

И.М. Спивак, Е.Г. Бирюкова

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Повышение психологической компетентности сестринского персонала в педиатрии: направления, формы, содержание

Контактная информация:

Бирюкова Елена Геннадьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом организации сестринского дела в педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 783-27-93, e-mail: birukova@nczd.ru

Статья поступила: 22.04.2015 г., принята к печати: 06.07.2015 г.

Актуальность. В последние годы значительно расширяются полномочия медицинской сестры, что определяет уровень ее ответственности и необходимость постоянного повышения своей квалификации. **Цель:** определение направлений, форм и содержания образовательных курсов повышения психологической компетентности педиатрических медицинских сестер в связи со статусом и стажем работы. **Методы и объект исследования.** Основным методом являлась оригинальная анкета, разработанная авторами статьи. В анкетирование были включены педиатрические медицинские сестры (59 человек) из различных регионов Российской Федерации, которые участвовали в выездных образовательных циклах в Москве и Екатеринбурге в 2014 г. Медицинские сестры были разделены на две группы с учетом статуса и стажа работы по специальности. Группа медицинских сестер состояла из 31 респондента (средний возраст 41,2 года). Менеджеры сестринского дела представлены 28 респондентами (средний возраст 40,8 года). **Результаты и выводы.** Навыки управления стрессом востребованы в большей степени медицинскими сестрами, чем менеджерами сестринского дела, и сестринским персоналом со стажем до 10 и более 20 лет. Коммуникативные навыки актуальны для менеджеров сестринского дела и сестринского персонала со стажем более 20 лет. Ситуативная помощь по управлению сложными коммуникативными ситуациями и стрессом является приоритетной по сравнению с долгосрочным психологическим сопровождением для всех медицинских сестер. Выбор формы обучения (семинары, тренинги) не зависит от статуса и рабочего стажа сестринского персонала.

Ключевые слова: медицинские сестры, обучение персонала, стаж работы, статус, психологическая компетентность, управление стрессом, коммуникативные навыки.

(Для цитирования: Спивак И.М., Бирюкова Е.Г. Повышение психологической компетентности сестринского персонала в педиатрии: направления, формы, содержание. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (4): 488–493. doi: 10.15690/pf.v12i4.1434)

ВВЕДЕНИЕ

В ходе модернизации здравоохранения все большая роль отводится медицинской сестре, расширению ее полномочий. Необходимость обеспечения семейно-ориентированного подхода, обучение

пациентов, работа с психосоматическими больными, растущие требования к профессиональной коммуникации и другие факторы повышают для сестринского персонала значение знания психологии больного ребенка [1–8].

I.M. Spivak, E.G. Biryukova

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

Increasing the Psychological Competence of Nurses in Pediatrics: Directions, Forms, Contents

Relevance. In recent years the powers of nurses have been considerably expanded, which determines the increase of their responsibilities and the need of permanent improving of their skills. **Object:** determination of directions, forms and contents of training courses for increasing psychological competence of pediatric nurses in connection with their status and work experience. **Methods and the object of research.** The main method was a questionnaire developed by the article's authors. 59 pediatric nurses from different regions of the Russian Federation who participated in remote educational cycles in Moscow and Yekaterinburg have been included in the survey. Nurses were divided into two groups based on their status and experience in the specialty. The group consisted of 31 respondents (average age 41,2 years). 28 respondents were Managers of nursing (average age 40,8 years). **Results and conclusions.** Stress management skills are more essential for nurses than for nursing managers and nursing staff with work experience of up to 10 years and over 20 years. Communication skills are relevant for nursing managers and nursing staff with experience of over 20 years. For all the nurses, situational assistance in complicated communicative situations and stress management is a priority compared to the long-term psychological support. The choice of education form (seminar, training) does not depend on the nursing staff's status and work experience.

Key words: nurses, staff training, length of service, status, psychological competence, stress management, communication skills.

(For citation: Spivak I.M., Biryukova E.G. Increasing the psychological competence of nurses in pediatrics: directions, forms, contents. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (4): 488–493. doi: 10.15690/pf.v12i4.1434)

Вместе с тем остаются до сих пор открытыми следующие вопросы:

- какие психологические компетенции востребованы медицинскими сестрами;
- посредством каких форм обучения они готовы расширять свой опыт;
- одинаковы ли запросы у молодых и опытных сестер, у среднего медицинского персонала и менеджеров сестринского дела?

Цель исследования: определение направлений, форм и содержания образовательных курсов повышения психологической компетентности педиатрических медицинских сестер в связи со статусом и стажем работы.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основным методом исследования являлась оригинальная анкета, разработанная авторами статьи. Анкета включала формальную часть (возраст, должность, стаж работы по специальности) и три вопроса:

1. В какой профессиональной поддержке со стороны коллеги-психолога Вы были бы заинтересованы?
2. В какой форме Вы были бы готовы сотрудничать с психологом?
3. Какие свои профессиональные умения Вы хотели бы усовершенствовать?

К каждому вопросу на выбор предлагались варианты готовых ответов (табл. 1–3) и вариант «Другое», раскрывающий собственное мнение респондента. При ответе на один вопрос допускалось отмечать несколько вариантов.

Отметим, что ответы на первый вопрос нами были составлены таким образом, чтобы определить ситуативные и перспективные запросы сестринского персонала

на инструментальную помощь со стороны психолога. К ситуативным запросам мы относили такие варианты, как получение информации о психологических особенностях конкретного больного ребенка, помощь в разрешении конкретной сложной ситуации с ребенком (его родителями), помощь в профилактике стресса на работе. Запросы на перспективу составляли следующие варианты: определение своих личностных ресурсов и ограничений, расширение знаний о психологии больного ребенка, расширение своих навыков общения, расширение опыта управления своим эмоциональным состоянием.

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анкетирование были включены педиатрические медицинские сестры из различных регионов Российской Федерации, которые участвовали в выездных образовательных циклах в Москве и Екатеринбурге в 2014 г.

Всего в исследовании приняли участие 59 человек. Медицинские сестры были разделены на две группы с учетом статуса и стажа работы по специальности. Группа медицинских сестер состояла из 31 респондента (средний возраст 41,2 года). Менеджеры сестринского дела представлены 28 респондентами (средний возраст 40,8 года).

Характеристика групп респондентов представлена в табл. 4.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в группах результаты приведены в табл. 1–3, 5–7. В каждой из них даны процентные соотношения ответов и ранговое место каждого ответа в исследуемой группе.

