

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.
Выходит один раз в два месяца

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

Намазова Л.С.

Заместители главного редактора

Горелова Ж.Ю., Мазитова Л.П.,
Чумакова О.В.

Научные редакторы

Антонова Е.В., Тимофеева А.Г.,
Хайбуллин Т.И.

Ответственный секретарь

Сурков А.Г.

Секретариат редакции

Левина Ю.Г., Торшхоева Р.М.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

reklama_pf@geotar.ru

Отдел распространения

podpiska@geotar.ru

Адрес редакции

119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62
Телефон (495) 967-15-66
Факс (495) 935-64-00
e-mail: pedpharm@nczd.ru

Журнал «Педиатрическая фармакология»
является рецензируемым изданием.

Редакционный совет

Алексеева Е.И. (Москва)
Асанов А.Ю. (Москва)
Астафьева Н.Г. (Самара)
Байбарина Е.Н. (Москва)
Балаболкин И.И. (Москва)
Баранов А.А. (Москва)
Белова Н.Р. (Москва)
Белоусов Ю.Б. (Москва)
Блохин Б.М. (Москва)
Богомилский М.Р. (Москва)
Боровик Т.Э. (Москва)
Ботвиньева В.В. (Москва)
Бочков Н.П. (Москва)
Буслаева Г.Н. (Москва)
Волков А.И. (Нижний Новгород)
Воронцов И.М. (Санкт-Петербург)
Гаращенко Т.И. (Москва)
Горелов А.В. (Москва)
Заплатников А.Л. (Москва)
Ефимова А.А. (Москва)
Иванова В.В. (Санкт-Петербург)
Ильина Н.И. (Москва)
Казначеева Л.Ф. (Новосибирск)
Карпухин Е.В. (Казань)
Кешишян Р.А. (Москва)
Конова С.Р. (Москва)
Конь И.Я. (Москва)
Коровина Н.А. (Москва)
Коростовцев Д.С. (Санкт-Петербург)
Короткий Н.Г. (Москва)

Корсунский А.А. (Москва)
Кузенкова Л.М. (Москва)
Кулаков В.И. (Москва)
Ладодо К.С. (Москва)
Латышева Т.В. (Москва)
Лукушкина Е.Ф. (Нижний Новгород)
Луцкий Я.М. (Москва)
Лыскина Г.А. (Москва)
Макарова И.В. (Санкт-Петербург)
Мальцев С.В. (Казань)
Маслова О.И. (Москва)
Намазова А.А. (Баку, Азербайджан)
Огородова Л.М. (Томск)
Пикуза О.И. (Казань)
Поляков В.Г. (Москва)
Потапов А.С. (Москва)
Румянцев А.Г. (Москва)
Самсыгина Г.А. (Москва)
Середа Е.В. (Москва)
Симаходский А.С. (Санкт-Петербург)
Смирнова Г.И. (Москва)
Татаринов П.А. (Москва)
Таточенко В.К. (Москва)
Уварова Е.В. (Москва)
Учайкин В.Ф. (Москва)
Цой А.Н. (Москва)
Шабалов Н.П. (Санкт-Петербург)
Шилиев Р.Р. (Иваново)
Щербакова М.Ю. (Москва)
Яцык Г.В. (Москва)

Издатель

Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа»
119828, г. Москва,
ул. М. Пироговская, 1а
Тел./факс: (495) 101-39-07
www.geotar.ru

Журнал «Педиатрическая фармакология»
зарегистрирован в Министерстве Россий-
ской Федерации по делам печати, телера-
диовещания и средств массовых коммуни-
каций 11.03.2002 г. Перерегистрирован
15.12.2005 г. Регистрационный номер ПИ
№ ФС77-22767.
Редакция не несет ответственности за
содержание рекламных материалов.
Никакая часть издания не может быть
воспроизведена без согласия редакции.

Отпечатано в типографии «Момент»,
141406, Московская обл., г. Химки,
ул. Библиотечная, 11
Тираж 5000 экземпляров
Подписные индексы в каталоге
«Роспечать»
Для физических лиц – 18100
Для юридических лиц – 18101
При перепечатке публикаций ссылка на
журнал «Педиатрическая фармакология»
обязательна.

СОДЕРЖАНИЕ

	ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
5	Л.С. Намазова
	РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ
6	А.А. Баранов В.К. Таточенко, Л.С. Намазова, Г.А. Самсыгина, К.И. Сайткулов
	РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ФОРМУЛЯР И ИСТОЧНИКИ
	ИНФОРМАЦИИ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ
	ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
10	Л.П. Жаркова, Л.В. Козлова, В.И. Макарова, Н.Л. Избенко, О.И. Чиркова, Е.И. Темникова, Л.П. Парменова, М.К. Соболева, Ж.В. Нефедова, А.Л. Барсук, М.Л. Огнева, Л.А. Сильверстова, Д.В. Дадашин, С.И. Петрова, Г.Г. Кетова, О.Н. Ершова, Г.Н. Окунева, С.В. Дьяченко, И.А. Торопова
	АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА: ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «РИФАГД»
16	Л.М. Огородова, И.А. Деев, Ф.И. Петровский, В.А. Ревякина, С.В. Бычковская, Т.Г. Голосова, Н.В. Казакевич, Д.С. Коростовцев, В.Р. Липина, И.В. Сидоренко, Н.А. Смирнов, Б.А. Черняк
	ПИМЕКРОЛИМУС КРЕМ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО АЛЛЕРГОЛОГА-ИММУНОЛОГА
	Э.Г. Бойченко, М.Б. Ивановская, И.А. Гарбузова, М.А. Шульгина, М.С. Лившиц, Т.Н. Кулакова, Т.А. Макарова, М.Б. Белогурова, Г.Г. Радулеску, Т.Д. Викторович, Э.Д. Чавпецова, М.М. Соколова, Ю.С. Огородникова, Г.И. Улейская
21	АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ ПО МОДИФИЦИРОВАННОМУ ПРОТОКОЛУ COALL-92 В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ
	Л.М. Огородова, И.А. Деев, И.И. Иванчук
26	КЛИНИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ ПРИ ТЯЖЁЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ
	ФАРМАКОЭКОНОМИКА В ПЕДИАТРИИ
32	Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов, Ю.И. Васильева
	ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСКАДИЗОМ
	КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
38	А.Н. Цыгин, О.В. Комарова, Т.В. Сергеева, А.Г. Тимофеева, О.В. Чумакова
	ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
43	В.К. Таточенко, В.Ф. Учайкин
	ЛИХОРАДКА
45	В.К. Таточенко
	ЛИХОРАДКА БЕЗ ВИДИМОГО ОЧАГА ИНФЕКЦИИ
	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
47	С.Ю. Терещенко
	СИНДРОМ РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ
	ЛЕКЦИИ
54	В.В. Васильченко, Г.А. Каркашадзе
	ДУПЛЕКСНОЕ СКАНИРОВАНИЕ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ ДЕТЕЙ С ЦЕФАЛГИЯМИ: ВОЗМОЖНОСТИ, ЦЕЛИ, ПРЕИМУЩЕСТВА
59	Г.Д. Тарасова
	ТОПИЧЕСКИЕ ДЕКОНГЕСТАНТЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
	В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРОВ
62	С.Г. Макарова, К.С. Ладодо, Т.Э. Боровик, М.И. Баканов, И.В. Чибисов, Т.В. Спиричева, Н.Д. Скрипченко, Н.В. Шарапов, В.А. Иванов
	ДИЕТОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА АНЕМИИ И ГИПОВИТАМИНОЗА У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
65	АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ (ПО МАТЕРИАЛАМ АМЕРИКАНСКОЙ АКАДЕМИИ ПЕДИАТРИИ)
	ИНФОРМАЦИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
70	ПРИКАЗ № 185 ОТ 22 МАРТА 2006 г. «О МАССОВОМ ОБСЛЕДОВАНИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ НА НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ»
73	ПРИКАЗ № 319 ОТ 28 АПРЕЛЯ 2006 г. «ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПРИМЕРНОГО ПОРЯДКА ОРГАНИЗАЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И СТРУКТУРЫ ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ»
76	ПРИКАЗ № 320 ОТ 28 АПРЕЛЯ 2006 г. «О ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЯ В ПРИКАЗ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ОТ 16 ОКТЯБРЯ 2001 г. № 371»
	ЮБИЛЕЙ
78	К 80-ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА РАМН, ПРОФЕССОРА ВЯЧЕСЛАВА АЛЕКСАНДРОВИЧА ТАБОЛИНА

Pediatric pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

L.S. Namazova

Deputy editors-in-chief

J.Iu. Gorelova, O.V. Chumakova,

L.P. Mazitova

Research editors

E.V. Antonova, A.G. Timofeeva,

T.I. Haibullin

Editorial secretary

Surkov A.G.

Secretaries-general

J.G. Levina, R.M. Torshkoeva

Art director

A.B. Arkhutiuk

Publishing editor

U.G. Pugacheva

Advertising department

reklama_pf@geotar.ru

Sales department

podpiska@geotar.ru

Correspondence address

№2/62, Lomonosov avenue,

Moscow, 119991

Phone: (495) 967-15-66

Fax: (495) 935-64-00

e-mail: pedpharm@nczd.ru

Editorial board

Alekseeva E.I. (Moscow)

Asanov A.Iu. (Moscow)

Astafieva N.G. (Samara)

Baibarina E.N. (Moscow)

Balabolkin I.I. (Moscow)

Baranov A.A. (Moscow)

Belousov Iu.B. (Moscow)

Belova N.R. (Moscow)

Blokhin B.M. (Moscow)

Bochkov N.P. (Moscow)

Bogomilsky M.R. (Moscow)

Borovik T.E. (Moscow)

Botvinieva V.V. (Moscow)

Buslaeva G.N. (Moscow)

Volkov A.I. (Nizhniy Novgorod)

Vorontsov I.M. (St. Petersburg)

Garaschenko T.I. (Moscow)

Gorelov A.V. (Moscow)

Zaplatnikov A.L. (Moscow)

Efimova A.A. (Moscow)

Ivanova V.V. (St. Petersburg)

Ilyina N.I. (Moscow)

Kaznacheeva L.F. (Novosibirsk)

Karpukhin E.V. (Kazan)

Keshishian R.A. (Moscow)

Kon I.Ya. (Moscow)

Konova S.R. (Moscow)

Korovina N.A. (Moscow)

Korostovtsev D.S. (St. Petersburg)

Korotky N.G. (Moscow)

Korsunsky A.A. (Moscow)

Kulakov V.I. (Moscow)

Kuzenkova L.M. (Moscow)

Ladodo K.S. (Moscow)

Latysheva T.V. (Moscow)

Lukhushkina E.F. (Nizhniy Novgorod)

Lutsky Ya.M. (Moscow)

Lyiskina G.A. (Moscow)

Makarova I.V. (St. Petersburg)

Maltsev S.V. (Kazan)

Maslova O.I. (Moscow)

Namazova A.A. (Baku, Azerbaijan)

Ogorodova L.M. (Tomsk)

Pikuza O.I. (Kazan)

Poliakov V.G. (Moscow)

Potapov A.S. (Moscow)

Rumiantsev A.G. (Moscow)

Samsyigina G.A. (Moscow)

Sereda E.V. (Moscow)

Simakhodsky A.S. (St. Petersburg)

Smirnova G.I. (Moscow)

Tatarinov P.A. (Moscow)

Tatochenko V.K. (Moscow)

Uchaikin V.F. (Moscow)

Uvarova E.V. (Moscow)

Tsoy A.N. (Moscow)

Shabalov N.P. (St. Petersburg)

Shilyaev R.R. (Ivanovo)

Scherbakova M.Iu. (Moscow)

Yatsiyk G.V. (Moscow)

Publishing group

«GEOTAR-Media»

1a, M. Pirogovskaya street, Moscow,

119991

tel./fax: (495) 101-39-07

www.geotar.ru

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

«Moment», № 11, Bibliotechnaya street, Khimki, Moscow region, 141406.

Edition 5000 copies.

Subscription indices are in catalogue

«Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

CONTENT

	EDITOR'S-IN-CHIEF ADDRESS
5	L.S. Namazova
	EDITORIAL
6	A.A. Baranov, V.K. Tatochenko, L.S. Namazova, G.A. Samsygina, K.I. Saytkulov
	RUSSIAN NATIONAL PEDIATRIC MEDICATION GUIDELINES (FORMULATION) AND MEDICATION INFORMATIONAL RESOURCES
	ORIGINAL ARTICLES
	L.P. Zharkova, L.V. Kozlova, V.I. Makarova, N.L. Izbenko, O.I. Chirkova, E.I. Temnikova, L.P. Parmenova, M.K. Soboleva, Zh.V. Nefedova, A.L. Barsuk, M.L. Ogneva, L.A. Silverstova, D.V. Dadashin, S.I. Petrova, G.G. Ketova, O.N. Ershova, G.N. Okuneva, S.V. Dyachenko, I.A. Toropova
10	CHILDREN'S ARTERIAL HYPERTENSION: DRUG CHOICE. THE RESULTS OF THE PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY RIFAGD
	L.M. Ogorodova, I.A. Deev, F.I. Petrovsky, V.A. Revyakina, S.V. Bychkovskaya, T.G. Golosova, N.V. Kazakevich, D.S. Korostovtsev, V.R. Lipina, I.V. Sidorenko, N.A. Smirnov, B.A. Chernyak
16	PIMECROLIMUS CREAM IN CLINICAL PRACTICE OF CHILDREN'S ALLERGOLOGIST-IMMUNOLOGIST
	E.G. Boichenko, M.B. Ivanovskaya, I.A. Garbuzova, M.A. Shulgina, M.S. Livshits, T.N. Kulakova, T.A. Makarova, M.B. Belogurova, G.G. Radulesku, T.D. Viktorovich, E.D. Tchavpetsova, M.M. Sokolova, Iu.S. Ogorodnikova, G.I. Uleiskaya
21	THE ANALYSIS OF THE RESULTS OF ACUTE LYMPHOBLAST LEUKEMIA TREATMENT IN CHILDREN USING A MODIFIED PROTOCOL COALL-92 IN ST. PETERSBURG
	L.M. Ogorodova, I.A. Deev, I.I. Ivanchuk
26	CLINICAL AND PATHOGENETIC EFFECTIVENESS OF VARIOUS PHARMACOTHERAPEUTIC MODES IN SEVERE BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN
	PHARMACOECONOMICS IN PEDIATRICS
	N.Yu. Kashirskaya, N.I. Kapranov, Yu.I. Vasilyeva
32	PHARMACOECONOMIC EFFECTIVENESS OF SOME MODERN METHODS OF THERAPY IN CYSTIC FIBROSIS CHILDREN
	CLINICAL GUIDELINES
	A.N. Tsygin, O.V. Komarova, T.V. Sergeyeva, A.G. Timofeyeva, O.V. Chumakova
38	URINARY TRACT INFECTION
	V.K. Tatochenko, V.F. Uchaykin
43	FEVER
	V.K. Tatochenko
45	FEVER WITHOUT EVIDENT INFECTION NIDUS
	LITERATURE REVIEW
	S.Yu. Tereshchenko
47	IRRITABLE BOWEL SYNDROME IN CHILDREN: DIAGNOSTICS AND MODERN APPROACHES TO THERAPY
	LECTURES
	V.V. Vasil'chenko, G.A. Karkashadze
54	DUPLEX SCANNING IN CHILDREN WITH CEPHALGIA: POSSIBILITIES, TARGETS AND BENEFITS
	G.D. Tarasova
59	TOPIC DECONGESTANTS IN COMPLEX THERAPY OF UPPER AIRWAYS DISEASES
	FOR THE PRACTICAL USE IN PEDIATRICS
	S.G. Makarova, K.S. Ladodo, T.E. Borovik, M.I. Bakanov, I.V. Chibisov, T.V. Spiricheva, N.D. Skripchenko, N.V. Sharapov, V.A. Ivanov
62	THE NUTRITIONAL PROPHYLAXIS OF ANEMIA AND HYPOVITAMINOSIS IN CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES
65	ALTERNATIVE ROUTES OF DRUG ADMINISTRATION: ADVANTAGES AND DISADVANTAGES (SUBJECT REVIEW OF AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS)
	INFORMATION OF MINISTRY OF HEALTH AND SOCIAL DEVELOPMENT
70	ORDER NO 185 OF MARCH 22, 2006 ON MASS EXAMINATION OF NEWBORN BABIES FOR HEREDITARY DISEASES
73	ORDER NO 319 OF APRIL 28, 2006 ON APPROVAL OF A SAMPLE SYSTEM OF FUNCTIONING AND ORGANIZATION OF CHILDREN'S POLYCLINIC
76	ORDER NO 320 OF APRIL 28, 2006 ON ALTERATION OF ORDER OF THE MINISTRY OF PUBLIC HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION OF OCTOBER 16, 2001 NO 371
	JUBILEE
78	TO THE 80-YEAR JUBILEE OF ACADEMICIAN VYACHESLAV ALEKSANDROVICH TABOLIN



Дорогие друзья, коллеги!

5

Вот и лето жаркое наступило, и мы опять приготовили для вас новый номер нашей «Педиатрической фармакологии».

Собираясь писать обращение к вам в этом журнале, я долго настраивалась: читала иностранные издания, листала наши отечественные книги и статьи (вдруг обнаружу что-то крайне интересное), особенно внимательно слушала коллег (может, кто-то скажет что-то как раз подходящее для журнала), но потом поняла, что думаю не о том. Нет, как главный редактор, я, конечно же, уверена, что мы вновь приготовили для вас только самое лучшее, самую качественную, интересную и достоверную информацию. Но ведь для нас важно, чтобы все наши коллеги-педиатры осознавали это и сознательно выбирали из всего моря печатной продукции именно наш журнал. И тогда я стала обращать внимание на то, что выбирают, читают и вообще держат в руках мои коллеги. И знаете, была тронута до слёз. Для многих из Вас наш журнал стал настольным. Набравшись смелости, я спросила у его счастливой обладательницы, молодого врача по виду лет 23–24, читающей очередной номер в одной из детских больниц Москвы, почему она выбрала именно журнал «Педиатрическая фармакология». Вы ни за что не отгадаете ответ, который был таков: «Вообще-то он интересный и полезный. Но самое главное, я заметила, что когда держу его в руках, со мной обязательно знакомятся интеллигентные молодые коллеги, причем любой специальности!»

Я рада, что Вы цените нас и за форму, и за содержание!

С уважением,
главный редактор журнала, профессор,
главный врач Консультативно-диагностического центра НЦЗД РАМН,
член постоянного комитета Европейского общества педиатров,
заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии
ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова,
Лейла Сеймуровна Намазова

А.А. Баранов¹, В.К. Таточенко¹, Л.С. Намазова¹, Г.А. Самсыгина², К.И. Сайткулов³

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Российский государственный медицинский университет, Москва

³ Ассоциация медицинских обществ по качеству, издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», Москва

Российский национальный педиатрический формуляр и источники информации о лекарственных средствах

МЫ ПРОДОЛЖАЕМ ПУБЛИКАЦИЮ СТАТЕЙ, ПОСВЯЩЕННЫХ РАЗРАБОТКЕ РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФОРМУЛЯРА. НАСТОЯЩАЯ СТАТЬЯ ПОСВЯЩЕНА ПРАВИЛЬНОМУ ВЫБОРУ ДОСТОВЕРНЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ.

Контактная информация:

Баранов Александр Александрович,
академик РАМН, профессор,
директор Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-30-83
Статья поступила 19.05.2006 г.,
принята к печати 23.05.2006 г.

6

Основная проблема при разработке формуляра — разработчики должны отойти от констатации в формуляре наиболее привычной (рутинной) практики назначения лекарств (которая часто бывает необоснованной). Вместо этого, необходимо путем взвешенного суждения отобрать для педиатров наиболее эффективные и безопасные лекарственные средства, которые могут быть рекомендованы для лечения заболеваний у детей с позиций доказательной медицины (т.е. лекарства, имеющие доказанную эффективность). Иначе говоря, основной риск при создании формулярного руководства заключается в том, что разработчики напишут не то, как «нужно лечить с точки зрения рациональной терапии» (в контексте имеющихся доказательств, полученные в ходе доброкачественных клинических испытаний и систематических обзоров), а то как «лечат сегодня». Именно эта проблема обозначалась как одна из главных в критике ежегодно обновляемого федерального руководства по использованию лекарственных средств [1].

Кроме того, дополнительные сложности при разработке формуляра связаны с затруднениями проведения клинических испытаний у детей, хотя в последние годы отмечается тенденция к увеличению их количества (табл. 1).

Таблица 1. Изменения в области европейского регулирования лекарственных средств в педиатрической практике [2]

1 июня 2006 г. Парламентом Евросоюза приняты поправки в действующее европейское законодательство, касающееся регулирования в области лекарственных средств. Поправки предусматривают проведение большего количества клинических испытаний лекарственных средств у детей и подростков. Цель поправок — получение новых научных доказательств об эффектах лекарственных средств у пациентов различных возрастных групп. Это в частности позволит повысить эффективность и безопасность применения лекарственных средств у детей.

Несмотря на, казалось бы, вполне разумные декларации о необходимости предоставления детям наилучшей медицинской помощи, врачебные решения о применении лекарств у детей часто основываются на прямом экстраполировании сведений, полученных в ходе клинических испытаний у взрослых. Иногда отмечается и другая крайность — использование в педиатрической практике «привычных», относительно безопасных, но не имеющих доказанной эффективности лекарств. И то, и другое не обеспечивает предоставления детям наилучшей медицинской помощи, для чего должны быть доступны научные доказательства, т.е. проводиться клинические испытания лекарственных средств у детей.

В настоящее время доказательства эффективности и безопасности большинства лекарственных средств у детей отсутствуют. Недостаточность доказательной базы означает, что многие потенциально полезные лекарственные средства, уже применяющиеся у взрослых, остаются неапробированными в педиатрической практике, а часто используемые в педиатрии лекарства — неэффективны. Все эти проблемы могут быть решены только путем проведения высококачественных клинических испытаний у детей [3].

МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ, И РАЗРАБОТКА ФОРМУЛЯРА ЛС

Любая информация, включаемая в формуляр, должна способствовать рациональному использованию ЛС. Фармакологическое лечение, основанное на доказательствах, предусматривает объединение лучших имеющихся клинических доказательств, полученных в ходе научных исследований, с индивидуальным клиническим опытом.

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

Отбор и поиск источников информации о лекарственных средствах является центральным звеном в методологии разработки формуляра.

При создании формуляра ЛС разработчики сталкиваются со следующими вопросами.

- ◆ Где найти нужную информацию?
- ◆ Насколько найденная информация достоверна и современна?
- ◆ Насколько найденная информация применима в наших условиях?

Для того, чтобы найти ответы на эти вопросы, необходимы специальные навыки поиска и критической оценки информации.

В настоящее время в мире имеется множество источников информации о ЛС: журналы, книги, компакт-диски, Интернет-сайты. В имеющемся многообразии источников информации часто довольно сложно найти наиболее достоверные. Разработчики формуляра должны предпринять максимум усилий для нахождения наиболее высококачественных доказательств.

Все источники информации о лекарственных средствах можно разделить на первичные, вторичные и третичные. Отдельно следует рассматривать источники информации, предоставляемые фармацевтическими производителями (см. далее).

Первичные источники информации

Первичные источники информации — публикации, содержащие оригинальные исследования по лекарственному лечению. Первичная литература может включать опубликованные отчеты о рандомизированных контролируемых испытаниях, когортных исследованиях, описаниях случаев, токсикологических исследованиях и др. Журналы, публикующие такую информацию о ЛС, как правило, доступны как в печатном, так и в электронном видах (примеры — см. табл. 2. «Источники информации при разработке формуляра лекарственных средств»).

Вторичные источники информации

Во вторичных источниках информации приведены обзоры первичной литературы. Обзоры могут быть представлены в следующих видах:

- систематические обзоры;
- критически оцененные рефераты клинических исследований, т.е. рефераты исследований, сопровождаемые комментариями экспертов;
- комплексные оценки медицинских технологий;
- лекарственные бюллетени и др.

Вторичные источники информации, создаваемые на основе четкой методологии, позволяют пользователям получать быстрый доступ к наиболее достоверным сведениям.

Третичные источники информации

В третичных источниках публикуются наиболее сжатые аналитические сведения, полученные путем обобщения первичных и вторичных источников информации. Примеры третичных источников информации: клинические рекомендации (руководства), формуляры, справочники лекар-

ственных средств, электронные фармакологические базы данных. Третичные источники информации могут быть доступны как в печатном, так и в электронном видах.

Источники информации, предоставляемые производителями ЛС

Производители ЛС могут предоставлять информацию двух видов.

1. Промоционные (маркетинговые) материалы, включая рекламные проспекты, постеры, журнальные статьи (иногда журнальные статьи оплачиваются как реклама), книги, многие поддерживаемые фармацевтической индустрией (т.е. коммерческие, не являющиеся независимыми) справочники лекарственных средств, веб-сайты и т.д. Очень часто в таких источниках информации отмечается тенденция к преувеличению пользы и к преуменьшению потенциальных вредных эффектов ЛС. Такие материалы не должны использоваться в качестве источников информации при создании формуляра, либо эту информацию следует проверять в независимых источниках информации.

2. Документация, утвержденная регулирующими органами: характеристики ЛС, утвержденные инструкции по применению, информация, размещаемая на упаковках. В такого рода документах важная клиническая информация бывает ограниченной и частично устаревшей. Тем не менее, информация из утвержденных документов может быть использована при написании клинко-фармакологических статей формуляра по таким позициям, как инструкции по введению, меры предосторожности при обращении с ЛС, правила хранения лекарств и др.

В целом, качество информации, предоставляемой производителями ЛС, может сильно варьировать. При разработке формуляра эту информацию следует использовать чрезвычайно осторожно, всегда сравнивая её с независимыми источниками информации.

СТРАТЕГИЯ ПОИСКА ИНФОРМАЦИИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ФОРМУЛЯРА

Общая последовательность поиска информации при разработке формуляра: сначала поиск проводят в третичных источниках информации, затем (при наличии вопросов) проводится более тщательный поиск во вторичных источниках информации. В исключительных (наиболее сложных) случаях проводится поиск отдельных клинических испытаний и других первичных источников информации.

Использование третичных источников информации

Обращение к справочникам — наиболее простой и быстрый способ найти информацию о ЛС. Тем не менее, следует иметь в виду, что третичные источники информации имеют определенные недостатки. Даже в самых современных учебниках, руководствах и справочниках некоторая информация может устаревать на 1–2 года к моменту, когда книга попадет к читателю. Особенно это касается таких областей фармакотерапии, в которых публикуется множество новых результатов исследований (напр., фармакотерапия ВИЧ-инфекции). В этих условиях преимуществами обладают регулярно обновляемые издания (напр., обновляемые 1 раз в 1–2 года клинические рекомендации); издания, имеющие сопроводительные Интернет-сайты (на которых можно публиковать обновления).

Некоторые справочники ЛС, как на русском, так и на иностранных языках, содержат ограниченную информацию, предоставляемую в основном производителями ЛС (см. также выше). Важно иметь в виду, что в подобных изданиях производители ЛС оплачивают размещение информации о своих продуктах. Это приводит к тому, что информация о ЛС имеет

Таблица 2. Источники информации при разработке формуляра лекарственных средств

Источник информации	Краткое описание	Адрес в интернете	Доступ
ОСНОВНЫЕ			
Формуляры лекарственных средств			
Модельный формуляр лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (WHO Model Formulary)	Адаптированная к России версия модельного формуляра ВОЗ издана на русском языке в виде «Руководства по рациональному использованию лекарственных средств» (М., ГЭОТАР-Медия, 2006)	http://mednet3.who.int/EMLib/ (оригинальная версия) http://www.formular.ru — адаптированная версия	Свободный В свободном доступе — только примеры глав
Британский национальный педиатрический формуляр ЛС (BNF for children)	Совместное издание Британской медицинской ассоциации, Королевского фармацевтического общества Великобритании и Королевского общества по педиатрии и здоровью детей	www.bnfc.org	По подписке
Клинические рекомендации			
Клинические рекомендации Союза педиатров России	Регулярно обновляемые клинические рекомендации по приоритетным педиатрическим проблемам, подготовленные при участии ведущих экспертов Союза педиатров России	www.klinrek.ru — примеры клинических рекомендаций www.pediatr-russia.ru — примеры клинических рекомендаций	Распространяются в виде печатных изданий
Справочники лекарственных средств			
Справочник «Лекарственные средства», под ред. Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина, Л.Е. Зиганшиной	Независимая и критически оцениваемая информация об эффектах лекарственных средств	www.klinrek.ru	www.klinrek.ru — демонстрационная версия, Распространяется в виде печатного издания
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ			
Первичные			
Публикации в медицинских журналах			
BMJ JAMA The Lancet The New England Journal of Medicine	Основные профессиональные медицинские журналы с наибольшим индексом цитируемости	www.bmj.com http://jama.ama-assn.org/ www.thelancet.com www.nejm.org	По подписке По подписке По подписке По подписке
Pediatrics	Официальный журнал Американской академии педиатрии	http://pediatrics.aappublications.org/	По подписке
The Journal of Pediatrics	Один из наиболее известных педиатрических журналов	http://journals.elsevierhealth.com/periodicals/ymdp/home	По подписке
European Journal of Pediatrics	Официальный орган Бельгийской педиатрической ассоциации, выпускается с 1910 г.	http://link.springer-ny.com/link/service/journals/00431/index.htm	По подписке
Библиографические базы данных			
Medline	Крупнейшая реферативная база медико-биологических публикаций	www.pubmed.gov	Свободный
EMBASE	База содержит сведения медико-биологического и фармацевтического профилей, но в отличие от MEDLINE состоит из источников, две трети объема которых составляют работы, выполненные не в англоязычных странах	http://www.embase.com/search	По подписке
Вторичные			
Evidence Based Medicine	Клинические рекомендации Финского медицинского общества	http://www.ebmguidelines.com/	По подписке
Clinical Evidence	Регулярно обновляемое издание, в котором применительно к самым распространенным заболеваниям рассмотрены основные лечебные и профилактические вмешательства, приведены сведения об их эффективности	www.clinicalevidence.com	По подписке
The Cochrane Database of Systematic Reviews	База данных мета-анализов и систематических обзоров	www.cochrane.org	По подписке
Database of Abstracts of Reviews of Effects	База данных рефератов систематических обзоров эффективности вмешательств	www.cochrane.org	По подписке
Третичные			
Справочники ЛС (Lexi-Comp и др.)	Авторитетный источник постоянно обновляемой информации по лекарственным средствам	www.lexi.com	По подписке
Британская фармакопея (Martindale: The complete drug reference)	Полное руководство по применению лекарственных препаратов в Великобритании	http://www.micromedex.com/products/martindale/	По подписке
Американская фармакопея, том 1 (USP DI, V. 1)	Основной источник фармакологической информации для американских фармацевтов и врачей	www.micromedex.com/products/uspdi/	По подписке

тенденцию к смещению (как правило, польза лекарства преувеличена, а вред преуменьшен); в этих изданиях доминируют новые более дорогие и активно продвигаемые оригинальные препараты, а генерические препараты представлены недостаточно. Любая информация, полученная из таких источников должна быть тщательно проверена в независимых источниках информации.

Использование вторичных источников информации

Наиболее полезную информацию разработчики формуляров могут извлечь в доброкачественных систематических обзорах и клинических испытаниях. Наилучшим источником высококачественных систематических обзоров является Кокрановская база данных систематических обзоров, включенная в кокрановскую библиотеку. Клинические испытания можно находить в кокрановской библиотеке, а также в библиографических базах данных (Medline, EMBASE и др.).

Систематические обзоры получают путём системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения результатов методом метаанализа [4]. Таким образом, систематические обзоры имеют преимущества перед отдельными клиническими исследованиями в виде [5]:

- снижения вероятности систематических ошибок;
- более надёжных и точных выводов (по сравнению с клиническими исследованиями);
- возможности обобщения большого количества информации;
- снижения временного разрыва между научными исследованиями и их внедрением в практику;
- возможности объединения результатов нескольких клинических испытаний и повышение точности результатов.

Использование первичных источников информации

Для того, чтобы избежать потерь времени на поиск ненужной информации важное значение имеют хорошие навыки систематического поиска литературы. Эти навыки включают:

1. Определение вида вопроса, задаваемого по конкретному ЛС (напр., какова эффективность, побочные эффекты,

сравнительная затратная эффективность, влияние ЛС на качество жизни и т.д.).

2. Выбор наилучшего вида научных исследований для ответа на этот вопрос (напр., рандомизированное контролируемое испытание позволяет найти наиболее точный ответ на вопрос, эффективно ли и насколько лекарство для лечения того или иного заболевания).

3. Выбор наилучшего источника информации для ответа на вопрос (напр., оригинальная публикация в журнале, систематический обзор).

КРИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛИТЕРАТУРЫ

Критическая оценка позволяет определить достоверность результатов научных исследований и их применимость на практике. В ходе критической оценки любой публикации необходимо ответить на следующие три основополагающих вопроса:

- ◆ Является ли данное клиническое испытание (систематический обзор, клиническая рекомендация и т.д.) достоверным?
- ◆ Каковы его результаты?
- ◆ Применимы ли эти результаты в наших условиях?

Более подробно критическая оценка медицинской литературы описана в классических руководствах по доказательной медицине [5–8], некоторые из них переведены на русский язык [9, 10].

Информирование врачей о методах лекарственного лечения, основанных на доказательной медицине, может помочь заполнить пропасть, разделяющую результаты научных исследований с одной стороны и рутинную клиническую практику с другой. Разработчикам педиатрического формуляра, всей редакционной команде по подготовке этого руководства необходимо систематически предпринимать усилия по соблюдению методологии его подготовки. Один из основных элементов этой методологии — использование высококачественных источников информации о лекарственных средствах. Только в этом случае национальный педиатрический формуляр ЛС станет ценным образовательным инструментом, который будет способствовать рациональному назначению ЛС и повышению качества медицинской помощи детям России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Власов В.В. Рационализация и стандарты помощи // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2001. — № 1. — С. 9–18.
2. European Parliament <<http://www.europarl.europa.eu>>
3. Clinical Trial in Children, For Children, Editorial. // The Lancet. — 2006. — V. 367, June 17.
4. Egger M., Smith G.D., Altman D.G. (eds). Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context. — 2001.
5. Greenhalgh T. How to read paper. The basics of evidence-based medicine. — BMJ Books, 2006. — 229 p.
6. Wulff H.R., Gotzsche P.C. Rational diagnosis and treatment evidence-based clinical decision-making, 3d edition. — BMJ Books, 2000. — 487 p.

7. Straus S.E., Richardson W.S., Glasziou P., Brian R. Evidence based medicine (3rd Edition) . — 2005.
8. Guyatt G., Rennie D. (eds). Users` guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice. — AMA. — 706 p.
9. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. — М.: ГЭОТАР-МЕД. — 2004. — 240 С.
10. Гайатт Г., Ренни Д. Путеводитель читателя медицинской литературы. Принципы клинической практики, основанной на доказанном. — М.: Медиасфера. — 2004.

Новости Союза педиатров России

16 мая 2005 г. состоялось заседание Исполкома Союза педиатров России. На заседании с докладом о предпосылках и необходимости разработки педиатрического формуляра лекарственных средств выступила профессор, главный врач консультативно-диагностического центра НЦЗД РАМН Л.С. Намазова. Российский педиатрический формуляр должен стать национальным стандартом отбора и рационального использования лекарственных средств в педиатрической практике. Отбор лекарственных средств для включения в формуляр будет производиться на основе критериев эффективности, безопасности и экономической (затратной) эффективности лекарств. В докладе была также предложена методология разработки и внедре-

ния формуляра. По итогам обсуждения доклада был сформирован формулярный комитет Союза педиатров России, в состав которого вошли ведущие педиатры страны (по направлениям). Председателем формулярного комитета утвержден главный специалист-эксперт по педиатрии Минздравсоцразвития, председатель Исполкома СПР, директор Научного центра здоровья детей РАМН, академик РАМН А.А. Баранов. Полная версия доклада, а также более подробная информация о разработке педиатрического формуляра лекарственных средств, составе формулярного комитета Союза педиатров России размещена на сайте «Формулярная система» (www.formular.ru) и на сайте Союза педиатров России (www.pediatr-russia.ru).

Л.П. Жаркова (Смоленск), **Л.В. Козлова** (Смоленск), **В.И. Макарова** (Архангельск), **Н.Л. Избенко** (Архангельск), **О.И. Чиркова** (Брянск), **Е.И. Темникова** (Калуга), **Л.П. Парменова** (Орел), **М.К. Соболева** (Новосибирск), **Ж.В. Нефедова** (Новосибирск), **А.Л. Барсук** (Нижний Новгород), **М.Л. Огнева** (Нижний Новгород), **Л.А. Сильверстова** (Тула и Щекино Тульской области), **Д.В. Дадашин** (Тула и Щекино Тульской области), **С.И. Петрова** (Санкт-Петербург), **Г.Г. Кетова** (Челябинск), **О.Н. Ершова** (Череповец), **Г.Н. Окунева** (Череповец), **С.В. Дьяченко** (Хабаровск), **И.А. Торопова** (Якутск)

Артериальная гипертензия детского возраста: выбор лекарственных средств. Результаты фармакоэпидемиологического исследования «РИФАГД»

ПРОВЕДЕНО МНОГОЦЕНТРОВОЕ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ «РИФАГД» — РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ В 13 ГОРОДАХ РОССИИ С ЦЕЛЬЮ ИЗУЧЕНИЯ ПОДХОДОВ ВРАЧЕЙ-ПЕДИАТРОВ К ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ, В ТОМ ЧИСЛЕ ВЫБОРУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЧТО ПОЗВОЛИЛО ОЦЕНИТЬ ИХ ОПЫТ, ЗНАНИЯ, А ТАКЖЕ НАМЕТИТЬ ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. БОЛЬШИНСТВО ПЕДИАТРОВ (83,1%) ИСПЫТЫВАЮТ ТРУДНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СВЯЗИ С ОТСУТСТВИЕМ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ (37,3%), ПРАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ (30,4%) И ПОКАЗАНИЙ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ДЕТЕЙ (31,9%). ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПЕДИАТРЫ ПРИМЕНЯЮТ ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА, ДИУРЕТИКИ И β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РИФАГД, АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ, АНКЕТИРОВАНИЕ ВРАЧЕЙ ПЕДИАТРОВ, ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА, ДИУРЕТИКИ, β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ.

Контактная информация:

Жаркова Людмила Павловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии Смоленской государственной медицинской академии
Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, тел. (4812) 61-13-01
Статья поступила 01.02.2006 г., принята к печати 23.05.2006 г.

В настоящее время существует обоснованное представление о том, что у значительной части взрослых больных артериальной гипертензией (АГ) заболевание сформировалось в детском возрасте [1]. Это подтверждают исследования последних лет, проведённые как зарубежными, так и российскими исследователями, согласно которым частота АГ среди детей и подростков составляет от 2,4 до 18% [2–5]. Таким образом, АГ детского возраста представляет реальную эпидемиологическую и клиническую проблему, разрешение которой представляется важной научной и практической проблемой. Это подтверждают, в частности, доклады Американской рабочей группы по контролю АГ у детей и подростков, опубликованные в 1987 и 1996 г. [6].

L.P. Zharkova (Smolensk), **L.V. Kozlova** (Smolensk), **V.I. Makarova** (Arkhangelsk), **N.L. Izbenko** (Arkhangelsk), **O.I. Chirkova** (Bryansk), **E.I. Temnikova** (Kaluga), **L.P. Parmenova** (Orel), **M.K. Soboleva** (Novosibirsk), **Zh.V. Nefedova** (Novosibirsk), **A.L. Barsuk** (Nizhny Novgorod), **M.L. Ogneva** (Nizhny Novgorod), **L.A. Silverstova** (Tula and Shchekino of Tula region), **D.V. Dadashin** (Tula and Shchekino of Tula region), **S.I. Petrova** (St. Petersburg), **G.G. Ketova** (Chelyabinsk), **O.N. Ershova** (Cherepovets), **G.N. Okuneva** (Cherepovets), **S.V. Dyachenko** (Khabarovsk), **I.A. Toropova** (Yakutsk)

Children's arterial hypertension: drug choice. The results of the pharmacoepidemiological study «RIFAGD»

THE MULTICENTERED PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY «RIFAGD» (PREVALENCE AND PHARMACOTHERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN) IN 13 CITIES OF RUSSIA WAS CONDUCTED WITH THE PURPOSE OF ANALYZING OF PEDIATRICIANS' APPROACH TO THE TREATMENT OF CHILDREN'S ARTERIAL HYPERTENSION, INCLUDING DRUG CHOICE. THIS ALLOWED TO ESTIMATE THEIR EXPERIENCE, KNOWLEDGE, AS WELL AS TO DIRECT THE WAY TO IMPROVEMENTS OF QUALITY IN MEDICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION. THE MAJORITY OF PEDIATRICIANS (83,1%) ENCOUNTER DIFFICULTIES IN HYPERTENSION TREATMENT IN CONNECTION WITH GUIDELINES ABSENCE (37,3%), MEDICAL PRACTICE ABSENCE (30,4%) AND «ABSENCE OF INDICATIONS FOR THE APPLICATION OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS IN PEDIATRICS» (31,9%). FOR ARTERIAL HYPERTENSION TREATMENT PEDIATRICIANS USE ACE-INHIBITORS, DIURETICS AND BETA-BLOCKERS.

KEY WORDS: RIFAGD, ARTERIAL HYPERTENSION, PHARMACOEPIDEMI- OLOGY, QUESTIONING OF PEDIATRICIANS, ACE-INHIBITORS, DIURETICS, BETA-BLOCKERS.

Проблема терапии АГ у взрослых пациентов широко и подробно представлена в зарубежной и отечественной литературе, обсуждается на конференциях, конгрессах и форумах. Стратегия и тактика терапии АГ детского возраста в настоящее время привлекает внимание многих отечественных и зарубежных учёных, появились отдельные публикации и рекомендации, но в литературе нет чётких доказательных данных о соотношении медикаментозных и немедикаментозных методов лечения, эффективности антигипертензивных лекарственных средств (ЛС), а также возможных сроках их применения, что препятствует проведению адекватной профилактики и лечения АГ в детском возрасте [2, 10].

Для изучения реальной ситуации в практической педиатрии по диагностике и подходам к лечению АГ у детей и подростков было организовано и проведено многоцентровое фармакоэпидемиологическое исследование «РИФАГД» (Распространённость И Фармакотерапия Артериальной Гипертензии у Детей) среди врачей-педиатров.

Цель исследования заключалась в изучении представлений врачей-педиатров о проблеме АГ в детском возрасте, терапевтической тактике, выборе антигипертензивных ЛС при лечении детей и подростков с АГ для выработки рекомендаций по повышению эффективности и безопасности фармакотерапии АГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2005 г. в 13 городах России — Архангельске, Брянске, Калуге, Нижнем Новгороде, Новосибирске, Орле, Санкт-Петербурге, Смоленске, Хабаровске, Туле и Щекино Тульской области, Череповце, Челябинске и Якутске — проведено анкетирование врачей педиатрического профиля, принимающих участие в выявлении, наблюдении и лечении пациентов с АГ.

В ходе опроса каждому врачу предлагали заполнить специально разработанную анкету, включающую вопросы по методике определения, оценке величины артериального давления (АД), диагностике и тактике лечения АГ, включая выбор ЛС, сроков терапии и наблюдения (табл. 1). Участие врачей в анкетировании было добровольным и анонимным. Анкетирование проводили подготовленные врачи в соответствии с протоколом исследования. Уровень зна-

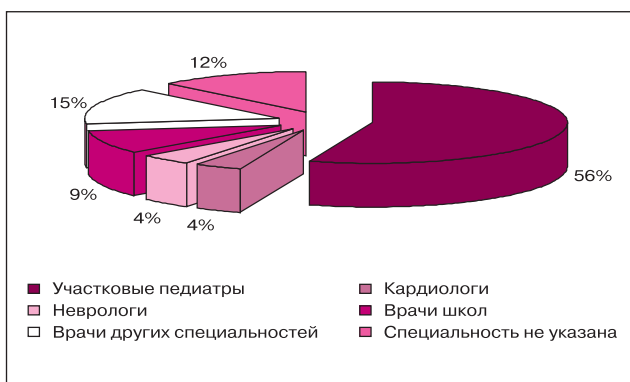
ний оценивали согласно Рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей (2003), разработанным экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и ассоциации детских кардиологов России.