Анализ ответов респондентов на вопрос: «В какой профессиональной поддержке со стороны коллеги-психо-

Таблица 1. Ответы медицинских сестер с учетом их статуса на вопрос: «В какой профессиональной поддержке со стороны коллеги-психолога Вы были бы заинтересованы»

№ п/п	Ответы	Медицинские сестры		Менеджеры сестринского дела	
		%	Ранг	%	Ранг
1	Получение информации о психологических особенностях конкретного больного ребенка	45,2	6	25	7
2	Помощь в разрешении конкретной сложной ситуации с ребенком (его родителями)	80,6	1	64,3	3
3	Определение своих личностных ресурсов и ограничений	51,6	5	53,6	5
4	Расширение знаний о психологии больного ребенка	38,7	7	35,7	6
5	Расширение своих навыков общения	64,5	4	67,9	2
6	Помощь в профилактике стресса на работе	71	2	85,7	1
7	Расширение опыта управления своим эмоциональным состоянием	61,2	3	60,7	4
8	Другое	0	8	3,6	8

Таблица 2. Ответы медицинских сестер с учетом их статуса на вопрос: «В какой форме Вы были бы готовы сотрудничать с психологом»

№ п/п	Ответы	Медицинские сестры		Менеджеры сестринского дела	
		%	Ранг	%	Ранг
1	Индивидуальная консультация у психолога по проблеме	61,2	2	57,1	2
2	В рамках собрания специалистов по проблеме	29	4	21,4	4
3	В ходе обучения на курсах повышения квалификации	54,8	3	42,9	3
4	При посещении семинаров и психологических тренингов	87,1	1	67,9	1
5	Другое	0	5	0	5

Таблица 3. Ответы медицинских сестер с учетом их статуса на вопрос: «Какие свои профессиональные умения Вы хотели бы усовершенствовать»

№ п/п	Ответы	Медицинские сестры		Менеджеры сестринского дела	
		%	Ранг	%	Ранг
1	Умение устанавливать контакт с ребенком (его родителями)	48,4	3	32,1	5
2	Умение понимать эмоциональное состояние пациента	38,7	5	25	6
3	Умение аргументировать свою позицию и убеждать пациента	67,7	1	50	3
4	Умение формировать мотивацию у ребенка (его родственников) к участию в лечебно-восстановительном процессе	61,2	2	57,1	2
5	Умение вести диалог с пациентом	41,9	4	42,9	4
6	Умение оказать пациенту сочувствие и поддержку	35,5	6	25	6
7	Умение контролировать свои чувства и эмоции	61,2	2	64,3	1
8	Другое	0	7	3,6	7

Таблица 4. Группы респондентов в соответствии со статусом и стажем работы

Группа	Статус		Стаж работы, лет		
	Медицинские сестры	Менеджеры сестринского дела	< 10	11–20	≥ 21
Кол-во респондентов	31	28	20	21	18
Возраст респондентов, ср. знач. лет	41,2	40,8	32,2	41,4	50,8

Таблица 5. Ответы медицинских сестер с учетом их стажа работы на вопрос: «В какой профессиональной поддержке со стороны коллеги-психолога Вы были бы заинтересованы»

№ п/п	Ответы	< 10 лет		11–20 лет		≥ 21 года	
		%	Ранг	%	Ранг	%	Ранг
1	Получение информации о психологических особенностях конкретного больного ребенка	35	5	33,3	7	38,9	4
2	Помощь в разрешении конкретной сложной ситуации с ребенком (его родителями)	70	2	76,2	2	72,2	1
3	Определение своих личностных ресурсов и ограничений	65	3	52,4	4	38,9	4
4	Расширение знаний о психологии больного ребенка	25	6	47,6	6	38,9	4
5	Расширение своих навыков общения	60	4	71,4	3	66,7	2
6	Помощь в профилактике стресса на работе	65	3	95,2	1	72,2	1
7	Расширение опыта управления своим эмоциональным состоянием	75	1	57,1	5	50	3
8	Другое	5	7	0	8	0	5

Таблица 6. Ответы медицинских сестер с учетом их стажа работы на вопрос: «В какой форме Вы были бы готовы сотрудничать с психологом»

№ п/п	Ответы	< 10 лет		11–20 лет		≥ 21 года	
		%	Ранг	%	Ранг	%	Ранг
1	Индивидуальная консультация у психолога по проблеме	70	2	66,7	2	38,9	3
2	В рамках собрания специалистов по проблеме	45	4	14,3	4	16,7	4
3	В ходе обучения на курсах повышения квалификации	50	3	38,1	3	61,1	2
4	При посещении семинаров и психологических тренингов	80	1	81	1	72,2	1
5	Другое	0	5	0	5	0	5

Таблица 7. Ответы медицинских сестер с учетом их стажа работы на вопрос: «Какие свои профессиональные умения Вы хотели бы усовершенствовать»

№ п/п	Ответы	< 10 лет		11–20 лет		≥ 21 года	
		%	Ранг	%	Ранг	%	Ранг
1	Умение устанавливать контакт с ребенком (его родителями)	45	3	33,3	4	44,4	5
2	Умение понимать эмоциональное состояние пациента	20	4	28,6	5	50	4
3	Умение аргументировать свою позицию и убеждать пациента	65	1	57,1	2	55,6	3
4	Умение формировать мотивацию у ребенка (его родственников) к участию в лечебно-восстановительном процессе	65	1	66,7	1	44,4	5
5	Умение вести диалог с пациентом	15	5	47,6	3	66,7	2
6	Умение оказать пациенту сочувствие и поддержку	20	4	28,6	5	44,4	5
7	Умение контролировать свои чувства и эмоции	50	2	66,7	1	72,2	1
8	Другое	10	6	0	6	0	6

лога Вы были бы заинтересованы», показал следующее (см. табл. 1).

Медицинские сестры в первую очередь нуждаются в помощи по разрешению конкретной сложной ситуации, в профилактике рабочего стресса и расширению опыта управления своим эмоциональным состоянием (соответственно, 80,6; 71 и 61,2% респондентов).

Большая часть менеджеров сестринского дела отмечает важными для себя помощь в профилактике рабочего стресса, расширение своих навыков общения и помощь в разрешении конкретной сложной ситуации с ребенком (соответственно, 85,7; 67,9 и 64,3%).

Медицинские сестры реже всего (38,7%) указывают ответ «Расширение знаний о психологии больного ребенка», менеджеры сестринского дела (25%) — «Получение информации о психологических особенностях конкретного больного ребенка».

Полученные ответы свидетельствуют о том, что сестринский персонал, независимо от статуса, в первую очередь заинтересован в ситуативной помощи коллег-психолога по разрешению сложной ситуации с пациентом и снижению уровня стресса (соответственно, 1-е, 2-е ранговые места у медицинских сестер и 3-е, 1-е — у менеджеров сестринского дела).

Реже всего у сестринского персонала (6–7-е ранговые места) востребованы знания о психологии больного ребенка.

Вместе с тем перспективным запросом всех респондентов является расширение опыта. Медицинские сестры хотят обучаться, в первую очередь навыкам управления стрессом, менеджеры сестринского дела — навыкам коммуникации.

Разница в запросах респондентов напрямую вытекает из специфики их профессиональной деятельности. Медицинские сестры осуществляют уход за пациентами, который сопровождается интенсивным общением с семьей ребенка. Интенсивное общение, продолжающееся длительное время, часто приводит к эмоциональному стрессу и истощению [3, 7, 9].

Старшие и главные медицинские сестры организуют работу сестринского звена. Успех их деятельности во многом определяется умением эффективно выстраивать коммуникацию. Факт невысокого интереса сестринского персонала к личности и психологии пациента остается открытым для осмысления и интерпретации.

Ответы медицинских сестер и менеджеров сестринского дела на вопрос «В какой форме Вы были бы готовы сотрудничать с психологом» статистически не различаются (см. табл. 2).

Обе группы респондентов предпочитают повышать свою психологическую компетентность в ходе обучения на семинарах и тренингах (87,1% — медицинские сестры; 67,9% — менеджеры сестринского дела), индивидуальных консультаций у психолога по проблеме (61,2 и 57,1%, соответственно).