Полученные данные обрабатывали с использованием компьютерной программы LRTI Treatment Evaluation, разработанной с помощью Microsoft Access для Windows 2000. Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ SAS 8.2 (SAS Institute, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В опросе приняли участие 917 врачей-педиатров. Среди опрошенных преобладали участковые педиатры (55,4%), треть врачей составили врачи других специальностей — семейные врачи, врачи стационаров (14,9%) и школ (9,2%), кардиологи (3,8%) и неврологи (4,3%) детских поликлиник, 12,4% врачей свою специальность не указали (рис. 1). Распределение врачей в зависимости от места проживания и специальности представлено в табл. 2.

Рис. 1. Распределение врачей по специальностям



Большинство респондентов (74,6%) начинают лечение АГ у детей и подростков с немедикаментозной терапией. В качестве основных её компонентов применяют диету с ограничением соли (44,3%) и фитотерапию (37%). Варианты немедикаментозной терапии у детей с повышенным

Таблица 1. Анкета для исследования

1. Как часто измеряете Вы АД у детей и подростков: всегда во время осмотра, только при наличии жалоб, редко?
2. При измерении АД Вы используете манжеты в соответствии с возрастом ребёнка или проводите измерения стандартной манжеткой для взрослых?
3. Как Вы проводите оценку результатов измерения АД?
4. Какой результат измерения АД Вы записываете в медицинскую документацию: результат однократного измерения, среднее 2 измерений, среднее 3 измерений, среднее 4 и более измерений?
5. При оценке результатов АД у детей и подростков учитываете ли Вы: пол, рост и массу тела ребёнка?
6. Пользуетесь ли Вы таблицами определения перцентиля АД в зависимости от возраста, роста и пола?
7. Измеряете ли Вы АД у детей и подростков при наличии жалоб на головную боль?
8. Каковы Ваши действия при выявлении повышенного АД: назначаю дополнительное обследование (указать какое), направляю на консультацию к кардиологу, неврологу, в стационар.
9. Какой диагноз Вы указываете в медицинской документации: ВСД по гипертоническому типу, артериальная гипертония, эссенциальная гипертензия, гипертоническая болезнь, нейроциркуляторная дистония?
10. При постановке диагноза АГ учитываете ли Вы сопутствующие заболевания?
11. При назначении лечения по поводу повышения АД Вы используете немедикаментозную терапию (указать какую и её продолжительность).
12. При выявлении повышения АД в какие сроки Вы назначаете медикаментозную терапию?
13. Какие препараты Вы используете при лечении повышенного АД?
14. Продолжительность медикаментозной терапии.
15. Как долго Вы наблюдаете детей с повышенным АД?
16. Есть ли у Вас трудности: в измерении АД, в диагностике АГ?
17. Удовлетворяют ли Вас существующие диагностические критерии артериальной гипертензии и рекомендации по лечению?

Таблица 2. Распределение респондентов по центрам, в % от общего количества

Специальность врача	Арх	Бр	Клг	Нов	Н-Н	Ор	См	СПб	ТЩ	Чел	Чер	Хаб	Як	Всего
Участковый педиатр	59,0	68,9	52,3	37,0	48,4	60,0	66,9	42,9	65,1	10,0	54,1	54,0	61,2	55,4
Кардиолог	3,8	1,6	2,3	9,0	1,1	–	4,0	1,8	3,6	40,0	4,7	–	4,1	3,8
Невролог	7,6	4,9	6,8	3,0	–	1,8	6,5	–	3,6	10,0	7,1	2,0	4,1	4,3
Врач школы	2,9	6,6	–	9,0	8,4	–	14,5	23,2	9,6	–	9,4	22,0	4,1	9,2
Врач другой специальности	–	–	22,7	29,0	8,4	36,4	4,0	30,3	3,6	–	24,7	22,0	26,5	14,9
Специальность не указана	26,7	18,0	15,9	13,0	33,7	1,8	4,0	1,8	14,5	40,0	–	–	–	12,4

Примечание:

Арх — Архангельск, Бр — Брянск, Клг — Калуга, Н-Н — Нижний Новгород, Нов — Новосибирск, Ор — Орел, См — Смоленск, СПб — Санкт-Петербург, ТЩ — Тула и Щекино Тульской обл., Чел — Челябинск, Чер — Череповец, Хаб — Хабаровск, Як — Якутск.

АД представлены в табл. 3. Существенных различий компонентов немедикаментозной терапии в центрах не выявлено.

Вопрос о продолжительности немедикаментозной терапии включал 6 вариантов ответов. Проведённый опрос выявил, что сроки её колеблются от 7–10 дней (11%) до 6 мес и более (11%). Наибольшее число респондентов не указали сроков терапии (19,2%), 17,9% врачей считают, что немедикаментозная терапия должна продолжаться в течение 1 мес. Большинство кардиологов детских поликлиник полагают, что продолжительность немедикаментозной терапии должна составлять 3–6 мес (37,1%) или более 6 мес (22,9%), и лишь 2,9% указали её короткую продолжительность — 7–10 дней. Продолжительность немедикаментозной терапии, назначаемой участковыми педиатрами, вариабельна: 16,3% считают, что она должна составлять 7–10 дней, 17,9% — 2–3 нед, 19,1% — 1 мес, 12% — 1–3 мес, 9,1% — 3–6 мес, 9,6% — более 6 мес. В 15,9% случаях респонденты не ответили на данный вопрос.

При опросе врачей о сроках назначения лекарственной терапии детям с АГ оказалось, что в 25,4% случаях респонденты назначают ЛС сразу после установления диагноза (рис. 2). Чаще всего это практикуют неврологи (41%), реже — участковые педиатры (27,8%) и врачи других специальностей (27%). В большинстве же случаев (62,9%) респонденты назначают лекарственную терапию после неэффективности немедикаментозной.

Для выяснения вопроса о выборе лекарственной терапии АГ у детей и подростков респондентам был предложен перечень ЛС, наиболее часто используемых в педиатрической и терапевтической практике при данной патологии.

Анализ используемых ЛС показал, что основу терапии АГ у детей и подростков занимают препараты для лечения вегетативной дисфункции (62%), а антигипертензивные препараты составляют 38%.

Среди ЛС для лечения вегетативной дисфункции респонденты указали: седативные средства (валериана, диазепам) — 15,1%, спазмолитики (дротаверин, папаверин) — 5,8%, препараты, оказывающие влияние на нервную систему (гамма-аминомасляная кислота, винпоцетин, гопантеновая кислота, пирацетам, пиритинол, «Фенибут», циннаризин), — 28,4%, глицин — 12,5%, витамины — 0,2%. Из антигипертензивных препаратов были названы: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — 11,4%, диуретики — 7,7%, β -адреноблокаторы — 8,3%, блокаторы кальциевых каналов — 1,6%, препараты центрального действия (клонидин) — 0,2%, миотропные спаз-

Рис. 2. Сроки назначения лекарственной терапии

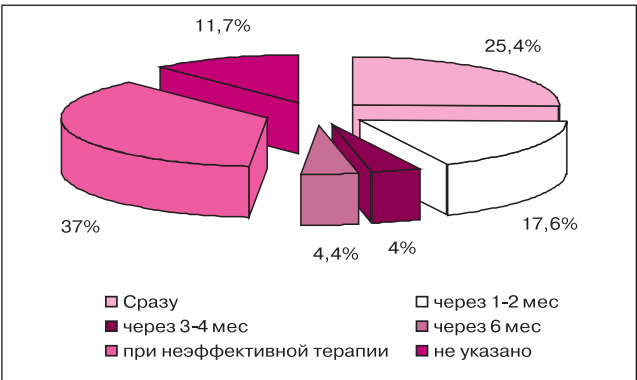


Таблица 3. Немедикаментозная терапия детей и подростков с артериальной гипертензией, % от общего количества

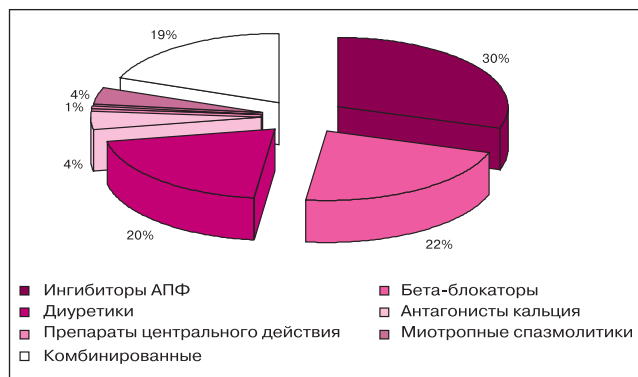
Врач	Диета	Фито-терапия	ИРТ	ЛФК	Режим дня	Водные процедуры	Физио-лечение	Психологическая коррекция	Физические нагрузки
Участковый педиатр	44,3	39,3	3,5	2,4	8,7	0,1	0,9	0,5	0,1
Кардиолог	38,2	32,6	–	3,3	12,4	1,1	5,6	1,1	–
Невролог	40,5	39,2	8,2	2,8	4,1	–	4,1	–	–
Врач школы	45,7	33,0	4,2	3,3	13,8	–	–	–	–
Врач другой специальности	45,7	32,5	7,3	2,6	7,9	0,7	1,3	–	0,7
Специальность не указана	47,3	40,0	–	1,2	6,1	–	–	–	–
Всего	44,3	37,7	4,6	2,5	8,6	0,2	1,4	0,4	0,1

Примечание:

ИРТ — иглорефлексотерапия; ЛФК — лечебная физкультура.

молитики (бендазол) — 1,5%, комбинированные препараты: папаверин + бендазол («Папазол») — 6,7%, резерпин + дигидралазин + гидрохлортиазид («Адельфан») — 0,6% (рис. 3). Структура назначения антигипертензивных препаратов по центрам представлены в табл. 4.

Рис. 3. Структура антигипертензивных препаратов, применяемых у детей и подростков с артериальной гипертензией



Результаты анкетирования выявили недостаточную информированность врачей-педиатров в вопросах тактики лечения пациентов с АГ, о чём свидетельствуют разногласия в продолжительности немедикаментозной терапии, сроках назначения и выборе ЛС. И хотя большинство респондентов (74,6%) обоснованно начинают лечение АГ с немедикаментозной терапии, практически никто из них (0,1%) не уделяет должного внимания физическим нагрузкам, ограничиваясь бессолевой диетой (44,3%) и фитотерапией (37%). Этот факт ещё раз подчёркивает недооценку значения немедикаментозной терапии в лечении АГ у детей, когда возможна коррекция повышенного АД путём увеличения дозированной нагрузки [12].

Большинство респондентов (63,4%) испытывают трудности в лечении АГ детей и подростков, часть врачей (19,7%)

не ответили на поставленный вопрос и только 16,9% ориентируются в тактике и выборе терапии.

Основными причинами затруднений в лечении АГ респонденты указали отсутствие методических рекомендаций (37,3%), практики лечения (30,4%) и показаний для применения антигипертензивных ЛС в педиатрии (31,9%).

Выявленные недостатки ещё раз подтверждают факт, что данная патология не только недостаточно изучена, но и та информация, которая известна на сегодняшний день, недоступна для большинства практических врачей-педиатров.

Результаты проведённого исследования показали, что детские врачи применяют те же антигипертензивные препараты, что и терапевты. Однако частота их назначения и выбор конкретного препарата указывают на низкую информированность врачей в этих вопросах. Это связано, в первую очередь, с недостаточной научно-доказательной базой данных, касающихся эффективности, безопасности и особенностей фармакокинетики антигипертензивных препаратов у детей, а также отсутствием рекомендаций со стороны производителей ЛС по применению многих препаратов в детском и подростковом возрасте. Кроме того, применение антигипертензивных препаратов в педиатрической практике затрудняет отсутствие чётких возрастных рекомендаций по выбору ЛС [9, 10].

Рациональный выбор ЛС — основа достижения положительных результатов лечения АГ. Так как в литературе присутствуют лишь единичные сведения о клинических исследованиях по изучению эффективности и безопасности антигипертензивных препаратов у детей, большинство врачей-педиатров вынуждены экстраполировать на детскую популяцию данные, полученные у взрослых пациентов.

В настоящее время для длительного лечения АГ в разных возрастных группах применяют 7 основных классов антигипертензивных препаратов: диуретики, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, α -адреноблокаторы и препараты центрального действия [2, 3, 10]. У пациентов подросткового возраста с АГ используются все пре-

Таблица 4. Структура антигипертензивных препаратов, назначаемых в центрах, % от общего количества

Город	Ингибиторы АПФ	β -адрено-блокаторы	Диуретики	Блокаторы кальциевых каналов	Препараты центрального действия	Миотропные спазмолитики	Комбинированные препараты
Арх	9,9	6,4	3,7	1,2	—	2,5	6,2
Бр	11,2	6,3	9,2	3,3	—	2,1	5,4
Клг	10,6	2,0	5,1	0,5	—	0,5	6,1
Нов	13,3	9,6	10,9	2,0	0,2	1,7	6,9
Н-Н	11,0	9,6	7,6	1,8	—	—	6,9
Ор	9,4	6,7	3,1	—	0,4	1,6	7,9
См	11,0	5,5	5,3	1,0	—	0,6	8,3
СПб	7,6	5,1	9,1	—	—	—	16,2
ТЩ	13,4	11,3	8,3	2,6	0,9	—	5,3
Чел	—	—	—	—	—	—	—
Чер	6,4	8,3	10,6	2,1	0,2	2,3	8,3
Хаб	3,5	3,3	2,8	0,6	—	0,6	1,7
Як	0,7	2,1	5,7	0,7	—	1,4	17,6
Всего	11,4	8,3	7,7	1,6	0,2	1,5	7,3

Примечание:

Арх — Архангельск, Бр — Брянск, Клг — Калуга, Нов — Новосибирск, Н-Н — Нижний Новгород, Ор — Орел, См — Смоленск, СПб — Санкт-Петербург, ТЩ — Тула и Щекино Тульской обл., Чел — Челябинск, Чер — Череповец, Хаб — Хабаровск, Як — Якутск.

параты, кроме α -адреноблокаторов и препаратов центрального действия [11].

Опубликованные данные мета-анализа по антигипертензивной терапии у взрослых (BPLTTC), включавшего 29 клинических исследований с длительностью наблюдения от 2 до 8 лет, показали, что эффективность основных классов препаратов — ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов, β -адреноблокаторов и тиазидных диуретиков — статистически значимо не различается. По результатам анализа было сделано заключение о том, что эффективность гипотензивной терапии определяется величиной достигнутого гипотензивного эффекта, поскольку это предупреждает развитие сердечно-сосудистых осложнений, независимо от того, какие классы антигипертензивных препаратов при этом использовались [13].

Согласно результатам нашего исследования, для лечения АГ педиатры чаще всего применяют ингибиторы АПФ (11,4%), что, в общем-то, отражает тенденции российских терапевтов в выборе антигипертензивных препаратов [14]. Ингибиторы АПФ — безопасные и эффективные препараты, оказывающие, помимо гипотензивного эффекта, влияние на механизмы формирования сердечно-сосудистых осложнений [16]. Кроме того, существуют данные клинических исследований, подтвердившие эффективность и безопасность применения отдельных препаратов этой группы в детском возрасте [17, 18, 19].

Наиболее часто ингибиторы АПФ для лечения АГ в детском возрасте применяют врачи Новосибирска (13,3%) и Тулы (13,4%), в то же время их практически не используют в Якутске (0,7%). При этом выбор конкретного ингибитора АПФ ограничен двумя препаратами, разрешёнными FDA в педиатрической практике: эналаприлом (7,3%) и каптоприлом (4,1%). При сравнении частоты использования ингибиторов АПФ врачами различных специальностей было установлено, что каптоприл чаще назначают врачи школ Архангельска (16,7%). Это возможно связано с экстренными ситуациями (гипертонический криз) или незнанием фармакокинетики и профиля безопасности данного препарата. Следует отметить, что анкетирование не предусматривало выяснение причин использования конкретных ЛС для лечения АГ у детей и подростков.

β -Адреноблокаторы — эффективные, безопасные и относительно недорогие препараты, которые можно использовать у взрослых, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными ЛС [10]. И хотя в инструкциях производителей препаратов данной группы детский возраст указывают как одно из противопоказаний к применению, по результатам нашего опроса β -адреноблокаторы используют в терапии АГ у детей и подростков в 8,3% случаев. Преимущественно их назначают кардиологи (15,9%), которые отдают предпочтение атенололу, пропранололу, метопрололу и бисопрололу.

В настоящее время в связи с уточнением некоторых нежелательных эффектов этих препаратов их применение у детей и подростков ограничено [9].

Диуретики используют для лечения АГ у детей и подростков в течение длительного времени. В качестве антигипертензивных средств можно применять тиазидные и тиазидоподобные диуретики в низких дозах, которые считаются эффективными и наименее дорогостоящими из антигипертензивных препаратов и могут быть использованы как в монотерапии, так и в комбинации с другими ЛС. В высоких дозах их не назначают из-за возможности развития осложнений и нежелательных эффектов [11, 15]. Исследование ALLHAT, проведённое во взрослой популя-

ции, показало, что начальная гипотензивная терапия тиазидными диуретиками в большей степени снижает частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с терапией ингибиторами АПФ или блокаторами кальциевых каналов [16].

По результатам проведённого многоцентрового исследования, диуретики для лечения АГ у детей назначают в 1,5 раза реже, чем ингибиторы АПФ (7,7%). Препараты этой группы чаще применяют педиатры Новосибирска (10,9%) и Череповца (10,6%). Однако наряду с эффективными тиазидными диуретиками (гидрохлортиазид — 4%), респонденты указали диуретики, используемые при особых ситуациях: петлевые (фуросемид — 2,1%) и калийсберегающие (спиронолактон — 1,4%, триамтерен — 0,3%); именно данная группа антигипертензивных препаратов представлена в отечественных публикациях, в том числе и по применению их у подростков [15]. Редкое использование диуретиков, на наш взгляд, указывает на отсутствие навыков их применения в детском возрасте.

Антагонисты кальция, доказавшие антигипертензивную активность при лечении АГ у взрослых, можно применять и у детей [11]. В нашем исследовании данная группа была представлена только нифедипином короткого действия, который назначали в 1,6% случаях. Зная фармакодинамические особенности препарата можно предположить, что он использовался в неотложных ситуациях (при купировании гипертонического криза).

Небольшая часть респондентов для лечения АГ у детей используют комбинированные препараты: папаверин + бендазол (Папазол), резерпин + дигидралазин + гидрохлортиазид (Адельфан), и миотропный спазмолитик бендазол, которые не рекомендуют в настоящее время и у взрослых. Эффективность и безопасность применения этих препаратов в детском возрасте не изучали.

Вопрос о продолжительности лекарственной терапии АГ у детей оказался наиболее трудным для практических врачей, что, по-видимому, связано с отсутствием чётких рекомендаций. Большинство опрошенных (20,8%) считают, что терапию следует продолжать в течение 30 дней, 16,5% — 14–21 дней, 16,4% — 7–10 дней, 12,9% — более 6 мес, 15,4% не ответили на данный вопрос.

Таким образом, для улучшения качества диагностики и лечения АГ у детей, необходимо разработать и активно внедрять образовательные программы среди врачей-педиатров.

Проведённое многоцентровое фармакоэпидемиологическое исследование показало недостаточную информированность врачей-педиатров о распространённости АГ в детском возрасте и её диагностике у детей.

Педиатры не владеют информацией о значении дозированных физических нагрузок как варианта немедикаментозной терапии АГ в детском возрасте. Большинство врачей (83,1%) не знакомы с современной тактикой лечения АГ у детей и подростков, что связано с отсутствием методических рекомендаций (37,3%), практики лечения (30,4%) и показаний для применения антигипертензивных ЛС в педиатрии (31,9%). Наиболее сложной проблемой для педиатров при лечении АГ у детей можно считать продолжительность как немедикаментозной, так и медикаментозной терапии.

Выявленные трудности в лечении АГ у детей и подростков могут быть устранены с помощью внедрения образовательных программ для врачей-педиатров по вопросам диагностики и лечения АГ в детском возрасте при переподготовке на факультетах повышения квалификации врачей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доклад Комитета экспертов ВОЗ №792. Профилактика в детском и юношеском возрасте сердечно-сосудистых заболеваний, проявляющихся в зрелые годы: время действовать. — Женева, 1992.
2. Леонтьева И.В. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению артериальной гипертензии у детей // Материалы конференции «Кардиология детского возраста». — 2000 / <http://www.Cardiosite.ru>.
3. Цыгин А.Н. Артериальная гипертензия и её лечение у детей с заболеваниями почек // Педиатрическая фармакология. — 2003. — Т. 1, № 1. — С. 71–74.
4. Образцова Г.И., Ковалев Ю.Р., Талалаева Е.И. и др. Анализ факторов, влияющих на развитие и становление первичной артериальной гипертензии у детей и подростков // Consilium medicum. — 2005. — V. 11, № 1. — С. 43–50.
5. Bonilla-Felix M.A., Yetman R.J., Portman R.J. Epydemiology of hypertension / In: Pediatric Nephrology, Eds: T.M. Barratt, E.D. Avner, W.E. Harmon, 4-th edition. — Lippincott Williams Wilkins, Baltimore 1999. — P. 959–986.
6. Report of the second task on blood pressure control in children // Pediatrics. — 1987. — V. 79, № 1. — P. 116–137.
7. Updates on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from national high blood pressure education program // Pediatrics. — 1996. — V. 98, № 4. — P. 649–650.
8. Temple M.E., Nahata M.C. Treatment of pediatric hypertension // Pharmacotherapy. — 2000. — V. 20. — P. 140–150.
9. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков / <http://www.Cardiosite.ru>.
10. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. — 2001. — Т. 7, № 1, Приложение. — С. 4–16.
11. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков // Педиатрия. — 2003. — № 2, Приложение 1. — С. 1–31.
12. Gilman M.W., Ellison R.S. Childhood prevention of essential hypertension // Pediatr. Clin. North. Am. — 1993. — V. 40, № 1. — P. 179–194.
13. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials // Lancet. — 2003. — V. 362. — P. 1527–1545.
14. Белоусов Ю.Б., Шляхто Е.В., Леонова М.В. и др. Окончательные результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в РФ «ПИФАГОР» // Consilium medicum. — 2004. — Т. 10, № 4 / <http://www.consilium-medicum.com/media/gyper>.
15. Кисляк О.А. Диуретики в лечении артериальной гипертензии у подростков и лиц молодого возраста // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11, № 9 / <http://www.rmj.ru>.
16. Сравнительная эффективность гипотензивных препаратов разных классов: результаты исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) и их критический анализ // Доказательная кардиология. — 2003. — № 1. — С. 22–26.
17. Wells T., Soffer B., Shaw W. et al. For the enalapril pediatric hypertension collaborative study group. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension // J Clin Pharmacol. — 2002. — V. 42. — P. 870–880.
18. Li J.S., Berezny K., Kilaru R. et al. Dose-Response Study of the Efficacy and Safety of Fosinopril in Children with Hypertension: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial // Hypertension. — 2004. — V. 44, № 3. — P. 289–293.
19. Брызгунов И.П., Кизева А.Г., Shahinifer S. и др. Лазартан как гипотензивный препарат у детей // Тез. XII Национального Конгресса «Человек и лекарство». — 2005. — С. 331.

Информация для педиатров

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО О ФАКУЛЬТЕТЕ ПОСЛЕВУЗОВСКОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕДИАТРОВ ММА им. И.М.СЕЧЕНОВА

Приказом ректора Р-275 и решением Ученого Совета от 25 октября 2005 г. в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова организован факультет послевузовского профессионального образования педиатров. Основной клинической базой факультета является Научный центр здоровья детей РАМН.

Декан факультета — д.м.н., профессор, заведующая курсом детской ревматологии кафедры педиатрии ФППО педиатров, заведующая ревматологическим отделением ГУ НЦЗД РАМН Екатерина Иосифовна Алексеева

В состав факультета включено 5 кафедр:

1. **Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии** (зав. кафедрой — академик РАМН, профессор, директор ГУ НЦЗД РАМН Александр Александрович Баранов, зав. курсом — д.м.н., профессор, заведующая ревматологическим отделением ГУ НЦЗД РАМН Екатерина Иосифовна Алексеева).
2. **Кафедра гигиены детей и подростков** (зав. кафедрой — д.м.н., профессор, директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ГУ НЦЗД РАМН Владислав Ремирович Кучма).
3. **Кафедра педиатрии** (зав. кафедрой — д.м.н., профессор Олег Константинович Ботвиньев).
4. **Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии** (зав. кафедрой — академик РАМН, профессор Владимир Иванович Кулаков).

5. **Кафедра аллергологии и клинической иммунологии** (зав. кафедрой — д.м.н., профессор Лейла Сеймуровна Намазова).

Программы циклов рассчитаны на 72, 144, 216, 532 часа, включают в себя основные разделы педиатрии и предусматривают чтение лекций, проведение семинаров, практических занятий, школ, круглых столов.

Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии проводит сертификационные циклы, циклы тематического усовершенствования, циклы первичной переподготовки (формы обучения — очная, очно-прерывистая, выездные циклы), подготовку ординаторов, интернов и аспирантов по основным направлениям педиатрии.

Кафедра аллергологии и клинической иммунологии проводит циклы тематического усовершенствования (формы обучения очная, очно-прерывистая).

По всем вопросам обращаться по телефонам: (495) 134-14-94, 132-37-80 — к.м.н., доцент, зав. учебной частью кафедры педиатрии с курсом детской ревматологии ФППО педиатров Чистякова Евгения Геннадьевна (e-mail: chistyakova@nczd.ru).

Л.М. Огородова¹, И.А. Деев¹, Ф.И. Петровский¹, В.А. Ревякина², С.В. Бычкова³, Т.Г. Голосова⁴, Н.В. Казакевич⁵, Д.С. Коростовцев⁶, В.Р. Липина⁷, И.В. Сидоренко⁸, Н.А. Смирнов⁹, Б.А. Черняк¹⁰

¹ Сибирская государственная медицинская академия, Томск

² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

³ Управление здравоохранения администрации Красноярского края, Красноярск

⁴ Детская городская клиническая больница № 4, Новокузнецк

⁵ Тюменская государственная медицинская академия

⁶ Санкт-Петербургская государственная медицинская педиатрическая академия

⁷ Городская детская клиническая больница № 9, Екатеринбург

⁸ Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

⁹ Отделенческая клиническая больница ст. Волгоград-I Приволжской железной дороги, Волгоград

¹⁰ Иркутский институт усовершенствования врачей

Пимекролимус в клинической практике детского аллерголога-иммунолога

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ БЫЛА ОЦЕНКА ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ И АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ПИМЕКРОЛИМУСА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО АЛЛЕРГОЛОГА-ИММУНОЛОГА. ПРОВЕДЕНО МНОГОЦЕНТРОВОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, В КОТОРОЕ ВКЛЮЧЕНЫ 360 ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, В ВОЗРАСТЕ ОТ 0 ДО 17 ЛЕТ. УСТАНОВЛЕНО НЕДОСТАТОЧНОЕ ВНЕДРЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ НАЦИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ «АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ И ИНФЕКЦИИ КОЖИ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА». ЗАРЕГИСТРИРОВАНО 37,4% СЛУЧАЕВ РАСХОЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В СЛУЧАЕ ОЦЕНКИ ВРАЧОМ И ПО ШКАЛЕ SCORAD, НИЗКИЙ УРОВЕНЬ КОНТРОЛЯ НАД ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИСТЕМНЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ. ПИМЕКРОЛИМУС ПРИМЕНЯЛИ У 11,3% БОЛЬНЫХ. НЕОБХОДИМО БОЛЕЕ ШИРОКОЕ ВНЕДРЕНИЕ СТРАТЕГИИ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, В ТОМ ЧИСЛЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПИМЕКРОЛИМУСА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ФАРМАКОТЕРАПИЯ, ПИМЕКРОЛИМУС, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Огородова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии (с курсом детских болезней лечебного факультета) Сибирской государственной медицинской академии
Адрес: 634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2, тел. (3822) 53-23-04
Статья поступила 22.03.2006 г., принята к печати 23.05.2006 г.

Атопический дерматит (АтД) — наиболее частая аллергическая патология, доля которой в структуре аллергических заболеваний составляет от 50 до 75% [2, 5]. АтД является хроническим воспалительным заболеванием и характеризуется рецидивирующим течением с исходом в поствоспалительное ремоделирование кожи. Проблема АтД актуальна в связи с тем, что заболевание значительно снижает качество жизни и приводит к социальной дезадаптации больных [4, 6]. Для АтД характерна чрезвычайная устойчивость к лекарственной терапии, что приводит к частому использованию системных глюкокортикоидов. В последнее время в России были разработаны согласительные документы (Национальная программа, Клинические рекомендации), в которых сформулирована современная концепция заболевания, проанализированы достижения научных ис-

L.M. Ogorodova¹, I.A. Deev¹, F.I. Petrovsky¹, V.A. Revyakina², S.V. Bychkovskaya³, T.G. Golosova⁴, N.V. Kazakevich⁵, D.S. Korostovtsev⁶, V.R. Lipina⁷, I.V. Sidorenko⁸, N.A. Smirnov⁹, B.A. Chernyak¹⁰

¹ Siberian State Medical Academy, Tomsk

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

³ Medical Department of the Administration of Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk

⁴ Children's Municipal Clinical Hospital № 4, Novokuznetsk

⁵ Tyumen State Medical Academy

⁶ Saint Petersburg State Medical Pediatric Academy

⁷ Children's Municipal Clinical Hospital № 9, Ekaterinburg

⁸ I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

⁹ Branch Clinical Hospital, Volgograd-I railroad station, Volgograd

¹⁰ IIUV

THE OBJECT OF THE INVESTIGATION WAS TO ESTIMATE THE BASIC THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS (AD) IN CHILDREN AND TO ANALYZE PIMECROLIMUS APPLICATION IN CLINICAL PRACTICE OF CHILDREN'S ALLERGOLOGISTS-IMMUNOLOGIST. A MULTICENTERED RETROSPECTIVE STUDY ANALYSIS INVOLVING 360 CHILDREN AGED 0–17 WITH ATOPIC DERMATITIS OF DIFFERENT SEVERITY WAS CARRIED OUT. INSUFFICIENT EFFECTIVENESS OF IMPLEMENTATION OF MAIN POINTS OF NATIONAL PROGRAM «ATOPIC DERMATITIS AND SKIN INFECTIONS IN CHILDREN: DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PROPHYLAXIS» IS DETERMINED. 37,4% CASES OF DISCREPANCIES IN DIAGNOSES BY SEVERITY OF ATOPIC DERMATITIS IN CASE OF PHYSICIAN EVALUATION AND ON THE SCALE OF SCORAD, LOW LEVEL OF CONTROL OVER BLOOD PRESSURE AND HIGH USAGE OF SYSTEMIC CORTICOSTEROIDS ARE REGISTERED. THE APPLICATION OF PIMECROLIMUS IS REVEALED IN 11,3% PATIENTS. IT IS ESSENTIAL TO USE MORE EXTENSIVELY THE STRATEGY OF PROLONGED ANTI-INFLAMMATORY THERAPY OF AD, INCLUDING PIMECROLIMUS USE.

KEY WORDS: ATOPIC DERMATITIS, PHARMACOTHERAPY, PIMECROLIMUS, CHILDREN, TREATMENT.

Pimecrolimus cream in clinical practice of children's allergologist-immunologist

следований, касающихся механизмов развития АтД, рассмотрены принципы профилактики, наконец, отражены критерии диагностики степени тяжести и принципы лечения [1, 2]. Значительное место в этих документах уделено препаратам нового поколения для лечения АтД, в том числе топическому ингибитору кальциневрина — пимекролимусу (крем 1% Элидел, Новартис Фарма). Опыт применения препарата в России уже имеется и в настоящее время необходим анализ результатов его использования в клинической практике детских врачей аллергологов-иммунологов.

Целью исследования стал анализ проводимой терапии АтД у детей в России и оценка применения пимекролимуса в клинической практике детского аллерголога-иммунолога.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование в 9 регионах России (Москва, Санкт-Петербург, Волгоград, Екатеринбург, Красноярск, Иркутск, Новокузнецк, Тюмень, Томск) в период с 01.2004 по 12.2004 г. В исследование включены дети с АтД, соответствующие следующим критериям:

- возраст от 0 до 17 лет;
- концентрация IgE в сыворотке крови (по данным за последние 12 мес):
 - ≥ 15 МЕ/мл в возрасте от 0 до 1 мес;
 - ≥ 30 МЕ/мл в возрасте от 1 мес до 1 года;
 - ≥ 50 МЕ/мл в возрасте от 1 года до 5 лет;
 - ≥ 120 МЕ/мл в возрасте от 5 до 14 лет;
 - ≥ 150 МЕ/мл в возрасте от 15 лет и старше;
- наличие одной из форм АтД:
 - экссудативной (у детей в возрасте от 0 до 17 мес);
 - эритематозно-сквамозной (у детей в возрасте от 17 мес до 3 лет);
 - эритематозно-сквамозной с лихенификацией (у детей в возрасте от 3 до 7 лет);
 - лихеноидной (у детей в возрасте от 7 до 15 лет);
 - пруригинозной (у детей в возрасте от 12 до 17 лет).

В каждом исследовательском центре после последовательного отбора и анализа амбулаторных карт пациентов с установленным диагнозом АтД любой степени тяжести, наблюдавшихся в учреждении не менее 1 года от момента включения в исследование, заполнялись индивидуальные регистрационные карты больных.

Индивидуальная регистрационная карта состояла из 3 разделов, один из которых заполнялся врачом, второй — родителями или официальными опекунами детей, третий раздел представлял собой карточку оценки степени тяжести атопического дерматита по шкале SCORAD.

Индивидуальная регистрационная карта содержала информацию о пациенте, характере течения заболевания, назначенной и фактически получаемой терапии, с анализом применения системных глюкокортикоидов. Все данные, занесённые в заполняемый врачом раздел, должны были иметь документальное подтверждение или быть получены самим исследователем. Электронная версия индивидуальной регистрационной карты отправлялась по электронной почте в центральную лабораторию. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica for Windows 6.0. Для сравнения частот качественных признаков использовался критерий χ^2 , для сравнения количественных и полуколичественных признаков — U критерий Манна-Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных частот, количественные — в виде $M \pm m$. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В анализ были включены 360 индивидуальных регистрационных карт больных, соответствующих критериям включения. Средний возраст детей составил $6,25 \pm 0,2$ года, средняя продолжительность болезни — $5,37 \pm 0,2$ года. Во всех центрах среди больных преобладали мальчики (59,3%, $p = 0,0001$). Практически все больные на момент включения в исследование были в периоде обострения АтД (96,98%). У 9% больных была экссудативная форма АтД, у 20% — эритематозно-сквамозная, у 32% — эритематозно-сквамозная с лихенификацией, у 33% — лихеноидная, у 6% — пруригинозная.

Для оценки качества диагностики степени тяжести АтД проведена сравнительная оценка результатов клинической (в соответствии с Национальной программой) и стандартизированной (SCORAD) оценки тяжести заболевания у включённых в исследование. Во всех городах выявлено расхождение в оценке степени тяжести (в зависимости от использования шкалы SCORAD или Национальной программы), частота которого варьировала от 5 до 43%.

Анализ лечения АтД показал, что несмотря на то, что у 96,9% больных в период включения в исследование было обострение АтД, только 49% больных на момент включения применяли топические глюкокортикоиды. Для терапии АтД чаще назначался метилпреднизолон ацепонат (особенно в Иркутске, Санкт-Петербурге и Красноярске) и мометазон (в Томске и Тюмени).

Антигистаминные средства применяли у 81,9% пациентов. Чаще назначался цетиризин. В Волгограде, Томске, Москве, Иркутске и Санкт-Петербурге его применение установлено у каждого пятого больного. Лоратадин получали 14,6% больных, чаще в Томске, Санкт-Петербурге и Красноярске. Кетотифен использовался у 8% больных.

При анализе терапии АтД, которую ребёнок получал за последние 12 мес, установлено, что данные на момент включения в исследование, изложенные выше, характеризуют ситуацию с базисной терапией в целом. Так, топические глюкокортикоиды как препараты базисной терапии применяли у 65,9% больных. Частота назначения метилпреднизолон ацепоната в последний год составила 36%, мометазона — 26,1%, другие препараты применяли реже (менее, чем у 3% больных каждый).

Среди антигистаминных препаратов, применяемых больными в последний год наблюдения, лидировал цетиризин. Его назначали более чем трети больных, преимущественно в Волгограде, Иркутске, Москве, Томске, Тюмени. Также высокие показатели получены в отношении хлоропирамина, особенно в Красноярске, Волгограде, Москве. У каждого пятого больного за последние 12 мес применяли лоратадин (чаще в Томске и Красноярске). Приблизительно каждый пятый больной получал кетотифен (преимущественно в Красноярске, Екатеринбурге и Тюмени). В целом, 80,7% больных в течение последнего года получали антигистаминные препараты в качестве средств базисной терапии АтД.

Пимекролимус — новый препарат, впервые включенный в клинические рекомендации по диагностике и лечению АтД у детей в качестве препарата базисной терапии. Фармакоэпидемиологический анализ применения пимекролимуса в рамках данного исследования показал, что он был назначен 11,9% больным (средний возраст $5,9 \pm 7,1$ года), причём 14,3% из них в качестве монотерапии, 21,4% — в комбинации с антигистаминными препаратами, 64,3% — в комбинации с топическими глюкокортикоидами. В подавляющем большинстве случаев пимекролимус назначали в связи с обострением АтД (1,4% в стационаре, 9,9% амбулаторно). У 86,2% больных, приме-

нявших пимекролимус, течение АтД было лёгким, у 13,8% — среднетяжёлым. С позиции диагностики тяжести АтД по критериям Национальной программы пимекролимус не применялся у больных с тяжёлым АтД. Однако, в силу различий в диагностике тяжести АтД по Национальной программе и шкале SCORAD, зарегистрированных в данном исследовании, 35% больных, которым был назначен пимекролимус, страдали тяжёлым АтД (по шкале SCORAD). Средняя продолжительность применения пимекролимуса составила 43,4 дня за последние 12 мес наблюдения. По количеству назначений лидировали центры в Москве, Волгограде, Тюмени, Томске. Ни в одной индивидуальной регистрационной карте не указано на развитие серьёзных нежелательных явлений на фоне применения пимекролимуса.

Более трети пациентов, госпитализированных в стационар, получали системные глюкокортикоиды. Они использовались у 15,1% больных с лёгким АтД, у 43,4% — со среднетяжёлым и у 41,5% — с тяжёлым (рис.). Средняя продолжительность лечения системными глюкокортикоидами в этой группе больных составила 4,3 дня и статистически значимо не различалась у больных с разной тяжестью АтД. Частота назначения системных глюкокортикоидов в стационаре была приблизительно одинаковой в разных центрах, а продолжительность была разной: наибольшей в Тюмени и Москве, наименьшей — в Томске, Екатеринбурге и Волгограде.

У каждого пятого больного системные глюкокортикоиды применяли амбулаторно. У 13,4% из них был лёгкий АтД, больные среднетяжёлым и тяжёлым АтД распределились поровну. Большее количество курсов системных глюкокортикоидов, назначенных амбулаторно, было зарегистрировано среди больных тяжёлым АтД. Так, если большинство больных с лёгким АтД получали системные глюкокортикоиды только в стационаре, то больные со среднетяжёлым АтД получили амбулаторно дополнительно 1,39, а с тяжёлым АтД — 2,5 курса в год.

В целом, за последние 12 мес системные глюкокортикоиды применяли у 57,5% детей. В пересчёте на больных, получавших системные глюкокортикоиды, число курсов составило 2,4 в год с общей продолжительностью 7,8 дней. Наиболее продолжительный приём системных глюкокортикоидов в стационаре зарегистрирован при экссудативной форме АтД.

Терапия с использованием системных глюкокортикоидов сопровождалась более частой госпитализацией, чем терапия без их использования — $1,21 \pm 0,12$ по сравнению с $0,51 \pm 0,04$, соответственно ($p = 0,0001$). Интересно, что более трети больных, у которых зарегистрировано приме-

нение системных глюкокортикоидов, не получали никаких базисных препаратов в течение последнего года наблюдения, 39,3% получали монотерапию антигистаминными препаратами и только 27,4% больных в качестве базисных получали топические глюкокортикоиды (среди них были только пациенты со среднетяжёлыми и тяжёлыми формами заболевания). У 69,6% пациентов со среднетяжёлым АтД и у 66,7% с тяжёлым АтД, получавших системные глюкокортикоиды, базисную терапию в течение последнего года наблюдения не проводили. Напротив, 93% детей, в лечении которых не использовали системные глюкокортикоиды, регулярно получали лечение топическими глюкокортикоидами в сочетании с антигистаминными препаратами, дополнительно к ним 6% — монотерапию топическими глюкокортикоидами.

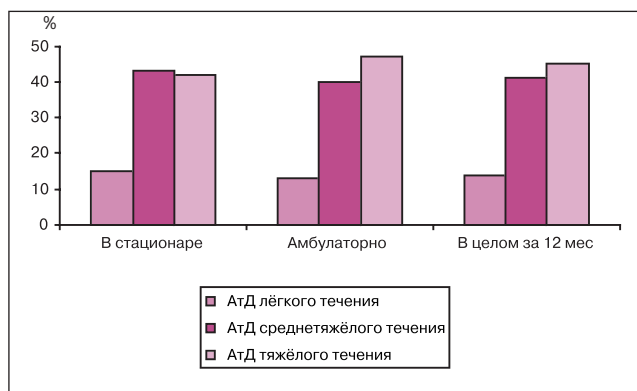
Проведённое исследование показало, что АтД представляет серьёзную медицинскую проблему. Заболевание имеет хроническое течение с частыми обострениями, а результаты внедрения базисной терапии в России неудовлетворительны. Выводы большинства подобных фармакоэпидемиологических исследований, проводимых в разных странах, не утешительны. В данном исследовании только у 50% пациентов с тяжёлым и среднетяжёлым АтД в период обострения применяли топические глюкокортикоиды, а также, как и раньше назначали антигистаминные препараты с неудовлетворительным профилем эффективности-безопасности. Плохой контроль над симптомами заболевания отражала высокая частота применения системных глюкокортикоидов.

Более половины детей, которым проводили лечение системными глюкокортикоидами, не получили никакой базисной терапии в течение последнего года. Напротив 99% больных, которым системные глюкокортикоиды в течение последнего года не назначали, получали базисную терапию топическими глюкокортикоидами. У 93% из них она проводилась в сочетании с антигистаминными средствами. Понятно, что именно низкий уровень приверженности к базисной терапии, является причиной плохого контроля над симптомами заболевания.

Как показали результаты анализа индивидуальных регистрационных карт, недооценка тяжести течения, следствием которой стал недостаточный объём базисной терапии, могла быть причиной плохого контроля над симптомами заболевания и частых обострений АтД, потребовавших назначения системных глюкокортикоидов. Неэффективное лечение снижает доверие к врачу и отрицательно влияет на приверженность к лечению. Боязнь использования глюкокортикоидов (в том числе топических) — другой, более распространённый фактор риска плохого контроля над симптомами заболевания, отрицательный вклад которого с трудом преодолевается не только в России, но и в других странах. Родители избегают применения этой группы препаратов, поэтому не выполняют рекомендаций врача в части использования топических глюкокортикоидов, несмотря на сохраняющиеся обострения и госпитализации.

АтД является хроническим воспалительным заболеванием кожи, для которого, как показали последние научные исследования, характерно сохранение «минимального персистирующего воспаления» в коже даже в период ремиссии. Прогрессирующее хроническое воспаление приводит к процессам ремоделирования кожи, повышая её чувствительность к экзогенным раздражителям. В связи с этим концепция купирования воспаления в фазу обострения АтД и поддерживающая противовоспалительная терапия в периоде ремиссии должна стать ключевой в определении тактики долговременной терапии этого заболевания.

Рис. Использование системных глюкокортикоидов у больных атопическим дерматитом (% от госпитализированных, наблюдавшихся амбулаторно и в целом за последние 12 мес соответственно)



Нестероидный **ЭЛИДЕЛ** (пимекролимус) крем 1 %

Атопический дерматит под контролем



- Не имеет аналогов в России
- Разрешен для применения у детей с 3-месячного возраста
- Быстро устраняет зуд и другие симптомы атопического дерматита
- Безопасен для длительного применения, не вызывает атрофии кожи
- Может применяться на чувствительных участках кожи, таких как лицо, шея, кожные складки

... Теперь у нас
есть решение



Полную информацию о препарате можно получить в Представительстве компании Новartis Фарма Сервисез Инк. по адресу: 123104, Москва, Б. Палашевский пер., 15.
Тел.: (495) 967 12 70, 969 21 75. Факс: (495) 969 21 76.
www.novartis.ru

Топические глюкокортикоиды нельзя предложить для долговременной терапии АД у детей в связи с их известными побочными эффектами. На эту роль в настоящее время предлагается новый препарат из группы топических ингибиторов кальциневрина — пимекролимус (1% крем Элидел). Механизм действия и фармакологические свойства пимекролимуса были изучены *in vitro* и *in vivo*. Установлено, что его молекула высокоаффинно связывается с рецептором, находящимся в цитозоле Т лимфоцита, — макрофилин-12. Комплекс пимекролимус-макрофилин ингибирует кальций-зависимую фосфатазу кальциневрин, что приводит к подавлению транскрипции генов, контролирующей продукцию интерлейкина (ИЛ) 2, ИЛ 4, ИЛ 10, интерферона γ , угнетению пролиферации Т лимфоцитов дермального инфильтрата кожи. Пимекролимус также ингибирует синтез фактора некроза опухолей α и высвобождение гистамина из тучных клеток. Экспериментальные исследования на животных и клинические исследования пимекролимуса у здоровых добровольцев с использованием морфометрии, локального ультразвукового исследования установили, что препарат не оказывает патологического эффекта на кератиноциты, фибробласты, эндотелиальные клетки или клетки Лангерганса, и, как следствие, не вызывает атрофии кожи. Таким образом, противовоспалительный эффект пимекролимуса и его безопасность позволяют сегодня запол-

нить вакантную нишу долговременной терапии лёгкого и среднетяжёлого АД у детей, предложив врачу и больному нестероидный топический противовоспалительный препарат. Частота его назначения в России по нашим данным пока не превышает 12%. На этапе активного внедрения этого препарата в повседневную практику необходимо обратить внимание на диагностику тяжести АД и его обострений, согласно изложенной концепции в клинических рекомендациях [2]. В них члены Экспертного совета «Контроль над atopическим дерматитом» — ведущие специалисты России в области дерматологии, аллергологии и педиатрии — предлагают следующую стратегию применения лекарственных препаратов на основе пимекролимуса.

- ◆ Лечение больных с АД лёгкой и среднетяжёлой степени тяжести до полного исчезновения высыпаний.
- ◆ Раннее начало терапии каждого обострения — предотвращение развития тяжёлого обострения.
- ◆ Терапия, направленная на предупреждение обострений, способствующая сохранению АД в «зоне контроля».
- ◆ Применение на ранних этапах формирования АД для предотвращения развития тяжёлых форм заболевания и других atopических проявлений.
- ◆ Применение на участках чувствительной тонкой кожи (лицо, шея, складки).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика / Научно-практическая программа. — М.: Союз педиатров России и Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. — 2004. — 45 с.
2. Атопический дерматит. Клинические рекомендации / Педиатрия (под редакцией академика РАМН А.А. Баранова). — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2005. — С. 17–35.
3. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force // *Allergy*. — 2001. — V. 56. — P. 813–824.
4. Ross St.C., Maureen Rogers. Childhood atopic eczema Barnetson // *BMJ*. — 2002. — 324. — P. 1376–1379.
5. Shaw J.C. Atopic dermatitis // *UpToDate*. — December 29, 2003.
6. The Allergy Report / The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. — 2000.

Календарь Союза педиатров России

Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии» и форум «Дети и лекарства»

18–19 сентября 2006 г.
Москва, Центр международной торговли
Оргкомитет: секретариат конференции
Телефон: (495) 967-15-66
E-mail: orgkomitet@nczd.ru

6-й Съезд детских врачей Республики Казахстан

20–22 сентября 2006 г.
Алматы, Казахстан
Оргкомитет: секретариат съезда
Телефон: (32720) 19-13-92
Факс: (3272) 93-28-76
E-mail: iopatya@mail.online.kz

VIII Всероссийский научный форум «Мать и дитя»

3–6 октября 2006 г.
Москва, Центр международной торговли
Оргкомитет: секретариат форума
Телефон/факс: (495) 438-40-68; 438-22-88

Э.Г. Бойченко¹, М.Б. Ивановская¹, И.А. Гарбузова¹, М.А. Шульгина¹, М.С. Лившиц¹, Т.Н. Кулакова¹, Т.А. Макарова¹, М.Б. Белогурова², Г.Г. Радулеску², Т.Д. Викторovich², Э.Д. Чавпецова², М.М. Соколова², Ю.С. Огородникова², Г.И. Улейская²

¹ Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

² Городская больница № 31, Санкт-Петербург

Анализ результатов лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по модифицированному протоколу COALL-92 в Санкт-Петербурге

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ (ОЛЛ) ПО ПРОГРАММЕ COALL-92 В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ ЗА ПЕРИОД С 01.01.1999 ПО 01.01.2005 ГГ. В ИССЛЕДОВАНИЕ ВКЛЮЧЕНО 160 ПЕРВИЧНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОЛЛ В ВОЗРАСТЕ ОТ 4 МЕС ДО 17 ЛЕТ 4 МЕС. ДИАГНОЗ ОЛЛ УСТАНОВЛИВАЛИ НА ОСНОВАНИИ МЕЖДУНАРОДНЫХ КРИТЕРИЕВ. ОБЩАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ В ОБЕИХ ГРУППАХ РИСКА СОСТАВЛЯЛА 2 ГОДА И ПРЕДПОЛАГАЛА ПРОВЕДЕНИЕ ФАЗЫ ИНТЕНСИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ТЕЧЕНИЕ 5,5–8 МЕСЯЦЕВ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ПЕРЕВОДОМ НА ПОДДЕРЖИВАЮЩУЮ ТЕРАПИЮ. ЧЕРЕЗ 6 ЛЕТ ПОСЛЕ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА В ОБЩЕЙ ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГНУТЫ СЛЕДУЮЩИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ: 6-ЛЕТНЯЯ БЕССОБЫТИЙНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ (EFS) $63 \pm 4,6\%$, 6-ЛЕТНЯЯ БЕЗРЕЦИДИВНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ (RFS) $69 \pm 4,7\%$, 6-ЛЕТНЯЯ ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ (OS) $79 \pm 3,7\%$.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ, ДЕТИ, ИНТЕНСИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ.

Контактная информация:

Бойченко Эльмира Госмановна,
кандидат медицинских наук,
заведующая отделением химиотерапии
лейкозов Детской городской
больницы № 1 Санкт-Петербурга
Адрес: 198205, Санкт-Петербург,
ул. Авангардная, д. 14,
тел. 8 (812) 735-49-81
Статья поступила 17.01.2006 г.,
принята к печати 04.04.2006 г.

Применение программной химиотерапии для лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей в Санкт-Петербурге началось в 1992 г. с внедрения в клиническую практику протокола PECO-92. Протокол PECO-92 представляет собой модификацию немецкой программы COALL-92 и был разработан в сотрудничестве с руководителем кооперативной исследовательской группы COALL профессором G. Janka-Schaub. Введенные в протокол PECO-92 модификации (замена преднизолона на дексаметазон в фазе индукции ремиссии, уменьшение дозы аспарагиназы с 45 000 Ед/м² до 25 000 Ед/м² с одновременным увеличением кратности её введения; уменьшение разовой дозы цитарабина на этапе консолидации с 3 до 2 г/м², укорочение этапа реиндукции и отмена эндолумбальных введений метотрексата на этапе поддерживающей терапии) были основаны на опыте кооперативной исследовательской группы COALL и направлены на уменьшение токсичности и отдалённых эффектов химиотерапии [1–3].

Проведённый анализ окончательных результатов лечения по протоколу PECO-92 [4], с одной стороны, продемонстрировал высокую эффективность и удовлетворительную клиническую переносимость терапии, благодаря чему был достигнут уровень 10-летней выживаемости 72%. С другой стороны, результаты

E.G. Boichenko¹, M.B. Ivanovskaya¹, I.A. Garbuzova¹, M.A. Shulgina¹, M.S. Livshits¹, T.N. Kulakova¹, T.A. Makarova¹, M.B. Belogurova², G.G. Radulescu², T.D. Viktorovich², E.D. Tchavpetsova², M.M. Sokolova², Yu.S. Ogorodnikova², G.I. Uleiskaya²

¹ Pediatric City hospital № 1, St. Petersburg

² City hospital № 31, St. Petersburg

The analysis of the results of acute lymphoblast leukemia treatment in children using a modified protocol COALL-92 in St. Petersburg

THE ARTICLE PRESENTS THE RESULTS OF THE TREATMENT OF CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLAST LEUKEMIA (ALL) ACCORDING TO THE COALL-92 PROGRAM IN ST. PETERSBURG FROM 01.01.1999 TO 01.01.2005. 160 PRIMARY ALL PATIENTS, AGED 4 MONTHS TO 17 YEARS 4 MONTHS WERE INCLUDED IN THE STUDY. INTERNATIONAL CRITERIA WERE USED TO DIAGNOSE ACUTE LYMPHOBLAST LEUKEMIA. A 2 YEARS COURSE OF TREATMENT IN BOTH RISK GROUPS INCLUDED A 5,5–8 MONTHS PHASE OF INTENSIVE CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY MAINTENANCE THERAPY. 6 YEARS AFTER THE PROTOCOL INTRODUCTION IN THE COMMON GROUP OF PATIENTS THE FOLLOWING SURVIVAL RATE INDICES WERE OBTAINED: THE 6 YEARS UNEVENTFUL SURVIVAL RATE WAS $63 \pm 4,6\%$, THE 6 YEARS RELAPSES FREE SURVIVAL RATE WAS $69 \pm 4,7\%$, THE 6 YEARS GENERAL SURVIVAL RATE WAS $79 \pm 3,7\%$.

KEY WORDS: ACUTE LYMPHOBLAST LEUKEMIA, CHILDREN, INTENSIVE CHEMOTHERAPY.

лечения некоторых категорий больных (например, пациентов с Т-клеточным иммунологическим вариантом и исходным гиперлейкоцитозом) оставались недостаточно удовлетворительными, что обуславливало необходимость увеличения интенсивности химиотерапии. Накопленный в течение 6 лет клинический опыт и практические выводы, полученные в ходе применения протокола PECO-92, сделали возможным переход на протокол COALL-92 с 01.01.1999 г.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В анализ было включено 160 первичных больных с ОЛЛ в возрасте до 18 лет, поступивших за период с 01.01.1999 по 01.01.2005 в отделение химиотерапии лейкозов Детской городской больницы № 1 и в отделение детской онкологии и гематологии Городской больницы № 31.

Диагноз ОЛЛ устанавливали на основании международных критериев. Для верификации варианта лейкемии применяли морфологическое, цитохимическое, иммунологическое, цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследования мононуклеаров красного костного мозга. Дети со зрелой В-клеточной лейкемией в анализ не включались, так как они получали лечение по специальному протоколу.

Возраст пациентов варьировал от 4 мес до 17 лет 4 мес, в исследуемой группе преобладали мальчики (55%); у большинства больных (66%) исходное содержание лейкоцитов не превышало $25\,000 \times 10^9/\text{мкл}$, гиперлейкоцитоз имел место у 19 больных (12%). Частота первичного вовлечения ЦНС составила 4%, средостения — 10%. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОЛЛ (01.01.1999–01.01.2005)

	Абс.	%
Общее количество протокольных больных	160	100
Количество пациентов в возрасте:		
до 1 года	3	2
1–3 года	25	16
3–7 лет	80	50
7–10 лет	15	9
Старше 10 лет	37	23
Соотношение мальчики/девочки	88/72	55/45
Количество пациентов с исходным содержанием лейкоцитов, /мкл:		
< 25 000	106	66
25 000–50 000	19	12
50 000–100 000	16	10
> 100 000	19	12
Первичное вовлечение ЦНС	7	4,1
Первичное вовлечение средостения	16	10

Большинству пациентов было проведено иммунологическое (91%) и цитогенетическое (88%) исследования мононуклеаров красного костного мозга. В общей группе преобладали пациенты с Common-иммунофенотипом (88 пациентов, 55%), группа с Т-клеточной дифференцировкой бластного клона включала 22 ребёнка (14%). Анализ кариотипа выявил преобладание нормодиплоидии (61 пациент, 38%), среди значимых структурных нарушений филадельфийская хромосома была выявлена у 1 пациента (0,5%), t(4;11) — у 3 пациентов (2%).

На основании исходных клинико-лабораторных данных, прогнозирующих риск развития рецидива, пациенты были стратифицированы на две группы: низкого (Low Risk, LR) и высокого (High Risk, HR) риска.

Факторы высокого риска развития рецидива (каждый из которых имел самостоятельное значение при определении принадлежности пациента к группе высокого риска), включали:

- исходное содержание лейкоцитов $25\,000 \times 10^9/\text{мкл}$ и более;
- инициальное вовлечение средостения и/или ЦНС;
- pre-pre-B и Т клеточный иммунологический вариант;
- возраст пациента 10 лет и старше;
- выявление филадельфийской хромосомы;
- отсутствие костномозговой ремиссии на 28-й день от начала терапии индукции.

На основании исходных факторов риска 83 (52%) пациента были отнесены к группе низкого риска (LR) и 77 (48%) — к группе высокого риска. Принадлежность к той или иной группе риска определяла интенсивность проводимой химиотерапии.

Протокол COALL-92–Санкт-Петербург

В применяемой версии протокола COALL-92 были сохранены некоторые элементы терапии, показавшие свою эффективность в ходе применения протокола PECO-92:

- замена преднизолона на дексаметазон в фазе индукции ремиссии;
- уменьшение дозы аспарагиназы с 45 000 до 25 000 ЕД/м²;
- уменьшение разовой дозы цитарабина на этапе консолидации с 3 до 2 г/м².

Общая продолжительность лечения в обеих группах риска составляла 2 года и предполагала проведение фазы интенсивной химиотерапии в течение 5,5–8 мес с последующим переводом на поддерживающую терапию. На 28-й день после начала терапии производилась контрольная пункция красного костного мозга, на основании которой регистрировали достижение костномозговой ремиссии. Все дети на протяжении фазы интенсивной химиотерапии с целью профилактики нейрорлейкемии получили по 12 интратекальных введений метотрексата. Фаза интенсивной химиотерапии состояла из следующих этапов: индукции, консолидации, профилактики нейрорлейкемии и реиндукции.

♦ Терапия в группе низкого риска.

- I этап — индукция — предполагал 4 еженедельных введения винкристина (1,5 мг/м²) и даунорубина (36 мг/м²) на фоне ежедневного приёма дексаметазона (6 мг/м² в сутки) в течение 28 дней.
- II этап — консолидация — состоял из четырёх блоков: два блока включали метотрексат в дозе 1 г/м² с антидотной защитой (два введения кальция фолината по 15 мг/м²) и аспарагиназу (25 000 ЕД/м²) на фоне недельного приёма меркаптопурина (100 мг/м²); один блок состоял из введения метотрексата в дозе 1 г/м² со стандартной антидотной защитой, тенипоза (165 мг/м²) и цитарабина (300 мг/м²) на фоне недельного приёма меркаптопурина (100 мг/м²); четвёртый блок включал 4 введения цитарабина в суммарной дозе 8 г/м² за 48 ч и аспарагиназу (25 000 ЕД/м²).
- III этап — профилактика нейрорлейкемии — состоял из 4 еженедельных интратекальных введения метотрексата на фоне ежедневного приёма меркаптопурина, доза которого варьировала в зависимости от содержания лейкоцитов.
- IV этап — реиндукция — 2 еженедельных введения винкристина (1,5 мг/м²) и доксорубина (30 мг/м²)

на фоне ежедневного приёма дексаметазона (10 мг/м²/сут) в течение 2 нед и однократное введение аспарагиназы (25 000 ЕД/м²); циклофосфида в дозе 900 мг/м² с четырьмя последующими введениями цитарабина в дозе 90 мг/м² на фоне недельного приёма меркаптопурина (100 мг/м²).

♦ Терапия в группе высокого риска предполагала проведение циторедуктивной профазы преднизолоном в дозе 60 мг/м² в сут, усиление консолидации двумя дополнительными введениями циклофосфида (1 г/м²), предшествующими инфузии высокодозного метотрексата, дополнительными блоками с введением метотрексата (1 г/м²), тенипозида (165 мг/м²) и цитарабина (300 мг/м²) на фоне недельного приёма меркаптопурина (100 мг/м²) и вторым введением цитарабина с аспарагиназой. Этап профилактики нейтролейкемии у детей с исходным гиперлейкоцитозом и Т клеточным иммунофенотипом дополнительно предусматривал проведение краниального облучения в (СОД 12Гр) на фоне интратекальных введений метотрексата и приёма меркаптопурина. Этап реиндукции был удлинён за счёт ещё 2 введений винкристина и доксорубицина с аспарагиназой и дополнительного блока с циклофосфамидом и цитарабином.

Поддерживающая терапия в обеих группах состояла из ежедневного приёма меркаптопурина в стартовой дозе 60 мг/м² и еженедельного приёма метотрексата в дозе 25 мг/м² с обязательной коррекцией дозы в зависимости от содержания лейкоцитов. Детям, не подвергшимся краниальному облучению, для профилактики нейтролейкемии проводили по 6 люмбальных пункций (через 3, 6 и 9 мес от начала поддерживающей терапии, по 2 люмбальных пункции с промежутком 2 нед) с интратекальным введением метотрексата.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, достигнутые через 6 лет от начала внедрения протокола COALL-92, представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты лечения по протоколу COALL-92 в общей группе

	Абс.	%
«Протокольные» пациенты	160	100
Смерть в индукции	3	1,9
Ремиссия на 28-й день	156	97,5
Поздний ответ на терапию индукции (late responder)	1	0,6
Полная ремиссия после 56-го дня от начала терапии	157	98,1
Смерть в ремиссии	8	5
Рецидивы	35	21,9
Вторичные злокачественные опухоли	0	0
Выход из-под наблюдения (Lost-to-follow up)	3	1,9
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	8	5
Полная продолжительная первая ремиссия	111	69,4
6-летняя бессобытийная выживаемость, %	62,98 ± 4,63	
6-летняя безрецидивная выживаемость, %	68,94 ± 4,71	
6-летняя общая выживаемость, %	78,59 ± 3,74	

Костномозговая ремиссия через 4 нед от начала терапии индукции была достигнута у 156 детей. Ещё у 1 пациента достижение ремиссии было констатировано на более поздних сроках. Таким образом, костномозговой ремиссии в пределах 56 дней от начала терапии достигли 157 пациентов (98,1%).

3 пациента (1,9%) погибли на этапе индукции («early death») и ещё 8 (5%) пациентов погибли после достижения ремиссии на разных этапах протокольной терапии. У 35 достигших ремиссии больных в последующем развились рецидивы разной локализации (21,9%). Таким образом, на момент проведения анализа (01.07.2005) в полной продолжительной первой ремиссии находилось 111 больных (69,4%).

Анализ летальных исходов показал, что основными причинами ранней смерти были геморрагические осложнения на фоне интенсивного клеточного распада и глубокой тромбоцитопении, а также первичная резистентность к проводимой химиотерапии у больных с большой опухолевой массой.

После достижения ремиссии основной причиной смертельных исходов были инфекционные осложнения бактериально-грибковой этиологии, обусловленные *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus morgani*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli haemolytica*, грибами рода *Candida* и *Aspergillus*. Развитию генерализованной инфекции способствовали глубокая постцитостатическая гипоплазия кроветворения и нарушение целостности биологических барьеров.

При анализе рецидивов прослежены статистически значимые различия частоты, времени возникновения и локализации рецидивов в группах пациентов высокого и низкого риска.

♦ Рецидивы разной локализации возникли у 25 больных группы высокого риска и 10 больных группы низкого риска (соответственно 32 и 12%). При анализе рецидивов по срокам возникновения в группе высокого риска отмечено статистически значимое преобладание ранних рецидивов: очень ранние рецидивы — у 14 пациентов (56%), ранние рецидивы — у 3 (12%), поздние — у 8 (32%), тогда как в группе низкого риска имела место отчётливая тенденция к более позднему возникновению рецидивов — 2 пациента (20%), 3 (30%) и 5 (50%) соответственно.

♦ По локализации в обеих группах преобладали изолированные костномозговые рецидивы. В группе высокого риска изолированное поражение костного мозга составило подавляющее большинство (64%) по сравнению с другими локализациями рецидивов. В группе низкого риска вторым по частоте было вовлечение яичек, которое в сумме изолированного и комбинированного поражения составило 40%; при этом изолированных тестикулярных рецидивов в группе высокого риска не было, а единичное комбинированное вовлечение составило в структуре рецидивов лишь 4%. Изолированное и комбинированное поражение ЦНС наблюдалось в обеих группах риска практически с одинаковой частотой. Характеристика рецидивов по локализации представлена в табл. 3.

На основании статистического анализа по методу Kaplan-Meier, проведённого на 01.07.05, были построены кривые выживаемости.

♦ Анализ бессобытийной выживаемости (Event-Free Survival, EFS) учитывал следующие события: отсутствие ответа на начальную терапию, рецидив, смерть на этапе терапии индукции (ранняя смерть) или смерть в полной ремиссии, вторичная злокачественная опухоль (second malignancy) и выход из-под наблюдения (Lost-to-follow up, LFU). Ранняя смерть и отсутствие ответа на терапию индукции (non-res-

Таблица 3. Локализация рецидивов

Локализация	Количество рецидивов	
	Группа низкого риска (n = 10)	Группа высокого риска (n = 25)
Изолированные рецидивы	7	18
Костный мозг	4 (40%)	16 (64%)
ЦНС	1 (10%)	2 (8%)
Яички	2 (20%)	—
Комбинированные рецидивы	3	7
Костный мозг и ЦНС	1 (10%)	4 (16%)
Костный мозг и яички	2 (20%)	1 (4%)
Костный мозг и средостение	—	1 (4%)
Костный мозг и слюнная железа	—	1 (4%)

ponse) считались событиями на момент времени 0. В общей группе пациентов 6-летняя бессобытийная выживаемость (EFS) составила $62,98 \pm 4,63\%$ (рис. 1); в группе низкого риска этот показатель составил $75,29 \pm 5,73\%$, в группе высокого риска — $49,38 \pm 7,09\%$ (рис. 2).

♦ Анализ безрецидивной выживаемости (Relapse-Free Survival, RFS) учитывал только тех пациентов, которые достигли этапа интенсивной химиотерапии (пациенты, погибшие на этапе терапии индукции, были исключены

Рис. 1. Бессобытийная выживаемость (EFS) в общей группе пациентов

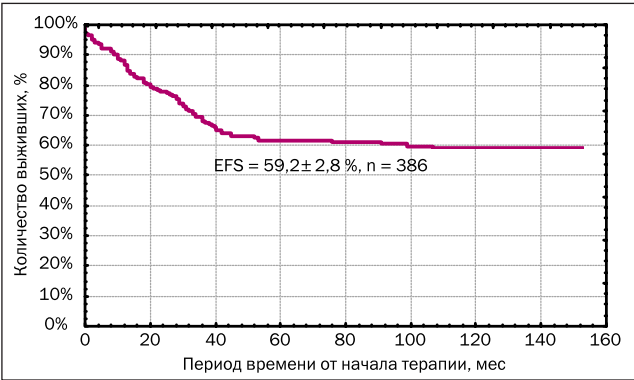


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость (EFS): LR vs. HR (Log rank $p = 0,000001$)

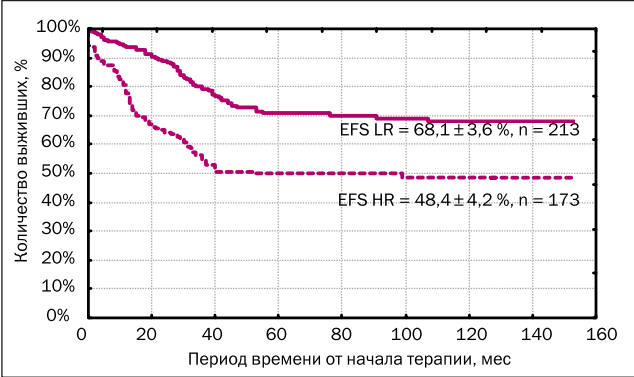


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость (RFS) в общей группе пациентов

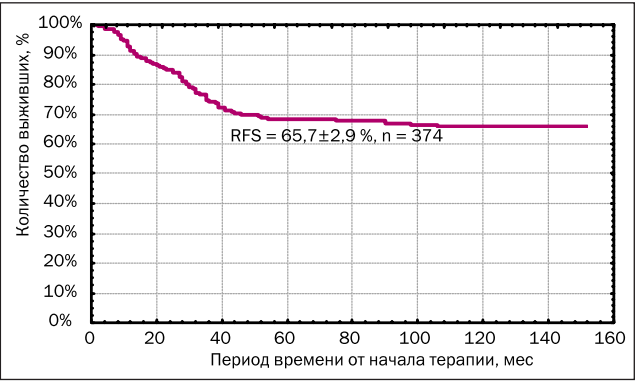


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость (RFS): LR vs. HR (Log rank $p = 0,00001$)

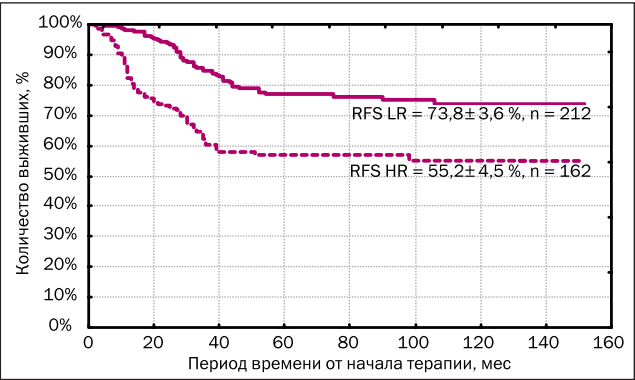
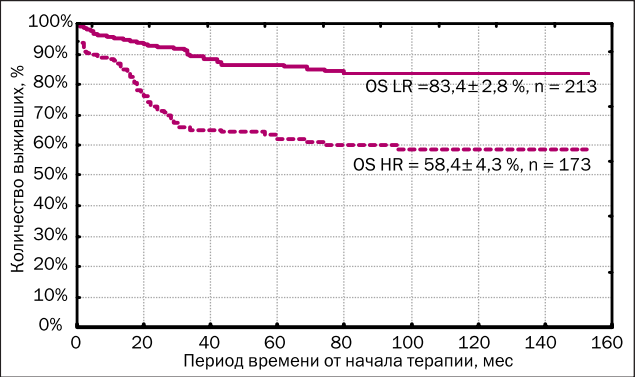


Рис. 5. Общая выживаемость (OS) в общей группе пациентов



Рис. 6. Общая выживаемость (OS): LR vs. HR (Log rank $p = 0,000001$)



из анализа). Пациенты, умершие в полной ремиссии, выбывали из дальнейшего анализа на дате смерти. В общей группе 6-летняя безрецидивная выживаемость (RFS) составила $68,94 \pm 4,71\%$ (рис. 3), в группе низкого риска — $81,02 \pm 5,53\%$, высокого риска — $54,96 \pm 7,56\%$ (рис. 4).

- ♦ Анализ общей выживаемости (Overall Survival, OS) в качестве события учитывал только смерть в результате всех возможных причин. В общей группе 6-летняя общая выживаемость (OS) составила $78,59 \pm 3,74\%$ (рис. 5), в группе низкого риска — $87,14 \pm 4,4\%$, высокого риска — $69,97 \pm 5,77\%$ (рис. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый многофакторный анализ результатов лечения ОЛЛ у детей в Санкт-Петербурге показал, что протокол COALL-92–Санкт-Петербург — эффективная программа интенсивной химиотерапии ОЛЛ у детей. Программа отличается компактностью интенсивной фазы лечения, что существенно облегчает организацию лечебного процесса и последующего мониторингирования пациентов. Анализ осложнений продемонстрировал удовлетворительную клиническую переносимость проводимой терапии при условии обеспечения адекватной сопроводительной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Harms D.O., Janka-Schaub G.E. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92 // *Leukemia*. — 2000. — 14(12). — P. 2234–2239.
2. Jurgens H., Janka G., Ibrahim M. et al. Prognostic Significance of Exposure to Intermediate-Dose Methotrexate in Children with Standard Risk ALL: The COALL 82/85 Experience // *Haematology and Blood Transfusion*. V. 34 Acute Leukemias – Pharmacokinetics.
3. Janka-Schaub G.E., Harms D., Goebel U. et al. Randomized comparison of rational chemotherapy in high-risk acute lymphoblastic leukaemia of childhood – follow up after 9 years // *Eur. J. pediatr.* — 1996. — 155. — P. 640–648.
4. Бойченко Э.Г. Программная полихимиотерапия острого лимфобластного лейкоза у детей (Протокол РЕСО-92): Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 и 14.00.29. — СПб., 2003. — 23 с.

Календарь Союза педиатров России

Конгресс Европейской академии педиатрии — «Европедиатрия 2006»
European Academy of Paediatrics — CESP (EUROPEDIATRICS 2006)

7–10 октября 2006 г.
 Барселона, Испания
 Оргкомитет: Congress Secretariat
 Телефон: 41-229-080-488
 Факс: 41-227-322-850
 E-mail: europaediatrics@kenes.com

35-й Европейский симпозиум по клинической фармакологии
35th ESCP European Symposium on Clinical Pharmacy: The Role of Communication in Patient Safety and Pharmacotherapy Effectiveness

18–21 октября 2006 г.
 Вена, Австрия
 Оргкомитет: ESCP
 Телефон: 32-27-431-542
 Факс: 32-27-431-550
 E-mail: info@escpweb.org

8-й Европейский конгресс по фармакотерапии и инфекционным болезням
8th European Congress of Chemotherapy and Infection

25–28 октября 2006 г.
 Будапешт, Венгрия
 Оргкомитет: FESCI Administrative Office, 31, St Olav Court CBC, 25, Lower Road, London SE16 2XB, United Kingdom
 Телефон: 44-2-073-777-244
 Факс: 44-2-073-750-518
 E-mail: a.m.sefton@qmul.ac.uk

Л.М. Огородова, И.А. Деев, И.И. Иванчук

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Клиническая и патогенетическая эффективность различных фармакотерапевтических режимов при тяжёлой бронхиальной астме у детей

ПРОВЕДЕНО ОТКРЫТОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ГРУППАХ С ЦЕЛЬЮ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОЙ (ЧИСЛО ДЕТЕЙ ДОСТИГШИХ КОНТРОЛЯ НАД СИМПТОМАМИ БА ПО КРИТЕРИЯМ GOAL) И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ (ВЛИЯНИЕ НА ДИНАМИКУ ЭКСПРЕССИИ АНТИАПОПТОТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОРОВ ЭОЗИНОФИЛОВ) ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ ПРИ ТЯЖЁЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ. ВСЕМ ПАЦИЕНТАМ (N = 60) БЫЛО ПРОВЕДЕНО ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ мРНК ИНТЕРЛЕЙКИНА 5, bcl-2, bcl-XL НА ФОНЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРЁХ РЕЖИМОВ ТЕРАПИИ (МОНОТЕРАПИЯ ФЛУТИКАЗОНОМ, КОМБИНАЦИЯ ФЛУТИКАЗОНА С ТЕОФИЛЛИНАМИ ДЛИТЕЛЬНОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ И ФЛУТИКАЗОНА С САЛМЕТЕРОЛОМ). УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ФЛУТИКАЗОНА С САЛМЕТЕРОЛОМ УЖЕ К КОНЦУ ПЕРВОГО МЕСЯЦА ТЕРАПИИ ПРОИСХОДИТ УВЕЛИЧЕНИЕ АПОПТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭОЗИНОФИЛОВ, А ПО ОКОНЧАНИИ ЛЕЧЕБНОГО ПЕРИОДА (24 НЕД) ДАННЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ НЕ ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ КОНТРОЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНАЦИИ ФЛУТИКАЗОНА С САЛМЕТЕРОЛОМ — ОПТИМАЛЬНЫЙ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ РЕЖИМ В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЁЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, ТАК КАК ОН СПОСОБСТВУЕТ ДОСТИЖЕНИЮ КОНТРОЛЯ НАД СИМПТОМАМИ БОЛЕЗНИ И ЯВЛЯЕТСЯ НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫМ В АСПЕКТЕ РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА ЭОЗИНОФИЛОВ, А ЗНАЧИТ ПРИВОДИТ К СНИЖЕНИЮ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ТЯЖЁЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ДЕТИ, ЭОЗИНОФИЛЫ, АПОПТОЗ, ИНТЕРЛЕЙКИН 5, bcl-2, bcl-XL, ФЛУТИКАЗОН, САЛМЕТЕРОЛ, ТЕОФИЛЛИНЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Деев Иван Анатольевич,
ассистент кафедры факультетской
педиатрии с курсом детских болезней
лечебного факультета Сибирского
государственного медицинского
университета
Адрес: 634050, Томск,
ул. Московский тракт, д. 2,
тел. (3822) 51-49-67
Статья поступила 21.03.2006 г.,
принята к печати 23.05.2006 г.

Актуальность проблемы определяется не только распространённостью тяжёлой бронхиальной астмы (БА), но и клиническими особенностями этой формы заболевания (частые угрожающие жизни состояния, высокий риск летальных исходов, инвалидизация). У пациентов с тяжёлой БА течение заболевания часто неконтролируемое. На сегодняшний день известно множество причин отсутствия контроля над симптомами заболевания. В детской практике это, как правило, связано с неадекватной противовоспалительной терапией или недостаточным объёмом лечения, нерегулярным и краткосрочным использованием базисных препаратов. Существующие регламентирующие документы по ведению больных с БА (GINA, 2002; Научно-практическая программа по диагностике, лечению и профилактике БА, 2004; Клинические рекомендации по бронхиальной астме СПР, 2005–2006) определяют контроль заболевания как некую совокупность клинических и функциональных признаков болезни. Однако, известно, что отсутствие симптомов БА и нормальные показатели функции внешнего дыхания

L.M. Ogorodova, I.A. Deev, I.I. Ivanchuk

Siberian State Medical University, Tomsk

Clinical and pathogenetic effectiveness of various pharmacotherapeutic modes in severe bronchial asthma in children

OPEN PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY IN PARALLEL GROUPS WAS CARRIED OUT TO EVALUATE CLINICAL (THE AMOUNT OF CHILDREN WHO REACHED THE CONTROL LEVEL BY GOAL) AND PATHOGENETIC (THE INFLUENCE ON THE DYNAMICS OF THE ANTIAPOPTOTIC EOSINOPHIL EFFECTORS EXPRESSION) EFFECTIVENESS OF VARIOUS PHARMACOTHERAPEUTIC MODES IN SEVERE CHILDREN'S ASTHMA. ALL PATIENTS (N = 60) UNDERWENT THE EVALUATION OF THE EXPRESSION OF mRNA IL 5, bcl-2, bcl-XL AGAINST THE BACKGROUNDS OF THE APPLICATION OF THREE MODES OF THERAPY (MONOTHERAPY BY FLUTICASON PROPIONATE, COMBINATION OF FLUTICASON PROPIONATE WITH SUSTAINED-RELEASE THEOPHYLLINES AND FLUTICASON PROPIONATE WITH SALMETEROL). IT HAS BEEN FOUND THAT USAGE OF PHARMACOTHERAPEUTIC MODE OF FLUTICASON PROPIONATE WITH SALMETEROL BY THE END OF THE FIRST MONTH OF TREATMENT BRINGS ABOUT THE INCREASE IN THE APOPTOTIC ACTIVITY OF EOSINOPHILS, AND BY THE END OF THE TREATMENT PERIOD (24 WEEKS) — THIS CRITERION DIDN'T DIFFER FROM THE CONTROL VALUES. THE USAGE OF THE COMBINATION OF FLUTICASON PROPIONATE AND SALMETEROL IS THE OPTIMAL PHARMACOTHERAPEUTIC MODE FOR THE TREATMENT OF SEVERE ASTHMA IN CHILDREN, AS IT ENSURES THE ACHIEVEMENT OF THE CONTROL OVER SYMPTOMS AND IS THE MOST EFFECTIVE IN THE ASPECT OF EOSINOPHIL APOPTOSIS REGULATION, THEREFORE RESULTS IN SLACKENING OF INFLAMMATORY ACTIVITY OF THE RESPIRATORY TRACT.

KEY WORDS: SEVERE BRONCHIAL ASTHMA, CHILDREN, EOSINOPHILS, APOPTOSIS, IL 5, bcl-2, bcl-XL, FLUTICASON PROPIONATE, SALMETEROL, SUSTAINED-RELEASE THEOPHYLLINES, TREATMENT.

(ФВД) не являются критериями отсутствия воспаления. Воспалительная активность при БА сохраняется длительное время даже на фоне использования базисной противовоспалительной терапии, при этом регистрируют высокий уровень бронхальной гиперреактивности (БГР), продолжают процессы ремоделирования бронхов [1, 2].

Современная концепция воспаления при БА, прежде всего, связана с персистирующим эозинофильным воспалением респираторного тракта. Инфильтрация ткани бронхов эозинофилами зависит от их селективной адгезии и миграции, а также повышения жизнеспособности в ответ на воздействие факторов роста таких как интерлейкин (ИЛ) 3, ИЛ 5, ИЛ 6 [1, 3, 4]. Описана взаимосвязь активности воспаления и инфильтрации эозинофилами дыхательных путей при БА [5]. Проведение базисной противовоспалительной терапии глюкокортикоидами (ГК) сопровождается снижением активности воспаления и разрешением эозинофильной инфильтрации [6]. В случае тяжёлой БА на фоне терапии ГК сохраняются симптомы болезни, остаётся высоким количество эозинофилов в мокроте и биоптатах бронхов [2]. Возможно, активность воспаления при тяжёлой БА связана с нарушением механизмов регуляции в системе апоптоза эозинофилов. В этой связи апоптоз можно рассматривать как значимый механизм ограничения воспаления [7, 8]. Ключевыми внутриклеточными модуляторами апоптоза являются протоонкогены, такие как bcl-2, bcl-XL. Выраженным апоптозингибирующим действием обладает ИЛ 5, что связано с его регуляторной активностью относительно экспрессии антиапоптотических эффекторов [9].

В этой связи с целью оптимизации базисной терапии у детей, больных тяжёлой БА, актуальным представляется изучение апоптоза эозинофилов, как маркера воспалительной активности дыхательных путей. Нами было проведено открытое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах (рис. 1), целью которого стало сравнение клинической эффективности и влияния на динамику антиапоптотических эффекторов (bcl-2, bcl-XL) и ИЛ 5 эозинофилов различных фармакотерапевтических режимов при тяжёлой БА у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения больных в исследование были следующими.

- ◆ Подтверждённый диагноз тяжёлой БА: наличие ежедневных симптомов, частые обострения и ночные симптомы, ограничение физической активности, $ОФВ_1$ или $ПСВ \leq 60\%$ от должных значений, вариабельность показателей $ПСВ$ или $ОФВ_1 > 30\%$ при отсутствии противовоспалительной терапии (GINA, 2002) или наличие симптомов персистирующей БА на фоне лечения по БДП более 400 мкг/сут, но менее 800 мкг/сут.

- ◆ Доказанная обратимость бронхальной обструкции: повышение $ОФВ_1$ более чем на 200 мл и на 12% относительно показателя до применения бронходилататора, отсутствие сочетания $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ и $ОФВ_1 < 80\%$ от должного показателя после применения бронходилататора.

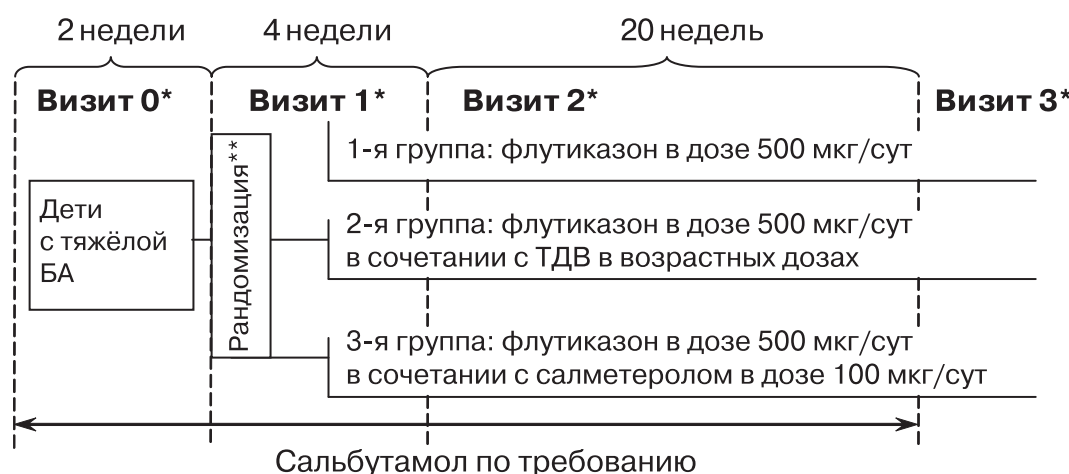
- ◆ Возраст 7–17 лет.

- ◆ Отсутствие тяжёлых сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации.

Согласно приведённым критериям в исследование были включены 60 детей с подтверждённым диагнозом тяжёлой персистирующей БА. После 2 нед скринингового периода, на визите 1 все пациенты случайным образом были распределены в фармакотерапевтические группы. Выбор режимов лечения был обусловлен результатами исследования НАБАТ (Национальное исследование Бронхиальной Астмы Тяжёлого течения, 2004), которое показало, что в России для терапии тяжёлой БА у детей наиболее часто используют монотерапию флутиказоном, комбинацию флутиказона с теофиллинами длительного высвобождения (ТДВ) и флутиказона с салметеролом [10]. В этой связи в качестве базисной терапии детям было назначено лечение: монотерапия флутиказоном (Фликсотид, GSK, Польша) в дозе 500 мкг/сут, комбинация флутиказона по 500 мкг/сут и ТДВ («Теопэк») в возрастной дозе, и флутиказона по 500 мкг/сутки и салметерола 100 мкг/сут (Серетид Мультидиск, GSK, Великобритания).

Эффективность проводимой терапии оценивали по следующим критериям:

Рис. 1. Дизайн исследования



Примечание:

* **Визит 0** — включение в исследование, мониторинг ПСВ пациента в течение 2 нед; **визит 1** — рандомизация, назначение терапии согласно рандомизационной группе, определение ФВД, БГР, концентрации общего IgE в сыворотке крови, определение экспрессии мРНК bcl-2, bcl-XL и ИЛ 5; **визит 2** (через 4 нед от визита 1) — определение экспрессии мРНК bcl-2, bcl-XL и ИЛ 5; **визит 3** (через 20 нед от визита 2) — определение ФВД, БГР, экспрессии мРНК bcl-2, bcl-XL и ИЛ 5.

**Принцип случайного распределения пациентов в фармакотерапевтические группы был реализован посредством конвертной рандомизации (количество конвертов было равно количеству исследуемых пациентов, в каждом конверте был указан определённый режим терапии).

- основной — число пациентов, достигших полного и хорошего контроля БА по критериям GOAL (Gaining Optimal Asthma Control, 2003);
- дополнительные — уровень экспрессии мРНК bcl-2, bcl-XL, ИЛ 5.