Такие формы, как обучение на курсах повышения квалификации и собрание специалистов по проблеме, рассматриваются респондентами реже (3–4-е ранговые места).

Полученные нами результаты не противоречат данным литературных источников о востребованности сестринским персоналом обучения на местах без отрыва от работы [6, 8, 10]. Поскольку именно такая форма получения знаний экономит рабочее время.

Вместе с тем наш опыт показывает, что обучение без отрыва от работы имеет ряд трудностей:

- из-за дефицита сестринских кадров в отделении и, соответственно, большой нагрузки на работающего респонденты не имеют возможности посещать обучающий семинар и полноценно в нем участвовать;
- потраченное на обучение время продлевает рабочую смену.

Эффективное планирование медицинскими сестрами рабочего времени способно частично решить указанную проблему. Однако навыку управления временем (тайм-менеджменту) сестринский персонал также необходимо обучать.

Нередко медицинские сестры выступают с личной инициативой о проведении тренингов в выходные дни. Последнее открывает перспективы для обучения с отрывом от работы, что позволяет сменить психологическую обстановку и освободиться от издержек, свойственных обучению без отрыва от работы.

Готовность сестринского персонала взаимодействовать с психологом в форме индивидуальной консультации по рабочей проблеме часто не имеет развития. Наш опыт показывает, что на практике такая возможность медицинскими сестрами реализуется редко. Развитие этой формы может сдерживать тот факт, что психолог находится в штате того же медицинского учреждения, и медицинские сестры могут испытывать стеснение при обращении

к нему. Возможно, данная форма будет иметь развитие при возможности индивидуального консультирования у внештатного специалиста-психолога.

Невысокий ранг курсов повышения квалификации в выборе медицинских сестер (3-е ранговое место) мы объясняем их предыдущим опытом и низким интересом к этой форме развития компетенций.

Собрание специалистов по проблеме является новой и незнакомой для сестринского персонала формой взаимодействия и обмена опытом, что повлияло, на наш взгляд, на ее ранговое место (4-е). Вместе с тем данная форма имеет значительный потенциал в повышении престижа медицинской сестры среди коллег и может быть рекомендована к внедрению в отделениях. Это становится актуальным и в связи с увеличением роли медицинской сестры в профилактической работе с пациентом и делегированием ей части обязанностей врача [1, 4, 5].

Ответы респондентов на вопрос: «Какие свои профессиональные умения Вы хотели бы усовершенствовать» (см. табл. 3) указывают на то, что медицинские сестры, прежде всего, нуждаются в умениях убеждать, мотивировать семью пациента к участию в лечебно-восстановительном процессе, контролировать свои чувства, устанавливать контакт с ребенком и его родителями (соответственно, 67,7; 61,2; 61,2 и 48,4%).

Менеджеры сестринского дела ставят на первые позиции также умения контролировать свои чувства и мотивировать семью пациента к участию в лечебно-восстановительном процессе (соответственно, 64,3 и 57,1%).

Умение убеждать ими ставится по значимости на 3-ю позицию (50%).

Высокую значимость умения убеждать у медицинских сестер (1-е ранговое место) и несколько меньше у менеджеров сестринского дела (3-е ранговое место) можно объяснить недостатком у медицинских сестер авторитета, который у старших и главных медицинских сестер дополнительно поддерживается высоким статусом, что и определяет их приоритет в других умениях.

Обращает на себя внимание то, что сестринский персонал уделяет незначительную роль эмпатическим умениям понимать психологическое состояние пациента, оказывать ему сочувствие и поддержку (5–6-е ранговые места). Данный факт можно объяснить, по нашему мнению, работой сестер в условиях длительного эмоционального стресса и дефицитом собственных психологических ресурсов для выражения эмоциональной поддержки пациентам.

Анализ ответов медицинских сестер с учетом стажа работы в должности дал следующие результаты.

Ответы респондентов на вопрос: «В какой профессиональной поддержке со стороны коллеги-психолога Вы были бы заинтересованы» (см. табл. 5) продемонстрировали следующее.

Сестринский персонал со стажем работы до 10 лет в первую очередь нуждается в расширении опыта управления своим эмоциональным состоянием, ситуативной помощи при разрешении сложной ситуации с пациентом и профилактике рабочего стресса, определении ресурсов и ограничений своей личности (соответственно, 75; 70; 65 и 65%). Менее всего медицинские сестры заинтересованы в знаниях о психологии больного ребенка, как в конкретном клиническом случае, так и в целом (5–6-е ранговые места).

Медицинские сестры с рабочим стажем 11–20 лет на первые позиции ставят помощь психолога в вопросах профилактики стресса, разрешения конкретной сложной ситуации с пациентом, расширения навыков общения (соответственно, 95,2; 76,2 и 71,4%). Редко они указы-

вают необходимость расширения знаний о психологии больного ребенка и информации о таком ребенке в конкретном случае (6–7-е ранговые места).

Респонденты со стажем работы ≥ 21 года отмечают для себя важность ситуативной помощи в профилактике рабочего стресса, разрешения сложной ситуации с пациентом и перспективной помощи по расширению навыков общения и управления эмоциональным состоянием (соответственно, 72,2; 72,2; 66,7 и 50%). Менее важны для них знания о психологии больного ребенка как в конкретном клиническом случае, так и в целом, и определение своих личностных ресурсов и ограничений (4-е ранговые места).

Таким образом, увеличение рабочего стажа существенным образом не влияет на структуру запрашиваемой сестринским персоналом психологической помощи. С ростом опыта у медицинских сестер растет и потребность в расширении навыков общения. Ранговое место этого вида профессиональной поддержки поднимается с 4-й позиции при стаже работы до 10 лет до 2-й при стаже ≥ 21 года. Это явление мы объясняем не только ростом ответственности и понимания сестринским персоналом своего вклада в отношения с пациентом, но и возможностью влиять на их качество благодаря навыкам эффективного общения.

Определение ресурсов и границ личности в большей степени является актуальным для сестринского персонала молодого возраста. Значимость этого вида психологической поддержки снижается с ростом стажа работы (65% при стаже до 10 лет, 52,4% при стаже 11–20 лет, 38,9% при стаже ≥ 21 года).

Увеличение стажа не влияет на значение для медицинских сестер знания о психологии больного ребенка ни в конкретном клиническом случае, ни в перспективе. Оно остается неизменно малым.

Анализ ответов респондентов на вопрос: «В какой форме Вы были бы готовы сотрудничать с психологом» показывает, что выбор ответа медицинскими сестрами не зависит от их рабочего стажа (см. табл. 6).

Во всех трех группах ответы распределились одинаковым образом: посещение семинаров и психологических тренингов, индивидуальная консультация у психолога по проблеме, обучение на курсах повышения квалификации, собрание специалистов по проблеме (соответственно, 1, 2, 3 и 4-е ранговые места).

Ответы респондентов на вопрос: «Какие свои профессиональные умения Вы хотели бы усовершенствовать» представлены в табл. 7.

Сестринский персонал со стажем работы до 10 лет нуждается, прежде всего, в умениях убеждать и мотивировать пациента, контролировать свои чувства, устанавливать контакт с пациентом и его семьей (соответственно, 65; 65; 50 и 45%). Менее всего значимы для этой группы медицинских сестер умения понять эмоциональное состояние пациента, оказать ему сочувствие и поддержку, вести с ним диалог (т. е. строить партнерские отношения с пациентом; 4–5-е ранговые места).