В скрининговый период с целью верификации диагноза проводили мониторинг пиковой скорости выдоха (ПСВ). В начале лечебного периода (на визите 1), через 4 нед терапии (на визите 2) и по завершении исследования (на визите 3 через 24 нед терапии) проводили спирометрическое исследование, изучение уровня БГР в метахолиновом тесте, определение уровня экспрессии мРНК антиапоптотических факторов (bcl-2, bcl-XL) и ИЛ 5 (рис. 1).

Оценку ПСВ на протяжении всего исследования проводили пикфлоуметрами Mini Write. Исследование ФВД выполняли на аппарате MasterScope (Jaeger, Германия). Определение обратимости бронхиальной обструкции ($\Delta\text{ОФВ}_{1, \%}$) проводили с использованием сальбутамола («Вентолин», GSK, Польша) в дозе 200 мкг через спейсер. Уровень БГР к метахолину определяли с использованием аппарата MasterScope фирмы Jaeger и APS pro небулайзера производства этой же компании.

В качестве контрольных показателей были использованы данные, полученные от 30 здоровых детей (возраст от 7 до 17 лет). В эту группу были включены пациенты без БА и других atopических заболеваний, гельминтных инвазий. У всех пациентов из группы контроля результаты кожных аллергопроб были отрицательными, концентрация IgE в сыворотке крови составляла менее 100 МЕ/мл, показатели ФВД соответствовали референтным, тест с метахолином был отрицательным.

Поскольку ИЛ 5 является регулятором активности мРНК антиапоптотических эффекторов, воздействуя на эозинофилы в костном мозге (пролиферация и дифференцировка), крови (подавление апоптотической активности, увеличение продолжительности их циркуляции — один из возможных механизмов эозинофилии) и очаге воспаления (активация гистотоксических эффектов и увеличение продолжительности жизни), в качестве биологического материала для оценки экспрессии антиапоптотических факторов была использована венозная кровь [1, 9]. Эозинофилы выделяли из гепаринизированной крови, затем с помощью набора TRIZOL (GibcoBRL, Life Technologies) проводили выделение тотальной РНК. Поли-А-РНК получали на колонках с олиго-dT-целлюлозой (ICN, США) и проводили обратную транскрипцию набором «Реверта» (ПЦР-сервис, Россия) в течение 1 ч при 37°C; кДНК амплифицировали с праймерами, синтезированными на ДНК-синтезаторе ASM 800 специфичными для:

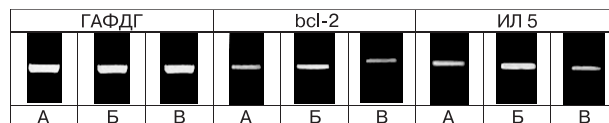
- ◆ Bcl-2 (5' — GATGTCAGCCAGCTGCACCTG; 3' — CACAAAGGCATCCAGCCTCC);
- ◆ Bcl-XL (5' — TTGGACAATGGACTGGTTGA; 3' — GTAGAGTGGATGGTCAGTG);
- ◆ ИЛ 5 (5' — ATGCGCCTTTGCACTAATGGC; 3' — GCAAATGCACGATCTGAC);
- ◆ ГАФД (5' — GAAGCTCACTGGCATGGCCTTCC; 3' — CATGTGGGCCATGAGGTCCA).

Участок гена глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы (ГАФД) использовали как положительный контроль экспрессии мРНК (рис. 2). Показатели экспрессии выражали в процентах относительно активности ГАФД, которую принимали за 100%. Выявление продуктов амплификации проводили в 1,2% агарозном геле, содержащем бромистый этидий. Для оценки специфичности продуктов амплификации использовали «nested-ПЦР».

Для статистической обработки применяли пакет программ Statistica for Windows 6.0. Данные представлены в

Рис. 2. Экспрессия мРНК ГАФД, мРНК bcl-2 и мРНК ИЛ 5 у детей с тяжёлой бронхиальной астмой (БА)

А — группа контроля;
Б — больные тяжёлой БА до лечения;
В — больные тяжёлой БА после лечения.



виде $M \pm m$. Для сравнения средних в двух несвязанных выборках применяли U-критерий Манна–Уитни, в связанных — критерий Вилкоксона. Для сравнения показателей в трёх несвязанных группах использовали непараметрический дисперсионный анализ (Крускала–Уоллиса), в трёх связанных — анализ Фридмана. Для оценки степени взаимосвязи признаков вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о нарушении механизмов регуляции апоптоза при тяжёлой БА: выявлена высокая экспрессия мРНК ИЛ 5 и основных антиапоптотических факторов (bcl-2, bcl-XL), что сопряжено с выраженными клиническими проявлениями болезни.

Клиническая характеристика течения детей с тяжёлой БА представлена в табл. 1. У всех больных при включении в исследование, зарегистрированы частые дневные и ночные симптомы, высокая потребность в β_2 -адреномиметиках короткого действия, низкие значения ФВД, высокий уровень БГР.

На фоне проводимой терапии у всех пациентов, включённых в исследование, зарегистрировано увеличение функ-

Таблица 1. Клиническая характеристика бронхиальной астмы у детей ($n = 60$), включённых в исследование

Показатель	$M \pm m$
Возраст, лет	$8,10 \pm 1,34$
Продолжительность болезни, лет	$4,6 \pm 0,32$
Дневные симптомы*	$1,03 \pm 0,13$
Ночные симптомы*	$0,82 \pm 0,11$
Потребность в β_2 -адреномиметиках (количество ингаляций в сутки)	$1,23 \pm 0,17$
IgE общий, МЕ/мл	$350,22 \pm 27,92$
Обострения, в год	$3,89 \pm 0,57$
Госпитализации, в год	$1,79 \pm 0,48$
Вызовы скорой медицинской помощи, в год	$1,95 \pm 0,61$
Курсы системных ГК, в год	$0,97 \pm 0,10$
ОФВ ₁ , % от должного	$77,58 \pm 4,46$
ПСВ, % от должного	$82,59 \pm 3,52$
БГР (PC ₂₀ , мг/мл)	$0,94 \pm 0,21$

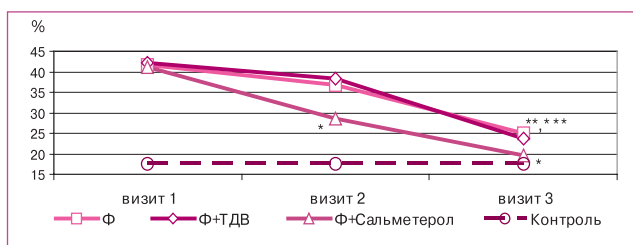
* Указано среднее количество симптомов в день по данным за последнюю неделю.

циональных показателей, снижение уровня БГР в тесте с метахолином, уменьшение частоты дневных и ночных симптомов. При этом отмечено, что фармакотерапевтический режим флутиказона и салметерола ассоциировался со статистически значимо лучшими клиническими показа-

телями по сравнению с терапией флутиказоном и сочетанием флутиказона с ТДВ (табл. 2).

Наибольшее количество пациентов, достигших контроля над симптомами БА (хороший или полный контроль по критериям GOAL), было зарегистрировано при использовании комбинации флутиказона и салметерола (табл. 3). Исходно, у детей с БА уровень экспрессии мРНК ИЛ 5 был значительно выше, чем у пациентов из группы контроля (рис. 3). На фоне терапии комбинацией флутиказона и салметерола статистически значимое снижение уровня мРНК ИЛ 5 по сравнению с исходным показателем зарегистрировано уже через 4 нед (визит 2), а по окончании терапии (визит 3) данный показатель был сопоставим с таковыми в контрольной группе. При использовании монотерапии флутиказона и комбинации флутиказона с ТДВ несмотря на снижение уровня экспрессии мРНК ИЛ 5 в целом, по окончании лечения сохранялись статистически значимые отличия данного показателя от контрольных значений.

Рис. 3. Экспрессия ИЛ 5 у детей с тяжёлой бронхиальной астмой и в контрольной группе

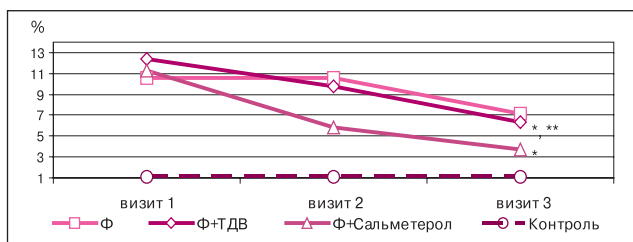


Примечание:

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением в данной группе (комбинация флутиказона и салметерола);
 ** $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля (терапия флутиказоном и комбинацией флутиказона с ТДВ);
 *** $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями в данных группах (терапия флутиказоном, комбинацией флутиказона с ТДВ);
 Ф — флутиказон;
 ТДВ — теофиллин длительного высвобождения.

Исходно у детей с тяжёлой БА уровень мРНК bcl-2 был высоким и статистически значимо отличался от такового в группе контроля. На фоне проводимой терапии, независимо от фармакотерапевтического режима, экспрессия мРНК bcl-2 снижалась, тем не менее, только при использовании комбинации флутиказона и салметерола снижение было статистически значимым ($p < 0,05$) (по сравнению с исходными значениями) уже через 4 нед лечения (визит 2) — рис. 4.

Рис. 4. Экспрессия антиапоптотического фактора bcl-2 у детей с тяжёлой бронхиальной астмой и в контрольной группе



Примечание:

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением в данной группе (комбинация флутиказона и салметерола);
 ** $p < 0,05$ по сравнению с показателями терапией флутиказоном и комбинацией флутиказона с ТДВ на визите 3 (24 нед терапии);
 Ф — флутиказон;
 ТДВ — теофиллин длительного высвобождения.



Жизнь с астмой без симптомов астмы

**СЕРЕТИД
освобождает
большинство
детей
от
симптомов
астмы**



Инструкция по применению препарата СЕРЕТИД
 (salmeterol/fluticasone propionate)

П №011630/01_2000 17.01.00 (Мультидиск)

П №015937/01_2000 26.10.04 (ДАИ)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Дозированный аэрозоль для ингаляций 25/50 мкг/доза, 25/125 мкг/доза, 25/250 мкг/доза, 120 доз. Мультидиск (дозированный порошок для ингаляций) 50/100 мкг/доза, 50/250 мкг/доза, 50/500 мкг/доза, 60 доз, **СОСТАВ ПРЕПАРАТА.** Действующее вещество: сальметерола коинафат, флутиказона пропионат. Вспомогательные вещества: 1,1,1,2-тетрафторэтан (ДАИ), лактозы моногидрат (Мультидиск). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Базисная терапия заболеваний, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей (включая бронхиальную астму у детей и взрослых), когда целесообразно назначение комбинированной терапии: бронходилататор и препарат из группы ингаляционных кортикостероидов (ИГКС). Серетид показан пациентам, получающим эффективные поддерживающие дозы агонистов бета-2-адренорецепторов длительного действия и ИГКС; пациентам, у которых сохраняются симптомы на фоне терапии ИГКС; пациентам, получающим регулярное лечение бронходилататорами и нуждающимся в ИГКС. Поддерживающая терапия при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Серетид предназначен только для ингаляции. **РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ.** Дозированный аэрозольный ингалятор. Взрослые и дети 12 лет и старше: две ингаляции 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки, или две ингаляции 25 мкг сальметерола и 125 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки, или две ингаляции 25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Дети 4-х лет и старше: одна ингаляция 25 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет две ингаляции 25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Мультидиск: Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше: одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки, или одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Дети 4-х лет и старше: одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): максимальная рекомендуемая доза составляет одну ингаляцию 50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пропионата 2 раза в сутки. Детям до 4 лет не рекомендуется применение Серетид Мультидиска. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к любому ингредиенту, возраст до 4 лет. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Редко возникают тремор, сердцебиение, головная боль, осиплость голоса и кандидоз полости рта и глотки, парадоксальный бронхоспазм. **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ.** Серетид предназначен для длительного лечения заболевания, а не для купирования приступов. Из-за опасности обострения при бронхиальной астме нельзя резко прекращать лечение Серетидом. Следует соблюдать осторожность у пациентов с тиреотоксикозом, активным и неактивным туберкулезом. Возможные системные эффекты включают снижение функции коры надпочечников, остеопороз, задержку роста у детей, катаракту, глаукому. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.** Беременным и кормящим женщинам, как и любые лекарства, Серетид можно назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза для пациентки перевешивает любой возможный риск для плода или ребенка.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в компанию GlaxoSmithKline по адресу: Россия, 121614 Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 00, факс (495) 777 89 01



GlaxoSmithKline

Таблица 2. Клиническая характеристика детей с тяжёлой бронхиальной астмой, получавших разные фармакотерапевтические режимы

Показатель	Фармакотерапевтические режимы					
	флутиказон		флутиказон+ТДВ		флутиказон+сальметерол	
	визит 1	визит 3	визит 1	визит 3	визит 1	визит 3
Дневные симптомы	1,05 ± 0,11	0,17 ± 0,04	1,09 ± 0,95	0,20 ± 0,08	1,10 ± 0,12	0,06 ± 0,03*,**
Ночные симптомы	0,93 ± 0,09	0,05 ± 0,02	0,92 ± 0,07	0,04 ± 0,01	0,95 ± 0,09	0,01 ± 0,00*,**
Потребность в β ₂ -адреномиметиках, ингаляций в сутки)	1,21 ± 0,19	0,24 ± 0,03	1,24 ± 0,20	0,28 ± 0,10	1,25 ± 0,18	0,12 ± 0,05*,**
ОФВ ₁ , % от должного	77,47 ± 4,36	87,24 ± 4,35	78,38 ± 3,96	96,84 ± 5,15*	76,89 ± 5,93	98,12 ± 5,42*
ПСВ, % от должного	82,27 ± 3,52	90,24 ± 7,97	83,18 ± 3,89	89,61 ± 8,14	82,34 ± 4,52	94,41 ± 8,93
БГР (РС ₂₀ , мг/мл)	0,93 ± 0,18	2,43 ± 0,38	0,91 ± 0,12	2,37 ± 0,34	0,97 ± 0,09	4,23 ± 0,62*,**

Примечание:
* $p < 0,05$ по сравнению с показателем группы флутиказона;
** $p < 0,005$ по сравнению с показателем группы флутиказон+ТДВ;
ТДВ — теофиллин длительного высвобождения;
БГР — бронхиальная гиперреактивность.

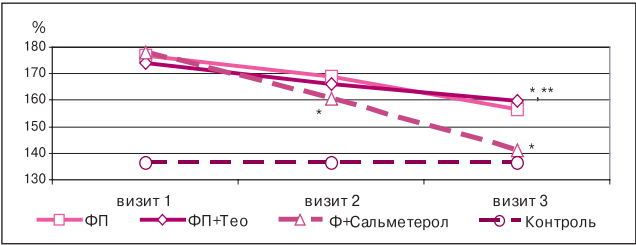
Таблица 3. Достижение контроля бронхиальной астмы при различных фармакотерапевтических режимах

Фармакотерапевтические режимы											
флутиказон				флутиказон+ТДВ				флутиказон+сальметерол			
контролируемые пациенты		неконтролируемые пациенты		контролируемые пациенты		неконтролируемые пациенты		контролируемые пациенты		неконтролируемые пациенты	
п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
14	70	6	30	15	75	5	25	19	95	1	5

Анализ динамики экспрессии мРНК bcl-XL показал статистически значимое снижение данного показателя на визитах 2 и 3 по сравнению с исходным уровнем. Однако к моменту окончания лечения сопоставимые с контрольными значения зарегистрированы только у детей, получавших комбинацию флутиказона и сальметерола (рис. 5). При включении в исследование у детей с тяжёлой БА обнаружена отрицательная взаимосвязь между уровнем экспрессии bcl-2 и ОФВ₁ ($r = -0,25$; $p = 0,001$). Отмечена положительная корреляция данного антиапоптотического фактора с частотой дневных симптомов ($r = 0,37$;

$p = 0,023$) и исходным уровнем экспрессии мРНК ИЛ 5 ($r = 0,68$; $p = 0,001$). При БА у детей имеет место нарушение апоптоза эозинофилов, что сопряжено с высоким уровнем экспрессии мРНК ИЛ 5 и взаимосвязано с клиническими параметрами, характеризующими тяжесть заболевания, такими как частота дневных и ночных симптомов, частота применения β₂-адреномиметиков короткого действия, показателями функции лёгких. При этом уровень антиапоптотических эффекторов (bcl-2, bcl-XL) исходно значительно повышен по сравнению с показателями в контрольной группе. Полученные данные позволяют предположить, что подобный сдвиг в системе внутриклеточных модуляторов апоптоза вносит определённый вклад в патогенез БА (развитие и поддержание эозинофильного воспаления). Основным критериям эффективности проводимой противовоспалительной терапии (хороший и полный контроль по критериям GOAL) соответствовали 80% ($n = 48$) детей. При использовании комбинации флутиказона и сальметерола критериев контроля по GOAL достигло наибольшее число детей по сравнению с пациентами, получавшими терапию флутиказоном [отношение шансов (ОШ) — 8,1; $p = 0,012$] и комбинацией флутиказона с ТДВ (ОШ = 6,3; $p = 0,032$). Исходно, при включении в исследование, у детей с тяжёлой БА отмечено увеличение экспрессии мРНК ИЛ 5 и антиапоптотических эффекторов по сравнению с пациентами из группы контроля. Назначение противовоспалительной терапии приводило к снижению активности мРНК ИЛ 5, bcl-2 и bclXL и было связано с уменьшением частоты дневных, ночных симптомов, количества ингаляций β₂-адреномиметиков короткого действия, увеличением показателей ФВД. Положительную динамику отмечали у всех

Рис. 5. Экспрессия антиапоптотического фактора bcl-XL у детей с тяжёлой бронхиальной астмой и в контрольной группе



Примечание:
* $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями для данного фармакотерапевтического режима (для каждого фармакотерапевтического режима: терапия флутиказоном, комбинацией флутиказона с ТДВ и флутиказона с сальметеролом);
** $p < 0,05$ по сравнению с показателями группы контроля (терапия флутиказоном и комбинацией флутиказона с ТДВ);
Ф — флутиказон;
ТДВ — теофиллин длительного высвобождения.

пациентов вне зависимости от фармакотерапевтического режима. Тем не менее, наибольшее восстановление апоптотической активности эозинофилов было отмечено у пациентов, получавших комбинацию флутиказона и салметерола. Обращает на себя внимание, что уже к концу первого месяца терапии значения экспрессии мРНК bcl-2, bcl-XL и ИЛ 5 на фоне лечения комбинацией флутиказона и салметерола были ниже исходных показателей ($p < 0,05$), а к концу лечебного периода были статистически значимо ниже таковых при терапии флутиказоном и комбинацией флутиказона с ТДВ и не отличались от контрольных значений. Полученные данные можно объяснить тем, что снижение уровня экспрессии мРНК антиапоптотических факторов в эозинофилах периферической крови на фоне использования ингаляционных ГК реализуется опосредованно и связано со снижением уровня ИЛ 5 в очаге воспаления. Наибольшая клиническая эффективность и выраженное восстановление апоптотической ак-

тивности эозинофилов при БА на фоне применения комбинации флутиказона и салметерола могут быть обусловлены проапоптотической активностью обоих компонентов данного фармакотерапевтического режима [11]. Таким образом, комбинированная терапия флутиказоном и салметеролом способствует достижению контроля над симптомами тяжелой БА и является наиболее эффективной в отношении нормализации показателей апоптоза эозинофилов, а значит, приводит к снижению активности воспаления респираторного тракта. Следует отметить, что несмотря на достижение критериев контроля (хороший и полный контроль по критериям GOAL) уже через 4 нед лечения (визит 2), оптимальная продолжительность терапии тяжелой БА у детей должна быть не менее 24 нед, так как только по окончании данного периода у пациентов, страдающих тяжелой формой заболевания, регистрируется нормализация функциональных показателей и восстановление апоптотической активности эозинофилов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сазонов А.Э., Иванчук И.И., Петровский Ф.И., Огородова Л.М. // Бюл. экпер. биол. и медицины. — 2003. — № 4. — С. 433–440.
2. Kankaanranta H., Lindsay M.A., Gienbycz M.A. et al. Delayed eosinophil apoptosis in asthma // *J Allergy Clin Immunol.* — 2000. — V. 106. — P. 77–83.
3. Cohen, J.J. Apoptosis mechanisms of life and death in the immune system // *J. of Allergy and Clinical Immunology.* — 1999. — V. 103. — P. 548–554.
4. Owen W.F., Rothenberg M.F., Silberstein D.S. et al. Regulation of human eosinophil viability, density and function by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the presence of 3T3 fibroblasts // *J. Exp. Med.* — 1987. — V. 177. — P. 567–572.
5. An-Soo Jang, Inseon-S Choi, Soong Lee et al. // Bcl-2 expression in sputum eosinophils in patients with acute asthma // *Thorax.* — 2000. — V. 55. — P. 370–374.
6. Druilhe A., Letuve S., Pretolani M. // Glucocorticoid-induced apoptosis in human eosinophils: Mechanisms of action // *Apoptosis.* — 2003. — V. 8 (5). — P. 481–495.
7. Dewson G., Wardlaw A. J., Walsh G.M. // Human eosinophils: apoptosis versus survival in the mediation of inflammation // *Apoptosis.* — 1996. — V. 1. — P. 111–118.
8. Wardlaw A.J., Moqbel R., Kay A.B. Eosinophils: biology and role in disease // *Adv. Immunol.* — 1995. — V. 60. — P. 151–266.
9. Yamaguchi Y., Suda T., Ohta S. et al. Analysis of the survival of mature eosinophils: interleukin-5 prevents apoptosis in mature human eosinophils // *Blood.* — 1991. — V. 78. — P. 2542–2547.
10. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. и др. Базисная терапия тяжелой бронхиальной астмы. Данные национального исследования НАБАТ // *Пульмонология.* — 2004. — № 6. — С. 32–37.
11. Nielson G.P., Hadjokas N.E. Beta-adrenoceptor agonists block corticosteroid in eosinophils // *Am. J. of Respiratory Cell Molecular Biology.* — 1998. — V. 157. — P. 184–191.

Обзор зарубежной прессы

НОРМАЛЬНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У ПОДРОСТКОВ И ВЗРОСЛЫХ ЗАВИСИТ ОТ НАЛИЧИЯ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В РАЦИОНЕ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Английские исследователи сопоставили показатели артериального давления у 6-летних мальчиков и девочек, которых вскармливали грудью или заменителями грудного молока. Оказалось, что у детей, вскормленных грудным молоком и смесями, содержащими полиненасыщенные жирные кислоты, показатели артериального давления сходны. Однако, у детей, питавшихся смесями без этих кислот, диастолическое давление было достоверно выше, чем в контроле (грудное вскармливание). Повышенное артериальное давление в детском возрасте увеличивает вероятность артериальной гипертензии в подростковом и взрослом периоде жизни. Поэтому добавление полиненасыщенных жирных кислот в рацион грудных детей, лишённых материнского молока, можно рассматривать в качестве профилактики артериальной гипертензии.

British Medical Journal,
2005, V. 326.

ГАММААМИНОБУТИРАТ — ОДНА ИЗ ПРИЧИН ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИПАДКОВ У ДЕТЕЙ

Гаммааминобутират, или гаммааминомасляная кислота — эндогенный нейромедиатор, который может стать причиной появления очагов эпилептической активности в нейронах формирующегося головного мозга. Французские исследователи показали, что длительное воздействие на нейроны гаммааминобутирата или аналогичных по действию наркотических веществ, которые утилизируются в организме медленнее, чем в норме, может стать причиной регулярных эпилептических припадков у детей и подростков. Сходный эффект даёт у детей злоупотребление алкоголем и хроническое переутомление.

На основании этих наблюдений предполагается разработка препаратов, блокирующих побочное действие гаммааминобутирата.

International Pediatrics,
2006, V. 16.

Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов, Ю.И. Васильева

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Фармакоэкономическая эффективность некоторых современных методов терапии у детей с муковисцидозом

В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ ВОЗРОС ИНТЕРЕС К ПРОБЛЕМАМ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ — ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ СТАЛО ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ВКЛЮЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ ЗА ПОСЛЕДНЕЕ ДЕСЯТИЛЕТИЕ В МОСКВЕ. В ИССЛЕДОВАНИИ ПРИНИМАЛИ УЧАСТИЕ 105 БОЛЬНЫХ, НАБЛЮДАВШИХСЯ В ПЕРИОД С 1993 ПО 2004 Г. ЗА УКАЗАННЫЙ ПЕРИОД В ТЕРАПИЮ БЫЛИ ВВЕДЕНЫ: МИКРОСФЕРИЧЕСКИЕ ПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТЫ (ПАНКРЕАТИН — КРЕОН) — В 1993 Г., МУКОЛИТИК ДОРНАЗА АЛЬФА (ПУЛЬМОЗИМ) И АНТИБИОТИК ЦЕФТАЗИДИМ — В 1998 Г., АНТИБИОТИКИ ЦЕФЕПИМ И МЕРОПЕНЕМ — В 2003 Г. С 1998 Г. БОЛЬНЫЕ НАЧАЛИ ПОЛУЧАТЬ ПЛАНОВУЮ АНТИБАКТЕРИАЛЬНУЮ ВНУТРИВЕННУЮ ТЕРАПИЮ НА ДОМУ. ВНЕДРЕНИЕ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ (ВНУТРИВЕННАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НА ДОМУ) ПРИВЕЛО К УВЕЛИЧЕНИЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ С 16 ДО 27,9 ЛЕТ. ГОДОВАЯ СТОИМОСТЬ ТЕРАПИИ СОСТАВИЛА: В 1993 Г. — 1809,8, В 1998 Г. — 4266,7, В 2003 Г. — 23 830,8 ДОЛЛАРОВ США. ТЯЖЕСТЬ СОСТОЯНИЯ, ВОЗРАСТ БОЛЬНЫХ И НАЛИЧИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ БЫЛИ ОПРЕДЕЛЯЮЩИМИ В СТОИМОСТИ ТЕРАПИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МУКОВИСЦИДОЗ, ФАРМАКОЭКОНОМИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ.

Контактная информация:

Каширская Наталья Юрьевна,
доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник
научно-клинического отдела
муковисцидоза
Адрес: 115478, Москва,
ул. Москворечье, д. 1,
тел. (495) 195-27-58
Статья поступила 03.04.2006 г.,
принята к печати 23.05.2006 г.

В последние годы возрос интерес к фармакоэкономике — экономической оценке эффективности лечения различных заболеваний, что обусловлено появлением альтернативных методов терапии, большого количества новых дорогостоящих медицинских технологий, лекарственных препаратов, повышением стоимости медицинских услуг, а также относительной ограниченностью средств, выделяемых на здравоохранение. Как известно, главная задача фармакоэкономики — экономическая оценка различных медицинских программ, схем лечения и отдельных лекарственных препаратов, а также выработка рекомендаций по наиболее оптимальному использованию ресурсов здравоохранения. В более узком смысле понятие «фармакоэкономика» может быть определено как «анализ стоимости лекарственной терапии для системы здравоохранения и общества в целом».

Проблема постоянно растущих расходов на здравоохранение является международной, независимо от политического и экономического пути развития государства, однако в России она усугубляется экономическим кризисом, «хро-

N.Yu. Kashirskaya, N.I. Kapranov, Yu.I. Vasilyeva

Medicogenetic Scientific Center, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Pharmacoeconomic effectiveness of some modern methods of therapy in cystic fibrosis children

IN THE LAST YEARS INTEREST HAS BEEN AROUSED TO PHARMACOECONOMICS — THE ECONOMIC EVALUATION OF TREATMENT EFFECTIVENESS. THE INVESTIGATION OBJECTIVE WAS THE STUDY OF CLINICAL EFFECTIVENESS AND THE COST EXPEDIENCY OF THE INCLUSION OF SOME MODERN DRUGS AND MEDICAL TECHNOLOGIES IN THE COMPLEX THERAPY OF CYSTIC FIBROSIS (CF) IN CHILDREN FOR THE LAST DECADE IN MOSCOW. 105 PATIENTS DURING THE PERIOD FROM 1993 TO 2004 WERE INVESTIGATED. WITHIN THIS SPAN OF TIME SOME DRUGS WERE INCLUDED: SUBSTITUTIVE MICROSPHERIC PANCREATIC ENZYMES (KREON) — 1993, MUCOLYTIC AGENT DORNASE ALFA (PULMOZYME) AND ANTIBIOTIC CEFTAZIDIME — 1998, ANTIBIOTICS CEFEPIME AND MEROPENEM — 2003. SINCE 1998 PATIENTS BEGAN TO RECEIVE PLANNED DOMICILIARY INTRAVENOUS THERAPY BY ANTIBIOTICS. THE INTRODUCTION OF NEW DRUGS AND MEDICAL TECHNIQS (INTRAVENOUS ANTIBACTERIAL THERAPY AT HOME) CAUSED INCREASE OF LIFE EXPECTANCY OF PATIENTS WITH CF FROM 16 TO 27.9 YEARS. THE ANNUAL COST OF THERAPY WAS IN 1993 — 1809.8, IN 1998 — 4266.7 AND IN 2003 — 23830.8 US DOLLARS. SEVERITY, AGE OF PATIENTS AND PSEUDOMONAS INFECTION WERE THE DECISIVE FACTORS IN THE TREATMENT COST.

KEY WORDS: CYSTIC FIBROSIS, PHARMACOECONOMICS, THERAPY, LIFE EXPECTANCY.

ническим» недофинансированием системы здравоохранения, а также низким уровнем расходов на медицинское обслуживание населения и лекарственное обеспечение его наиболее уязвимых слоев. В связи с этим проблема рационального использования существующих ресурсов для российского здравоохранения приобретает особо важное значение и требует незамедлительного комплексного решения как в методологическом, так и в законодательном плане, а также научного обоснования основных принципов и подходов к её реализации [1].

Муковисцидоз — полиорганная патология, требующая комплексной терапии с постоянным поиском и подключением новых наиболее эффективных препаратов и медицинских технологий, стандартизация и фармакоэкономический анализ которых совершенно необходимы. В настоящее время средняя годовая стоимость лечения одного больного муковисцидозом составляет в Великобритании 31 000, в Германии — 29 200, в США — 28 000 долларов США [2], при этом она может варьировать от нескольких тысяч до сотен тысяч долларов [3, 4, 5]. Так, ведение больного с одновременной трансплантацией сердца и лёгких обходится до 500 000 долларов в год [3].

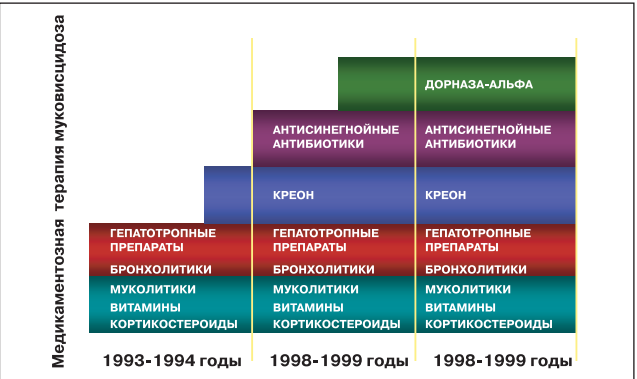
Целью настоящего исследования стало изучение клинической эффективности и экономической целесообразности включения некоторых современных препаратов и медицинских технологий в комплексную терапию муковисцидоза у детей за последнее десятилетие.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы провели анализ клинико-функциональной и фармакоэкономической эффективности лечения детей с муковисцидозом в Москве с 1993 по 2004 г. В этот период в комплексную терапию данного контингента больных были включены заместительные микросферические панкреатические ферменты (панкреатин) с pH-чувствительной оболочкой (в нашем исследовании — Креон, Солвей фарма, Германия). С 1998 г. больные муковисцидозом начали получать современный, не имеющий аналогов муколитический препарат дорназу альфа (Пульмозим, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария), действие которого связано с гидролизом внеклеточной ДНК в гнойной мокроте больных, что приводит к значительному снижению её вязкоэластических свойств и улучшению мукоцилиарного клиренса. В тот же период в качестве антибактериального препарата для лечения обострений бронхолёгочного процесса и плановых «профилактических» курсов у больных муковисцидозом с хронической синегнойной инфекцией начали применять цефалоспорины III поколения — цефтазидим, а с 2003 г. также цефепим (цефалоспорины IV поколения) и меропенем (из группы карбапенемов). Помимо этого все больные получали в качестве базисной терапии витамины (включая жирорастворимые: E, D, A), стандартные муколитики (ацетилцистеин и амброксол), бронхолитики (сальбутамол, формотерол и др.), гепатопротекторы (эссенциальные жирные кислоты, с 1998 г. — урсодезоксихолевую кислоту) и противовоспалительные препараты (глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства) (рис. 1).

В исследовании приняли участие 105 больных муковисцидозом Москвы, из которых 87 человек (385 осмотров) наблюдались в Московском отделении муковисцидоза на базе Детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова в период с 2003 по 2004 г. Проведён ретроспективный анализ 66 историй болезни (240 приёмов) за 1998–1999 гг. и 35 историй болезни (139 приёмов) за 1993–1994 гг. из архива научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного

Рис. 1. Этапность введения исследуемых препаратов в комплексную терапию больных муковисцидозом



центра РАМН. За единицу наблюдения принимали каждое амбулаторное посещение и стационарное лечение больного за календарный год в указанные временные периоды. Кроме того были изучены данные из 231 амбулаторной карты больных муковисцидозом, которые проживали за пределами Москвы, но регулярно наблюдались в Российском центре муковисцидоза на базе Российской детской клинической больницы в 2003 г. (табл. 1).

Таблица 1. Количество больных муковисцидозом и осмотров в исследуемые периоды

Период исследования	Количество больных (историй болезни)	Количество осмотров
1993–1994	35	139
1998–1999	66	240
2003–2004	87	385
Россия, 2003	231	231

Критериями оценки качества проводимой терапии в нашем исследовании были: массо-ростовой индекс (МРИ); показатели функции внешнего дыхания функциональная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) и объём форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁); тяжесть состояния пациента (по шкале Швахмана-Брасфильда); рентгенологический индекс (Криспина-Нормана); высеив из мокроты *Pseudomonas aeruginosa*; частота обострений хронического бронхолёгочного процесса в течение года наблюдения; медиана выживаемости.

Для проведения фармакоэкономического анализа были использованы известные методы.

- ♦ Анализ «стоимость-эффективность» использовали в основном для определения фармакоэкономической эффективности применения ферментных препаратов и антибиотиков. Этот метод предполагает расчёт затрат, приходящихся на единицу клинической эффективности, которая в нашем случае измерялась в виде непосредственных клинических параметров (физический статус, показатели функции внешнего дыхания, тяжесть состояния) и в виде показателя продолжительности жизни.
- ♦ Анализ «стоимость-польза», основанный на определении «полезности» применяемого препарата, был применён для оценки фармакоэкономической эффективности дорназы альфа (Пульмозима).
- ♦ Анализ «стоимость-преимущество» мы применяли для определения фармакоэкономической эффективности антибактериальных препаратов и курсов внутривенной терапии в домашних и стационарных условиях. Он оценивал соотношение затрат и экономического эффекта от использования медицинских технологий, в частности — умень-

шение количества обострений, снижение частоты высева синегнойной палочки, положительную динамику со стороны показателей функции внешнего дыхания [6].

Стоимость препаратов и медицинских процедур переводили из национальной валюты (рубля) в доллары США, что позволило более точно сопоставлять результаты исследований, выполненных в разное время и в разных странах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В Европе продолжительность жизни больных муковисцидозом составляет в среднем 30–35 лет [7]. Проведённое нами совместно с А.В. Черняком исследование показало, что продолжительность жизни больных в Москве за исследуемый период повысилась от 16 до 27,9 года (что мы связываем в первую очередь с введением в 1993 г. в терапию микросферических панкреатических ферментов) и оставалась стабильной (27,1 год) в 1998–2003 гг. (рис. 2). Отмечаемое в 1998–2003 гг. «плато» в кривой продолжительности жизни больных муковисцидозом, по нашему мнению, связано с увеличением доли взрослых больных (10,3, 18,7 и 31,7% в 1993, 1998 и 2003 г. соответственно), получавших до 1993 г. неадекватную терапию и имеющих худший прогноз.

При фармакоэкономическом анализе общая стоимость лекарственной терапии увеличивалась по мере введения в комплексное лечение новых препаратов («Креона», дорназы альфа и антибиотиков — цефтазида, цефепима, меропенема) и составляла 1809,8, 4266,7 и 23 830,8 долларов США в 1993, 1998 и 2003 г. соответственно (рис. 2).

Рис. 2. Продолжительность жизни больных муковисцидозом Москвы и стоимость их лечения



В 1993 г. основную долю стоимости составляли микросферические ферменты («Креон») — 83,4%. Доля дорназы альфа за период с 1998 по 2003 г. выросла с 30,2 до 72,2%, что связано с его назначением практически всем больным муковисцидозом. Доля исследуемых антибиотиков в

общей стоимости снизилась с 21,7% в 1998 г. до 16% в 2003 г. Препараты, не включённые в исследование, но применяемые в базисной терапии больных муковисцидозом, были обозначены нами, как группа «другие». Их доля в общей стоимости снизилась (16,6, 13,2 и 2,4% в 1993, 1998 и 2003 г. соответственно) и не учитывалась нами в дальнейшем анализе (рис. 3).

Включение в базисную терапию больных муковисцидозом современных микросферических заместительных ферментов привело к улучшению нутритивного статуса (МРИ увеличился с 89,8 до 93,8%), снижению количества больных со значительными нарушениями со стороны бронхолёчной системы (с 45 до 38,1%), облегчению тяжести течения заболевания (количество больных с удовлетворительным течением заболевания по модифицированной шкале Швахмана–Брасфильда возросло с 44,4 до 48,5%). Наиболее значимое увеличение МРИ отмечалось в группе детей 3–6 лет. Количество больных с тяжёлым течением заболевания по модифицированной шкале Швахмана–Брасфильда снизилось с 19,5 до 10,3%. Наиболее выраженные изменения произошли именно в период введения современных панкреатических ферментов в терапию муковисцидоза.

Внедрение в 1998 г. в терапию больных муковисцидозом современного муколитика дорназы альфа повысило эффективность лечения, что характеризовалось повышением ОФВ₁ (в среднем с 66 до 79%), снижением частоты респираторных эпизодов (в среднем на 38%), уменьшением обсемененности *Pseudomonas aeruginosa*, а также снижением более чем на треть потребности в дорогостоящих антибиотиках.

Параллельно с влиянием дорназы альфа современные антисинегнойные антибактериальные средства привели к значительному уменьшению хронического высева *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* в 2004 г. (рис. 4).

Мы выявили, что стоимость лечения больного муковисцидозом коррелировала с тяжестью течения заболевания, частотой обострений бронхолёчного процесса, нутритивным статусом и возрастом больного, а также наличием синегнойной инфекции. В частности, в 2003 г. стоимость терапии детей до 3 лет составляла 6323,6 долларов США, а в 15 лет — более 25 000. Мы не обнаружили статистически значимых различий в стоимости терапии в зависимости от пола или наличия/отсутствия мутации delF508.

На современном этапе стоимость терапии больных муковисцидозом в Москве (приблизительно 23 830 долларов США на одного пациента) сопоставима с аналогичными показателями в экономически развитых зарубежных странах. Годовая стоимость лекарственной терапии в Москве значительно превышает обеспечение в других ре-

Рис. 3. Доля основных препаратов в общей стоимости терапии больных муковисцидозом Москвы

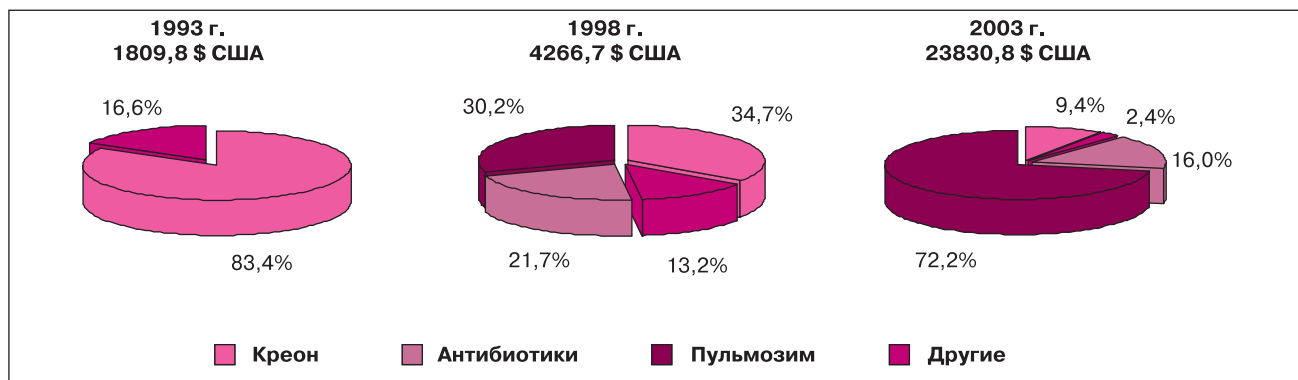
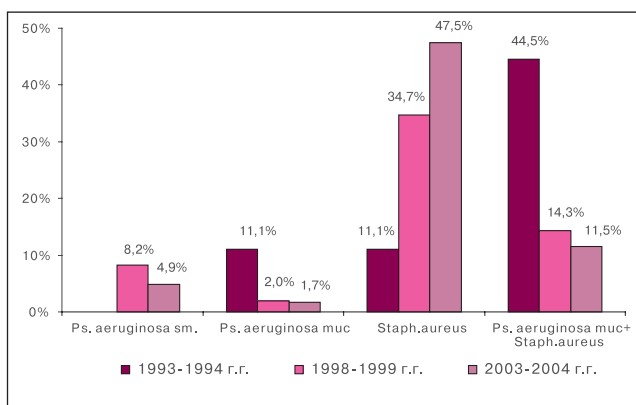


Рис. 4. Наиболее часто высеваемые патогенны бронхиального секрета исследуемых больных



гионах России (от 3000 до 10 000 долларов США). Различия в уровне финансирования, так же как и в организации медицинской помощи, до сих пор обуславливают существенные отличия в состоянии больных. Так, нами было выявлено более благоприятное течение муковисцидоза по показателям физического статуса (масса тела, МРИ), функции внешнего дыхания и тяжести заболевания среди москвичей (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика клиничко-функциональных показателей россиян (группа I) и москвичей (группа II), больных муковисцидозом

Показатель	Средние значение в группе I (n = 231)	Средние значение в группе II (n = 87)
Масса, % нормы	81,23 ± 1,84	85,8 ± 2,72
МРИ, % нормы	86,27 ± 1,48*	92,3 ± 2,28*
ОФВ ₁ , %	67,2 ± 2,4*	79 ± 2,6*
ФЖЕЛ, %	73 ± 2,81*	83,9 ± 2,06*
Тяжёлое течение муковисцидоза, %	61,14*	29,17*

* $p < 0,05$ между показателями I и II группы.

В последние годы всё больший интерес в сфере здравоохранения уделяют стационарозамещающим технологиям, которые являются психологически более комфортными для больных и их семей, а также менее затратными [5, 8–10]. В Москве одним из направлений лечения стал «стационар на дому» — больные получали внутривенную антибактериальную терапию в привычных для них условиях, иногда даже без отрыва от учёбы [7].

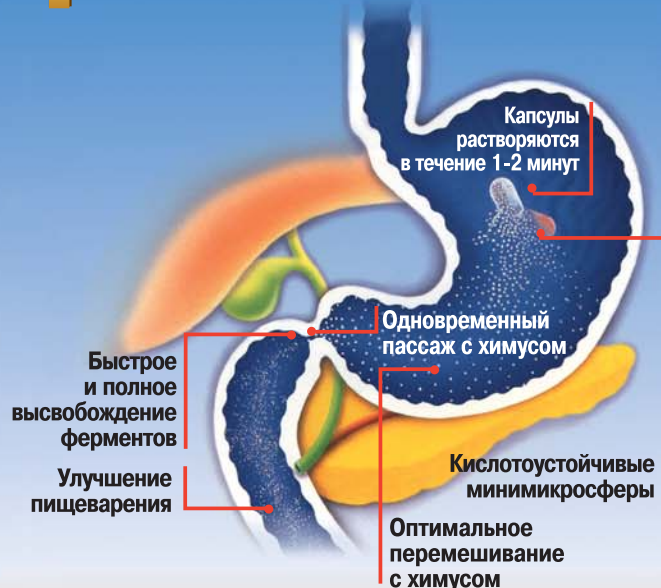
Проведённый нами анализ клинической и фармакоэкономической эффективности внутривенной антибактериальной терапии в амбулаторных и стационарных условиях показал их равноценность (клиническое обследование, показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁, пикфлоуметрия). Отмечено отсутствие перекрёстной инфекции в группе детей, находившихся на активном диспансерном наблюдении и получавших лечение в амбулаторных условиях (частота высева *Pseudomonas aeruginosa* снизился до 36%, в то время как у стационарных больных она составила 74%). Прибавка массы тела в амбулаторной группе больных оказалась выше по сравнению с группой больных, лечившихся в стационаре ($p < 0,05$).

Фармакоэкономический анализ с использованием нормативных документов Комитета здравоохранения Москвы и Московского Фонда обязательного медицинского страхования (ОМС), которыми утверждены тарифы ОМС на

МИНИМИКРОСФЕРЫ —
новая технология эффективной терапии

Креон® 10 000

Креон® 25 000



Весь спектр терапевтических возможностей при экзокринной недостаточности поджелудочной железы

- **Оптимальный состав ферментов в физиологической пропорции**
- **Эффективен в лечении синдрома мальабсорбции при недостаточности поджелудочной железы**
- **Эффективен у всех групп пациентов независимо от пола и возраста**
- **Кислотоустойчивые минимикросферы обеспечивают идеальную фармакокинетику препарата**



**SOLVAY
PHARMA**

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
тел.: (495) 411-6911, факс: (495) 411-6910
E-mail: info@solvay-pharma.ru
Http://www.solvay-pharma.ru
Http://www.mucoviscidos.ru, Http://www.gastrosite.ru

оказываемые медицинские услуги и медико-экономические стандарты по нозологическим формам заболеваний, показал, что стоимость медицинских услуг при лечении больных муковисцидозом на дому в 4 раза ниже по сравнению со стационарным пребыванием (табл. 3).

Таблица 3. Соотношение себестоимости медицинских услуг в стационаре и при лечении на дому больных муковисцидозом

Курсы терапии	Стационар (доллары США)	На дому (доллары США)
Курс лечения — 14 дней	775,98	197,70
Курс лечения — 21 день	1115,46	289,79
Четыре курса по 2 нед в году	3103,92	790,8

Очень часто высказывают мнение, что рационально использовать лекарственные средства не позволяет недостаточное финансирование. Следует отметить, что по данным ВОЗ, ни в одной стране мира нет достаточных финансовых ресурсов для удовлетворения запросов органов здравоохранения [4]. С другой стороны, при отсутствии адекватной идеологии лекарственного обеспечения никакое увеличение финансирования не приведёт к оптимизации потребления, так как оно будет оставаться хаотичным. Один из основных способов упорядочения лекарственного обеспечения — внедрение формуляров или стандартов [12].

Проведённые нами исследования убеждают в необходимости включения в перечень жизненно важных для больных муковисцидозом лекарственных средств следующих препаратов: ферментов поджелудочной железы для заместительной терапии — Креон (в индивидуально подобранной дозе); антисинегнойных антибиотиков — цефтазидима, цефепима, меропенема; муколитика дорназы альфа (пульмозим — 2,5 мг в ингаляциях 1–2 раза в день). Данные положения уже частично нашли своё отражение в стандартах медицинской помощи больным муковисцидозом (приложение №1 к приказу МЗ и СР РФ № 253 от 22.11.04 г.).

По нашим собственным данным, совпадающим с мнением зарубежных авторов, стоимость внутривенной антибактериальной терапии у больных муковисцидозом на дому значительно ниже, чем в стационаре. В Австралии стоимость курса внутривенной терапии на дому составляет 2476, а в стационаре — 5028 долларов США, в Германии — 8725 и 11 604 долларов США соответственно [5,10]. Следует отметить, что эти рекомендации относятся только к плановым курсам внутривенной терапии при хронической синегнойной инфекции. По последним исследованиям, не следует рекомендовать проведение на дому парентеральной терапии для купирования обострения бронхолёгочного процесса.

Экономическая оценка эффективности определённой медицинской программы или метода лечения в целом представляет собой соотношение затрат (прямых и не прямых)

на их проведение и их эффективности. Наиболее лёгким является определение прямых затрат (медицинские и немедицинские), которые учитывают непосредственные расходы, связанные с оказанием медицинской помощи [12]. В нашем исследовании мы вели расчёты, связанные только с прямыми затратами.

Более сложным представляется учёт не прямых затрат, связанных с потерей трудоспособности пациентом из-за заболевания и лечения, или производственные потери, которые несут члены семьи пациента [11, 13]. Нематериальные затраты включают факторы, которые нельзя точно количественно измерить, например боль и страдания, испытываемые пациентом вследствие проводимого курса лечения. Факторы такого рода измерять количественно крайне трудно и поэтому они обычно остаются за рамками фармакоэкономического анализа. Единственное исключение составляет разработанные в настоящее время методы фармакологического анализа, включающие использование критериев оценки качества жизни [13].

Как уже было сказано выше, за последнее десятилетие средняя продолжительность жизни больных муковисцидозом значительно возросла. Тем не менее, как данные мировой литературы, так и наши собственные наблюдения свидетельствуют, что за последние 5 лет отмечено плато средней продолжительности жизни больных муковисцидозом. Этот факт побуждает к поиску новых стратегий в борьбе с этой патологией.

Одним из важных методов раннего выявления заболевания и, соответственно, раннего начала необходимой терапии, что, в общем, приведёт к дальнейшему увеличению продолжительности жизни больных, может стать скрининг новорождённых, который с успехом проводят в последние 2 десятилетия в ряде стран Западной Европы и Северной Америки [7, 14]. В связи с этим своевременным представляется Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 185 от 22.03.2006 г. «О массовом обследовании новорождённых детей на наследственные заболевания», куда был внесён и муковисцидоз. Тем не менее, исполнение данного приказа будет связано со многими трудностями. В настоящее время в России невозможно использовать существующие в мире протоколы скрининга на муковисцидоз, так как он носит многоступенчатый характер и включает повторные определения иммунореактивного трипсина, с последующим генетическим исследованием и/или проведением потовой пробы [14, 15]. Во многом это связано с отсутствием инфраструктуры помощи больным муковисцидозом в подавляющем большинстве субъектов РФ.

Мы считаем, что в будущем необходимо проведение дополнительных исследований, направленных на определение стоимости (включая не прямые затраты и расходы пациента или семьи) и оптимизацию видов ранней диагностики и терапии у детей и взрослых, больных муковисцидозом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васькова Л.Б. Фармакоэкономика должна быть экономной // Медицинская газета. — 2003. — № 8.
2. Васильева Ю.И., Каширская Н.Ю., Мизерницкий Ю.Л. и др. Ретроспективный анализ клинко-функциональной и фармакоэкономической эффективности современной терапии муковисцидоза у детей // Пульмонология (Приложение). — 15 лет Российскому центру муковисцидоза. — 2006. — С. 72–77.
3. Lieu T.A., Ray G.T., Farmer G., Shay G.F. The Cost of Medical Care for Patients With Cystic Fibrosis in a Health Maintenance Organization // Pediatrics. — 1999. — V. 103. — P. 72–76.
4. Baumann U., Stocklossa C., Greiner W. et al. Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients // J. Cyst. Fibros. — 2003. — V. 2, № 2. — P. 84–90.
5. Krauth C., Busse R., Smaczny C. et al. Cost comparison of hospital and ambulatory i.v. therapy in adult cystic fibrosis patients. Results of

a controlled prospective study // Med. Klin. (Munich). — 1999. — V. 94, № 10. — P. 541–548.

6. Васильева Ю.И. Клинико-функциональная и фармакоэкономическая эффективность современного лечения муковисцидоза у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 24 с.

7. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации. Издание второе (первое 2001) переработанное и дополненное // Под ред. Н.И. Капранова и Н.Ю. Каширской. — М., 2005. — 109 с.

8. Блистинова З.А., Прошин В.А., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Медико-социальное обеспечение больных муковисцидозом // Пульмонология. — 2001. — № 3. — С. 20–24.

9. Stelmach I., Korzeniewska A., Stelmach W. Cost of pharmacologic treatment and their determinants in ambulatory care of cystic fibrosis patients // Pneumonol. Alergol. Pol. — 2004. — V. 72, № 9–10. — P. 415–419.

10. Wolter J.M., Bowler S.D., Nolan P.J., McCormack J.G.. Home intravenous therapy in cystic fibrosis: a prospective randomized trial examining clinical, quality of life and cost aspects // Eur. Respir. J. — 1997. — V. 10. — P. 896–900.

11. Wildhagen M.F., Verheij J.B.G.M., Verzijl J.G. et al. The non-hospital costs of care of patients with CF in The Netherlands: results of a questionnaire // Eur. Respir. J. — 1996. — V. 9. — P. 2215–2219.

12. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Гиляревский С.Р. и др. Методы фармакоэкономического анализа в кардиохирургии и кардиологии // Экономика здравоохранения. — 2001. — № 11.

13. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) // Под ред. проф. П.А. Воробьева. — М.: «Нью-диамед», 2000. — 80 с.

14. Comeau A.M., Parad R.B., Dorkin H.L. et al. Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: A Cystic Fibrosis Newborn Screening Model Demonstrating Increased Sensitivity but More Carrier Detections // Pediatrics. — 2004. — V. 113. — P. 1573–1581.

15. Johnson S.C., Marshall D.J., Harms G. et al. Multiplexed Genetic Analysis Using an Expanded Genetic Alphabet // Clinical Chemistry. — 2004. — V. 50, № 11. — P. 2019–2027.

Обзор зарубежной прессы

У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ПОДРОСТКОВ ПОВЫШЕНА ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ МУЛЬТИФолликулярных ЯИЧНИКОВ

С помощью трансабдоминальной сонографии и венопункции греческие медики исследовали 36 девочек подросткового возраста: 18 здоровых и 18 больных муковисцидозом. У 8 (44%) больных были выявлены кисты, у 3 — перекрут яичника с последующим оперативным вмешательством. У половины больных муковисцидозом обнаружен сахарный диабет 2-го типа. Анализ гормонального статуса показал, что у большинства больных (6/8) соотношение лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов превышает 3. По-видимому, это служит основной причиной поликистоза и формирования мультифолликулярных яичников у больных муковисцидозом подростков.

*Fertility and Sterility,
2006, Apr.*

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

В Нидерландах и Германии проводятся исследования по использованию стволовых клеток костного мозга взрослых доноров для регенерации легочной ткани у детей с тяжёлыми хроническими заболеваниями лёгких. Эту технологию уже используют для опытов по регенерации таких органов, как кожа, печень, сердце и мозг.

В отношении дыхательной системы данных пока очень мало. Предполагается разработка специфической тера-

пии стволовыми клетками бронхолёгочной дисплазии и муковисцидоза — тяжёлых заболеваний респираторного тракта, не поддающихся специфическому лечению другими методами.

*Pediatric Researches,
2006, Apr. V. 59.*

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В НЕОБХОДИМА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЦИРРОЗА И РАКА ПЕЧЕНИ, А ТАКЖЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ

Эту точку зрения подтвердило рандомизированное исследование американских специалистов. В результате одобренной Министерством здравоохранения программы вакцинации детей дошкольного возраста и подростков за 15 лет (1990–2005) удалось снизить частоту острого гепатита В с 8,5 на 100 тыс. населения до 2,1 на 100 тыс. Оказалось, что от 15 до 25% населения вообще не были тестированы на вирус гепатита В, особенно это касается мигрантов и групп риска (лиц с беспорядочными половыми контактами, наркоманов и т.д., а также детей, инфицированных вирусом от матерей). Предлагается программа скрининга всех лиц, приезжающих в страну наительство и всех поступающих на работу, связанную с обслуживанием людей, приготовлением пищи, медицинской практикой. Лицам с хронической вирусной инфекцией рекомендовано специализированное обследование не реже 1 раза в год.

*Am.Med.Weekly Reports,
2006, May, V. 12.*

А.Н. Цыгин, О.В. Комарова, Т.В. Сергеева, А.Г. Тимофеева, О.В. Чумакова

Инфекция мочевыводящих путей

НАСТОЯЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ДЕТСКИМ БОЛЕЗНЯМ РАЗРАБОТАНЫ СОЮЗОМ ПЕДИАТРОВ РОССИИ В ПЕРИОД С СЕНТЯБРЯ 2004-ГО ПО АВГУСТ 2005 ГГ. И НОСЯТ РЕКОМЕНДАТЕЛЬНЫЙ ХАРАКТЕР. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВКЛЮЧАЮТ АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ, ПРОФИЛАКТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ И ПОЗВОЛЯЮТ ВРАЧУ БЫСТРО ПРИНИМАТЬ ОБОСНОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ. ОНИ ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В ПОВСЕДНЕВНУЮ КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫХ И БЕЗОПАСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ (В ТОМ ЧИСЛЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ), ПРЕПЯТСТВУЮТ ПРИНЯТИЮ РЕШЕНИЙ О НЕОБОСНОВАННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ И, ТАКИМ ОБРАЗОМ, СПОСОБСТВУЮТ ПОВЫШЕНИЮ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ. КРОМЕ ТОГО, КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ СТАНОВЯТСЯ ОСНОВОПОЛАГАЮЩИМ ДОКУМЕНТОМ, НА ОСНОВАНИИ КОТОРОГО СТРОИТСЯ СИСТЕМА НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Инфекция мочевыводящих путей – рост бактерий в мочевом тракте более 10⁵ колоний в 1 мл мочи^а [1].

Бактериурия – присутствие бактерий в моче, выделенной из мочевого пузыря.

Асимптоматическая бактериурия – бактериурия, обнаруженная при диспансерном или целенаправленном обследовании у ребёнка без каких-либо жалоб и клинических симптомов заболевания мочевой системы.

Острый пиелонефрит – воспалительное заболевание почечной паренхимы и лоханки, возникшее вследствие бактериальной инфекции.

Острый цистит – воспалительное заболевание мочевого пузыря бактериального происхождения.

Хронический пиелонефрит – повреждение почек, проявляющееся фиброзом и деформацией чашечно-лоханочной системы почек в результате повторных атак инфекции мочевыводящих путей (МВП). Как правило, возникает на фоне анатомических аномалий мочевыводящего тракта или обструкции. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) – ретроградный ток мочи из мочевого пузыря в мочеточники [2, 3].

Классификация ПМР (по данным микционной цистогграфии): I степень – заброс рентгеноконтрастного вещества только в мочеточник;

II степень – заброс рентгеноконтрастного вещества в мочеточник, лоханки и чашечки, но без их расширения и деформации чашечек;

III степень – незначительная или умеренная дилатация и извитость мочеточника, незначительное или умеренное расширение лоханки в сочетании с лёгким сглаживанием острого угла сводов чашечек;

IV степень – умеренная дилатация и извитистость мочеточника, умеренное расширение лоханки и чашечек, полная облитерация острого угла сводов с сохранностью папиллярных вдавлений в большинстве чашечек;

V степень – выраженная дилатация мочеточников, лоханок и чашечек, папиллярные вдавления в большинстве чашечек не визуализируются.

Рефлюкс-нефропатия – фокальный или диффузный склероз почечной паренхимы, первопричиной которого является ПМР, приводящий к внутривисцеральному рефлюксу и повторным атакам пиелонефрита [4, 5].

Классификация рефлюкс-нефропатии (по данным радиоизотопной нефросцинтиграфии):

I тип – не более 2 очагов нефросклероза;

II тип – более 2 очагов нефросклероза с участками нормальной паренхимы между ними;

III тип – генерализованное поражение почечной паренхимы, уменьшение размеров почек;

IV тип – сморщенная почка (сохранение менее 10% функционирующей паренхимы).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

До трёхмесячного возраста инфекция МВП чаще встречается у мальчиков, в более старшем возрасте – у девочек (8 и 2% соответственно) [6]. У мальчиков, подвергшихся операции обрезания, инфекция МВП выявляется ещё реже – в 0,2–0,4% [7].

Фебрильная инфекция МВП [8] у девочек в возрасте до 1 года встречается в 6,5%, 1–2 лет – в 8,1%, у мальчиков – в 3,3 и 1,9% соответственно.

Распространённость инфекции МВП, не сопровождающейся лихорадкой, у детей от 2 мес до 2 лет составляет в среднем около 5% [9].

У 50% девочек отмечается рецидив инфекции в течение года после дебюта, у 75% – в течение 2 лет. У мальчиков рецидивы инфекции встречаются реже, преимущественно на 1-м году жизни [10].

Обструктивная уропатия диагностируется в 0–4% случаев при первом эпизоде инфекции МВП, ПМР – в 8–40% [11].

Рубцовые повреждения почечной паренхимы выявляются у 5–15% детей в течение 1–2 лет после первого эпизода инфекции МВП [12].

В школьном возрасте инфекция МВП встречается у 8% девочек и 2% мальчиков [13].

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

В норме МВП стерильны. Наиболее частым возбудителем инфекции мочевыводящей системы у детей во всех возрастных группах является кишечная палочка. При впервые обнаруженной инфекции мочевой системы *Escherichia coli* выявляется в 80% [14].

Среди других возбудителей инфекции МВП выделяют *Proteus mirabilis* (преимущественно у мальчиков – около 30%), *Klebsiella spp.* (преимущественно у детей раннего возраста), *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* обнаруживаются менее чем в 2% случаев [15, 16].

Нарушение пассажа мочи, обусловленное структурными аномалиями мочевыделительной системы, нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, а также попаданием в мочевые пути вирулентных микроорганизмов из нижних отделов толстой кишки при нарушении ее моторики, предрасполагает развитие инфекции МВП.

СКРИНИНГ

♦ У детей в период лихорадки без симптомов поражения верхних дыхательных путей делают общий анализ мочи (определение лейкоцитурии, гематурии).

- ♦ Всем детям на 1-м году жизни проводят УЗИ почек и мочевого пузыря.

ПРОФИЛАКТИКА ПЕРВИЧНАЯ

- ♦ Регулярное опорожнение мочевого пузыря и кишечника.
- ♦ Достаточное потребление жидкости.
- ♦ Гигиена наружных половых органов.

ДИАГНОЗ

Анамнез и физикальное обследование

Диагноз инфекции МВП следует заподозрить на основании данных анамнеза и физикального обследования:

Следует расспросить родителей ребёнка о наличии эпизодов немотивированного повышения температуры (без респираторных симптомов, рвоты, диареи). У детей старше 3 лет необходимо обратить внимание на наличие жалоб на болезненное и/или учащённое мочеиспускание, императивные позывы на мочеиспускание, недержание мочи, боли в животе и в области поясницы. Возможно также изменение цвета (помутнение) и запаха мочи [17–19].

У новорождённых и грудных детей симптомы инфекции МВП неспецифичны: рвота, диарея, потеря массы тела, субфебрилитет [20].

У детей более старшего возраста к основным симптомам инфекции МВП относятся повышение температуры (чаще до фебрильных цифр) без катаральных явлений, рвота, диарея, боли в животе и/или в области поясницы, резкий запах мочи, дизурические явления (учащённое и/или болезненное мочеиспускание, дневное и ночное недержание мочи, императивные позывы на мочеиспускание).

Высокая температура нередко является единственным клиническим проявлением инфекции МВП. При остром бактериальном цистите она обычно не превышает 38°C, температура 38,5°C и выше – симптом вовлечения в процесс верхних мочевых путей. Учащённое болезненное мочеиспускание, часто наблюдаемое при уретрите и цистите, нехарактерно для детей моложе 1,5–2 лет и обычно отсутствует при пиелонефрите [21–23].

Дополнительно для исключения возможных факторов риска необходимо уточнить наличие следующих анамнестических данных:

- ♦ Эпизоды немотивированного повышения температуры.
- ♦ Нарушение моторики кишечника (склонность к запорам).
- ♦ Регулярность опорожнения мочевого пузыря.

Лабораторные методы

Диагностика инфекции МВП должна быть направлена на выявление главных причин её возникновения: микробного агента и нарушения уродинамики.

Диагноз инфекции МВП основывается на результатах анализа мочи и её посева, которые являются наиболее информативными [24].

Правильный сбор мочи для анализа на стерильность:

- ♦ У детей, контролирующих мочевой пузырь, собирают утреннюю мочу из средней порции струи (для исключения периуретеральной флоры) в стерильную ёмкость. Рекомендуются перед сбором мочи ребёнка подмыть.
 - ♦ У детей раннего возраста прикрепляют специальный резервуар для сбора мочи. Посев мочи должен проводиться сразу после её забора.
 - ♦ Для получения мочи для бактериологического исследования у грудных детей и детей раннего возраста может быть использована надлобковая пункция мочевого пузыря или катетеризация мочевого пузыря.
- При различных методах сбора мочи диагностически значимой считается бактериурия^с:
- ♦ 1000 микробных единиц/мл – надлобковая пункция мочевого пузыря (вероятность наличия инфекции МВП 99%);

- ♦ 10 000 микробных единиц/мл – катетеризация мочевого пузыря (вероятность наличия инфекции МВП 95%);
- ♦ 100 000 микробных единиц/мл – сбор мочи при мочеиспускании (троекратно – вероятность наличия инфекции МВП 95%, двукратно – 90%, однократно – 80%).

Характерным лабораторным признаком инфекции МВП является лейкоцитурия. В норме в утренней порции мочи у мальчиков обнаруживается 2–3 лейкоцита, у девочек – до 5–7 в поле зрения. Количество лейкоцитов более 10 в поле зрения исключает инфекцию МВП. Более точно лейкоцитурию можно обнаружить количественными методами – в пробе Аддиса–Каковского, Амбурже, Нечипоренко. Проба Аддиса–Каковского предусматривает сбор суточной мочи, поэтому она применяется у детей, контролирующих мочевой пузырь. У детей раннего возраста предпочтительнее проба Нечипоренко, с помощью которой исследуют содержание форменных элементов в 1 мл мочи [25].

Отсутствие лейкоцитурии исключает диагноз пиелонефрита или цистита, т.е. симптоматической инфекции МВП. Однако наличие лейкоцитурии не обязательно является подтверждением инфекции МВП, она может происходить вследствие инфекции других органов, например гениталий, фебрильных состояний.

Нитритный тест, нечасто применяемый при диагностике инфекции МВП в настоящее время, основан на способности большинства возбудителей инфекции МВП превращать нитраты в нитриты. Нитритный тест следует проводить в свежесобранной моче, иначе нитриты накапливаются как следствие контаминации. Диагностическая ценность положительного нитритного теста очень высока – 99%.

Нередкими симптомами инфекции МВП являются микрогематурия и протеинурия (менее 1 г/л). У 20–25% детей с циститом выявляется макрогематурия [26, 27].

Для диагноза инфекции мочевой системы наличие эритроцитов или белка в моче не имеет диагностической ценности. При наличии же симптомов инфекции протеинурия подтверждает диагноз пиелонефрита.

Результаты клинического анализа крови: лейкоциты более $10\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$ и СОЭ более 10–15 мм/ч – указывают на высокую вероятность бактериальной инфекции.

Клиника пузырно-мочеточникового рефлюкса и рефлюкс-нефропатии [28, 29]:

- ♦ Рецидивы инфекции МВП чаще всего являются манифестными проявлениями ПМР и рефлюкс-нефропатии.
- ♦ Артериальная гипертензия развивается вследствие прогрессирования склеротических изменений почечной паренхимы. По данным разных авторов, рефлюкс-нефропатия является причиной ренальной артериальной гипертензии в 10–20% случаев.
- ♦ Протеинурия – неблагоприятный прогностический признак поражения гломерулярного аппарата почки с развитием фокального и сегментарного гломерулосклероза. Протеинурия может появиться лишь через несколько лет после образования рубцов почечной паренхимы и прогрессивно увеличиваться по мере снижения почечных функций.
- ♦ У 10–15% детей с рефлюкс-нефропатией развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности.

Инструментальные методы

Ультразвуковая диагностика является скрининговой методикой, которая позволяет оценить размеры почек, состояние чашечно-лоханочной системы, объём и состояние стенки мочевого пузыря, заподозрить наличие аномалий строения мочевой системы (удвоение чашечно-лоханочной системы, стеноз мочеточника и др.), конкрементов. Для выявления указанных выше причин необходимо проводить УЗИ при наполненном мочевом пузыре, а также после микции [30].

Показания: УЗИ проводится детям всех возрастных групп после первого эпизода инфекции МВП.

При возникновении подозрения на расширение верхних отделов мочевых путей показано рентгенологическое обследование.

ПМР и интравезикальная обструкция (клапан задней уретры у мальчиков) диагностируются при микционной цистографии. Показания: цистография проводится всем детям в возрасте до 2 лет через 2 мес после фебрильного эпизода инфекции МВП.

Для выявления ПМР применяется динамическая радиоизотопная нефросцинтиграфия. Непрерывная регистрация уродинамики при данной методике определяет её высокую информативность при выявлении обратного тока мочи вне и во время мочеиспускания и в ряде случаев лучше переносится детьми, чем цистография.

Ренальное сморщивание диагностируется при статической ДМСК (димеркаптосуциновая кислота) – нефросцинтиграфии по появлению области со снижением накопления, соответствующим повреждению почки. Это может наблюдаться и в острый период с последующим восстановлением (регенерацией ткани). Для разграничения острого очагового воспаления и персистирующего рубцевания (от сморщивания) необходимо повторное исследование с ДМСК. Острое воспаление исчезает через 3–6 мес. При исследовании через 6 мес – 1 год дефекты на скинтиграммах трактуются как проявление очагов ренального склероза.

Обструкция и аномалия развития органов мочевой системы диагностируются при экскреторной урографии, которая позволяет выявить анатомические особенности строения почек, их подвижность, форму и размеры, строение и размеры чашечно-лоханочной системы, мочеточников, мочевого пузыря.

Показания: расширение чашечно-лоханочной системы, мочеточников по данным УЗИ при отсутствии подтверждённого ПМР по результатам цистографии.

Эндоскопический метод (**цистоскопия**) позволяет оценить состояние слизистой оболочки мочевого пузыря, расположение и форму устьев мочеточника, выявить аномалии развития мочевого пузыря [31–35].

ПОКАЗАНИЯ К КОНСУЛЬТАЦИИ ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Консультация детского гинеколога и уролога необходима, так как у части детей причиной дизурических расстройств и лейкоцитурии является локальное воспаление гениталий – вульвит или баланит.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

В первую очередь необходимо установить локализацию инфекции МВП (см. таблицу).

Наличие нейтрофильного характера лейкоцитурии и бактериурии свидетельствует в пользу пиелонефрита при его дифференциальной диагностике с интерстициальным нефритом (отсутствие бактериурии, лимфоцитарный характер лейкоцитурии).

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения

- ◆ Эрадикация бактерий из мочевыводящих путей.
- ◆ Купирование симптомов заболевания.
- ◆ Нормализация лабораторных показателей.
- ◆ Коррекция нарушений уродинамики.
- ◆ Профилактика осложнений заболевания.

Показания к госпитализации

- ◆ Дети раннего возраста (моложе 2 лет).
- ◆ Симптомы дегидратации, интоксикации, отсутствие возможности пероральной регидратации.

Таблица. Дифференциально-диагностические критерии острого цистита и острого пиелонефрита

Симптомы	Цистит	Пиелонефрит
Повышение температуры выше 38°C	Нехарактерно	Характерно
Интоксикация	Редко (у детей раннего возраста)	Характерна
Дизурия	Характерна	Нехарактерна
Боли в животе/пояснице	Нехарактерны	Характерны
Лейкоцитоз (нейтрофильный)	Нехарактерен	Характерен
СОЭ	Не изменена	Повышена
Протеинурия	Нет	Небольшая
Гематурия • макрогематурия	40–50% 20–25%	20–30% Нет
Лейкоцитурия	Характерна	Характерна
Концентрационная функция почек	Сохранена	Снижена
Увеличение размеров почек (УЗИ)	Нет	Может быть
Утолщение стенки мочевого пузыря (УЗИ)	Может быть	Нет

- ◆ Бактериемия и сепсис.
- ◆ Рвота.

Немедикаментозное лечение

Диета возрастная.

Водный режим.

Приём лекарственных трав не показан в связи с возможным их повреждающим действием на почечные канальцы.

Медикаментозное лечение

У детей с симптоматикой инфекции МВП немедленно проводят антибиотикотерапию^а [36]. Перед началом терапии проводят сбор мочи на стерильность для выявления микробного агента и определения чувствительности возбудителя к антибиотикам. Однако в практике часто трудно на ранних этапах болезни выявить вид бактерии и тем более определить чувствительность её к различным группам антибиотиков. В связи с этим в настоящее время общепринятым считается назначение препаратов широкого спектра действия. Препаратами выбора являются защищённые пенициллины (амоксциллин + клавулановая кислота), цефалоспорины II–III поколения.

У новорождённых и детей с септицемией, рвотой и выраженными симптомами интоксикации антибиотик вводят парентерально, у большинства детей – *per os*^б.

Антибактериальные препараты, применяемые *per os* у амбулаторных больных:

амоксциллин 30–40 мг/(кг в сут), 3 р/сут;
 амоксициллин + клавулановая кислота 20–30 мг/(кг в сут), 3 р/сут;
 цефиксим 8 мг/(кг в сут), 2 р/сут;
 цефуроксим 250–500 мг/(кг в сут), 2 р/сут;
 цефтибутен 9 мг/(кг в сут), 1 р/сут;
 цефаклор 25 мг/(кг в сут), 3 р/сут;
 цефалексин 25–50 мг/(кг в сут), 4 р/сут;

ко-тримоксазол 10 мг/(кг в сут) (по сульфаметоксозолу), 2–4 р/сут;

фурагин 3–5 мг/(кг в сут), 3–4 р/сут.

У госпитализированных больных обычно антибактериальную терапию начинают с парентерального пути введения препарата в первые 3 сут с последующим переходом на пероральный приём. При отсутствии выраженной интоксикации и сохранной способности ребёнка получать препарат *per os* возможен пероральный приём препарата с первых суток.

Парентеральное введение антибиотика в течение всего курса лечения (10–14 дней) сопоставимо по эффективности с введением антибиотика внутривенно в течение 3 дней с последующим переходом на приём *per os* в течение 7–10 дней⁴.

Антибактериальные препараты для парентерального применения:

цефтриаксон 50–80 мг/(кг в сут), 1 р/сут;

цефотаксим 150 мг/(кг в сут), 4 р/сут;

цефазолин 50 мг/(кг в сут), 3 р/сут;

гентамицин 2–5 мг/(кг в сут), 2 р/сут;

амоксиклав + клавулановая кислота 30 мг/(кг в сут), 3 р/сут.

Следует помнить, что при снижении клиренса эндогенного креатинина менее 50 мл/мин доза препарата уменьшается вдвое!

В случае чувствительности микробов к препарату моча становится стерильной через 24 ч от начала лечения. Другие симптомы воспаления сохраняются дольше: повышение температуры до 2–3 дней, лейкоцитурия до 3–4 дней, повышение СОЭ может сохраняться до 2–3 нед.

Антибактериальная терапия в течение 10–14 дней обычно ликвидирует инфекцию независимо от её локализации [37]. У детей с циститом целью лечения является также освобождение от дизурии, которая у большинства больных проходит в течение 1–2 дней, поэтому приём антибиотика в течение 3–5 дней оказывается обычно достаточным.

При рецидиве инфекции МВП, так же как и при первом эпизоде, показана антибактериальная терапия с той же продолжительностью курса.

У детей с пиелонефритом терапия должна предупредить реинфекцию и сморщивание почки, что обуславливает проведение антимикробной профилактики^с [38].

Показания к профилактическому лечению [39]:

- ♦ Наличие ПМР.
- ♦ Рецидивы инфекции МВП.
- ♦ Первый эпизод инфекции МВП до момента исключения аномалий развития мочевой системы (в среднем 1 мес после достижения ремиссии в условиях антибактериальной терапии).

Длительность профилактического лечения устанавливается индивидуально (максимально до 5 лет).

Препараты, применяемые для длительной антимикробной профилактики:

фурагин 1 мг/кг, однократно на ночь;

ко-тримоксазол 2 мг/кг (по сульфаметоксозолу), однократно на ночь;

амоксиклав + клавулановая кислота 10 мг/кг, однократно на ночь.

Иммунотерапия в настоящее время у детей с инфекцией МВП не нашла широкого применения в практической педиатрии.

Лечение ПМР и рефлюкс-нефропатии

- ♦ Выявление ПМР любой степени (без присоединения инфекции МВП) у детей до 1 года – проведение длительной профилактической терапии.

- ♦ При присоединении инфекции МВП необходимо учитывать чувствительность микрофлоры мочи к антибактериальным препаратам и проводить антибактериальную терапию до полной санации мочи (не менее 14 дней). После санации мочи, учитывая высокий риск развития рефлюкс-нефропатии, целесообразно проведение длительной профилактической терапии.

- ♦ При прогрессировании рефлюкс-нефропатии и появлении протеинурии и/или артериальной гипертензии с антипротеинурической и гипотензивной целью назначаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [40–44].

Показания к хирургическому лечению ПМР:

- развитие и прогрессирование рефлюкс-нефропатии;
- отсутствие положительной динамики ПМР I–III степени в условиях антимикробной профилактики в возрасте 10–11 лет;
- ПМР IV–V степени и повторные рецидивы инфекции МВП на фоне антимикробной профилактики;
- двусторонний ПМР с рецидивами инфекции МВП.

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Важной задачей для пациента и его родителей является контроль за регулярным освобождением кишечника и мочевого пузыря ребёнка. Следует провести также воспитательную и разъяснительную работу с родителями, обратив их внимание на необходимость профилактических курсов лечения, на возможный неблагоприятный прогноз болезни при наличии факторов риска прогрессирования, на симптомы, которые могут быть проявлением инфекции.

ПРОГНОЗ

В подавляющем большинстве случаев острая инфекция МВП заканчивается выздоровлением. Сморщивание обнаруживается у 10–20% пациентов, перенесших пиелонефрит, особенно при рецидивах инфекции и наличии ПМР. При обнаружении ПМР в раннем возрасте (моложе 2 лет) рубцовые изменения в почке через 5 лет обнаруживаются в 24% случаев, у более старших детей – в 13% случаев. Таким образом, более активная диагностика и лечение в раннем возрасте снижают риск прогрессирования до стадии хронической почечной недостаточности. Артериальная гипертензия развивается у 10% детей с рефлюкс-нефропатией. При двустороннем склеротическом повреждении почек у 15–20% детей отмечено развитие артериальной гипертензии в течение 10 лет [45].

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

После перенесённого эпизода инфекции МВП (острый пиелонефрит, острый цистит) необходимо наблюдение за ребёнком в течение 3 лет, при рецидивирующей инфекции МВП – в течение всего периода заболевания.

- ♦ В первые 3 мес наблюдения при остром пиелонефрите и после обострения хронического пиелонефрита общий анализ мочи проводится 1 раз в 10 дней, в течение 1-го года – ежемесячно, далее – 1 раз в 3 мес.

- ♦ Посев мочи проводится при появлении лейкоцитурии более 10 в поле зрения и/или при немотивированном повышении температуры без катаральных явлений.

- ♦ Пробу по Зимницкому, определение клиренса эндогенного креатинина проводят 1 раз в год.

- ♦ УЗИ почек и мочевого пузыря проводится 1 раз в год.

- ♦ Повторное инструментальное (цистография, радиоизотопная нефросцинтиграфия) обследование проводится 1 раз в 1–2 года при хроническом пиелонефрите с частыми обострениями и установленным ПМР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stamm W.E., Hooton T.M., Johnson J.R. et al. Urinary tract infections: From pathogenesis to treatment // *J. Infect. Dis.* – 1989. – V. 159 – P. 400.
2. Arant B.S. Jr. Vesicoureteral reflux and renal injury // *Am. J. Kidney Dis.* – 1991. – V. 17. – P. 491.
3. Lebowitz R.L. The detection and characterization of vesicoureteral reflux in the child // *J. Urol.* – 1992. – V. 148 (5 Pt 2). – P. 1640.
4. Dillon M.J., Goonasekera C.D. Reflux nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1998. – V. 9. – P. 2377.
5. Chandra M. Reflux nephropathy, urinary tract infection, and voiding disorders // *Curr. Opin. Pediatr.* – 1995. – V. 7. – P. 164.
6. Hellstrom A., Hansson E., Hansson S. Association between at 7 years old and previous urinary tract infections // *Arch. Dis. Child.* – 1991. – V. 66. – P. 232–234.
7. Wisswell T.E., Smith F.R., Bass J.W. Decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants // *Pediatrics.* – 1985. – V. 75. – P. 901–903.
8. Hobermann A., Chao H.P., Keller D.M. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants // *J. Pediatric.* – 1993. – V. 123. – P. 17–23.
9. Ginsburg C.M., McCracken G.N. Urinary tract infections in young infants // *Pediatrics.* – 1982. – V. 69. – P. 409–412.
10. Smellie J.M., Katz G., Gruneberg R.N. Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary tract infection // *Lancet.* – 1978. – V. 22, № 2 (8082). – P. 175–178.
11. Jodal U., Harsson S., Mjølmas K. Medical and surgical management for children with vesico-ureteric reflux // *Acta Paediatr. suppl.* V. 22, № 2 (8082). – 1999. – V. 104. – P. 79–86.
12. Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 1987. – V. 1. – P. 713–729.
13. Hellstrom A., Hanson E., Hansson S. et al. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection // *Arch. Dis. Child.* – 1991. – V. 66. – P. 232.
14. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 1997. – V. 11. – P. 551.
15. Bauchner H., Philipp B., Dashefsky B. Prevalence of bacteriuria in febrile children // *Ped. Infect. Dis. J.* – 1987. – V. 6. – P. 239–242.
16. Hoberman A., Wald E.R., Reynolds E.A. Oxyuria and bacteriuria in urine specimen obtained by catheter from young children with fever // *J. pediatr.* – 1994. – V. 124. – P. 513–519.
17. Rushton H.C. Urinary tract infections in children. Epidemiology, evaluation and management // *Pediatr. Clin. North Am.* – 1997. – V. 44. – P. 1133–1169.
18. McCarthy P.L., Sharpe M.R., Spiesel S.L. et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children // *Pediatrics.* – 1982. – V. 70. – P. 802–803.
19. Craig J.C., Irwing L.M., Knight J.F. et al. Symptomatic urinary tract infection in preschool Australian children // *J. Pediatr. Child Health.* – 1998. – V. 34. – P. 154–159.
20. Crain E.F., Gersher J.C. Urinary tract infection in febrile children younger than 8 weeks of age // *Pediatrics.* – 1990. – V. 86. – P. 363–367.
21. Winsberg J., Andersen H.J., Bergstrom T. et al. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood // *Acta paed. Scan.* – 1974. – V. 252. – P. 1–20.
22. Fairley K.F., Carson N.E., Gutch R.C. et al. Site of infection in acute urinary tract infection in general practice // *Lancet.* – 1971. – V. 2. – P. 615.
23. Pinson A.G., Philbrick J.T., Lindbeck G.H., Schorling J.B. Fever in the clinical diagnosis of acute pyelonephritis // *Am. J. Emerg. Med.* – 1997. – V. 15. – P. 148.
24. Gupta K., Scholes D., Stamm W.E. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women // *JAMA* – 1999. – V. 281. – P. 736.
25. Kass E.H. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans. Assoc. Am. Phys.* – 1956; 69:56.
26. Pollock H.M. Laboratory techniques for detection of urinary tract infection and assessment of value // *Am. J. Med.* – 1983. – V. 75. – P. 1B:79.
27. Rulley E.J. Hematuria. In: Primary Pediatric Care, Hoekelman, RA, Adam, HM, Nelson, NM, Weitzman, ME, Wilson, MH (Eds), Mosby, St. Louis, 2001. – P. 1129.
28. Hisano S., Kwano M., Hatae K. et al. Asymptomatic isolated microhaematuria: natural history of 136 children // *Pediatr. Nephrol.* – 1991. – V. 5. – P. 578.
29. Smellie J.M., Normand I.C., Katz G. Children with urinary infection: Comparison of those with and without vesicoureteric reflux // *Kidney Int.* – 1981. – V. 20. – P. 717.
30. Kohler J., Tencer J., Thysell H., Forsberg L. Vesicoureteral reflux diagnosed in adulthood. Incidence of urinary tract infections, hypertension, proteinuria, back pain and renal calculi // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1997. – V. 12. – P. 2580.
31. Johnson J.R., Vincent L.M., Wang K. et al. Renal ultrasonographic correlates of acute pyelonephritis // *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – V. 14. – P. 15.
32. Shanon A., Feldman W., McDonald P. et al. Evaluation of renal scars by technetium-labeled dimercaptosuccinic acid, intravenous urography, and ultrasonography: A comparative study. *J. Pediatr.* – 1992. – V. 120. – P. 399.
33. Stokland E., Hellstrom M., Jakobsson B., Sixt R. Imaging of renal scarring // *Acta Pediatr. Suppl.* – 1999. – V. 88. – P. 13.
34. Rossleigh M.A., Farnsworth R.H., Leighton D.M. et al. Technetium-99m dimercaptosuccinic acid scintigraphy studies of renal cortical scarring and renal length // *J. Nucl. Med.* – 1998. – V. 39. – P. 1280.
35. Rushton H.G. The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with technetium 99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: Evolving concepts and future directions // *Pediatr. Nephrol.* – 1997. – V. 11. – P. 108.
36. Stokland E., Hellstrom M., Hansson S. et al. Reliability of ultrasonography in identification of reflux nephropathy in children // *B.M.J.* – 1994. – V. 309. – P. 235.
37. Mahant S., Friedman J., MacArthur C. Renal ultrasound findings and vesicoureteral reflux in children hospitalised with urinary tract infection // *Arch. Dis. Child.* – 2002. – V. 86. – P. 419.
38. Ward G., Jorden R.C., Severance H.W. Treatment of pyelonephritis in an observation unit. *Ann. Emerg. Med.* – 1991; 20. – P. 258.
39. American College of Obstetricians and Gynecologists. Antimicrobial therapy for obstetric patients // ACOG educational bulletin 245. 1998; Washington, DC.
40. Nicolle L.E. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection // *Drugs.* – 1997. – V. 53. – P. 583.
41. Thompson R.H., Chen J.J., Pugach J. et al. Cessation of prophylactic antibiotics for managing persistent vesicoureteral reflux // *J. Urol.* – 2001. – V. 166. – P. 1465.
42. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years' observation. Birmingham Reflux Study Group // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* – 1987. – V. 295. – P. 237.
43. Olbing H., Claesson I., Ebel K.D. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: A 5-year report of International reflux study in children (European branch) // *J. Urol.* – 1992. – V. 148. – P. 1653.
44. Smellie J.M., Jodal U., Lax H. et al. Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Children // *J. Pediatr.* – 2001. – V. 139. – P. 656.
45. Smellie J.M., Barratt T.M., Chantler C. et al. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial // *Lancet.* – 2001. – V. 357. – P. 1329.
46. Wheeler D., Vimalachandra D., Hodson E.M. et al. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Arch. Dis. Child.* – 2003. – V. 88. – P. 688.
47. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors // *Am. J. Public. Health.* – 1990. – V. 80. – P. 331.

В.К. Таточенко, В.Ф. Учайкин

Лихорадка

Лихорадка — повышение температуры тела, сопровождающее большинство инфекционных и некоторые неинфекционные (травмы, воспалительные, аутоиммунные и онкологические) заболевания. Лихорадка — не синоним любого повышения температуры тела, например при перегревании или некоторых метаболических расстройствах («злокачественная гипертермия»).

Нормальная температура тела ребёнка изменяется в течение суток на 0,5°C, у некоторых детей — на 1°C с повышением в вечерние часы. При измерении в подмышечной ямке нормальные колебания температуры тела составляют 36,5–37,5°C. Максимальная суточная ректальная температура достигает, в среднем, 37,6°C, превышая 37,8°C у половины детей [1]. Хотя принято считать, что аксиллярная температура ниже ректальной на 0,5–0,6°C, точной формулы пересчёта нет; тем не менее фебрильная аксиллярная температура у подавляющего большинства детей (в т.ч. первых месяцев жизни) соответствует фебрильной ректальной температуре.