Медицинские сестры с рабочим стажем 11–20 лет на первое место ставят умения контролировать свои чувства и мотивировать пациента к участию в лечебно-восстановительном процессе (по 66,7%). Далее они отмечают умения убеждать пациента и вести с ним диалог (соответственно, 57,1 и 47,6%). Реже всего эта группа респондентов желает усовершенствовать свои умения понимать эмоциональное состояние пациента и оказывать ему сочувствие и поддержку (5-е ранговые места в обоих случаях).

Для сестринского персонала со стажем работы ≥ 21 года приоритетными являются умения контролировать свои чувства, вести диалог с пациентом, убеждать пациента (соответственно, 72,2; 66,7 и 55,6%). Менее востребованными для этой группы медицинских сестер являются умения устанавливать контакт с пациентом, мотивировать его к участию в лечебно-восстановительном процессе, оказывать ему сочувствие и поддержку (5-е ранговые места в трех случаях).

Таким образом, стаж работы в малой степени влияет на выбор медицинскими сестрами таких умений, как контроль своих чувств и убеждение пациента. Приоритет этих умений отмечается во всех трех группах.

Умение формировать мотивацию пациента к участию в лечебно-восстановительном процессе является актуальным для сестринского персонала со стажем работы до 20 лет (1-е ранговое место в группах до 10 лет, 11–20 лет). При стаже работы свыше 20 лет данное умение теряет актуальность (5-е ранговое место для группы ≥ 21 года). Возможно, это связано с переходом многих медицинских сестер на руководящую работу и сменой функциональных обязанностей.

Умение вести диалог с пациентом, наоборот, с увеличением стажа работы приобретает для сестринского персонала все большее значение. Оно переходит с 5-го рангового места в группе со стажем работы до 10 лет на 3-е в группе 11–20 лет и на 2-е в группе ≥ 21 года. Данный факт мы объясняем тем, что с ростом профессионального опыта сестринский персонал начинает осознавать высокую роль партнерских отношений и ответственности самого пациента (его семьи) за результаты лечения. Это повышает востребованность коммуникативных умений, которые помогли бы медицинской сестре и пациенту эффективно сотрудничать.

Сестринский персонал в каждой из трех групп уделяет малую роль эмпатическим умениям понимать психологическое состояние пациента и оказывать ему сочувствие и поддержку (4–5-е ранговые места).

ВЫВОДЫ

1. Сестринский персонал, независимо от статуса и стажа работы, в первую очередь заинтересован в мобильной помощи коллеги-психолога по разрешению сложных ситуаций с пациентом и снижению уровня эмоционального напряжения (стресса).
2. Профессиональная поддержка психолога в виде обучения навыкам управления стрессом востребована в большей степени медицинскими сестрами, чем менеджерами сестринского дела, и сестринским персоналом со стажем работы до 10 и больше 20 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бирюкова Е.Г. Учиться и работать по-новому. V Форум детских медицинских сестер. *Сестринское дело*. 2015; 2: 6–12.
2. Бирюкова Е.Г., Варфоломеева Е.Ю. Инновационные технологии подготовки сестринского персонала на примере дневного стационара клиники высоких технологий. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (4): 103–105.
3. Кощева Н.А. Психологические характеристики медицинских сестер в условиях профессионального стресса. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. СПб.: СПбМА им. И.И. Мечникова. 2010. 242 с.
4. Орлов Ф.В., Григорьева М.В. Медсестра психосоматического отделения. *Медицинская сестра*. 2014; 6: 7–10.
5. Пудовинникова Л.Ю., Назаркина И.М. Опыт организации самостоятельной деятельности медицинских сестер в городской клинической поликлинике. *Главная медицинская сестра*. 2015; 5: 33–42.
6. Спивак И.М., Бирюкова Е.Г. Повышение коммуникативной компетентности старших медицинских сестер как основа форми-

3. Расширение навыков общения является актуальным для менеджеров сестринского дела. Спрос на этот вид обучения растет с увеличением опыта сестринского персонала и достигает своего максимума при стаже работы больше 20 лет.
4. Распределение ресурсов и границ личности является актуальным для медицинских сестер со стажем работы до 10 лет.
5. Сестринский персонал независимо от статуса и стажа работы в качестве формы обучения выбирает семинары и тренинги, а также индивидуальные консультации у психолога по проблеме.
6. Медицинские сестры в качестве необходимых компетенций отмечают умения устанавливать контакт с ребенком и его родителями, убеждать и мотивировать семью пациента к участию в лечебно-восстановительном процессе, контролировать свои чувства.
7. Менеджеры сестринского дела заинтересованы в умениях контролировать свои чувства и мотивировать семью пациента к участию в лечебно-восстановительном процессе.
8. Стаж работы сестринского персонала не влияет на востребованность умений контролировать свои чувства и убеждать пациента. С увеличением опыта работы она остается неизменно высокой.
9. Умение формировать мотивацию пациента к участию в лечебно-восстановительном процессе является актуальным для сестринского персонала со стажем работы до 20 лет.
10. У сестринского персонала с рабочим стажем больше 20 лет появляется запрос на умение выстраивать с пациентом диалогические (партнерские) отношения.
11. Сестринский персонал, независимо от статуса и стажа работы, отводит незначительную роль эмпатическим умениям понимать психологическое состояние пациента и оказывать ему сочувствие и поддержку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отметим, что полученные нами данные характеризуют содержание и формы обучения, максимально ориентированные на запросы сестринского персонала, что повышает его мотивацию к приобретению новых знаний и навыков, а также способствует психологической компетентности в практической деятельности.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

- рования здоровьесберегающей среды в педиатрическом стационаре. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 2 (11): 98–101.
7. Спивак И.М., Бирюкова Е.Г. Использование эфирных масел в сеансах комплексной коррекции эмоционального напряжения специалистов медицинского профиля. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. Серия: Медицина. Фармация. Вып. 28/1. 2014; 24 (195): 40–41.
8. Фролова Е.Н. Семейная ориентированность в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Сестринское дело*. 2015; 4: 41–43.
9. Водопьянова Н.Е. Профилактика и коррекция синдрома выгорания: методология, теория, практика. СПб.: Изд-во СПб ун-та. 2011. 160 с.
10. Шнейдер В.А. Опыт организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской помощи посредством видеоконтроля. *Главная медицинская сестра*. 2015; 5: 43–53.

Р.Т. Сайгитов

Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Российская Федерация

Правила и рекомендации по представлению рукописей, содержащих результаты оригинальных исследований*

Контактная информация:

Сайгитов Руслан Темирсултанович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела научно-технологического прогнозирования Института статистических исследований и экономики знаний НИУ ВШЭ, член редколлегии журнала «Вопросы современной педиатрии»

Адрес: 101000, Москва, ул. Мясницкая, д. 9–11, тел.: +7 (495) 772-95-90 (доб. 12023), e-mail: saygitov@hse.ru

(Печатается по: Сайгитов Р.Т. Правила и рекомендации по представлению рукописей, содержащих результаты оригинальных исследований. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (3): 425–432. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1382)

Оригинальные исследования, без сомнений, всегда были и остаются краеугольным камнем процесса научного познания мира. Подготовка отчетов по результатам оригинальных исследований и их опубликование — финальный, а, по современным представлениям, и обязательный этап научной деятельности. Именно качество описания исследования (всех его этапов — от планирования до обсуждения результатов) определяет уровень доверия к нему и, возможно, перспективу его последующего использования для выдвижения новых гипотез и принятия решений. Настоящие правила и рекомендации сформулированы таким образом, чтобы помочь авторам подготовить рукопись высокого качества. Рассматриваются ситуации, относящиеся преимущественно к исследованиям медицинского вмешательства (лекарственного средства, медицинского прибора, организационных мероприятий и пр.). Вместе с тем правила и рекомендации имеют универсальный характер и могут быть использованы при описании исследований с иными целями (например, эпидемиологическими).

ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ ПРИНЯТИЯ РУКОПИСИ К РАССМОТРЕНИЮ

1. **Соответствие темы исследования тематическому направлению журнала.**
2. **Признание рукописи оригинальной.** Для редакторов журнала критерием оригинальности является тот факт, что ни сама рукопись, ни один из ее существенных фрагментов (включая таблицы, рисунки) ранее не были опубликованы. Проверку на оригинальность рукописи редакторы журнала будут осуществлять с применением системы «АнтиПлагиат».

3. **Представление рукописи в структурированном виде** (табл. 1). Каждый из разделов должен быть подготовлен с учетом нижеприведенных рекомендаций. При отсутствии необходимой информации соответствующие подразделы могут быть оставлены незаполненными.

РАЗЪЯСНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ВОПРОСОВ ПОДГОТОВКИ РУКОПИСИ, СОДЕРЖАЩЕЙ РЕЗУЛЬТАТЫ ОРИГИНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

I. НАЗВАНИЕ СТАТЬИ

Название статьи должно быть понятным по смыслу, однозначным в используемых формулировках и по возможности кратким. Мы рекомендуем авторам при написании названия рукописи ориентироваться на следующие принципы:

- указать участников исследования (здоровые, больные) или изучаемое явление;
- определить изучаемое вмешательство (в том числе сформулированное ретроспективно);
- обозначить исходы исследования (конечный результат исследования, на получение которого исследование было нацелено);
- сформулировать план (дизайн) исследования, отмечая такие его атрибуты, как временные характеристики (ретроспективное, проспективное), принцип формирования группы или групп сравнения (рандомизированное, по типу случай–контроль или др.), наличие группы контроля (контролируемое, неконтролируемое).

Название рукописи не должно содержать аббревиатур (возможны исключения).

R.T. Saygitov

National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russian Federation

General Guidelines for Submission of Original Research Papers

(This is an abridged version of the article that was published in *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (3): 425–432. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1382)

* Сокращенный вариант. Полная версия: *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (3): 425–432. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1382

II. СТРУКТУРИРОВАННАЯ АННОТАЦИЯ

Разъяснения см. в файле «Правила и рекомендации по представлению аннотаций рукописей, содержащих результаты оригинальных исследований».

III. ОБОСНОВАНИЕ

При написании этого раздела авторам рекомендуется исходить из следующих принципов:

- кратко описать важность проблемы:
 - а) ее масштаб (распространенность, заболеваемость и пр.);
 - б) опосредованные эффекты (социальные, экономические);
- определить решенные и нерешенные аспекты проблемы с анализом ранее опубликованных данных.

При определении масштаба и опосредованных эффектов авторы могут исходить из прошлых, текущих и/или прогнозируемых тенденций. При формулировании предположений авторам рекомендуется исходить из иерархии доказательного, ориентируясь, в первую очередь, на результаты систематических обзоров, далее — на результаты рандомизированных исследований или крупных эпидемиологических исследований, и только при отсутствии таковых — на результаты квазиэкспериментальных и несравнительных исследований, мнение экспертов. При этом внимание должно быть уделено не только уже известным в рамках изучаемой проблемы, но также и нерешенным вопросам. Именно последние определяют новизну исследования — ключевого фактора, на основании которого принимается решение о целесообразности дальнейшего рассмотрения рукописи. Раздел **ОБОСНОВАНИЕ** в обязательном порядке должен быть завершен определением цели исследования. При формулировании цели рекомендуется использовать элементы исследовательского вопроса, в частности указать а) целевую популяцию; б) планируемое вмешательство (при наличии такового); в) наличие группы сравнения; г) оцениваемые исходы.

IV. МЕТОДЫ

Все перечисленные ниже подразделы должны быть представлены в тексте рукописи вне зависимости от того, имеется ли необходимая для их заполнения информация или нет.

4.1. Дизайн исследования

Авторам предлагается определить план исследования в соответствии с одним из возможных вариантов (табл. 2, 3). *Минимальное требование* — указать, было ли исследование контролируемым (при наличии двух и более запланированных групп), и если оно было таковым, то являлось ли оно рандомизированным.

При описании рандомизированных исследований авторам следует придерживаться стандартов представления результатов рандомизированных контролируемых исследований (CONSORT; <http://www.consort-statement.org/consort-2010>).

Контролируемые нерандомизированные исследования необходимо сопроводить детальным описанием процедуры распределения (включения) участников исследования в сравниваемые группы. При этом необходимо уточнить, происходило ли включение в группы параллельно, последовательно, либо группы формировались ретроспективно

Таблица 1. Обязательные элементы рукописи, содержащей результаты исследования

I. НАЗВАНИЕ СТАТЬИ
II. СТРУКТУРИРОВАННАЯ АННОТАЦИЯ
III. ОБОСНОВАНИЕ
IV. МЕТОДЫ 4.1. Дизайн исследования 4.2. Критерии соответствия 4.3. Условия проведения 4.4. Продолжительность исследования 4.5. Описание медицинского вмешательства 4.6. Исходы исследования 4.6.1. Основной исход исследования 4.6.2. Дополнительные исходы исследования 4.7. Анализ в подгруппах 4.8. Методы регистрации исходов 4.9. Этическая экспертиза 4.10. Статистический анализ 4.10.1. Принципы расчета размера выборки 4.10.2. Методы статистического анализа данных
V. РЕЗУЛЬТАТЫ 5.1. Участники исследования 5.2. Основные результаты исследования 5.3. Дополнительные результаты исследования 5.4. Нежелательные явления
VI. ОБСУЖДЕНИЕ 6.1. Резюме основного результата исследования 6.2. Обсуждение основного результата исследования 6.3. Ограничения исследования
VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ
VIII. ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ
IX. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ
X. ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ
XI. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ
XII. КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

(в случае использования исторического контроля ретроспективно могла формироваться только одна из групп).

В настоящем подразделе должны быть описаны все изменения плана исследования, произошедшие после его начала. В частности, речь может идти об изменении плана исследования — от контролируемого к неконтролируемому варианту, или наоборот.

4.2. Критерии соответствия

Наличие информации о критериях соответствия условиям исследования (критерии включения, невключения, исключения) необходимо для получения четкого представления о внешней обобщаемости выводов исследования¹ и возможности их применения, например, в обычной клинической практике.