Аббревиатуры: ФНО — фактор некроза опухолей, ИЛ — интерлейкин, НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат, Пг — простагландин.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Лихорадка развивается вследствие действия на гипоталамические терморегуляторные центры эндогенных пирогенов — цитокинов, представляющих собой низкомолекулярные белки, участвующие в иммунных реакциях. Чаще всего это ИЛ 1 и ИЛ 6, ФНО, цилиарный нейротропный фактор и интерферон альфа. Усиление синтеза цитокинов происходит под влиянием продуктов, выделяемых бактериями и грибами, а также клетками организма при их инфицировании вирусами, при воспалении, распаде тканей. Цитокины стимулируют продукцию ПгE₂, который, попадая в передний гипоталамус, как бы переводит установку «центрального термостата» на более высокий уровень, так что нормальная температура тела определяется как пониженная. В результате увеличивается теплопродукция (в основном за счёт повышения мышечной активности, дрожжи) и снижается теплоотдача за счёт уменьшения перфузии кожи; по достижении нового уровня температуры тела между процессами теплообразования и теплоотдачи устанавливается равновесие. ПгE₂ может вызывать также боли в мышцах и суставах.

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИХОРАДКИ

Лихорадка как компонент воспалительного ответа организма на инфекцию во многом носит защитный характер, что было продемонстрировано на животных моделях (повышение летальности от инфекции при подавлении лихорадки) и на людях [2]. Под влиянием умеренной лихорадки усиливается синтез интерферонов [7], ФНО, повышается бактерицидность полинуклеаров и реакция лимфоцитов на митоген, снижается концентрация железа и цинка в крови. «Лихорадочные» цитокины повышают синтез белков острой фазы воспаления, стимулируют лейкоцитоз, а ИЛ 1 также обуславливает сонливость, часто наблюдаемую у ребёнка с лихорадкой. У многих микроорганизмов снижается способность к размножению при повышении температуры.

Однако при значительном повышении температуры тела (ближе к 40°C) начинают преобладать отрицательные эффекты лихорадки: повышается метаболизм, потребление O₂ и выделение CO₂, усиливаются потери жидкости, возникает дополнительная нагрузка на сердце и лёгкие. В целом здоровый ребёнок переносит эти изменения легко, хотя и испытывая дискомфорт, но у детей с патологией лихорадка может значительно ухудшать состояние. В частности, у детей с поражением ЦНС лихорадка способствует развитию отёка головного мозга, судорог. Повышение температуры тела более опасно для детей до 3 мес.

ПОКАЗАНИЯ К УГЛУБЛЁННОМУ ОБСЛЕДОВАНИЮ

- ◆ Лихорадка без видимых симптомов очага инфекции — возможна бактериемия.
- ◆ Лихорадка у ребёнка до 3 мес жизни — как правило, показано наблюдение в стационаре из-за возможности наличия тяжёлого заболевания.
- ◆ Геморрагическая сыпь на фоне лихорадки — возможна менингококцемия, болезнь Кавасаки.
- ◆ Лихорадка на фоне болей в животе и рвоты — необходимо исключить аппендицит, инфекцию мочевых путей.
- ◆ Ригидность затылочных мышц или их болезненность на фоне лихорадки — возможна инфекция ЦНС (менингит).
- ◆ Лихорадка и боли в суставах — возможен инфекционный артрит.
- ◆ Продолжительная (более 2 нед) лихорадка — необходимо обследование для выявления длительно протекающих инфекций (сепсис, йерсиниоз), коллагенозов и других воспалительных заболеваний, иммунодефицита, онкологической патологии.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения

Лихорадка не является абсолютным показанием для снижения температуры тела, а в тех случаях, когда оно показано, не нужно обязательно снижать температуру тела до нормальной. В большинстве случаев инфекционных заболеваний максимальная температура тела редко превышает 39,5°C, что не представляет какой-либо угрозы для ребёнка старше 2–3 мес. В большинстве случаев бывает достаточно понизить температуру тела на 1–1,5°C, что сопровождается улучшением самочувствия ребёнка. Снижение температуры тела необходимо в следующих случаях.

- ◆ У ранее здоровых детей в возрасте старше 3 мес:
 - при температуре тела более 39,0°C; и/или:
 - при наличии мышечных или головной боли;
 - при шоке.
- ◆ У детей с фебрильными судорогами в анамнезе при температуре тела более 38–38,5°C.
- ◆ У детей с тяжёлыми заболеваниями сердца, лёгких, ЦНС при температуре тела более 38,5°C.
- ◆ У детей до 3 мес жизни при температуре тела более 38°C.

Немедикаментозное лечение

Обтирание водой комнатной температуры обладает жаропонижающим эффектом при лихорадочных состояниях, хо-

тя оно и менее выражено, чем при тепловом шоке (перегревании) [8]. Данная процедура особенно показана чрезмерно укутанным детям, у которых снижение теплоотдачи усугубляет лихорадочное состояние.

Жаропонижающие средства

Жаропонижающие ЛС не оказывают влияние на причину лихорадки, они лишь переводят установку «центрального термостата» на более низкий уровень. Жаропонижающие ЛС не уменьшают общую продолжительность лихорадочного периода при ОРВИ, ветряной оспе и других инфекциях, они удлиняют период выделения вирусов при ОРВИ [3, 4, 5]. Выявлено угнетающее действие антипиретиков на образование ФНО α и противоинфекционную защиту [6]. С учётом того, что жаропонижающие — наиболее широко применяемые в детском возрасте ЛС, выбор антипиретика следует основывать прежде всего на его безопасности, а не силе эффекта. Это тем более важно, что обладающие сильным эффектом антипиретики нередко вызывают состояние гипотермии с температурой тела ниже 34,5–35,5°C.

♦ Стандартное жаропонижающее средство первого выбора в детском возрасте — парацетамол в разовой дозе 10–15 мг/кг (до 60 мг/кг в сут) [9]. Он обладает лишь центральным действием, не влияет на систему гемостаза и, в отличие от НПВП, не вызывает нежелательных реакций со стороны желудка.

♦ Ибупрофен — препарат из группы НПВП — в рекомендуемой дозе 6–10 мг/кг (20–40 мг/кг в сут) сопоставим по эффективности с парацетамолом в указанных выше дозировках. Ибупрофен обладает периферическим противовоспалительным действием, поэтому, с учётом возможного влияния на слизистую оболочку желудка, его рекомендуют применять как жаропонижающее средство второго выбора при инфекциях с выраженным воспалительным компонентом и в случаях, сопровождающихся болевой реакцией.

У детей до 3 мес жизни оба препарата применяют в меньших дозах и с меньшей кратностью введения.

Такие ЛС, как аминофеназон, феназон, фенацетин, бутадион, у детей в качестве антипиретиков **не применяют**, в том числе в составе комбинированных препаратов. Аце-

тилсалициловая кислота при гриппе и ветряной оспе может привести к развитию синдрома Рея, поэтому этот препарат как жаропонижающее у детей также не применяют, не следует использовать и родственный ацетилсалициловой кислоте салициламид. У детей не следует применять в качестве жаропонижающего нимесулид (препарат из группы НПВП, селективный ингибитор ЦОГ-2), в перечень показаний к использованию которого внесён пункт «лихорадка разного генеза (в т.ч. при инфекционно-воспалительных заболеваниях)» без ограничения возраста. Нимесулид обладает гепатотоксичностью, описаны летальные исходы при его применении [10, 11].

В качестве безрецептурного жаропонижающего не применяют метамизол натрия, что связано с опасностью развития агранулоцитоза и коллаптоидного состояния с гипотермией. Метамизол натрия применяют только для оказания неотложной помощи (вводят парентерально в дозировке 0,1 мл 50% раствора на 1 год жизни).

Тактика снижения температуры тела

♦ Ребёнка с выраженной лихорадкой следует раздеть, обернуть водой комнатной температуры, что часто бывает достаточно для снижения температуры тела. Ребёнок должен получать достаточное количество жидкости. Жаропонижающее ЛС назначают при наличии указанных выше показаний.

♦ Следует избегать курсового приёма жаропонижающих ЛС, повторную дозу вводят только после нового повышения температуры тела до указанного выше уровня.

♦ При наиболее частых респираторных инфекциях продолжительность выраженной лихорадки не превышает 1–2 сут, потребность в продолжении приёма антипиретиков в течение 3 дней может указывать на наличие бактериальной инфекции, что требует повторного обследования; настойчивое снижение температуры тела в эти сроки может затруднить диагностику и своевременное начало лечения.

♦ Следует избегать одновременного назначения антипиретика и антибиотика, поскольку это затрудняет оценку эффективности антибактериальной терапии, основным признаком которой является снижение температуры тела (исключение — судороги или нарушения теплоотдачи).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Iliff A., Lee V. Pulse rate, respiratory rate and body temperatures of children between two months and eighteen years of age // *Child. Dev.* — 1952. — V. 23. — P. 238.
2. Bernheim H.A., Kluger M.J. Fever: Effect of drug-induced antipyresis on survival // *Science.* — 1976. — 193. — P. 237.
3. Doran T.F., DeAngelis C., Baumgardner R.A. et al. Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? // *J. Pediatr.* — 1989. — V. 114. — P. 1045.
4. Stanley E.D., Jackson G.G., Panusarn C. et al. Increased virus shedding with aspirin treatment of rhinovirus infection // *JAMA.* — 1975. — V. 231. — P. 1248.
5. Романенко А.И. Течение и исходы острых респираторных заболеваний у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1988.
6. Brandts C.H., Ndjave M., Graninger W., Kremsner P.G. Effect of paracetamol on parasite clearance time in *P. falciparum* malaria // *Lancet.* — 1997. — V. 350, September 6. — P. 704–709.
7. Lorin M.I. The Febrile Child: Clinical Management of Fever and Other Types of Pyrexia, Wiley, New York, 1982.
8. Steele R.W., Tanaka P.T., Lara R.P., Bass J.W. Evaluation of sponging and of oral antipyretic therapy to reduce fever // *J. Pediatr.* — 1970. — V. 77. — P. 824.
9. Союз педиатров России, Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка. Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика». — М., 2002.
10. Kramer M.S., Naimark L.E., Roberts-Brauer R. et al. Risk and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin // *Lancet.* — 1991. — V. 337. — P. 591.
11. Kumar S. Drug linked to child death is still available in India // *BMJ.* — 2003. — V. 326. — P. 70.
12. Kunal Saha Use of nimesulide in Indian children must be stopped // *BMJ.* — 2003. — V. 326. — P. 713.

В.К. Таточенко

Лихорадка без видимого очага инфекции

Лихорадка без видимого очага инфекции — острое заболевание, проявляющееся только повышенной температурой тела при отсутствии симптомов, указывающих на конкретное заболевание или очаг инфекции.

Аббревиатуры: ЛБОИ — лихорадка без видимого очага инфекции; ТБИ — тяжёлая бактериальная инфекция; ИМП — инфекция мочевыводящих путей.

ДИАГНОСТИКА

Критерии ЛБОИ: температура тела выше 39°C у ребёнка в возрасте от 3 мес до 3 лет и более 38°C у ребёнка до 3 мес жизни при исключении следующих симптомов («токсических» или «септических») тяжёлого заболевания, требующих немедленной госпитализации и интенсивной терапии:

- резкое нарушение общего состояния;
- сонливость (сон большей продолжительности, чем обычно, или в необычное время);
- раздражительность (крик даже при прикосновении);
- нарушение сознания;
- нежелание принимать жидкость;
- гипо- или гипервентиляция.
- периферический цианоз.

Таким образом, к пациентам с ЛБОИ относят детей, у которых фебрильная лихорадка возникает на фоне несильно нарушенного общего состояния.

Смысл выделения группы ЛБОИ заключается в том, что в неё, наряду с пациентами с нетяжёлыми инфекциями, не угрожающими жизни и во многих случаях не требующими специфического лечения (энтеровирусные, герпетическая 6-го и 7-го типа и др.), входят дети, имеющие высокий риск скрытой бактериемии, чреватой развитием ТБИ — пневмонии, менингита, остеомиелита, сепсиса, которые на ранней стадии могут не сопровождаться клинической симптоматикой.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Практически каждый ребёнок в первые 3 года жизни проходит обследование по поводу лихорадочного заболевания, на них падает более трети всех обращений к врачу. Из лихорадящих детей у каждого пятого при осмотре не выявляют признаков конкретного заболевания, то есть он входит в группу ЛБОИ [1–3].

Частота скрытой бактериемии у детей в возрасте 3–36 мес с ЛБОИ достигает 3–8% [4], а при температуре тела более 40°C — 11,6% [5]. У детей до 3 мес жизни с ЛБОИ вероятность бактериемии (ТБИ) составляет 5,4–22% [6,7]. Массовая вакцинация против *H. influenzae* типа b снизила частоту бактериемии до уровня менее 2% [8], дальнейшее её снижение связано с внедрением конъюгированных пневмококковых вакцин.

Возбудителем скрытой бактериемии в 80% случаев является пневмококк, реже — *H. influenzae* типа b, менингококк, сальмонеллы. У детей первых 2 мес жизни преобладают кишечная палочка, клебсиеллы, стрептококки группы В, энтеробактерии, энтерококки.

Частота ТБИ, развивающихся у детей с бактериемией, варьирует в зависимости от возбудителя. Менингит при

пневмококковой бактериемии развивается относительно редко — в 3–6% случаев [9], но при гемофильной — в 12 раз чаще [10]. ИМП выявляют у 6–8% детей, среди девочек — у 16% [11]. Изменения на рентгенограмме органов грудной клетки, в большинстве случаев расцениваемые как вирусная пневмония, обнаруживают у 25% детей, не имевших респираторных симптомов [12].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика сводится к отбору детей с ЛБОИ, имеющих высокую вероятность бактериемии.

♦ Клиническая симптоматика (например, по шкале Yale), температура тела выше 40 °C, отсутствие реакции на антипиретики не являются надёжными предикторами бактериемии [21, 22], хотя и могут указывать на её повышенную вероятность.

♦ Наличие лейкоцитоза (более $15 \times 10^9/\text{л}$), как и абсолютного нейтрофилизма (содержание нейтрофилов в крови более $10 \times 10^9/\text{л}$), повышает риск бактериемии до 10–16%, менее информативен относительный нейтрофилёз более 60% [13–15]. Однако важно помнить, что у каждого пятого ребёнка с бактериемией лейкоцитоз менее $15 \times 10^9/\text{л}$ [16].

♦ Более информативна концентрация С-реактивного белка (СРБ) — показатели выше 70 мг/л обладают чувствительностью 0,79, специфичностью 0,91, позитивным и негативным предсказательным уровнем 0,65 и 0,95 соответственно [17], однако в 1–2-й день инфекции концентрация СРБ может быть ещё не повышенной.

♦ Посев крови для выявления бактериемии доступен лишь в условиях стационара, для получения результатов, даже при применении современных методов, необходимо около суток, так что влияние этого метода исследования на выбор лечебной тактики невелико. Напротив, с учётом высокой частоты ИМП у детей с ЛБОИ посеvy мочи обязательны, тем более, что клинический анализ мочи при ИМП может быть в пределах нормы.

♦ Поясничная пункция обязательна при наличии признаков менингита, однако такие дети, как правило, не попадают в группу ЛБОИ.

♦ У детей без респираторных симптомов бактериальную пневмонию выявляют редко, однако при лейкоцитозе выше $15 \times 10^9/\text{л}$, наличии одышки (ЧДД более 60 в мин у детей до 3 мес жизни, более 50 у детей 3–12 мес и более 40 у детей старше 1 года) и лихорадки свыше 3 дней рентгенограмма органов грудной клетки часто выявляет пневмонию [23].

ЛЕЧЕНИЕ

Основная цель лечения — предотвращение развития ТБИ. Метаанализ показал, что введение детям с ЛБОИ цефтриаксона (50 мг/кг в/м) снижает частоту развития ТБИ [18]. Пероральные препараты снижают частоту развития пневмонии, но не менингита [19].

Точку зрения о необходимости назначения антибиотиков при ЛБОИ разделяют не все авторы, полагая, что при возможности наблюдения более целесообразно на-

чать лечение лишь тех детей, у которых на следующий день появятся симптомы ТБИ [20]. Такой подход особенно распространён в странах, где внедрена рутинная вакцинация против пневмококковой и гемофильной инфекции.

Тактика ведения детей с лихорадкой без видимого очага инфекции

- ♦ Провести анализ крови: при лейкоцитозе выше $15 \times 10^9/\text{л}$ и абсолютном нейтрофилёзе выше $10 \times 10^9/\text{л}$ целесообразно сделать посев крови.
- ♦ Провести анализ мочи, если возможно — посев мочи.
- ♦ Сделать рентгенограмму органов грудной клетки детям с подозрением на пневмонию — при наличии одышки (ЧЧД более 60 в мин у детей до 3 мес жизни, более 50 у

детей 3–12 мес и более 40 у детей старше 1 года), стойкой (свыше 3 дней) лихорадки.

♦ Назначить антибиотик детям в возрасте от 3 мес до 3 лет с температурой тела выше 40°C , высоким лейкоцитозом и/или нейтрофилёзом, повышенной концентрацией СРБ, изменениями в анализах мочи, а также детям, чьё наблюдение трудно обеспечить.

♦ Назначить антибиотик детям до 3 мес жизни с температурой тела выше 39°C , высоким лейкоцитозом и/или нейтрофилёзом, повышенной концентрацией СРБ, изменениями в анализах мочи. Рассмотреть вопрос о госпитализации.

♦ При получении положительных данных посева крови или мочи проверить адекватность выбранного стартового антибиотика.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Finkelstein J.A., Christiansen C.L., Platt R. Fever in pediatric primary care: occurrence, management, and outcomes // *Pediatrics*. — 2000. — V. 105. — P. 260.
2. Nelson D.S., Walsh K., Fleisher G.R. Spectrum and frequency of pediatric illness presenting to a general community hospital emergency department // *Pediatrics*. — 1992. — V. 90. — P. 5.
3. Krauss B.S., Harakal T., Fleisher G.R. The spectrum and frequency of illness presenting to a pediatric emergency department // *Pediatr. Emerg. Care*. — 1991. — V. 7. — P. 67.
4. Baraff L.J. Management of fever without source in infants and children // *Ann. Emerg. Med.* — 2000. — V. 36. — P. 602.
5. Bass J.W., Steele R.W., Wittler R.R. et al. Antimicrobial treatment of occult bacteremia: a multicenter cooperative study // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1993. — V. 12. — P. 466.
6. Baskin M., O'Rourke E., Fleisher G. Outpatient treatment of febrile infants 28-90 days of age with intramuscular ceftriaxone // *J. Ped.* — 1992. — V. 120. — P. 22-27.
7. Baker M., Avner J., Bell L. Failure of infant observation scales in detecting serious illness in febrile 4-8 week old infants // *Pediatrics*. — 1990. — V. 85. — P. 1040-1043.
8. Lee G.M., Harper M.B. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-Haemophilus influenzae type b era // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 1998. — V. 152. — P. 624.
9. Baraff L.J., Oslund S., Prathe M. Effect of antibiotic therapy and etiologic microorganism on the risk of bacterial meningitis in children with occult bacteremia // *Pediatrics*. — 1993. — V. 92. — P. 140.
10. Long S.S. Antibiotic therapy in febrile children: «Best-laid schemes ...» // *J. Pediatr.* — 1994. — V. 124. — P. 585.
11. Shaw K.N., Gorelick M., McGowan K.L. et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department // *Pediatrics*. — 1998. — V. 102. — P. e16.
12. Juven T., Mertsola J., Waris M. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2000. — V. 19. — P. 293.
13. Baraff L.J., Bass J.W., Fleisher G.R. et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source // *Ann. Emerg. Med.* — 1993. — V. 22. — P. 1198.
14. Kuppermann N., Fleisher G.R., Jaffe D.M. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children // *Ann. Emerg. Med.* — 1998. — V. 31. — P. 679.
15. Isaacman D.J., Shults J., Gross T.K. et al. Predictors of bacteremia in febrile children 3 to 36 months of age // *Pediatrics*. — 2000. — V. 106. — P. 977.
16. Lee G.M., Harper M.B. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-Haemophilus influenzae type b era // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 1998. — V. 152. — P. 624.
17. Pulliam P.N., Attia M.W., Cronan K.M. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection // *Pediatrics*. — 2001. — V. 108. — P. 1275.
18. Bulloch B., Craig W.R., Klassen T.P. The use of antibiotics to prevent serious sequelae in children at risk for occult bacteremia: a meta-analysis. // *Acad. Emerg. Med.* — 1997. — V. 4. — P. 679.
19. Rothrock S.G., Harper M.B., Green S.M. et al. Do oral antibiotics prevent meningitis and serious bacterial infections in children with Streptococcus pneumoniae occult bacteremia? A meta-analysis // *Pediatrics*. — 1997. — V. 99. — P. 438.
20. Bandyopadhyay S., Bergholte J., Blackwell C.D. et al. Risk of serious bacterial infection children with fever without a source in the post-Haemophilus influenzae era when antibiotics are reserved for culture-proven bacteremia // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2002. — V. 156. — P. 512.
21. Kuppermann N., Fleisher G.R., Jaffe D.M. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children // *Ann. Emerg. Med.* — 1998. — V. 31. — P. 679.
22. Bondano W., Bellomo T., Brady W., Smith D. Correlating changes in body temperature with infectious outcome in febrile children who receive acetaminophen // *Clin. Ped.* — 1993. — V. 32. — P. 343-346.
23. Ляшко В.В. Оптимизация скрининг-диагностики и стартового лечения острых пневмоний у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.

С.Ю. Терещенко

НИИ медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАМН, Красноярск
Красноярская государственная медицинская академия

Синдром раздражённого кишечника у детей: диагностика и современные подходы к терапии

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О РАСПРОСТРАНЁННОСТИ, КРИТЕРИЯХ ДИАГНОСТИКИ И ПОДХОДАХ К ЛЕЧЕНИЮ СИНДРОМА РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ. РАССМОТРЕНЫ ВОПРОСЫ ТЕРМИНОЛОГИИ И КЛАССИФИКАЦИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ У ДЕТЕЙ, УКАЗАНЫ ОСНОВНЫЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ УДЕЛЕНО РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ СИНДРОМА РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА. ПОКАЗАНА РОЛЬ СОВРЕМЕННЫХ СПАЗМОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ БОЛЕВОГО АБДОМИНАЛЬНОГО СИНДРОМА И РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЛАБИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЗАПОРАХ У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, СИНДРОМ РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Терещенко Сергей Юрьевич,
доктор медицинских наук,
руководитель клинического отделения
соматического и психического здоровья
детей НИИ медицинских проблем Севера
Сибирского отделения РАМН,
профессор кафедры детских болезней № 2
Красноярской государственной
медицинской академии
Адрес: 660022, Красноярск,
ул. Партизана Железняка, д. 3 г,
тел. (3912) 23-19-63
Статья поступила 03.04.2006 г.,
принята к печати 29.05.2006 г.

Синдром раздражённого кишечника (СРК) — наиболее частый диагноз, применяемый гастроэнтерологами Европы и Северной Америки, который входит в десятку наиболее распространённых причин обращения пациентов к врачам первичной медицинской помощи. Считают, что не менее чем у 8–23% подростков и взрослых в западных странах присутствует симптоматика, соответствующая СРК, причём только треть из них обращается за медицинской помощью, учитывая деликатный характер жалоб. Несколько ниже распространённость соответствующих симптомов в странах Азии (5%) и Африки (10%), что, вероятно, отражает влияние пищевого статуса и культурных традиций на патогенез заболевания. По данным эпидемиологического обследования 2016 взрослых Москвы, распространённость СРК составила 25,8%. В то же время, у врачей России, в отличие от их коллег из других стран, СРК не является «излюбленным» диагнозом и только в последнее время заболевание стали диагностировать несколько чаще.

Данные о распространённости СРК у детей немногочисленны, однако известно, что не менее чем у трети взрослых пациентов симптомы заболевания возникли в детском возрасте [1]. В США признаки СРК выявляют у 6% младших и 14% старших школьников [1]. В Италии у 13,9% детей в возрасте до 12 лет присутствуют симптомы, соответствующие диагностическим критериям СРК. Аналогичные данные о распространённости СРК недавно получены у детей и подростков в Китае (13,3%) [2]. Российские исследователи в 2001 г. показали, что в Новосибирске у 14–24% подростков 14–17 лет присутствует симптоматика СРК, причём только пятая часть из них обращалась к врачам различных специальностей [3]. Несмотря на ограниченность эпидемиологических данных, касающихся частоты СРК у детей в России, можно предполагать, что распространённость заболевания схожа с таковой в других странах, и составляет не менее 10% среди детей школьного возраста. Для взрослых пациентов и подростков характерна большая частота СРК у лиц женского пола (соотношение

47

S.Yu. Tereshchenko

Research Institute of Medical Problems of the North,
Siberian branch of Russian Academy of Medical Sciences,
Krasnoyarsk State Medical Academy

Irritable bowel syndrome in children: diagnostics and modern approaches to therapy

IN THE ARTICLE MODERN DATA ON PREVALENCE, DIAGNOSTIC CRITERIA AND APPROACHES TO THE TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL IN CHILDREN ARE PRESENTED. THE ISSUES OF THE TERMINOLOGY AND CLASSIFICATION OF RECURRENT ABDOMINAL PAINS IN CHILDREN ARE CLARIFIED, THE BASIC PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF THE DISEASE ARE INDICATED. PARTICULAR EMPHASIS HAS BEEN PLACED ON THE EFFICIENT THERAPY OF THE DIFFERENT CLINICAL VARIANTS OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME. THE ROLE OF MODERN SPASMOLYTIC DRUGS IN THE TREATMENT OF ABDOMINAL PAIN SYNDROME AND THE RATIONAL USAGE OF LAXATIVES IN CONSTIPATION IN CHILDREN IS SHOWN.

KEY WORDS: CHILDREN, IRRITABLE BOWEL SYNDROME, DIAGNOSTICS, TREATMENT.

2–3:1), для детей младшего возраста такие половые различия не описаны [1].

Согласно существующим диагностическим критериям, известным, как «Римские критерии II» [4, 5], СРК у детей относят к группе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с обилием наличием синдрома интермиттирующих/хронических болей (или дискомфорта) в животе, наряду с функциональной диспепсией, изолированным болевым абдоминальным синдромом, абдоминальной мигренью и аэрофагией. Распространённость повторяющегося болевого абдоминального синдрома (изолированного или ассоциированного с другими симптомами) у детей и подростков достаточно высока и может составлять 10–20% [6]. В согласительном документе Американской педиатрической ассоциации (AAP) и NASPGHAN, посвящённом хронической абдоминальной боли у детей, указывается, что большинство случаев такого болевого синдрома в соответствии с характерными особенностями предъявляемых жалоб может быть отнесено к одной из трёх нозологических единиц: функциональной диспепсии, СРК и абдоминальной мигрени [7, 8]. Необходимо отметить, что именно такой термин («хроническая абдоминальная боль») и соответствующие ему диагностические критерии эксперты предлагают использовать вместо «синдрома рецидивирующих болей в животе», предложенного в ставшем классическим исследовании J. Apley и N. Naish [9].

Авторы педиатрического раздела «Римских критериев II» также считают, что критерии J. Apley и N. Naish для синдрома рецидивирующих болей в животе (recurrent abdominal pain — RAP) должны уступить место более точной нозологической верификации, в соответствии с диагностическими признаками диспепсии, СРК и функциональной абдоминальной боли.

В любом случае в структуре причин повторяющегося болевого абдоминального синдрома у детей одно из ведущих мест принадлежит СРК. Так, из 227 детей, направленных в специализированный гастроэнтерологический центр по поводу хронической абдоминальной боли, у 117 был диагностирован СРК [10]. Недавнее исследование, включавшее 315 детей с установленным детским гастроэнтерологом функциональным заболеванием ЖКТ, показало, что жалобы более половины из них соответствовали педиатрическим «Римским критериям II», причём наибольший удельный вес имел диагноз СРК (22% у детей 4–9 лет и 36% у детей 10–18 лет), далее следовали функциональные запор и диспепсия (19–15 и 14–10% соответственно) [11].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В соответствии с рекомендациями, выработанными участниками второго Международного рабочего совещания по разработке критериев функциональных расстройств ЖКТ, состоявшегося в ноябре 1999 г. в Риме («Римские критерии II», доступные на сайте www.romecriteria.org), СРК (irritable bowel syndrome, IBS) определяют как дискомфорт или боль в животе, ассоциированные непосредственно с актом дефекации или изменением состояния кишечника с характерными особенностями дефекации. Приведя такое определение, авторы подчеркнули, что в указанных случаях речь идёт о нарушении функций не всего кишечника, как это могло бы следовать из названия, а преимущественно его средних и дистальных отделов. В связи с этим становится понятным большое количество синонимов, использующихся в литературе для обозначения функциональных расстройств кишечника: «синдром раздражённой толстой кишки», «функциональная колопатия», «спастическая толстая кишка», «дискинезии толстой кишки», «функци-

ональный кишечный синдром», «слизистая колика» и др. Вообще, в литературе предложено не менее полутора десятка синонимов СРК, наиболее выразителен из них, по-видимому, термин «несчастливая толстая кишка» [12].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

1. Наличие за последние 12 мес у детей, способных адекватно описать характер жалоб, не менее чем 12 нед (не обязательно последовательных), во время которых хотя бы в один день отмечались абдоминальные дискомфорт или боль, сопровождаемые двумя из следующих трёх особенностей:

- симптомы облегчаются после дефекации; и/или
- симптомы ассоциированы с изменением частоты стула; и/или
- симптомы ассоциированы с изменением формы (консистенции) стула.

2. Отсутствие органических или метаболических нарушений, которые могли бы обусловить вышеописанные симптомы.

Для СРК наиболее характерны следующие симптомы:

- ◆ Изменения частоты стула (более 3 раз в сут или менее 3 раз в нед);
- ◆ Изменение консистенции стула (неоформленный или водянистый, либо плотный, «овечий», кал);
- ◆ Изменение акта дефекации (затруднённый с чрезмерным натуживанием, императивные позывы, чувство неполного опорожнения кишечника);
- ◆ Выделение слизи при дефекации;
- ◆ Чувство переполнения и вздутия в животе.

В зависимости от ведущих клинических симптомов авторы «Римских критериев II» предлагают различать два клинических варианта СРК:

- с преобладанием диареи (один или более признаков):
— неоформленный или водянистый стул более 3 раз в день, преимущественно в утренние часы после завтрака, характерно отсутствие диареи в ночное время;
— стул с примесью слизи;
— неотложные (императивные) позывы на дефекацию (изредка).
- с преобладанием запоров (один или более признаков):
— стул менее 3 раз в нед;
— плотный, «овечий» кал;
— затруднённая дефекация.

Некоторые авторы предлагают дополнительно выделять третий клинический вариант СРК с преобладанием болей в животе и метеоризмом [13]. Необходимо отметить, что нередко у пациентов трудно выявить преобладание тех или иных симптомов, в клинической картине одновременно присутствуют эпизоды диареи, запоров и болевого синдрома. Тем не менее, всегда следует стремиться к выделению ведущего синдрома, во всяком случае, на определённом этапе заболевания, поскольку такой подход позволяет более дифференцированно подходить к терапии.

Для установления диагноза СРК достаточно наличия вышеописанных анамнестических критериев при отсутствии изменений при физикальном обследовании у ребёнка, не имеющего отклонений в физическом развитии и, в целом, выглядящего здоровым. Как следует из приведённого определения СРК, необходимым условием является способность ребёнка адекватно оценивать характер и частоту симптомов, в связи с чем многие эксперты сомневаются в возможности постановки диагноза у детей младше 6 лет. Из анамнестических особенностей полезной бывает оценка пищевого статуса ребёнка, в частности оценка подлежит количество употребляемых продуктов, богатых

пищевыми волокнами, а также вероятная связь симптомов с употреблением молочных продуктов и отдельных углеводов (фруктоза, сорбитол), содержащихся в некоторых продуктах и напитках.

Как следует из приведённых выше диагностических критериев, СРК у детей может проявляться широким кругом симптомов, однако для каждого пациента характерен свой набор жалоб и болезнь часто проявляется стереотипным сочетанием индивидуальных проявлений. В соответствии с этим выделить какой-либо однотипный паттерн развития симптомов затруднительно, хотя некоторые пациенты могут указывать на связь симптомов с принятием определённой пищи и напитков (например, кофе, синтетических газированных напитков), переизбытком или психологическим напряжением, школьными проблемами, стрессом. Боль в животе может быть тупой, ноющей или острой, коликообразной. Локализация болей при СРК различна, хотя чаще дети указывают на околопупочную область или гипогастрий. Стул часто бывает малыми порциями и, в зависимости от клинического варианта, может быть вязким, кашицеобразным либо плотным, в виде «капшечек». Приблизительно 50% пациентов указывают на наличие слизи в кале. Часто бывает ощущение неполного опорожнения кишечника, что приводит к долгой задержке детей в туалетной комнате.

Примерно 30% детей с СРК предъявляют жалобы, характерные для других функциональных расстройств ЖКТ, в частности, для диспепсии: изжога, раннее насыщение, дискомфорт в верхних отделах живота, тошнота, рвота. У взрослых при СРК нередко разнообразны «внекишечные» жалобы: головные боли, боли в спине, фибромиалгия, частые мочеиспускания, дисменорея. У детей такие жалобы, за исключением головной боли, наблюдают значительно реже.

Практически все эксперты отмечают, что СРК является диагнозом исключения и может быть установлен только при отсутствии других заболеваний, которые могут проявляться сходными признаками. При любом варианте СРК необходимо тщательно проанализировать все жалобы, данные физикального и лабораторного обследования и особо обратить внимание на так называемые «симптомы тревоги», наличие которых позволяет заподозрить органические или метаболические заболевания и делает диагноз СРК маловероятным. К «симптомам тревоги» относятся:

- необычная выраженность симптомов или прогрессирующее течение заболевания;
- ночные боли или диарея;
- частая персистирующая рвота;
- немотивированное повышение температуры тела;
- немотивированное похудание;
- задержка физического и полового развития;
- гепато- и спленомегалия, лимфаденопатия;
- симптомы артрита;
- изменения в общем анализе крови (увеличение СОЭ, лейкоцитоз);
- примесь крови в кале, положительные тесты на скрытую кровь;
- семейный анамнез воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона).

Данные физикального обследования у детей с СРК в большинстве случаев не позволяют выявить какие-либо значимые изменения. Изредка обнаруживают небольшую болезненность живота при пальпации в околопупочной области, пальпируют слабо болезненную сигмовидную кишку. Такие симптомы как напряжение мышц живота, значимая болезненность в правых верхнем или нижнем квад-

рантах живота, гепато- и спленомегалия, лимфаденопатия свидетельствуют против диагноза СРК и обуславливают необходимость самого тщательного обследования пациента.

Лабораторных и инструментальных тестов, позволяющих подтвердить диагноз СРК, не существует. Как уже указывалось, диагностика основана исключительно на оценке анамнеза и исключении других заболеваний. В большинстве случаев для рутинной диагностики детям с предполагаемым диагнозом СРК достаточно провести клинический анализ крови, общий анализ мочи, исследование кала на яйца гельминтов и паразитов, тесты на лактазную недостаточность (например, определение галактозы мочи после нагрузки лактозой, пробная безлактозная диета). В случае необходимости, при наличии соответствующих дополнительных признаков, могут потребоваться проведение бактериального посева кала; определения токсина *Clostridium difficile*; серологические тесты на целиакию, воспалительные заболевания кишечника; оценка функции щитовидной железы; тесты на инфицированность *Helicobacter pylori*.

Рутинное ультразвуковое исследование органов брюшной полости и таза мало помогает в диагностике причин рецидивирующих болей в животе у детей. В частности, W.C. Yip et al. выявили какие-либо значимые изменения при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и малого таза менее чем у 1% детей с рецидивирующими болями в животе без «симптомов тревоги» [14]. У детей с такими симптомами, как желтуха, рвота, боль в спине или боку, нарушения мочеиспускания, проведение такого обследования позволяет выявить патологические находки уже в 10% случаев.

Эндоскопическое исследование пищевода и желудка необходимо, прежде всего, для исключения язвенно-эрозивных поражений и показано при наличии соответствующей клинической симптоматики («язвенноподобной диспепсии»).

Что касается широко распространённого у нас в стране диагноза «хронический гастрит», который расценивают как причину рецидивирующих/хронических болей в животе у детей, то, во-первых, такой диагноз требует обязательного гистологического подтверждения, а во-вторых, не существует убедительных доказательств связи болей в животе у детей, как с морфологическими признаками гастрита, так и с инфицированностью *H. pylori*, за исключением случаев язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки [15, 16].

Хотелось бы отметить, что отсутствие связи повторного абдоминального синдрома с хронической *H. pylori* инфекцией показано для общей популяции детей. В то же время в отдельных подгруппах пациентов такая связь, вероятно, может иметь место. Выявление клинических маркёров, позволяющих выделить детей, которым целесообразна диагностика инфицированности *H. pylori* с последующей его эрадикацией, составляет в настоящее время предмет интенсивных исследований. Так, в тщательно спланированном исследовании А.А. Ницевич и П.Л. Щербакова показана связь инфицированности *H. pylori* с отдельными симптомами язвенноподобной диспепсии (ночные и «голодные» боли), а Y.J. Yang et al. установили такую связь у детей с недавно (в последние 3 мес) возникшим болевым синдромом [17, 18]. Поскольку при СРК, как уже указывалось, высока частота перекрёстной симптоматики с другими функциональными расстройствами ЖКТ, детям с указанными клиническими особенностями болевого синдрома оправдано проведение тестов на инфицированность *H. pylori*.

Обзорная рентгенография органов брюшной полости показана детям с чётким преобладанием в клинической картине болевого синдрома. Целесообразно провести данное исследование во время болевого приступа для исключения интермиттирующей кишечной обструкции. Рентгеноконтрастное исследование толстой кишки показано детям с предполагаемыми структурными изменениями (болезнь Хиршспрунга, мегаректум). Для исключения воспалительных заболеваний толстого кишечника (неспецифический язвенный, микроскопический колит) небольшой группе пациентов показано проведение колоноскопии с биопсией.

ПАТОГЕНЕЗ СИМПТОМОВ

Причины формирования симптоматики СРК в настоящее время окончательно не установлены, заболевание считают полиэтиологическим, как и большинство хронических неинфекционных болезней человека. Значение ни одного из множества предлагаемых патогенетических механизмов нельзя считать окончательно доказанным. Наиболее вероятные и интенсивно изучаемые факторы патогенеза СРК следующие [1].

- ◆ Нарушение естественной моторики толстой кишки, проявляющееся при действии таких факторов, как приём пищи, болевые стимулы и психологический стресс, было зарегистрировано у больных, страдающих СРК, в отличие от здоровых субъектов. Предполагают также изменения тонкокишечного транзита, который ускорен у пациентов с преобладанием диареи и замедлен у больных с преобладанием запоров.

- ◆ Системные, возможно врождённые, особенности функционирования гладкой мускулатуры. У лиц с симптомами СРК чаще, чем у здоровых, регистрируют дисфункцию мочевого пузыря, ортостатическую гипотензию, гиперреактивность бронхов.

- ◆ Висцеральная гиперчувствительность. Развитие хронической повышенной чувствительности к действию объёма и давления на уровне кишечника связывают с нарушенной функцией чувствительных нейронов спинного мозга. Причины неизвестны, обсуждают генетические, воспалительные, психологические факторы, а также возможные последствия нарушения подвижности позвоночника и механического раздражения локальных нервов.

- ◆ Дизрегуляция взаимодействия между центральной нервной системой и ЖКТ — гипотеза, получившая распространение в последнее время. Она позволяет объяснить механизмы формирования широкого круга функциональных гастроинтестинальных расстройств. Обсуждают возможную роль нарушения продукции и рецепции многих нейротрансмиттеров: холецистокинина, вазоактивного интестинального пептида, субстанции P, серотонина. В частности, несколько исследований показали наличие клинического эффекта антагонистов рецепторов серотонина при СРК.

- ◆ Психологические факторы. Большое количество исследований убедительно показывают большую частоту среди больных СРК, особенно стремящихся получить медицинскую помощь, таких нарушений как тревога, истерия, депрессия, ипохондрия, расстройства персонализации. Косвенным свидетельством наличия указанной патогенетической связи является клиническая эффективность антидепрессантов при СРК как у взрослых, так и у детей. Председатель Рабочего комитета по функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта проф. D.A. Drossman, чётко определяет СРК как психосоматическое заболевание, в основе которого лежат расстройства нервной регуляции моторики тонкой и толстой кишки.

- ◆ Диетические факторы. Предполагают, что сниженное количество растительных волокон в диете и увеличенное потребление некоторых углеводов (лактозы, сорбитола, фруктозы) может играть роль триггера в формировании клинических вариантов с запорами и диареей соответственно.

- ◆ Кишечные инфекции. Некоторые исследования выявили связь между формированием симптомов СРК и предшествующими тяжёлыми кишечными инфекциями, особенно отчётливой связью была у пациентов с сопутствующими тревожными расстройствами.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

Приступая к лечению ребёнка с установленным диагнозом СРК, врачу необходимо чётко представлять, что это заболевание, как и большинство хронических неинфекционных заболеваний человека, не может быть радикально излечено. Оно характеризуется рецидивирующим течением с периодами обострений и ремиссий, в том числе спонтанными и продолжительными. В связи с этим чрезвычайно важно установление тесной кооперации врача с пациентом и его родителями. Следует максимально деликатно разъяснить пациентам и родителям сущность заболевания, помня о том, что несмотря на благоприятный прогноз, симптомы, беспокоящие ребёнка, совершенно реальны и могут значительно нарушать качество его жизни. Необходимо указать на вероятное длительное, но доброкачественное, неопасное для жизни, течение заболевания с периодами обострений и ремиссий, настроить пациента и родителей на постоянное соблюдение режимных и диетических рекомендаций, обеспечить планом лечения обострений с указанием препаратов и их доз, назначить, при необходимости, даты плановых визитов, по возможности избегая «госпитализма» и дальнейшей соматизации психологических нарушений.

Большинству детей с лёгкими симптомами, не нарушающими их повседневную активность и не приводящими к пропуску школьных занятий, достаточны проведение тщательного осмотра, авторитетное заявление о доброкачественном характере болезни, изменение диеты и режима дня, рекомендации по избеганию триггеров обострений и, при необходимости, психологическая поддержка в различных её формах (семейная, групповая, когнитивная, поведенческая психотерапия).

Небольшой группе пациентов с выраженными симптомами СРК необходима лекарственная терапия с обязательной консультацией психолога или психиатра и интенсивной поведенческой психотерапией.

ДИЕТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам, которые чётко указывают на связь симптомов с определёнными продуктами, следует рекомендовать избегать их употребления. Особенно часто обострения могут вызывать продукты, содержащие фруктозу, сорбитол, бобовые растения. Следует избегать избыточного употребления продуктов, способствующих выраженному газообразованию (лук, бобы, горох, сельдерей, морковь, капуста, чернослив, изюм, бананы, ростки пшеницы). Детям с подтверждённой лактазной недостаточностью следует рекомендовать безлактозную диету либо, как альтернативу, замену молочных продуктов на кисломолочные, непастеризованные.

У детей с клиническим вариантом СРК с преобладанием запоров некоторый клинический эффект оказывает назначение диеты, обогащённой растительными волокнами, содержащимися в продуктах (хлеб из муки грубого помола, серые каши, овощи, фрукты, пшеничные отруби —

постепенно, семена подорожника), либо дополнительное назначение синтетических волокон. Проведено рандомизированное плацебо контролируемое исследование, показавшее положительный эффект от дополнительного назначения пищевых волокон у детей с неспецифическими болями в животе [19]. Считают, что диетические волокна менее водорастворимы и более эффективны в увеличении объема стула, синтетические волокна более водорастворимы и способствуют разжижению стула. Формула для расчёта ежедневной потребности детей с СРК в пищевых волокнах: суточная доза волокон в граммах = 5 + возраст ребенка, лет.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Лекарственная терапия показана детям с выраженными симптомами, нарушающими повседневную активность. Она зависит от клинических вариантов заболевания. В целом, необходимо отметить, что, как и для общих диетических мероприятий, крайне мало доказательной информации, полученной в рандомизированных плацебо контролируемых исследованиях, относительно использования лекарственных препаратов для лечения СРК у детей. В условиях дефицита таких данных многие эксперты сходятся во мнении о возможности использования результатов, полученных у взрослых пациентов, учитывая несомненное наличие общих звеньев патогенеза заболевания, подтверждаемое частым началом болезни в детском возрасте и выраженной семейной агрегацией.

Лечение болевого абдоминального синдрома

Как уже указывалось выше, абдоминальная боль (или, реже, дискомфорт, как аналог боли) — облигатный клинический признак СРК. В соответствии с этим к базисным лекарственным средствам, которые можно назначать при всех клинических вариантах заболевания, относятся препараты, механизм действия которых направлен на патогенетические механизмы формирования болевого синдрома: избыточную моторику толстой кишки, спазм гладкой мускулатуры, нарушенную пропульсивную активность, индивидуальное психологическое восприятие боли.

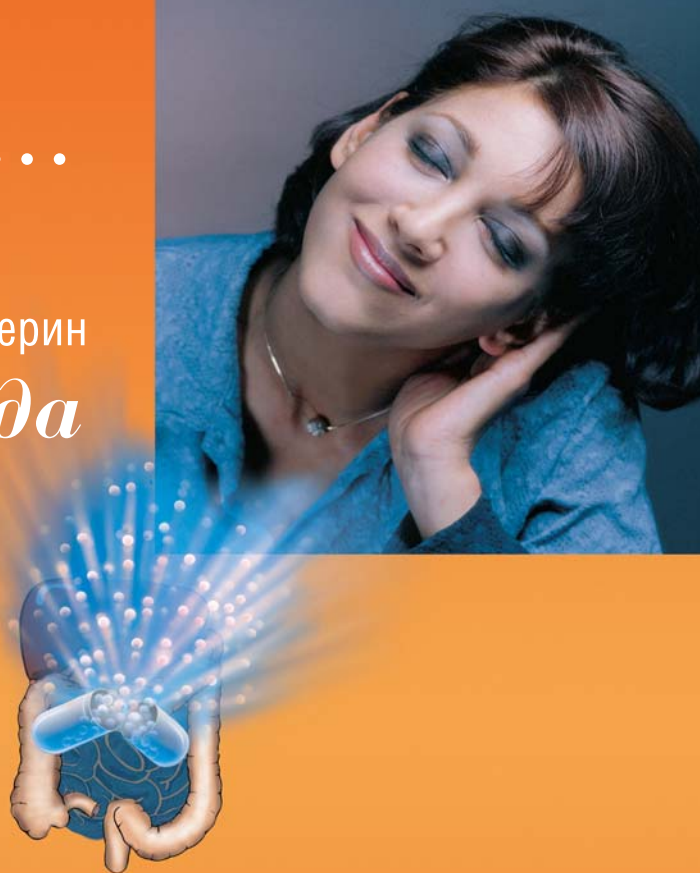
♦ Антихолинергические препараты, например гиосцина бутилбромид (разрешён к применению с 6 лет), традиционно используют для купирования и предупреждения болевого синдрома при СРК, несмотря на отсутствие данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований их эффективности у детей. Результаты исследований этой группы препаратов при СРК у взрослых пациентов довольно противоречивы. Кроме того приём указанных лекарственных средств может сопровождаться атропиноподобными побочными эффектами: сухостью во рту и кожных покровов, тахикардией, сонливостью, парезом аккомодации, также возможны задержка мочи и запор.

♦ Миотропные спазмолитики (мебеверин, пинаверия бромид, дротаверин) — вторая группа препаратов, наиболее часто используемых при СРК у детей. Недавние мета-анализ и систематические обзоры чётко показывают эффективность миотропных спазмолитиков для лечения СРК у взрослых пациентов, особенно при преобладании в кли-

Когда уходит боль...

Дюспаталин® мебеверин
приходит свобода

- *Эффективно устраняет боль при спазмах кишечника и желчных путей*
- *Не вызывает атонии кишечника*
- *Устраняет метеоризм, запор и диарею при синдроме раздраженного кишечника*
- *Современная галеническая форма*



**SOLVAY
PHARMA**

119334, г. Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-6911
Факс: (495) 411-6910
E-mail: info@solvay-pharma.ru
<http://www.solvay-pharma.ru>, www.gastrosite.ru

В стремлении к прогрессу

нической картине болевого синдрома [20–22]. Наибольшее количество рандомизированных контролируемых исследований, соответствующих критериям доказательной медицины и включенных в мета-анализ T. Roynard et al., было посвящено мебеверину (на отечественном рынке представлен оригинальным препаратом Дюспаталин, Солвей Фарма, Нидерланды) [20]. Мебеверин оказывает прямое расслабляющее действие на гладкую мускулатуру ЖКТ, особенно толстой кишки. Препарат понижает тонус и уменьшает сократительную активность гладкой мускулатуры, не влияя на нормальную перистальтику кишечника, не обладает побочными эффектами, характерными для антихолинергических препаратов и, в целом, очень хорошо переносится. Дюспаталин выпускают в виде капсул-ретард, представляющих собой лекарственную форму, обеспечивающую постепенное высвобождение активного вещества и пролонгированное действие препарата при его приёме 2 раза в сутки. Мебеверин разрешён к применению у детей с 12 лет. В недавнем тщательно спланированном рандомизированном исследовании T. Kennedy et al. показана высокая эффективность мебеверина в сочетании с когнитивной психотерапией при лечении СРК у пациентов старше 15 лет [23].

♦ Трициклические антидепрессанты могут значительно снизить выраженность болевого синдрома при СРК, причём даже в отсутствие симптомов клинически выраженной депрессии. Собственно психотропный эффект этих препаратов дополняется их анальгетическим и нейромодулирующим действием, которое может быть достигнуто с помощью доз, меньших, чем обычно применяемые для лечения депрессии. Считают, что амитриптилин в связи с его седативным и антихолинергическим действием более эффективен у детей с преобладанием диареи и ночными пробуждениями, связанными с симптомами СРК, в то время как имипрамин в невысоких дозах показан детям с преобладанием запоров и болевого синдрома [5]. В последнее время для лечения СРК стали использовать антидепрессанты с меньшей выраженностью побочных эффектов (сухость слизистых оболочек рта и глаз, седация, увеличение массы тела), например нортриптилин, хотя, как и для других препаратов этой группы, данные контролируемых исследований их эффективности у детей отсутствуют.

♦ Использование мягкого масла в специальной pH-зависимой капсульной оболочке для купирования болевого синдрома при СРК у детей было оценено в одном из немногих плацебо-контролируемых исследований в этой области педиатрии [24]. Авторы показали эффективность препарата в небольшом по объёму исследовании (42 ребёнка), после чего экспертами AAP и NASPGHAN такой способ лечения абдоминальной боли был отнесён к уровню доказательности класса B, хотя и было отмечено, что необходимы дальнейшие исследования его эффективности и безопасности [8].

♦ Некоторые авторы для лечения СРК рекомендуют прокинетики — препараты, повышающие тонус и моторику в основном верхних отделов ЖКТ (например домперидон). Эффективность этой группы препаратов не доказана, существуют данные, что она не превышает таковую плацебо [25].

♦ Агонисты и антагонисты серотониновых рецепторов — новая перспективная группа препаратов для лечения симптомов СРК, включая болевой синдром и нарушение функции кишечника, которые можно применять в качестве монотерапии [26]. Внедрение в клиническую практику этих лекарственных средств стало возможным в результате появления новых сведений о роли серотонина в патофизиологии болезни. К сожалению, к настоящему време-

ни эти препараты рекомендуют к применению только у взрослых (в основном у женщин с тяжёлым СРК при неэффективности других способов лечения). В частности, тега-серод — частичный агонист 5-HT₄-рецепторов — рекомендован при клиническом варианте СРК с преобладанием запоров.

Антидиарейные средства рекомендуют для лечения клинического варианта СРК с преобладанием диареи. Препараты, влияющие на опиоидные рецепторы кишечника (лоперамид), снижают тонус и моторику гладкой мускулатуры кишечника, положительно влияют на такие клинические проявления СРК, как диарея и боли в животе. Препараты этой группы обычно хорошо переносятся, однако необходимо тщательное исключение инфекционной этиологии диарейного синдрома, в том числе ассоциированного с использованием антибиотиков. У некоторых пациентов может быть эффективным использование колестирамина.

Средства для лечения запоров рекомендуются для лечения клинического варианта СРК с преобладанием симптомов задержки стула. Обычно применяют осмотические слабительные (лактолоза (Дюфалак, Солвей Фарма, Нидерланды), сорбитол, магнезии гидроксид) либо минеральное масло у детей со среднетяжёлой и тяжёлой формой СРК, у которых не удалось добиться нормализации стула с помощью диетических и режимных мероприятий. Дюфалак (лактолоза) оказывает гиперосмотическое, гипоаммониемическое, слабительное действие, стимулирует перистальтику кишечника, улучшает всасывание фосфатов и солей кальция. Под влиянием препарата происходит изменение микрофлоры толстого отдела кишечника (увеличение количества лактобактерий — пребиотический эффект), что приводит к повышению кислотности в просвете толстого отдела кишечника и стимулирует его перистальтику. Дюфалак выпускают в форме сиропа, она разрешена к применению у детей, в том числе раннего возраста. Препарат следует принимать 1 раз в день (утром) во время еды. Клинический эффект наступает через 2 дня. Препарат хорошо переносится при длительном применении, но необходимо помнить, что одновременное назначение антибиотиков и антацидов снижает его эффективность. Кроме того, лактулоза понижает pH содержимого кишечника и, следовательно, при одновременном приёме кишечнорастворимых препаратов с pH-зависимым высвобождением может изменять их всасывание.

Стимулирующие слабительные, активирующие перистальтику кишечника, могут использоваться только ситуационно, следует избегать их длительного приёма у детей с СРК.

Продолжительность лекарственной терапии у детей с СРК устанавливают индивидуально. Начальный курс лечения, длительностью 3–4 нед, при необходимости может быть продолжен до 6 мес с использованием минимальных эффективных доз препаратов при условии их хорошей переносимости и регулярного наблюдения с коррекцией лечения. Хотелось бы отметить, что диагностика и лечение с помощью биопрепаратов так называемого «дисбактериоза», широко распространённые в России у детей с персистирующей диареей, запорами (!), атоническими заболеваниями, не имеет под собой патофизиологического обоснования [27, 28]. К сожалению, крайне мало качественных исследований, посвящённых клинической эффективности пробиотиков при каких либо заболеваниях в целом, и при СРК в частности. Последний из существующих авторитетных согласительных документов, посвященный этой проблеме (комментарий ESPGHAN, 2004) указывает, что, за исключением некоторого краткосрочного положительного эффекта при кишечных инфекциях, не существует убедительных доказательств эффективности лечебного ис-

пользования пробиотиков при каком-либо заболевании (включая болезни кишечника и атопию), так же как и нет доказательств их безопасности, особенно у детей раннего возраста [29]. С другой стороны, существуют рекомендации относительно профилактического использования некоторых пробиотических препаратов во время беременности и кормления грудью в отношении сроков формирования атопического дерматита у детей [30]. Недавно появились сообщения о возможности развития сепсиса, ассоциированного с использованием пробиотиков у некоторых детей и взрослых с тяжёлыми фоновыми заболеваниями [31]. Эксперты рекомендуют воздерживаться от широкого лечебного использования этих препаратов у детей до получения результатов корректно проведённых исследований. Таким образом, лечение СРК должно быть комплексным, необходимыми компонентами лечебной стратегии являются модификация диеты и психологическая поддержка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. El-Baba M.F., Nazer H., Konop R. et al. Irritable Bowel Syndrome // <http://www.emedicine.com/ped/topic1210.htm>.
2. Dong L., Dingguo L., Xiaoxing X., Hanming L. An epidemiologic study of irritable bowel syndrome in adolescents and children in China: a school-based study // *Pediatrics*. — 2005. — V. 116, № 3. — P. e393–396.
3. Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A., Denisova D.V. et al. Prevalence of dyspepsia and irritable bowel syndrome among adolescents of Novosibirsk, western Siberia // *Int. J. Circumpolar Health*. — 2001. — V. 60, № 2. — P. 253–257.
4. Thompson W.G., Longstreth G.F., Drossman D.A. et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain // *Gut*. — 1999. — V. 45, Suppl 2. — P. II43–II47.
5. Rasquin-Weber A., Hyman P.E., Cucchiara S. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders // *Gut*. — 1999. — V. 45, Suppl 2. — P. II60–II68.
6. Weydert J.A., Ball T.M., Davis M.F. Systematic review of treatments for recurrent abdominal pain // *Pediatrics*. — 2003. — V. 111, № 1. — P. e1–11.
7. Di Lorenzo C., Colletti R.B., Lehmann H.P. et al. Chronic abdominal pain in children: a clinical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2005. — V. 40, № 3. — P. 245–248.
8. Di Lorenzo C., Colletti R.B., Lehmann H.P. et al. Chronic Abdominal Pain In Children: a Technical Report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2005. — V. 40, № 3. — P. 249–261.
9. Apley J., Naish N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children // *Arch. Dis. Child*. — 1958. — V. 33, № 168. — P. 165–170.
10. Hyams J.S. Recurrent abdominal pain and irritable bowel syndrome in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1997. — V. 25, Suppl 1. — P. S16–17.
11. Caplan A., Walker L., Rasquin A. Validation of the pediatric Rome II criteria for functional gastrointestinal disorders using the questionnaire on pediatric gastrointestinal symptoms // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2005. — V. 41, № 3. — P. 305–316.
12. Шептулин А. Синдром раздражённого кишечника: современные представления о патогенезе, диагностике, лечении // *Клин. медицина*. — 1997. — № 9. — С. 26–30.
13. Weber F.H., McCallum R.W. Clinical approaches to irritable bowel syndrome // *Lancet*. — 1992. — V. 340, № 8833. — P. 1447–1452.
14. Yip W.C., Ho T.F., Yip Y.Y., Chan K.Y. Value of abdominal sonography in the assessment of children with abdominal pain // *J. Clin. Ultrasound*. — 1998. — V. 26, № 8. — P. 397–400.
15. Gold B.D., Colletti R.B., Abbott M. et al. Helicobacter pylori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000. — V. 31, № 5. — P. 490–497.
16. Drumm B., Koletzko S., Oderda G. Helicobacter pylori infection in children: a consensus statement. European Paediatric Task Force on Helicobacter pylori // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2000. — V. 30, № 2. — P. 207–213.
17. Nijevitch A.A., Shcherbakov P.L. Helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms in school children in Russia // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — V. 19, № 5. — P. 490–496.
18. Yang Y.J., Sheu B.S., Lee S.C., Wu J.J. Short-term recurrent abdominal pain related to Helicobacter pylori infection in children // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — V. 20, № 3. — P. 395–400.
19. Feldman W., Mcgrath P., Hodgson C. et al. The use of dietary fiber in the management of simple, childhood, idiopathic, recurrent, abdominal pain. Results in a prospective, double-blind, randomized, controlled trial // *Am J Dis Child*. — 1985. — Vol. 139, № 12. — P. 1216–1218.
20. Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 15, № 3. — P. 355–361.
21. Jailwala J., Imperiale T. F., Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials // *Ann Intern Med*. — 2000. — Vol. 133, № 2. — P. 136–147.
22. Akehurst R., Kaltenthaler E. Treatment of irritable bowel syndrome: a review of randomised controlled trials // *Gut*. — 2001. — V. 48, № 2. — P. 272–282.
23. Kennedy T., Jones R., Darnley S. et al. Cognitive behaviour therapy in addition to antispasmodic treatment for irritable bowel syndrome in primary care: randomised controlled trial // *BMJ*. — 2005. — V. 331, № 7514. — P. 435.
24. Kline R.M., Kline J.J., Di Palma J., Barbero G. J. Enteric-coated, pH-dependent peppermint oil capsules for the treatment of irritable bowel syndrome in children // *J. Pediatr.* — 2001. — V. 138, № 1. — P. 125–128.
25. Ziegenhagen D.J., Kruis W. Cisapride treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome is not superior to placebo // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — V. 19, № 7. — P. 744–749.
26. Baker D.E. Rationale for using serotonergic agents to treat irritable bowel syndrome // *Am J. Health Syst. Pharm.* — 2005. — V. 62, № 7. — P. 700–711; quiz 712–703.
27. Маянский А. Дисбактериоз: иллюзии и реальность // <http://www.antibiotic.ru/rus/confer/1999/mayanski.shtml>.
28. Василенко В. Дисбактериоз — синдром раздражённого кишечника. Эссе-анализ проблемы // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2000. — Т. 10, № 6. — С. 10–13.
29. Agostoni C., Axelsson I., Braegger C. et al. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2004. — V. 38, № 4. — P. 365–374.
30. Hanifin J.M., Cooper K.D., Ho V.C. et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD) / American Academy of Dermatology Association «Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines» // *J. Am Acad. Dermatol.* — 2004. — V. 50, № 3. — P. 391–404.
31. Land M.H., Rouster-Stevens K., Woods C. R. et al. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy // *Pediatrics*. — 2005. — V. 115, № 1. — P. 178–181.

Г.Д. Тарасова

Научно-клинический центр оториноларингологии Росздрава, Москва

Топические деконгестанты в комплексной терапии заболеваний верхних дыхательных путей

В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ (РИНИТОВ, СИНУСИТОВ, ТУБООТИТА И СРЕДНЕГО ОТИТА) МЕСТНО ПРИМЕНЯЮТ СОСУДОСУЖИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (ТОПИЧЕСКИЕ ДЕКОНГЕСТАНТЫ). КРОМЕ ТОГО, ИХ ИСПОЛЬЗУЮТ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ НОСА. ТОПИЧЕСКИЕ ДЕКОНГЕСТАНТЫ ВЫПУСКАЮТ В ФОРМЕ НОСОВЫХ КАПЕЛЬ И НАЗАЛЬНЫХ СПРЕЕВ. В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИСУЩИХ ЭТИМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ СВОЙСТВ, В ЧАСТНОСТИ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ, ОНИ ИМЕЮТ ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ. ДЛЯ КАЖДОГО ИЗ ЭТИХ ПРЕПАРАТОВ СУЩЕСТВУЕТ СВОЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ, КОТОРЫЙ НЕОБХОДИМО СТРОГО СОБЛЮДАТЬ ПРИ ИХ ПРИМЕНЕНИИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. КРОМЕ ТОГО, ВРАЧ ДОЛЖЕН НАЗНАЧАТЬ РАЦИОНАЛЬНЫЙ СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ СОСУДОСУЖИВАЮЩИХ СРЕДСТВ В ПОЛОСТЬ НОСА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОТЕК, ТОПИЧЕСКИЕ ДЕКОНГЕСТАНТЫ, ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛОР-ОРГАНОВ, СИНДРОМ «РИКОШЕТА», ДЕТИ.

54

Контактная информация:

Тарасова Галина Дмитриевна,
доктор медицинских наук,
учёный секретарь Научно-клинического
центра оториноларингологии Росздрава
Адрес: 123098, Москва,
ул. Гамалеи д. 15,
тел. (495) 193-72-90
Статья поступила 17.03.2006 г.,
принята к печати 16.05.2006 г.

Отек слизистой оболочки, как один из признаков воспаления, сопровождает инфекционные и аллергические заболевания ЛОР-органов, нарушая их функции и усугубляя тяжесть состояния пациента. Так, в результате отека при остром (инфекционном или аллергическом) рините и синусите затрудняется носовое дыхание, что сопровождается выраженным ощущением дискомфорта, расстройством сна и аппетита и снижением качества жизни больного. Такое состояние особенно тяжело переносят новорожденные и грудные дети, поскольку у них, в связи с анатомо-физиологическими особенностями, затруднено дыхание через рот, что осложняет и сосание. Ребенок, страдающий ринитом, прекращает процесс сосания — бросает соску или грудь, беспокоится, плачет. В связи с этим устранение отека и восстановление носового дыхания не только способствует разрешению заболевания, но и быстро облегчает состояние больного ребенка.

Нередко острый ринит приводит или сопровождается воспалением среднего уха — острым средним отитом, который обычно протекает с отеком слуховой трубы, то есть развивается тубоотит. Это затрудняет дренирование воспаленной полости среднего уха и отделяет разрешение заболевания. Использование лекарственных препаратов, устраняющих отек, способствует купированию острого среднего отита и предотвращает затяжное течение заболевания, что имеет профилактическое значение в отношении развития у ребенка тугоухости [1]. Хронический ринит, как правило, сопровождается отеком, и, следовательно, увеличением задних частей нижних носовых раковин, что нередко приводит к резкому затруднению носового дыхания. В таких случаях необходимо вводить сосудосуживающие средства вглубь полости носа — непосредственно к области наибольшей выраженности отека, для чего наиболее целесообразно применять эти средства в форме спрея.

G.D. Tarasova

Scientific-clinical Center of Otorhinolaryngology,
The Federal Agency for Healthcare and Social Development
(Roszdrav), Moscow

Topic decongestants in complex therapy of upper airways diseases

IN THE COMPLEX TREATMENT OF THE INFLAMMATORY DISEASES OF ENT-ORGANS (RHINITIS, SINUSITIS, TUBOOTITIS AND OTITIS MEDIA) VASOCONSTRICTORS (TOPIC DECONGESTANTS) ARE LOCALLY APPLIED. BESIDES, THEY'RE USED IN DIAGNOSING OF NASAL CAVITY DISEASES. TOPIC DECONGESTANTS ARE PRODUCED AS NASAL DROPS AND NASAL SPRAYS. PECULIARITIES OF APPLICATION OF PHARMACEUTICALS IN CHILDREN ARE DEPENDENT ON INHERENT PROPERTIES, PARTICULARLY THE DURATION OF EFFECT. THESE DRUGS EACH HAVE PROPER DOSAGE CONDITIONS THAT SHOULD BE FOLLOWED CAREFULLY IN PEDIATRIC PRACTICE. MOREOVER, THE PHYSICIAN MUST CHOOSE THE EFFICIENT WAY OF VASOCONSTRICTOR INTRODUCTION INTO NASAL CAVITY.

KEY WORDS: EDEMA, TOPIC DECONGESTANTS, ENT-ORGANS DISEASES, REBOUND SYNDROME, CHILDREN.

При аллергическом рините отёк слизистой оболочки полости носа нередко настолько выраженный, что приводит к полной обструкции носового дыхания, резко снижая качество жизни ребёнка, что обуславливает острую необходимость назначения противоотечных лекарственных средств. Следует лишь помнить, что длительное использование сосудосуживающих средств при любом рините может привести к формированию медикаментозного/атрофического ринита.

Воспалительные заболевания околоносовых пазух — синуситы — также сопровождаются отёком слизистой оболочки, как полости носа, так и самих пазух. Большое значение в патогенезе заболевания имеет отёк в области соустьев околоносовых пазух с полостью носа, препятствующий оттоку отделяемого из полостей пазух. Устранение отёка способствует восстановлению дренажной функции этих соустьев и разрешению синусита.

Таким образом, лекарственные препараты, обладающие противоотечным действием, необходимо включать в комплексное лечение следующих заболеваний: острого инфекционного и аллергического ринита, острого и хронического синусита, острого и обострения хронического среднего отита. При этом необходимо, чтобы препарат оказывал по возможности только местное действие и не вызывал системных нежелательных эффектов.

Следует отметить, что при диагностике заболеваний полости носа необходимо осмотреть полость носа на всем её протяжении, что при наличии отёка может быть затруднительным. С целью снятия отёка для полного осмотра также применяют местные сосудосуживающие капли. Особенно это важно при использовании эндоскопической аппаратуры, поскольку отёк может препятствовать введению эндоскопа в полости носа и осмотру соустьев околоносовых пазух и слуховых труб.

Ранее в качестве противоотечных капель использовали цинк-адреналиновые капли. Их популярность была обусловлена тем, что большинство официальных препаратов не разрешены к применению в раннем детском возрасте.

Топические деконгестанты действуют на регуляцию тонуса симпатической системы кровеносных сосудов слизистой оболочки, активируя адренергические рецепторы и вызывая вазоконстрикцию [1, 2]. При этом происходит уменьшение в объёме кавернозной ткани, расположенной в нижних носовых раковинах, что приводит к восстановлению носового дыхания за счёт расширения носовых ходов. Эффективность местных препаратов может в значительной степени снижаться при вторичной обструкции носового дыхания, вызванной полипами, гипертрофией нижних или средних носовых раковин, а также при механических препятствиях, таких как выраженное искривление перегородки носа [3]. В состав топических деконгестантов могут входить α_1 -адреномиметики (фенилэфрин), α_2 -адреномиметики (оксиметазолин, ксилометазолин, нафазолин) или вещества, способствующие выделению норадреналина (эфедрин, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, амфетамин) [3]. В зависимости от продолжительности действия топические деконгестанты разделяют на несколько групп (табл. 1). Следует помнить, что сосудосуживающий эффект топических деконгестантов тем сильнее, чем продолжительнее действие препарата. Препараты длительного действия удобны для пациента, поскольку, как правило, достаточно их введения один раз в сутки. С другой стороны, длительный спазм сосудов нарушает трофику слизистой оболочки, что отрицательно сказывается на её функциях, в частности на мукоцилиарном клиренсе. Эти нарушения, а также синдром «рикошета», присущий всем топическим

Таблица 1. Классификация топических деконгестантов по продолжительности действия

Продолжительность действия		
Короткая (4–6 ч)	Средняя (8–10 ч)	Длительная (более 12 ч)
Эфедрин Эпинефрин Нафазолин Фенилэфрин Тетризолин	Ксилометазолин	Оксиметазолин

деконгестантам, могут играть роль факторов риска развития медикаментозного ринита, лечение которого является непростой задачей даже для опытных специалистов. В связи с этим длительно действующие деконгестанты следует применять лишь при крайней необходимости и в течение не более 3 дней. В меньшей степени указанные побочные эффекты свойственны фенилэфрину, который, обладая мягким вазоконстрикторным эффектом за счёт агонизма к α_1 -адренорецепторам, не вызывает существенного уменьшения кровотока в слизистой оболочке полости носа [3, 4]. В то же время лечебный эффект фенилэфрина менее выражен и менее продолжителен. Данные риноманометрии показали, что ксилометазолин уменьшает сопротивление воздушному потоку в полости носа на 8 ч с его максимальным снижением на 33%, в то время как фенилэфрин — только на 0,5–2 ч с максимальным снижением носового сопротивления на 17% [3].

Топические деконгестанты выпускают в форме спреев, капель или дозированных ингаляций. Назальный спрей — простейший и наиболее удобный способ дозировки препарата. Его рекомендуют детям старшего возраста.

Сосудосуживающие носовые капли следует использовать с осторожностью у детей младше 1 г., поскольку интервал между терапевтической и токсической дозой очень невелик. Дозы, рекомендуемые для них, приведены в табл. 2. Следует помнить, что у детей младше 2 лет топические деконгестанты можно применять только по рекомендации и под контролем врача.

Информация о дозировках топических деконгестантов у детей ограничена. Как правило, детям 6–12 лет назначают половину дозы для взрослых, 2–6 лет — одну четвертую часть (у детей до 2 лет лечение проводят только под контролем врача) [2]. Тем не менее, эти рекомендации не учитывают массу тела ребёнка, поэтому дозы следует изменять у детей, отличающихся по массе от средних возрастных норм. Следует отметить, что в педиатрической практике допустимо применение сосудосуживающих капель с концентрацией действующих веществ не более 0,01% для детей первых 2 лет жизни, 0,025% для детей 3–6 лет и 0,05% для младших школьников. Кроме того, у детей до 12 лет не следует применять комбинированные препараты, содержащие фенилпропаноламин и псевдоэфедрин. Возрастные ограничения по применению топических деконгестантов приведены в табл. 3.

Следует помнить, что у детей, особенно раннего возраста, местное использование деконгестантов может сопровождаться развитием нежелательных системных эффектов. Это связано с тем, что у детей повышена резорбтивная способность слизистой оболочки полости носа из-за её большей площади (относительно массы тела). Повышенному поступлению местных деконгестантов в системный кровоток также способствуют травмы слизистой оболочки вследствие дефектов проводимого туалета полости носа (при резком сморкании, отсасывании слизи, кончиком пипетки при промывании и/или закапывании и т.д.).

Таблица 2. Возрастные дозы назальных деконгестантов

Препарат	Концентрация, %	Дозировка		
		взрослые и дети старше 12 лет	дети 6–12 лет	дети 2–6 лет
Нафазолин	0,05	1–2 капли не чаще, чем через каждые 6 ч	–	–
	0,025	1–2 капли не чаще, чем через каждые 6 ч	1–2 капли не чаще, чем через каждые 6 ч	–
Оксиметазолин	0,05	2–3 капли 2 раза в день с интервалом 12 ч	2–3 капли 2 раза в день с интервалом 12 ч	–
	0,025	2–3 капли 2 раза в день с интервалом 12 ч	2–3 капли 2 раза в день с интервалом 12 ч	2–3 капли 2 раза в день с интервалом 12 ч
Фенилэфрин	0,5	2–3 капли не чаще, чем через каждые 4 ч	–	–
	0,25	2–3 капли не чаще, чем через каждые 4 ч	2–3 капли не чаще, чем через каждые 4 ч	–
	0,125	2–3 капли не чаще, чем через каждые 4 ч	2–3 капли не чаще, чем через каждые 4 ч	2–3 капли не чаще, чем через каждые 4 ч
Тетризолин	0,1	2–4 капли не чаще, чем через каждые 3 ч	2–4 капли не чаще, чем через каждые 3 ч	–
	0,05	2–4 капли не чаще, чем через каждые 3 ч	2–4 капли не чаще, чем через каждые 3 ч	2–4 капли не чаще, чем через каждые 3 ч
Ксилометазолин	0,1	2–3 капли каждые 8–10 ч	–	–
	0,05	2–3 капли каждые 8–10 ч	2–3 капли каждые 8–10 ч	2–3 капли каждые 8–10 ч

Нарушение рекомендуемого режима дозирования местных сосудосуживающих средств (увеличение разовых доз или частоты использования) у детей могут привести к передозировке с развитием серьёзных патологических состояний вплоть до угнетения ЦНС, гипотермии и комы. Аналогичные клинические проявления возможны и при случайном пероральном приёме данных препаратов. Поэтому местные деконгестанты, как и любые другие лекарственные средства, необходимо хранить в недоступном для детей месте, а их применение должно быть строго регламентировано. Врач, назначая ребёнку эти препараты, должен обязательно предупредить больного или его родителей о недопустимости превышения рекомендуемых доз. Следует также отметить, что крайне нежелательно одновременное применение местных сосудосуживающих средств и трициклических антидепрессантов (амитриптилин, кломипрамин и др.) или ингибиторов моноаминоксидазы (метралиндол и др.) в связи с высоким риском развития побочных эффектов [5].

При применении топических деконгестантов в форме назальных капель следует соблюдать следующие правила: очищать полость носа (сморканием, промыванием или отсасыванием) перед их введением, пользоваться только индивидуальным флаконом с каплями (не передавать его

другим лицам), через несколько минут после закапывания препарата хорошо очищать (сморканием) полость носа. Не использовать их дольше 3–7 дней.

Способы введения сосудосуживающих капель в полость носа при отдельных заболеваниях различаются. Так, при воспалительных процессах в полости носа и околоносовых пазухах носовые капли следует вводить так, как это показано на рис. 1. Кроме того, в таких случаях целесообразно применять топические деконгестанты в форме назальных спреев. При остром и хроническом среднем отите, сопровождающимся отёком в области слуховых труб, сосудосуживающие носовые капли наиболее рационально вводить так, как это показано на рис. 2. Данный способ позволяет доставить препарат к месту воспаления, то есть в область глоточных устьев слуховых труб.

При введении сосудосуживающих капель важен правильный выбор пипетки. Рациональнее применять пластиковую пипетку, удобную в любых условиях. Кончик пипетки должен быть закруглён, чтобы снизить вероятность травмирования слизистой оболочки полости носа при неосторожных движениях.

Ниже приведены особенности некоторых часто применяемых препаратов, что возможно поможет врачам при их назначении.

Препараты с малой продолжительностью действия: содержащие нафазолин — «Нафтизин», «Санорин», «Нафазол-Хемофарм»; содержащие фенилэфрин — «Назол Бэби», тетризолин — «Тизин».

♦ «Нафтизин» (Мосхимфармпрепараты, Россия) выпускают в форме носовых капель (0,05% раствор нафазалина) для детей.

♦ «Санорин» (Galena, Чешская республика) выпускают в форме эмульсии, которую рекомендуют с 2 лет. Препарат противопоказан при хроническом рините; местные побочные эффекты — раздражение слизистой оболочки, обильное — тошнота, головная боль, редко — повышение артериального давления, тахикардия.

♦ «Нафазол-хемофарм» (Hemofarm, Югославия) — 0,05% и 0,1% раствор нафазолина.

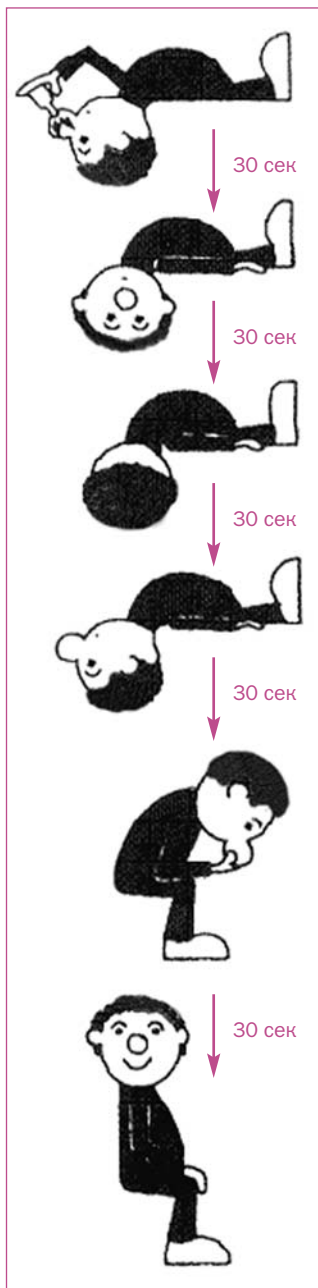
Таблица 3. Возрастные ограничения по применению сосудосуживающих носовых капель

Препарат	Возрастные ограничения
Растворы нафазолина 0,05%, фенилэфрина 0,5%, ксилометазолин 0,1%	С 12 лет
Растворы оксиметазолин 0,05%, фенилэфрина 0,25%	С 6 лет
Раствор тетризолина 0,1%	С 2 лет
Раствор нафазолина 0,025%	С 1 года
Раствор фенилэфрина 0,0125%	С периода новорождённости

Рис. 1. Положение тела при закапывании капель при заболеваниях полости носа и околоносовых пазух



Рис. 2. Положение тела при закапывании капель при заболеваниях уха и слуховой трубы



♦ «Назол Бэби» (Sagmel, США) — носовые капли, содержащие 0,0125% фенилэфрина — можно применять с периода новорожденности, поскольку препарат обладает мягким и непродолжительным вазоконстрикторным действием.

♦ «Тизин» (Pfizer, США) выпускают во флаконах-капельницах, содержащих 0,05 и 0,1% раствора тетризолина.

К имидазолинам относят оксиметазолин, ксилометазолин, тетризолин и нафазолин. Препараты этой группы оказывают наибольшее токсическое действие на клетки реснитчатого эпителия, покрывающего полость носа [6]. Применение некоторых препаратов этой подгруппы в детском возрасте проблематично, так как их разведение может создать угрозу передозировки.

Препараты на основе ксилометазолина включают «Бризолин», «Длянос», «Ксимелин», «Фармазолин», «Доктор Тайсс назолин», «Отривин», «Галазолин», «Риностоп» и др. Они характеризуются средней продолжительностью действия и не рекомендованы у детей первых 2 лет жизни. Кратность их применения не должна превышать 3 раз в сутки.

♦ «Длянос» (Novartis, Швейцария) производят в форме спрея (0,1% раствор ксилометазолина) — рекомендован детям с 6 лет, и носовых капель (0,05% раствор) — рекомендованы с 1-го года жизни. Побочные эффекты — ощущение жжения, раздражение и сухость в носовой полости, редко — тошнота и головная боль. Основные противопоказания к назначению препарата — ранее проведенные операции на мозговых оболочках и гипотония.

♦ «Ксимелин» (Nycomed, Норвегия) выпускают в форме капель (0,05 и 0,1% раствор ксилометазолина) и в виде аэрозоля (0,05 и 0,1% раствор). Рекомендован с 3 лет не чаще 1–3 раз

в сутки не более 7 дней. Из побочных эффектов возможны системные реакции — сердцебиение, нарушение сердечного ритма, повышение артериального давления, головная боль, рвота, нарушение зрения и сна; при длительном применении — депрессивные состояния.

♦ «Отривин» (Novartis, Швейцария) выпускают в форме капель: 0,05% для детей до 6 лет (не более 3 раз в сутки) и 0,1% — для детей с 6 лет (не чаще 4 раз в сутки).

Производные оксиметазолина относят к препаратам длительного действия. Эта группа включает следующие препараты: «Називин», «Назол», «Фазин», «Саноринчик», «Назол адванс». Назначают их 2–3 раза в течение суток. Эти препараты не вызывают нарушений мукоцилиарного клиренса.

♦ «Називин» (Merck, Германия) в форме капель 0,01% — единственный официальный препарат, применение которого в России разрешено у новорожденных. С первого года жизни до 6 лет применяют 0,025% раствор, 0,05% раствор и назальный спрей назначают с 6-летнего возраста. Препарат противопоказан при сухом (атрофическом) рините [7].

♦ «Фазин» (Fourventures, США) производят в форме носовых капель 0,05% раствора оксиметазолина. Его применение рекомендовано лишь с первого года жизни, а к противопоказаниям к назначению помимо общих для этой группы препаратов также входит сахарный диабет. Основные побочные эффекты — чувство жжения и сухость слизистой оболочки полости носа, сухость во рту и глотке, возможно чихание. Препарат следует применять с интервалом 10–12 ч и не более 3 дней подряд.

♦ «Саноринчик» (Pasf Pharma Chemicalien, Германия) выпускают в форме назальных капель (0,25 и 0,5%) и спрея (0,5%).

♦ «Назол адванс» (Sagmei, США) выпускают в форме спрея, помимо оксиметазолина препарат содержит камфору, ментол и эвкалипт. В связи с этим необходимо быть осторожным при его назначении больным с аллергией на эти компоненты. Кроме того, следует помнить, что он противопоказан при артериальной гипертензии, распространенном атеросклерозе, тахикардии, повышенном внутриглазном давлении, закрытоугольной глаукоме, нарушении функции почек, затруднении мочеиспускания при увеличении простаты, также недопустимо его назначение одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы. Применять препарат следует с интервалами в 12 ч, курс лечения не должен превышать 3 дней.

Продолжительный эффект оксиметазолина и ксилометазолина связан с их замедленным выведением из полости носа вследствие уменьшения кровотока в слизистой оболочке.

Выпускают и комбинированные топические деконгестанты, например диметинден + фенилэфрин («Виброцил»), антазолин + нафазолин («Санорин-Аналергин»), неомидин + дексаметазон + полимиксин В + фенилэфрин («Полидексас с фенилэфрином») и др.

♦ «Виброцил» (Novartis, Швейцария) содержит фенилэфрин и диметинден, последний обладает противоаллергическим действием. Препарат производят в форме капель, спрея и назального геля. «Виброцил» можно применять у детей до 1 года — по 1 капле в каждую ноздрию, в возрасте 1–6 лет — по 1–2 капли в каждую ноздрию 3–4 раза в сутки. Гель можно применять с 6-летнего возраста 3–4 раза в сутки, он обладает тем преимуществом, что не вызывает сухости слизистой оболочки, поэтому его можно использовать при атрофических процессах в полости носа. Препарат противопоказан при озене, недопустим его одновременный приём с ингибиторами моноаминоксидазы.

♦ «Санорин-Аналергин» (Galena, Чешская республика) содержит нафазолин и антазолин, поэтому обладает помимо сосудосуживающего и противоаллергическим действием. При его использовании возможны побочные эффекты в виде кожной сыпи, повышенной раздражительности, головной боли, тошноты, а при длительном применении (более 7 дней) — отёка слизистой оболочки. Препарат рекомендуют применять не чаще 3–4 раз в сут в течение 3–4 дней.

♦ «Полидекса с фенилэфрином» (Фикмедикаль, Франция) — назальный спрей, содержащий неомицин, полимиксин В, дексаметазон и фенилэфрин. В детском возрасте рекомендуют использовать по 1 дозе в каждую половину носа 3 раза в день в течение 5–10 дней. Препарат противопоказан при закрытой глаукоме, вирусных заболеваниях, заболеваниях почек, а также в возрасте до 2,5 лет. С осторожностью следует применять при гипертиреозе, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, а также у больных с нейросенсорной тугоухостью.

Существуют также комбинированные препараты, которые являются системными деконгестантами — карбиноксамин + фенилпропаноламин («Ринопронт»), парацетамол + псевдоэфедрин + хлорфенамин («Колдакт»), парацетамол + кофеин + фенилэфрин + хлорфенамин («Ринза», «Риниколд»), хлорфенамин + фенилэфрин + фенилтолоксамин («Оринол плюс») и др.

Системные деконгестанты назначают при воспалительных ЛОР-заболеваниях крайне редко, что обусловлено тем, что их приём вызывает сужение всех кровеносных сосудов и оказывает стимулирующий эффект на центральную нервную систему [2]. При их использовании возможно появление головной боли. Побочные явления могут возникнуть также в том случае, если пациент принимает другие симпатомиметические средства, такие как системные или аэрозольные β_2 -адреномиметики (тербуталин, сальбутамол, эпинефрин и т.д.). Нельзя забывать о

возможности развития аллергии на компоненты, входящие в состав препарата.

Необходимо отметить, что все сосудосуживающие препараты обладают недостатками и побочными эффектами. При длительном местном применении оксиметазолин, ксилометазолин, нафазолин вызывают развитие синдрома «рикошета» и так называемого медикаментозного ринита, поэтому их применение следует ограничить 5–7 днями [2–4]. Важное значение имеет форма выпуска препарата, в частности топические деконгестанты в форме носовых капель сложно дозировать, поскольку большая часть введённого препарата тут же стекает по дну полости носа в глотку. В таких случаях не только не достигается необходимый лечебный эффект, но и возникает угроза передозировки препарата, поэтому предпочтение следует отдавать дозированным аэрозолям.

Следует помнить, что длительное (свыше 10 дней) использование сосудосуживающих средств местно может вызывать выраженный отёк в полости носа, назальную гиперреактивность, изменения гистологического строения слизистой оболочки, то есть развитие медикаментозного ринита. Следует также помнить о возможных побочных эффектах бензалкониума хлорида — консерванта, который входит в состав большинства форм выпуска топических деконгестантов [1].

При бесконтрольном и длительном использовании топических деконгестантов без предписания врача, например при затруднении носового дыхания, обусловленным вазомоторным ринитом, а также выраженным искривлением перегородки носа, у пациентов развивается медикаментозный ринит. Кроме того, длительное использование топических деконгестантов может привести к развитию психических расстройств в виде депрессии и комплекса неполноценности. Поэтому следует предупредить родителей о необходимости использования сосудосуживающих средств лишь по назначению врача и коротким курсом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Еремина Н.В., Дубищев А.В., Додонова Н.А. Интраназальные лекарственные средства в лечении заболеваний носа и околоносовых пазух: Учебное пособие. — Самара, 2005. — 104 с.
2. Лопатин А.С., Овчинников А.Ю., Свистушкин В.М. и др. Топические препараты для лечения острого и хронического ринита // Consilium Medicum. — 2003. — Т. 5, № 4. — С. 219–222.
3. Нурмухаметов Р.А. Сосудосуживающие средства (деконгестанты) // Consilium Medicum. — 2001. — № 1 (1). — С. 21–23.
4. Deitmer T., Scheffler R. The effect of different preparations of nasal decongestants in ciliary beat frequency in vitro // Rhinology. — 1993. — V. 31. — P. 151–153.