Необходимо подробно перечислить и при необходимости охарактеризовать (например, указав пороговые значения для количественных признаков) предварительно (до начала исследования) сформулированные критерии включения и невключения в исследование. Указанные группы критериев не должны дублировать друг друга. Например, если в качестве критерия включения упоминается «возраст 7–12 лет», то не следует в качестве критерия невключения в исследование приводить «возраст < 7 и > 12 лет».

¹ Внешняя обобщаемость (англ. *generalizability*) — возможность распространения выводов исследования на целевую популяцию: например, на всех больных с точно таким же диагнозом, как и у пациентов, включенных в исследование.

Таблица 2. Некоторые типы нерандомизированных исследований, используемых для оценки эффектов медицинских вмешательств

Тип исследования	Характеристика исследования
Нерандомизированное контролируемое исследование, в т.ч. квазирандомизированное исследование	Экспериментальное исследование, при котором субъекты исследования распределяются в группы с различными видами вмешательства (экспериментальное, профилактическое или терапевтическое) согласно предварительно определенным критериям
Контролируемое исследование	Исследование, при котором субъекты исследования проходят обследование вначале и по завершении исследования, как в опытной группе, которая подвергается вмешательству, так и в контрольной группе (участники без вмешательства)
Неконтролируемое исследование с прерванным временным рядом (Interrupted time series study)	Исследование предусматривает несколько измерений до и после вмешательства, что обычно приводит к более достоверным результатам, чем более простой план исследования с анализом до–после
Исследование с историческим контролем	Исследование, при котором результаты опытной группы (например, подвергшиеся вмешательству) сравниваются с результатами аналогичных наблюдений контрольной группы, но без вмешательства и составленной на основе прошлых (ретроспективных) данных (например, контроль по архивной статистике)
Когортное исследование	Исследование, в ходе которого определенная группа людей (когорта) находится под наблюдением в течение долгого времени, чтобы изучить связь между различными воздействиями и клиническими исходами. В проспективном когортном исследовании когорту составляют в настоящем и наблюдают ее в будущем. В ретроспективном (или историческом) когортном исследовании когорту подбирают по архивным записям и прослеживают исходы/результаты с того момента по настоящее время
Исследование случай–контроль	В исследовании случай–контроль сравнивают людей с определенным заболеванием или исходами (случай) с людьми из этой же популяции, не страдающими данным заболеванием, или у которых не наблюдался данный исход (контроль), с целью выявления связи между исходом и предшествующим воздействием определенных факторов риска. Этот план исследования применим, например, в случае редкого заболевания или исхода
Перекрестное исследование	Исследование, в котором анализируемые данные (как основной, так и группы контроля) соответствуют определенному моменту времени
Исследование серии случаев	Исследование одного и того же вмешательства, воздействия фактора риска или иных изучаемых явлений у отдельных последовательно включенных лиц без группы контроля

В качестве критериев соответствия могут фигурировать не только социально-демографические и клинические факторы, но также и организационные условия, в которых проводилось исследование (например, включение в исследование только госпитализируемых больных, или только больных дневных стационаров, или учащихся, но только в ходе образовательного процесса и т.д.).

Критерии соответствия должны быть дополнены описанием критериев исключения из исследования (при наличии таковых, сформулированных как предварительное, так и примененных ситуационно).

4.3. Условия проведения

Очевидно, что результаты исследования во многом зависят от условий его проведения. В этой связи авторам необходимо предоставить подробную информацию о месте проведения исследования (стационар, поликлиника, детские общеобразовательные или специализированные учреждения, неорганизованное детское население и пр.) с указанием населенного пункта и ведомственной принадлежности центра, участвовавшего в исследовании. При проведении исследования на базе нескольких центров описание должно быть предоставлено по каждому из них. Наряду с местом проведения исследования авторам необходимо дать разъяснения относительно каких-либо специфических факторов (социальных, экономических, культурных), способных повлиять на внешнюю обобщаемость выводов исследования. К ним можно отнести участие в исследовании детей из малообеспеченных семей, детей с неблагоприятным социальным окружением, из религиозных общин и пр.

4.4. Продолжительность исследования

Обязательным условием описания результатов проспективного исследования является представление дан-

ных а) о запланированной продолжительности периода включения в исследование; б) продолжительности периода наблюдения; в) с описанием всех промежуточных контрольных точек.

В случае если в ходе исследования произошло смещение запланированных временных интервалов, этот факт следует отметить.

Для ретроспективных исследований указывается период ретроспекции.

4.5. Описание медицинского вмешательства

Описание исследуемого медицинского вмешательства должно быть выполнено максимально подробно. Следует описать запланированные к применению дозы, режим их титрации, способы введения, сроки начала и продолжительность медицинского вмешательства, условия его прекращения. Для хирургических вмешательств описываются особенности предоперационной подготовки, собственно операции, включая обезболивание и послеоперационное ведение больных. Все изменения в запланированной схеме медицинского вмешательства, произошедшие в ходе исследования, должны быть описаны.

Указания на «стандартную терапию», проводимую в рамках обычной клинической практики, не достаточно. Однако детальное описание особенностей лечения больных (с результатами статистического анализа в сравниваемых группах) должно быть представлено в разделе РЕЗУЛЬТАТЫ.

4.6. Исходы исследования

4.6.1. Основной исход исследования

В зависимости от условий исходами исследования могут быть как наиболее существенные для изучаемой проблемы (например, число летальных исходов болезни), так и суррогатные, характеризующие иные (часто, вто-

Таблица 3. Характеристики исследований с разным планом изучения эффектов медицинского вмешательства

	РКИ	КРКИ	НРКИ	КИДП	ПИК	РИК	ИКИ	КИСК	ИСК	ПИ	КИС	ИСС
Было ли сравнение:												
Между двумя и более группами участников исследования с различным вмешательством?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Между субъектами одной группы за период исследования?	+/-	+/-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
По какому признаку субъекты исследования были распределены по группам:												
Сокрытая рандомизация?	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	нп	нп
Распределение на основании заданных критериев?	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	нп	нп
В соответствии с другими основаниями?	-	-	+	+/-	-	-	-	-	-	-	нп	нп
Возраст?	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	нп	нп
Территориальная принадлежность?	-	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	нп	нп	нп	нп	нп
Выбор способа лечения?	-	-	-	+/-	+/-	+/-	-	-	-	+/-	нп	нп
Желание участников?	-	-	-	+/-	+/-	+/-	-	-	-	+/-	нп	нп
На основании неких исходов?	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+/-	нп	нп
Какие этапы исследования были проспективными:												
Отбор субъектов исследования?	+	+	+	+/-	+	-	+/-*	+	-	-	+/-	+/-
Оценка исходного состояния и распределение в группы вмешательства?	+	+	+	+/-	+	-	+/-*	+	-	-	нп	нп
Оценка результатов?	+	+	+	+/-	+	+/-	+/-	+	-	-	+/-	+/-
Формулирование гипотезы?	+	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+/-	+/-	нп
С учетом каких переменных оценивалась сопоставимость групп:												
Вмешивающиеся факторы (факторы, связанные с оцениваемыми исходами)?	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-	нп
Оценка различий групп на старте исследования?	+/-	+/-	+/-	+	+/-	+/-	+/-	-	-	-	-	нп

Примечание. (+) — данная характеристика отличает этот план исследования, (-) — данная характеристика не является отличительным признаком этого плана исследования, (+/-) — однозначно оценить значение этой характеристики для определения плана исследования не представляется возможным, (нп) — данная характеристика не применима для определения плана исследования. РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, КРКИ — квазирандомизированное контролируемое исследование, НРКИ — нерандомизированное контролируемое исследование, КИДП — контролируемое исследование с наблюдением до начала и после окончания (исследования), ПИК — проспективное исследование когорты, РИК — ретроспективное исследование когорты, ИКИ — исторически контролируемое исследование, КИСК — когортное (вложенное) исследование типа случай–контроль, ИСК — исследование случай–контроль, ПИ — перекрестное исследование, КИС — контроль исходного состояния (исследование с планом до–после), ИСС — исследование серии случаев.

ростепенные) ее свойства (например, количество лейкоцитов в единице объема крови как маркер воспаления). Принцип «одно исследование — одна гипотеза — один основной исход» является обоснованным, общепринятым и в этой связи должен быть взят за основу как при планировании исследования, так и при описании его результатов. Основной исход исследования может характеризовать не только эффективность медицинского вмешательства. В ряде случаев в этом качестве рассматривается критерий его безопасности. И в том и в другом случае основной исход исследования должен быть описан предельно конкретно и недвусмысленно. Следует добавить, что ожидаемые данные по основному исходу исследования исполь-

зуются для расчета объема выборки, достаточного для достижения заданной мощности статистических критериев применяемого для проверки гипотезы исследования.

4.6.2. Дополнительные исходы исследования

В качестве дополнительного исхода могут быть запланированы (и представлены в рукописи) оценка качества жизни больных; биохимический показатель, используемый в клинической практике для мониторинга течения болезни; другой показатель, целесообразность применения которого для оценки эффектов вмешательства только изучается. Как и основные, дополнительные исходы исследования должны быть предварительно (до начала

исследования) сформулированы. Количество дополнительных исходов исследования жестко не регламентируется, однако авторам следует принять во внимание, что, по зарубежным данным, число дополнительных исходов в одном исследовании часто варьирует в пределах от двух до четырех.

4.7. Анализ в подгруппах

Проводится при необходимости оценки эффектов медицинского вмешательства или влияния иных факторов в различных подгруппах, сформированных с учетом пола, возраста, клинических и иных характеристик. В идеальном случае перечень критериев, используемых для формирования подгрупп, должен быть а) определен еще до начала исследования и б) быть обоснованным. Однако даже при таком строгом подходе анализ эффектов вмешательства в подгруппах является источником систематической ошибки. В данном подразделе авторам рекомендуется описать критерии, на основании которых будут сформированы подгруппы, в которых будет проводиться дополнительный анализ, например, эффектов вмешательства. Желательно сопроводить эту информацию ссылками на данные литературы, подтверждающие обоснованность проведения такого анализа.

4.8. Методы регистрации исходов

Необходимо описать все методы и инструменты, применявшиеся для регистрации основных и дополнительных исходов исследования. Причем описание должно быть предметным, то есть в привязке к конкретному исходу исследования. Широко используемые методы и инструменты достаточно упомянуть, отметив, кто, в какие сроки и в каких условиях их применял. Исполнителями могут быть не только соавторы рукописи, но также и законтрактованные внешние соисполнители, а также лаборатории (независимо от формы собственности). Методы и инструменты, о достоверности которых информации нет (оригинальная методика) или ее недостаточно (экспериментальная методика), описываются более подробно. При наличии такой информации желательно привести ссылку на литературный источник, в котором достоверность метода или инструмента уже проверялась. Применимость оригинальных (авторских) методов и инструментов должна быть подтверждена (если не является целью исследования) кратким описанием их чувствительности, а также воспроизводимости результатов измерений. Подобную информацию желательно представить и при определении исходов исследования на основании субъективных (врачебных, экспертных) оценок.

Работы, в которых оценка основных исходов исследования проводилась с применением невалидированных оригинальных методов и инструментов, редакцией не рассматриваются.

4.9. Этическая экспертиза

В соответствии с рекомендациями Всемирной ассоциации медицинских редакторов (The World Association of Medical Editors, WAME), «перед проведением всех исследований на людях, а также исследований, подразумевающих работу с историями болезни и тканями человеческого организма, требуется получить письменное подтверждение о проверке и разрешении исследования официально сформированным контрольным комитетом (учрежденческий контрольный совет или этический

комитет). «... Если исследование не подлежит подобной оценке, необходимо подтверждение этого соответствующим комитетом». Следуя этим рекомендациям, авторам в обязательном порядке необходимо предоставить информацию о результатах проверки протокола исследования этическим комитетом любого уровня: а) процитировав в данном подразделе его заключение; б) указав номер документа; в) дату его подписания, а также г) официальное наименование этического комитета. Редакция журнала оставляет за собой право потребовать от авторов рукописи предоставить копию заключения этического комитета о разрешении на проведение исследования.

4.10. Статистический анализ

4.10.1. Принципы расчета размера выборки

Необходимость расчета размера выборки (как для сравнительных, так и несравнительных исследований) продиктована научными, этическими и финансовыми соображениями. Вместе с тем можно констатировать, что российские исследователи редко прибегают к этому элементу планирования. Редакция журнала просит авторов:

- подробно описать процедуру расчета размера выборки; или
- представить иное обоснование размера выборки (если таковое имеется); или
- указать, что размер выборки предварительно не рассчитывался.

4.10.2. Методы статистического анализа данных

В рекомендациях WAME общий принцип описания этого подраздела определен следующим образом: «Опишите статистические методы так подробно, чтобы подготовленный читатель при наличии доступа к исходным данным смог бы оценить их пригодность для решения задач исследования и проверить представленные результаты».

При описании этого подраздела авторам необходимо:

- отметить формат представления количественных данных: среднее арифметическое (стандартное отклонение), медиана (25; 75-й процентиля), 95% доверительный интервал и т.д.;
- описать статистические критерии, использованные при анализе данных, четко определив, какие критерии применялись для анализа количественных, какие — для анализа качественных данных, какие — для анализа значений исходных характеристик, а какие — для анализа их изменений в ходе исследования;
- упомянуть использованный пакет статистических программ (указав разработчика и страну происхождения).

V. РЕЗУЛЬТАТЫ

Обращаем внимание авторов, что при описании полученных результатов не следует обсуждать их, в том числе ссылаясь на результаты других исследований, формулировать выводы, заключения. Вся эта информация должна быть представлена в разделе ОБСУЖДЕНИЕ.

5.1. Участники исследования

Именно в этом разделе (а не в разделе МЕТОДЫ, как это часто бывает) авторам следует представить описание исследуемой выборки, которое должно включать:

- представление схемы проведения исследования;
- описание исходных характеристик участников исследования.

Авторам рукописи *настоятельно рекомендуется (обязательно)* для исследований со сложным планом, или проведенных в три и более этапов) представить схему исследования в виде связанных блоков, содержащих информацию о количестве скринированных (например, число пациентов, госпитализированных в отделение в период проведения в нем исследования); количестве включенных в исследование (с разделением по сравнимым группам); количестве получивших исследуемый медицинский продукт или услугу; количестве завершивших исследование; количестве участников, включенных в анализ (рис.). Вместе с этим необходимо отметить, вследствие каких причин скринированные не включались в исследование, а выбывшие участники прекращали свое участие в нем.

Описание участников исследования обычно включает представление исходных характеристик выборки, таких как пол, возраст, показатели физического развития, клиничко-анамнестические признаки. Основное предназначение этой информации — у редакторов (а в последующем и у читателей) должно сформироваться четкое представление об исследованной группе. Описание всей выборки даст представление о том, насколько широко могут трактоваться результаты исследования (т. е. какова обобщаемость выводов). Описание и сравнительный статистический анализ исследуемых групп укажут на их сопоставимость и в связи с этим на то, являются ли результаты исследования следствием изучаемого медицинского вмешательства, фактора риска, изучаемых явлений. При сравнении групп представление некоторых характеристик может быть обязательным. В частности, речь может идти о характеристиках, связь которых с эффектами медицинского вмешательства или динамикой болезни хорошо известна.

5.2. Основные результаты исследования

К основным результатам исследования *должно быть* отнесено описание основного исхода и связанных с ним результатов статистического анализа данных. При этом недостаточно опираться только на значения величины «*P*» (которые должны быть представлены с точностью до тре-

тьего знака после запятой). Важно определить величину эффекта (изменения), представив его не только в виде средних значений (средней арифметической, средней геометрической или медианы), но и сопроводив точечные оценки интервальными оценками, описывающими разброс данных (стандартное отклонение, процентиля) или характеризующими надежность точечных оценок (доверительный интервал). В контролируемых исследованиях при несопоставимых по исходным характеристикам группам описание основного исхода исследования *должно быть* дополнено анализом эффекта обнаруженных различий с поправкой, достигнутой с применением методов многофакторного анализа (например, регрессионного анализа).

Описание основных результатов исследования может быть проведено с использованием двух принципов. Базовым является принцип анализа основных исходов исследования с включением в анализ всех участников вне зависимости от того, выполнили ли они протокол в полном объеме или нет (так называемая процедура *intention-to-treat*). Анализ результатов медицинского вмешательства только на примере участников, выполнивших протокол исследования в полном объеме (принцип анализа *per-protocol*), может лишь дополнить основные расчеты.

5.3. Дополнительные результаты исследования

Практика сравнения «всего со всем», распространенная и укоренившаяся в публикациях российских авторов, является некорректной, приводя в некоторых случаях к значимым ошибкам. По этой причине описание дополнительных результатов исследования может включать только те исходы, что были описаны авторами в подразделе «Дополнительные исходы исследования» (см. раздел МЕТОДЫ). Как уже отмечалось выше, указание на предварительно сформулированные дополнительные исходы является признаком добросовестной исследовательской и публикационной практики.

Настоящий подраздел может включать результаты оценки эффекта медицинского вмешательств в подгруппах. Анализ *должен быть* ограничен только теми подгруппами, что были перечислены (с представлением кратко-

Рис. Схема проведения исследования (возможный вариант)



го обоснования) в подразделе «Анализ в подгруппах» (см. раздел МЕТОДЫ).

5.4. Нежелательные явления

Необходимо представить все нежелательные явления, возникшие в ходе проведения исследования. В качестве нежелательных следует рассматривать любые медицинские события (любые случаи болезни, травмы, незапланированные оперативные вмешательства и др.), связь которых с проводимым медицинским вмешательством (профилактическим, диагностическим, лечебным или любым другим) не может быть исключена. Отсутствие нежелательных явлений также должно быть отмечено. Если учет нежелательных явлений медицинского вмешательства не проводился, авторам *следует* подчеркнуть это.

VI. ОБСУЖДЕНИЕ

Редакция журнала поощряет использование авторами структурированного формата при обсуждении результатов исследования. При этом обсуждение не должно выливаться в «оправдание» полученных результатов. Основное назначение данного раздела — это обсуждение не только всех достоинств, но и всех возможных недостатков, в том числе систематических ошибок, ограничений исследования. Предлагаемый вариант структурирования следующий.

6.1. Обсуждение основного результата исследования

Обсуждение результатов, относящихся к гипотезе (основной цели) исследования, должно быть проведено в контексте ранее известных данных, мнений и теорий, а также с учетом дополнительных результатов исследования, результатов анализа в подгруппах. При необходимости авторам следует прибегнуть к обсуждению ключевых механизмов реализации эффектов медицинского вмешательства.

6.2. Ограничения исследования

Обсуждение результатов исследования *должно быть* сопровождается анализом факторов, способных существенным образом повлиять на выводы исследования. Эти ограничения могут быть отнесены к каждому этапу исследования, начиная с его обоснования, методов и завершая интерпретацией результатов (размер эффекта, применимость результатов исследования при изменении условий его использования и пр.). Наиболее существенными можно признать ограничения, связанные с методами исследования: условиями его проведения, объемом выборки, использованными инструментами оценки эффектов и пр.

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В разделе необходимо представить следующие обобщения:

- кратко (1–3 предложения) суммировать результаты ранее проведенных исследований (желательно — на основе систематических оценок, представленных в разделе ОБСУЖДЕНИЕ) по анализируемой проблеме;
- кратко (1–3 предложения) изложить ключевые нерешенные аспекты обозначенной проблемы;
- кратко (5–7 предложений) описать полученные результаты с разъяснением их вклада в решение проблемы.

VIII. ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторам необходимо указать источник (и) финансирования исследования (при наличии таковых), указав, например, следующее: «Исследование выполнено при финансовой поддержке (финансовом обеспечении)...».

IX. КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторам необходимо определить наличие так называемого конфликта интересов, то есть условий и факторов, способных исказить (явно или гипотетически) результаты исследования (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т.д.). При отсутствии таковых следует использовать следующую формулировку: «Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить».

X. ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторам предоставляется возможность выразить слова благодарности тем, чей вклад в исследование был недостаточен для признания их соавторами, но вместе с тем считается авторами значимым (консультации, техническая помощь, переводы и пр.).

XI. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

В списке литературы могут упоминаться только опубликованные данные, мнения, теоретические размышления. Редакция журнала не ограничивает авторов в количестве цитируемых источников, однако возражения вызовет использование необоснованно большого числа ссылок: например, по общеизвестным вопросам, или вопросам, рассмотрение которых проводилось в большом числе исследований, результаты которых неоднозначны. Исключением является использование большого числа ссылок при описании результатов систематического обзора. В общем, авторам рекомендуется использовать не более трех ссылок по каждому утверждению. При том что **каждое утверждение авторов**, за исключением самых общеизвестных, должно быть сопровождено ссылкой на источники информации. Авторам следует избегать самоцитирования, за исключением случаев, когда оно представляется необходимым (например, если нет других источников информации). В пристатейном списке литературы необходимо указывать фамилии и инициалы всех авторов цитируемой статьи.

В тексте рукописи ссылки на литературные источники заключаются в квадратные скобки (например, [1–5]), представляются в сквозном порядке, то есть в порядке цитирования.

XII. КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

В статье указывается контактная информация на автора, ответственного за переписку (с редакцией, рецензентами, читателями), включающая ФИО (полностью), ученую степень, ученое звание, должность, структурное подразделение и полное наименование организации (основного места работы), почтовый рабочий адрес (с индексом), адрес электронной почты, номер рабочего телефона, номер мобильного телефона (необходим для оперативной связи с автором, в опубликованном варианте рукописи не указывается). Для соавторов статьи указывается ФИО и наименование организации (основного места работы).