5. Государственный реестр лекарственных средств. — М.: Минздрав России, 2000.

6. Cannon N.L., Dalgleisch J., Frank H. et al. Evaluation of oxymetazoline paediatric in the treatment of nasal congestion // J. Matern. Child. Health. — 1976. — V. 1. — P. 32–33.

7. Franke G., Muhle V., Tschiaik M. Final report on Post-Marketing Surveillance (PMS) study: Use of Nasivin TM sanft 0,01% metered dropper for infants / Merck Produkte Vertriebgesellschaft & Co, Darmstadt, 2000.

От редакции

«Сосудосуживающие капли (нафазолин, ксилометазолин, оксиметазолин) (показали эффективность у взрослых только при первом введении, у детей их эффект сомнителен, что, с учётом побочных эффектов (спазм сосудов, повышение АД, тахифилаксия), заставляет сдержанно относиться к их применению, которое должно ограничиваться 1–2 днями. В раннем возрасте из-за

болезненности вводят 0,01% раствор, детям 3–6 лет — 0,025%, старшим — 0,05% растворы. Назальные сосудосуживающие спреи используют с 6 лет».

Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии / Под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 608 с.

В.В. Васильченко^{1,2}, Г.А. Каркашадзе¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва

Дуплексное сканирование при обследовании детей с цефалгиями: возможности, цели, преимущества

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ — НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЁННЫЙ СИМПТОМ В ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ. СВОЕВРЕМЕННОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ ЕЁ ПРИЧИН, И КАК СЛЕДСТВИЕ, БЫСТРОЕ, АДЕКВАТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДУПРЕЖДАЮТ ХРОНИЗАЦИЮ ГОЛОВНОЙ БОЛИ И СВЯЗАННЫЕ С ЭТИМ ПРОБЛЕМЫ НАСТРОЕНИЯ, РАБОТОСПОСОБНОСТИ, ШКОЛЬНОЙ УСПЕВАЕМОСТИ И ЛИЧНОСТНОГО ФОРМИРОВАНИЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА.

Одна из ведущих причин цефалгий детского возраста — ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТАКЖЕ ОБЯЗАТЕЛЬНА ДЛЯ СВОЕВРЕМЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ ВЗРОСЛЫХ. В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИМЕНЯЮТ МЕТОД ТРАНСКРАНИАЛЬНОГО ДУПЛЕКСНОГО СКАНИРОВАНИЯ. ОН ПОЗВОЛЯЕТ ОЦЕНИТЬ СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ (СТЕНОК И ПРОСВЕТОВ), ИХ ОКРУЖЕНИЯ И ГЕМОДИНАМИКИ В ЦЕЛОМ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ПОЗВОЛЯЕТ ОПРЕДЕЛЯТЬ ГЕНЕЗ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ У ДЕТЕЙ И ПРОВОДИТЬ ИХ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ. ПОВСЕМИСТНОЕ ВНЕДРЕНИЕ ДАННОГО МЕТОДА В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ ЗНАЧИТЕЛЬНО УЛУЧШИТ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЦЕФАЛГИЯ, ТРАНСКРАНИАЛЬНОЕ ДУПЛЕКСНОЕ СКАНИРОВАНИЕ, ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ДОППЛЕРОГРАФИЯ, ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Каркашадзе Георгий Арчилович,
кандидат медицинских наук,
врач-психоневролог

Консультативно-диагностического центра
для детей и подростков Научного центра
здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-20

Статья поступила 14.02.2006 г.,
принята к печати 23.05.2006 г.

Головная боль (ГБ, цефалгия) — широко распространённый симптом, наблюдаемый как при неврологических, так и при соматических заболеваниях. Частота ГБ в различных возрастных группах колеблется от 50 до 200 на 1000 населения. Особенно часто на ГБ жалуются дети, в первую очередь школьники, среди которых её частота достигает 24–48% [1, 2]. При этом в 40% случаев ГБ беспокоит детей младшего школьного возраста, в 20% случаев — детей в возрасте 13–14 лет. По данным Ю.М. Никитина, цефалгии имели место у 80% школьников, а у 30% из них они носили хронический характер, что приводило к ухудшению качества жизни ребёнка, снижению памяти, внимания, работоспособности. ГБ тяжело переносятся детьми, сказываются на их настроении, поведении, работоспособности, учёбе и дальнейшей профессиональной ориентации. Своевременное определение типа и генеза цефалгии и проведение соответствующей терапии предупреждает перерастание возникших в детском возрасте ГБ в хроническую форму.

Всестороннее обследование детей с цефалгиями показывает, что ГБ — только симптом, наблюдающийся при разных болезнях. Так, тупой, давящий, распирающий характер имеют ГБ при паретической вазодилатации, сопровождаю-

V.V. Vasil'chenko^{1,2}, G.A. Karkashadze¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² The Scientific Research Burdenko Institute of Neurosurgery of the Academy of Medical Sciences, Moscow

Duplex scanning in children with cephalgia: possibilities, targets and benefits

CEPHALGIA IS THE MOST FREQUENT COMPLAINT IN PEDIATRIC NEUROLOGY. PROPER DIAGNOSTICS OF UNDERLYING CAUSE AND, AS A CONSEQUENCE, PROMPT ADEQUATE TREATMENT COULD PREVENT CEPHALGIA CHRONICITY AND PROBLEMS RELATED TO IT, SUCH AS MOOD CHANGES, REDUCED ABILITY TO WORK AND STUDY AND PERSONAL DEVELOPMENT IN SCHOOL AGE CHILDREN.

ONE OF THE LEADING CAUSES OF PEDIATRIC CEPHALGIA IS CEREBROVASCULAR DISORDERS. EARLY DIAGNOSTICS OF VASCULAR DISORDERS IS ESSENTIAL FOR ADULT DISABILITY PROPHYLAXIS. NOWADAYS THE METHOD OF TRANSCRANIAL DUPLEX SCANNING IS USED TO ASSESS CEREBRAL BLOOD FLOW GIVING DATA TO ASSESS BLOOD VESSEL WALLS AND CAVITY, SURROUNDING TISSUES AND CEREBRAL HEMODYNAMICS AS A WHOLE. THIS METHOD ALLOWS TO DIFFERENTIATE THE CAUSES OF CEPHALGIA IN CHILDREN AND TO ADMINISTER APPROPRIATE TREATMENT IN EACH CASE. IMPLEMENTATION OF DUPLEX SCANNING AS A ROUTINE DIAGNOSTIC PROCEDURE IN PAEDIATRIC CENTERS COULD IMPROVE DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CEPHALGIA IN CHILDREN.

KEY WORDS: CEPHALGIA, TRANSCRANIAL DUPLEX SCANNING, TRANSCRANIAL DOPPEROGRAPHY, CEREBROVASCULAR DISORDERS, CHILDREN.

щейся отёком сосудистой стенки, периваскулярным отёком и уменьшением амплитуды пульсации, что наблюдают при мигренозном статусе [3].

При затруднении венозного оттока в связи с избыточным кровенаполнением внутричерепных вен возникают ГБ, имеющие тупой и распирающий характер (нередко в ночной и утренний период), локализующиеся в затылочной области, что объясняется проекцией внутричерепных венозных синусов, где отмечается наибольшая плотность рецепторов.

Выделяют также ГБ, обусловленные длительным напряжением мышц мягких покровов головы. При длительном эмоциональном напряжении, стрессе у детей возможна психогенная ГБ.

ГБ также могут быть обусловлены ликвородинамическими нарушениями — повышением или понижением внутричерепного давления. Для возникновения ГБ имеют значение темпы развития внутричерепной гипертензии: при быстром повышении внутричерепного давления происходит срыв ауторегуляции мозгового кровообращения с последующим затруднением венозного оттока, приводящим к отёку мозга, что наблюдают при гидроцефалии и объёмных образованиях. Крайне редко у детей наблюдают невралгическую боль, характеризующуюся пароксизмальным характером, определёнными зонами локализации и иррадиации. Пациенты описывают болевые пароксизмы как острую, жгучую или режущую боль с локализацией в области лица.

Исследованиями последних лет показано, что причиной цефалгии в детском возрасте могут быть цереброваскулярные заболевания. Сосудистые заболевания головного мозга представляют весьма важный раздел клинической неврологии. В настоящее время отмечают омоложение контингента больных с цереброваскулярными расстройствами, описано развитие мозговых инсультов и кризов даже у детей. Поэтому проблема клинических и субклинических проявлений церебральной сосудистой патологии и их лечения становится одной из ключевых в детской неврологии [4]. Всесторонне исследуют вопросы этиологии, патогенеза, а главное — возможности диагностики, предупреждения и лечения цереброваскулярных нарушений. Выделено даже новое направление неврологии — профилактическая нейроангиология. Выявление начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга является последним этапом, на котором ещё можно предупредить инсульт. При этом большинство учёных подчеркивают, что проблему сосудистых заболеваний нервной системы необходимо изучать с раннего детского возраста, так как при несвоевременной и недостаточно эффективной медицинской помощи детям заболевания могут прогрессировать и становиться причиной нетрудоспособности взрослых [5].

До недавнего времени в обследовании детей с цефалгиями применяли преимущественно два метода: эхоэнцефалографию (ЭхоЭГ) — для исключения объёмного процесса и вентрикуломегалии, и электроэнцефалографию (ЭЭГ) — для диагностики и оценки характера церебральной дисфункции. Однако данные методы не позволяют оценить состояния сосудов головного мозга, играющих важную роль в происхождении головной боли.

В настоящее время для оценки мозгового кровообращения используют информативный метод транскраниального дуплексного сканирования, позволяющий выявить как органическое поражение сосудов (что в детском возрасте наблюдают редко), так и разнообразные функциональные изменения сосудистого русла. Причём данный метод

позволяет выявлять изменения не только при обострении заболевания, но и в межприступный период, что особенно важно, поскольку позволяет своевременно начать превентивное лечение [6].

Применяют и другой метод — транскраниальную доплерографию. При этом непрерывный ультразвуковой луч направляют в головной мозг из определённой точки на черепе, представляющей собой проекцию мозговых сосудов. Полагая, что сосуды мозга у всех людей расположены одинаково, в ультразвуковом аппарате предусмотрена фокусировка луча именно на той глубине, где предположительно находится тот или иной искомый сосуд. В результате на экране возникает доплеровская кривая кровотока с определённого сосуда.

Исследование артериальной системы методом дуплексного сканирования предполагает получение информации о состоянии сосуда (стенки и просвета) и окружающих тканей в В-режиме, оценку гемодинамических феноменов с применением эффекта Допплера. При этом качественную информацию о состоянии кровотока получают в цветовом доплеровском, а количественную — в спектральном доплеровском режиме. Комплексный анализ параметров во всех режимах создаёт целостное представление о патологическом процессе. При анализе состояния артерий, в которых возможна чёткая визуализация сосудистой стенки и просвета сосуда (плечевого ствола, сонные и позвоночные артерии в экстракраниальных отделах), при исследовании в В-режиме оценивают следующие параметры: проходимость сосуда, его геометрию, пульсацию сосудистой стенки, диаметр сосуда, состояние сосудистой стенки и просвета сосуда, состояние периваскулярных тканей [5]. Качественную и количественную информацию о состоянии венозной гемодинамики получают по данным исследования в спектральном доплеровском режиме.

Цель ультразвукового исследования артериальной и венозной системы головного мозга на экстра- и интракраниальном уровне заключается в выявлении патологии в артериальной и венозной системах головного мозга, обнаружении деформаций, аномалий развития сосудов, артериальных и венозных аневризм, артериовенозных мальформаций, соустьев, вазоспазма, нарушений венозной циркуляции, оценке их гемодинамической значимости (состояния коллатеральной и функциональной компенсации) и возможной роли в генезе клинического синдрома у конкретного пациента, включая комплекс артериальных и венозных нарушений.

Использование метода транскраниального дуплексного сканирования сосудов головного мозга и шеи в оценке артериального и венозного кровотока позволяет определять генез головных болей у детей, что даёт возможность дифференцированно проводить лечение, оценивать его эффективность и тем самым способствовать предупреждению более тяжёлых сосудистых заболеваний головного мозга [7].

Каждый из описанных ультразвуковых методов обладает своими преимуществами и недостатками. К недостаткам транскраниального метода относят следующие.

- ♦ Практически «слепое» направление луча.
- ♦ Отсутствие возможности оптимальной коррекции угла курсора по отношению к визуализированному «слепку» сосуда.
- ♦ Несмотря на фокусировку в зону охвата, ультразвуковой луч обязательно попадает в соседний сосуд, в результате чего возникает суммирование показателей.
- ♦ Практически невозможно оценить кровоток по венам.
- ♦ Невозможно определить объёмный кровоток [5].

Основной недостаток дуплексного метода — значительное поглощение ультразвукового луча при его проникновении через кость, что снижает его диагностические возможности у детей старшего возраста.

В отечественной литературе существуют единичные работы А.В. Андреева по применению метода транскраниальной доплерографии у новорождённых. Автор рекомендует обследовать этим методом всех новорождённых, родившихся в гипоксии, так как «роды являются самым сильным стрессом в жизни человека, часто приводящим к латентным нарушениям мозгового кровообращения», а также всех детей, предъявляющих жалобы на головные боли, обморочные состояния, головокружения, церебрастению, трудности обучения в школе [8].

Обобщая, следует отметить, что метод дуплексного сканирования сосудов головы и шеи должен быть основным диагностическим методом в оценке церебрального кро-

вотока при исследовании детей с различными видами головных болей, поскольку он позволяет определить их генез. Данный вид обследования имеет ряд преимуществ перед другими методами (неинвазивность, доступность, возможность динамического наблюдения за пациентом в ходе лечения), что позволяет использовать его в амбулаторных условиях и оптимизировать помощь больным детям.

Таким образом, в настоящее время необходимо повсеместное внедрение комплексного ультразвукового исследования головного мозга в практику неонатальных центров, педиатрических и неврологических отделений, с обязательной оценкой кровотока в артериальной и венозной системах, что обеспечит значительный шаг в улучшении диагностики и лечении детей с перинатальными поражениями головного мозга, повлияет на тактику их ведения и неврологический прогноз в дальнейшем [9].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aaslid R. Transcranial Doppler sonography. — 1986. — P. 178.
2. Bille B. Headache in children / Handbook of Clinical Neurology. — V.S. Amsterdam: North Holland Publ. Co., 1998. — P. 237–246.
3. Бурцев Е.М. Нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте. — М.: 1987. — 360 с.
4. Bode B.H. Pediatric application of transcranial Doppler sonography. — Springer-Verlag, 1998. — P. 108.
5. Никитин Ю.М., Труханов А.И. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний. — М., 1998. — 432 с.
6. Лелюк В.Г. Ультразвуковая ангиология. — М., 1999. — 72–78 с.
7. Трошин В.М., Бурцев Е.М., Трошин В.Д. Ангионеврология детского возраста. — Ниж. Новгород., 1995. — 480 с.
8. Андреев А.В., Линьков В.В. Перспективы развития ультразвуковых доплеровских исследований в детской неврологии. — Детская неврология. — 1994. — № 1. — С. 19–21.
9. Зубарева Е.А. Современные ультразвуковые технологии в диагностике перинатальных цереброваскулярных расстройств / Тез. докл. 4-го съезда российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. — М., 2003. — С. 238–239.

Информация для педиатров



Консультативно-диагностический центр (КДЦ) для детей и подростков Научного центра здоровья детей РАМН оказывает полный спектр консультативных и лабораторно-инструментальных медицинских услуг для жителей Москвы, Московской области, России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Обследование и лечение детей и подростков в КДЦ осуществляют врачи 28 специальностей (аллергологи-иммунологи, дерматологи, неонатологи, гастроэнтерологи, кардиологи, ревматологи, нефрологи, урологи, гинекологи, психоневрологи, ЛОР-врачи, хирурги, стоматологи и др.).

В КДЦ проводится широкий спектр функциональных методов обследования у детей с рождения до 18 лет. Отделение инструментальных и лабораторных методов исследований располагает новейшей аппаратурой для проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ), денситометрии, ультразвуковых исследований всех видов, электро-

энцефалографии (в том числе с длительным видеонаблюдением), суточного мониторинга артериального давления, определения функции внешнего дыхания и др.

На базе Консультативно-диагностического центра успешно функционирует отделение стационарозамещающих технологий, в составе которого открыт Центр семейной вакцинопрофилактики.

Отделение стационарозамещающих технологий (ОСЗТ) — уникальное многопрофильное отделение дневного пребывания пациентов. Именно здесь дети с различными социально-значимыми болезнями могут получить высококвалифицированную консультативную и лечебную помощь и в сжатые сроки пройти полное общеклиническое и специализированное обследование, не разлучаясь с родителями и не нарушая повседневного графика своей жизни. А родителям детей без выраженных отклонений в состоянии здоровья, особенно младшего возраста, помогут правильно подобрать питание, составить индивидуальные программы наблюдения специалистов, проведения вакцинаций, психологического тренинга. Индивидуально подобранная терапия, возможность регулярно наблюдения специалистами отделения, образовательные программы для родителей, — все это является залогом успешного лечения детей и подростков, обеспечения им и их семьям высокого качества жизни.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел: регистратура — (495) 967-14-20, 134-03-64, 798-26-51,
кабинет МРТ — (495) 134-10-65,
ОСЗТ — (495) 134-03-92,
Центр вакцинопрофилактики — (495) 134-20-92
Интернет-сайт: www.kdcenter.ru, www.nczd.ru.

С.Г. Макарова¹, К.С. Ладодо¹, Т.Э. Боровик¹, М.И. Баканов¹, И.В. Чибисов¹, Т.В. Спиричева², Н.Д. Скрипченко², Н.В. Шарапов³, В.А. Иванов³

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² НИИ питания РАМН, Москва

³ Детский санаторий «Кратово», Московская область

Диетологическая профилактика анемии и гиповитаминоза у детей с аллергическими заболеваниями

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНИЗИРОВАННОГО СИРОПА ШИПОВНИКА С ЦЕЛЬЮ ОБОГАЩЕНИЯ РАЦИОНА ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЭТАПЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ. ОТМЕЧЕНА ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ДАННОГО ПРОДУКТА, А ТАКЖЕ ПОВЫШЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЕМОГЛОБИНА, СЫВОРОТОЧНОГО ЖЕЛЕЗА, СТЕПЕНИ НАСЫЩЕНИЯ ТРАНСФЕРРИНА ЖЕЛЕЗОМ И УЛУЧШЕНИЕ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ С У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ СИРОП, ПО СРАВНЕНИЮ С ДЕТЬМИ ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЗВОЛЯЮТ РЕКОМЕНДОВАТЬ ВИТАМИНИЗИРОВАННЫЙ СИРОП ШИПОВНИКА КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ ОБЩЕУКРЕПЛЯЮЩЕЕ СРЕДСТВО В ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, А ТАКЖЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ АНЕМИИ И ГИПОВИТАМИНОЗА У ДАННОЙ КАТЕГОРИИ БОЛЬНЫХ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, АНЕМИЯ, ДИЕТОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА, АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ.

Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. (495) 132-26-00
Статья поступила 26.12.2005 г., принята к печати 31.03.2006 г.

Как известно, витамины относятся к группе незаменимых веществ, в организме не синтезируются, а поступают в него с пищей. Особенно велика роль витаминов в детском возрасте, что связано с интенсивностью роста, развития и формирования организма, напряжённостью обменных процессов в этот период.

Результаты массовых обследований, проведённых лабораторией витаминов и минеральных веществ НИИ питания РАМН, начиная с 1983 г., показали недостаточность потребления витаминов и ряда минеральных веществ (особенно железа, йода, кальция) у значительной части детского и взрослого населения. Дефицит витаминов обнаруживают не только весной, но даже в летне-осенний период, таким образом, это постоянно действующий негативный фактор [1].

Дефицит витаминов способствует возникновению и развитию железодефицитных состояний, поскольку витамины С и В₂ влияют на всасывание и транспорт железа, витамин В₆ участвует в синтезе гема, фолиевая кислота и витамин В₁₂ — в эритропоэзе [2, 3]. Дефицит железа развивается как результат несоответствия между потребностью в нём организма и поступлением с пищей. Как показывают исследования, железодефицитная анемия обычно сопровождается поливитаминовой недостаточностью [4, 5].

Высокая распространённость дефицита железа и витаминов среди детского населения обуславливает необходимость разработки способов его лечения и профилактики. В этом плане можно выделить следующие основ-

S.G. Makarova¹, K.S. Ladodo¹, T.E. Borovik¹, M.I. Bakanov¹, I.V. Chibisov¹, T.V. Spiricheva², N.D. Skripchenko², N.V. Sharapov³, V.A. Ivanov³

¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² Research Institute of Nutrition, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

³ Children's sanatorium «Kratovo», Moscow region

The nutritional prophylaxis of anemia and hypovitaminosis in children with allergic diseases

IN THE ARTICLE THE RESULTS OF THE USAGE OF HIGH-VITAMIN ROSE HIP SYRUP WITH THE AIM OF FOOD ENRICHMENT IN CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES, AT THE STAGE OF SANATORIUM-AND-SPA TREATMENT ARE PRESENTED. GOOD TOLERANCE OF THIS PRODUCT IS REGISTERED, AS WELL AS THE INCREASE OF HAEMOGLOBIN CONCENTRATION, SERUM IRON, THE SATURATION RATE OF TRANSFERRIN WITH IRON AND THE IMPROVEMENT IN SUPPLY WITH VITAMIN C IN CHILDREN, TAKING SYRUP, AS COMPARED WITH CONTROL GROUP. THESE FINDINGS ALLOW TO RECOMMEND HIGH-VITAMIN ROSE HIP SYRUP AS A STRENGTHENING SUPPLEMENT IN THE TREATMENT OF CHILDREN SUFFERED FROM ALLERGIC DISEASES, AS WELL AS FOR THE PROPHYLAXIS OF ANEMIA AND HYPOVITAMINOSIS IN THIS CATEGORY OF PATIENTS.

KEY WORDS: CHILDREN, ANEMIA, NUTRITIONAL PROPHYLAXIS, ALLERGIC DISEASES.

ные направления: медикаментозное — назначение железа в таблетированных формах или в виде препаратов для парентерального введения (по строгим показаниям и в терапевтических дозах, значительно превышающих физиологическую потребность) и немедикаментозное (диетическое). Последнее подразумевает оптимизацию структуры питания, применение содержащих железо добавок к пище и обогащённых железом пищевых продуктов [6].

Дети, страдающие различными аллергическими заболеваниями, представляют особую категорию, поскольку набор продуктов в их питании нередко ограничен. Назначение лекарственных препаратов при наличии лекарственной аллергии также может быть затруднено. В связи с этим весьма актуально изучение переносимости и эффективности применения у данной категории больных специальных продуктов, предназначенных для улучшения обеспеченности ребёнка микронутриентами.

Под нашим наблюдением были 27 детей в возрасте 7–9 лет с различными аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит, крапивница, атопический дерматит), находившихся на санаторно-курортном лечении в детском санатории «Кратово». Из сопутствующих заболеваний наиболее часто наблюдали болезни органов пищеварительной системы и хронический тонзиллит. Оценка нутритивного статуса больных по показателям физического развития показала отсутствие у них дефицита массы тела, у 3 детей выявили ожирение I–II степени. Все дети получали комплекс оздоровительных мероприятий, а при необходимости также и лекарственную терапию в соответствии с основным заболеванием. В качестве витаминотерапии все больные получали поливитаминный препарат «Ревит» (1 драже 3 раза в день).

Все дети были разделены на 2 группы, равноценные по возрастному и половому составу, а также по основному заболеванию. С целью обогащения рациона витаминами и железом 17 детям (1-я группа) дополнительно был назначен сироп шиповника с витаминами и микроэлементами. В состав витаминизированного сиропа наряду с ценными природными веществами шиповника и рябины, включены все двенадцать необходимых детскому организму витаминов (A, D, E, C, B₁, B₂, B₆, B₁₂, PP, фолиевая кислота, пантотеновая кислота, биотин) и важнейшие микроэлементы — железо и йод (табл. 1). Рекомендуемый приём сиропа с витаминами и микроэлементами: детям 1–6 лет — по 1 чайной ложке, 7–12 лет — по 2 чайные ложки 2–3 раза в день после еды. Пищевую добавку назначали в рекомендуемой возрастной дозировке (2 чайные ложки 2 раза в день). 10 детей получали обычный рацион и составили группу сравнения (2-я группа).

Обеспеченность железом оценивали по концентрации гемоглобина крови, концентрации железа сыворотки крови, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), концентрации трансферрина, насыщению трансферрина железом. Концентрацию сывороточного железа и ОЖСС определяли спектрофотометрическим методом, концентрацию трансферрина — имунотурбидиметрическим методом на биохимическом автоматическом анализаторе «Синхрон СХ-5 дельта» фирмы «Бэкман-Культер» (США). Насыщение трансферрина железом рассчитывали по формуле: сывороточное железо × 100/ОЖСС.

Концентрацию аскорбиновой кислоты в сыворотке крови определяли методом визуального титрования по Фармеру и Эйбт.

Таблица 1. Состав сиропа шиповника с витаминами и микроэлементами

Компоненты	Содержание, мг/100 г	Количество относительно РНП* в 1 порции (15 г) (2 чайн. ложки), %
Витамин С	300	60
Витамин В ₁	2	20
Витамин В ₂	2	15
Витамин В ₆	2	15
Витамин В ₁₂	0,004	20
Витамин РР	30	20
Витамин А	2	30
Витамин Е	15	20
Витамин D	500 ME	40
Пантотеновая кислота	10	20
Фолиевая кислота	0,7	50
Биотин	0,35	50
Железо	20	20
Йод	0,3	30
Углеводы, г	67	3,0
Калорийность, ккал	266	1,7

Примечание:

* РНП — рекомендуемая суточная норма потребления.

По данным клинического анализа крови, концентрация гемоглобина менее 120 г/л была выявлена у 5 детей. Биохимические показатели обеспеченности железом (концентрация сывороточного железа, ОЖСС, концентрация трансферрина, насыщение трансферрина железом) определены у 20 детей (по 10 из каждой группы), у всех пациентов они были в пределах возрастной нормы [7, 8]. Концентрацию аскорбиновой кислоты в сыворотке крови также определили у 20 детей (по 10 из каждой группы). Недостаточная обеспеченность витамином С (концентрация аскорбиновой кислоты менее 0,7 мг/дл) была выявлена у 7 детей (37%) (у 4 из 1-й группы и у 3 из 2-й).

Случаев отказа от приёма сиропа шиповника с витаминами и микроэлементами зарегистрировано не было, поскольку сироп обладает хорошими органолептическими свойствами. Также следует отметить хорошую клиническую переносимость продукта: каких-либо кожных, гастроинтестинальных или других реакций, в том числе у детей с пищевой и лекарственной аллергией, выявлено не было. Продолжительность приёма продукта составляла 3 нед.

Результаты оценки показателей обеспеченности железом детей на фоне применения сиропа шиповника с витаминами и микроэлементами и детей контрольной группы представлены в табл. 2. У детей, получавших продукт, отмечалось повышение концентрации гемоглобина в крови: исходная — 125,9 г/л, после 3-недельного приёма сиропа — 130,5 г/л. В группе сравнения за аналогичный период существенная динамика концентрации гемоглобина отсутствовала (121,7 и 122,2 г/л соответственно). Концентрация железа в сыворотке крови также повысилась у детей, получавших продукт (19,35 ± 4,97 и 25,33 ± 4,49 мкмоль/л соответственно), в отличие от детей группы сравнения (21,79 ± 4,98 и 21,4 ± 6,06 мкмоль/л); аналогичным образом изменился показатель насыщения трансферрина железом. Другие биохимические показатели обеспеченности железом (концентрация сывороточного железа, ОЖСС, кон-

Таблица 2. Показатели обеспеченности железом у детей на фоне приёма сиропа шиповника с витаминами и микроэлементами и у детей группы сравнения ($M \pm m$)

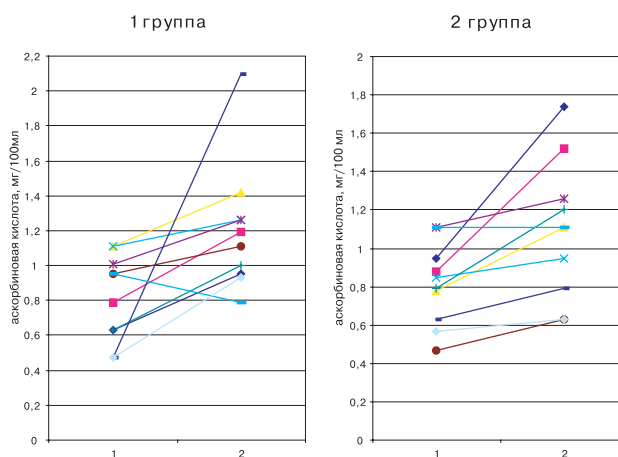
Показатель	1-я группа, n = 10		2-я группа (сравнения), n = 10	
	1-е исследование	2-е исследование	1-е исследование	2-е исследование
Гемоглобин, г/л	125,9 ± 8,18	130,5 ± 14,25*	121,7 ± 5,39	122,5 ± 4,33
Железо, мкмоль/л	19,35 ± 4,97	25,33 ± 4,49**	21,79 ± 4,98	21,4 ± 6,06
ОЖСС	59,85 ± 3,96	65,72 ± 4,89	64,98 ± 6,27	63,36 ± 13,61
Трансферрин	215,3 ± 28,62	196,33 ± 30,49	246,2 ± 65,36	234 ± 39,08
Насыщение трансферрина железом	0,31 ± 0,07	0,3853 ± 0,06**	0,33 ± 0,08	0,33 ± 0,02
Аскорбиновая кислота, мг/дл	0,812 ± 0,24	1,119 ± 0,39*	0,78 ± 0,23	1,094 ± 0,36*

** — $p < 0,05$; * — $p < 0,1$.

центрация трансферрина) в обеих группах характеризовались незначительными разнонаправленными колебаниями и находились в пределах возрастной нормы. При повторном исследовании у детей обеих групп отмечалось повышение концентрации аскорбиновой кислоты в крови, однако при анализе индивидуальных показателей обеспеченности витамином С в группе, получавшей сироп шиповника с витаминами и микроэлементами, она соответствовала норме у всех детей, тогда как в группе сравнения у 2 детей сохранялся дефицит витамина С. Динамика концентрации аскорбиновой кислоты в крови у пациентов 1-й и 2-й групп представлена на рисунке.

Таким образом, проведённое исследование показало хорошую переносимость сиропа шиповника с витаминами и микроэлементами детьми с аллергическими заболеваниями и его достаточную эффективность — повышение уровня обеспеченности железом и витамином С на фоне приёма препарата. Важным достоинством препарата является одновременное включение в сироп всех витаминов и основных микроэлементов, что способствует более эффективному усвоению его отдельных компонентов. Сочетание витаминов и микроэлементов с биологически активными веществами плодов шиповника, так называемыми, биофлавоноидами, способными укреплять стенки кровеносных сосудов и оказывать берегающее действие на витамин С, по-видимому, также может повышать его эффективность.

Рис. Индивидуальная динамика концентрации аскорбиновой кислоты в крови у детей, получавших сироп шиповника с витаминами и микроэлементами (I группа) и детей группы сравнения (II группа)



Результаты проведённого исследования позволяют рекомендовать сироп шиповника с витаминами и микроэлементами как вспомогательное общеукрепляющее средство в терапии детей, страдающих аллергическими заболеваниями, а также с целью профилактики анемии и гиповитаминоза у данной категории больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Спиричев В.Б. Обеспеченность витаминами детей в России // Вопр. питания. — 1996. — № 5. — С. 45–52.
2. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. Справочник. — Чехов: изд-во ЗАО «МЦФР», 2004. — 240 с.
3. Ладодо К.С., Спиричев В.Б. Витамины и здоровье детей // Педиатрия. — 1987. — № 3. — С. 110–115
4. Хотимченко С.А., Алексеева И.А., Батурин А.К. Распространённость и профилактика дефицита железа у детей и беременных женщин: влияние пищевого фактора // Росс. педиатр. журнал. — 1999. — № 1. — С. 21–29.
5. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Малова Н.Е. Современные аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний у детей // Вопр. совр. педиатрии. — 2002. — № 1. — С. 60–62.
6. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Использование пищевых продуктов, обогащённых железом и витаминами, для коррекции железодефицитных состояний // Вопр. питания. — 2002. — № 4. — С. 39–43.
7. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Н.Тица — М., 1997. — 942 с.
8. Pediatric reference ranges. Ed. By S.J. Soldin, C. Brugnaro, E.C. Wong. — 2003. — P. 248.

Альтернативные методы введения лекарственных средств: преимущества и недостатки (по материалам Американской академии педиатрии)

ЗА ПОСЛЕДНИЕ 20 ЛЕТ ДОСТИГНУТ СУЩЕСТВЕННЫЙ ПРОГРЕСС В ТЕХНОЛОГИИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ЛС). НАШЕ ПОНИМАНИЕ О ТОМ, КАК ЛС ПРОНИКАЮТ В ТКАНИ, ВОЗРОСЛО. ЭТО ПОЗВОЛЯЕТ УЛУЧШИТЬ СОБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО РЕЖИМА И КОНТРОЛЬ ЗА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ РЕАКЦИЯМИ. ВВЕДЕНИЕ ЛС ЧЕРЕЗ КОЖУ ИЛИ СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ОБЛАДАЕТ РЯДОМ ПРЕИМУЩЕСТВ, В ЧАСТНОСТИ, ОНО ОТНОСИТЕЛЬНО БЕЗБОЛЕЗНЕННО И ПОЗВОЛЯЕТ ОБЕСПЕЧИТЬ ГИБКИЙ ПОДХОД В РАЗНООБРАЗНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ, ВПЛОТЬ ДО ИСКЛЮЧЕНИЯ НЕОБХОДИМОСТИ ВНУТРИВЕННОГО ДОСТУПА, ЧТО ОСОБЕННО ВАЖНО У ДЕТЕЙ. ДАННЫЙ ОБЗОР ПОСВЯЩЁН ПРЕИМУЩЕСТВАМ И НЕДОСТАТКАМ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ МЕТОДОВ ВВЕДЕНИЯ ЛС. БОЛЬШОЕ ВНИМАНИЕ УДЕЛЕНО ВОПРОСАМ ПРИМЕНЕНИЯ ЛС В ПЕДИАТРИИ, ОСОБЕННО ФАКТОРАМ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИМ К РАЗВИТИЮ ПОБОЧНЫХ И ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, ФАРМАКОКИНЕТИКА, ФАРМАКОДИНАМИКА, ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ДЕТИ.

ОБЩАЯ КОНЦЕПЦИЯ

Разработка альтернативных методов введения ЛС помогает разрешить ряд специфических проблем. Введение ЛС через кожу или слизистые оболочки обеспечивает быстрое начало действия, относительно надёжность и отсутствие дискомфорта у пациентов. В настоящее время в различных клинических ситуациях через кожу, слизистые оболочки полости рта, носа и трахеи, а также ректально вводят седативные, наркотические и другие ЛС. Появление сообщений о нетрадиционных [то есть не получивших одобрения FDA (Комиссии по применению продуктов питания и лекарств США) на данный момент] способах применения ЛС отражает попытки практических врачей найти лучшие, более надёжные и менее болезненные методы введения ЛС. Тем не менее необходима особая осторожность, поскольку без соответствующих контролируемых испытаний в детской популяции потенциальная опасность этих методов введения не может быть адекватно исследована и они так и останутся «официально не рекомендуемыми» (off-label). Этот вопрос очень важен, поскольку детей часто не включают в исследования, организованные фармацевтическими компаниями для получения санкции FDA на применение ЛС. В результате получаемая информация не полная. Важный нюанс может быть не обнаружен при исследовании маленькой серии пациентов в каком-либо учреждении, но позднее станет очевидным при более широком использовании ЛС. Для одобрения новых ЛС правила FDA в настоящее время предусматривают определение возможности их потенциального применения у детей,

и одобрение не может быть получено, если исследования в детской популяции не проводили. Тем не менее это не решает проблему для ранее одобренных ЛС или новых методов их введения.

При внедрении новых методов введения ЛС жизненно важно, чтобы врач располагал информацией о фармакологическом действии применяемого препарата и его фармакокинетических и фармакодинамических особенностях у детей.

МЕХАНИЗМЫ АБСОРБЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЧЕРЕЗ КОЖУ

Некоторые ЛС можно вводить через кожу (трансдермально). Всасывание ЛС через кожу существенно изменяет его фармакодинамику и зависит от ряда факторов, включая следующие.

- ◆ Место введения.
- ◆ Плотность и целостность кожных покровов.
- ◆ Размер молекулы ЛС.
- ◆ Проницаемость мембраны трансдермальными лекарственными формами.
- ◆ Влажность кожи.
- ◆ pH ЛС.
- ◆ Метаболизм ЛС микрофлорой кожи.
- ◆ Липофильность.
- ◆ Накопление ЛС в коже.
- ◆ Изменения кровотока в коже из-за компонентов ЛС и температуры тела.

Alternative Routes of Drug Administration: Advantages and Disadvantages (Subject Review of American Academy of Pediatrics)

DURING THE PAST 20 YEARS, ADVANCES IN DRUG FORMULATIONS AND INNOVATIVE ROUTES OF ADMINISTRATION HAVE BEEN MADE. OUR UNDERSTANDING OF DRUG TRANSPORT ACROSS TISSUES HAS INCREASED. THESE CHANGES HAVE OFTEN RESULTED IN IMPROVED PATIENT ADHERENCE TO THE THERAPEUTIC REGIMEN AND PHARMACOLOGIC RESPONSE. THE ADMINISTRATION OF DRUGS BY TRANSDERMAL OR TRANSMUCOSAL ROUTES OFFERS THE ADVANTAGE OF BEING RELATIVELY PAINLESS. ALSO, THE POTENTIAL FOR GREATER FLEXIBILITY IN A VARIETY OF CLINICAL SITUATIONS EXISTS, OFTEN PRECLUDING THE NEED TO ESTABLISH INTRAVENOUS ACCESS, WHICH IS A PARTICULAR BENEFIT FOR CHILDREN. THIS STATEMENT FOCUSES ON THE ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF ALTERNATIVE ROUTES OF DRUG ADMINISTRATION. ISSUES OF PARTICULAR IMPORTANCE IN THE CARE OF PEDIATRIC PATIENTS, ESPECIALLY FACTORS THAT COULD LEAD TO DRUG-RELATED TOXICITY OR ADVERSE RESPONSES, ARE EMPHASIZED.

KEY WORDS: DRUG FORMULATION, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, DRUG, CHILDREN.

Риск токсического воздействия ЛС и сложность дозирования — основные проблемы почти для всех трансдермальных лекарственных форм, особенно у детей, поскольку плотность кожи и кровотока в ней изменяются с возрастом. Относительно богатое кровоснабжение кожи в сочетании с её малой плотностью существенно влияют на фармакокинетику трансдермальных ЛС у детей. В некоторых ситуациях это может быть преимуществом, но в других может способствовать развитию системных токсических эффектов. Выраженные побочные эффекты со стороны центральной нервной системы были описаны у новорождённых, поверхность кожи которых обрабатывали гексахлорофеном. Причиной развития токсических эффектов была высокая концентрация препарата в крови из-за системной абсорбции вследствие малой толщины кожи и её большой площади у новорождённого. Данный пример подтверждает, что врач, назначая ЛС трансдермально, должен хорошо представлять возможные последствия этих факторов.

Примеры введения ЛС через кожу в настоящее время включают аппликаторы скополамина для предотвращения болей в кишечнике; местные анестетики в форме крема для обезболивания при манипуляциях («ЭМЛА» — лидокаин + прилокаин), кремы с глюкокортикостероидами, применяемые местно при кожных заболеваниях, смесь «ТАС» (тетракаин + эпинефрин + кокаин) для анестезии при наложении швов на маленькие раны и аппликаторы с фентанилом при болях у пациентов с онкологическими заболеваниями и других хронических болевых синдромах. Документированы случаи системного токсического эффекта (в том числе с летальным исходом) у детей, часто вследствие случайного попадания на слизистые оболочки.

- ◆ Аппликации скополамина применяют при болях в кишечнике или для купирования тошноты и рвоты. При чрезмерном всасывании через кожу или при попадании в глаза препарат вызывает одностороннее или двухстороннее расширение зрачков, что иногда ошибочно интерпретируют как внутричерепной патологический процесс.
- ◆ Всасывание прилокаина из крема «ЭМЛА» через слизистые оболочки (при попадании ребёнку в рот или в глаза) может вызвать токсическое действие. Описаны случаи метгемоглобинемии, при которой потребовались лечебные мероприятия, при абсорбции крема через слизистые оболочки. Менее выраженная, но продолжительная метгемоглобинемия зарегистрирована и после адекватного применения, особенно у детей первого года жизни. Известны случаи нанесения крема «ЭМЛА» на слизистую оболочку рта во время манипуляций стоматолога (что противопоказано). Нанесение препарата на слизистые оболочки и повреждённую кожу недопустимо. Крем «ЭМЛА» следует использовать с осторожностью у пациентов, принимающих ЛС, которые могут способствовать образованию метгемоглобина (сульфаниламиды, парацетамол, фенотербитал, фенитоин и др.). Даже после должного применения, за детьми необходимо тщательное наблюдение для предотвращения случайного попадания ЛС внутрь. Оптимальная анестезия обычно достигается через 1–2 ч после применения.
- ◆ Смесь «ТАС» позволяет существенно уменьшить боль и улучшить гемостаз во время наложения швов на рану. Тем не менее в ряде работ показано повышение общего уровня кокаина после аппликации тампонов, смоченных смесью «ТАС», на открытую рану. Это подчёркивает настоятельную необходимость допол-

нительного пересчёта дозы кокаина и её ограничение. Важное значение имеет правильное дозирование препаратов, которое основывается не на размерах раны или возрасте пациента, а на массе тела и месте применения. Поскольку состав смеси «ТАС» варьирует, врач должен знать содержание компонентов в смеси, приготовленной в его клинике. У пациентов с большими ранами или повреждением слизистых оболочек более безопасно применение других лекарственных форм местных анестетиков. Первоначально смесь «ТАС» содержала 5% тетракаина (5 мг/мл), 11,8% кокаина (118 мг/мл) и 1:2000 эпинефрина (500 мкг/мл). Максимальная безопасная доза у взрослых составляет 6 мг/кг для кокаина и 1,5 мг/кг для тетракаина; для детей она неизвестна. Количество кокаина и тетракаина в первоначально рекомендованной дозе смеси «ТАС» у детей превышало максимально допустимую дозу этих препаратов у взрослых. Описан смертельный исход, отнесённый на счёт токсического действия кокаина (ребёнок получил чрезмерную дозу через слизистую оболочку полости рта и носа и был найден мёртвым через несколько часов после выписки из стационара). Существуют сообщения о случаях судорог после нанесения смеси в дозе 2 мл на слизистую оболочку рта для обеспечения анестезии во время наложения швов на рану языка. Измеримая концентрация кокаина в крови была выявлена у 75% детей, получивших 3 мл стандартной смеси «ТАС» при обработке ран не на слизистых оболочках. С учётом выраженного сосудосуживающего действия смеси «ТАС», её не следует применять в областях с ограниченным коллатеральным кровообращением (половой член, пальцы рук и ног). Подтверждена соизмеримая эффективность и большая безопасность смеси с меньшей концентрацией эпинефрина и кокаина: тетракаин 1% (10 мг/мл), эпинефрин 1:4000 (250 мкг/мл), кокаин 4% (40 мг/мл). Хотя контролируемых испытаний не проводили, вероятно, риск токсических эффектов снижается, а эффективность сохраняется при соблюдении следующих условий:

- избегать нанесения на слизистые оболочки;
- избегать применения на областях с ограниченным коллатеральным кровообращением;
- снижение концентрации ЛС, особенно кокаина;
- расчёт общей дозы на массу тела (рекомендованная доза — 1,5 мл/10 кг, что эквивалентно 1,5 мг/кг тетракаина и 6 мг/кг кокаина).
- ◆ Трансдермальная аппликация фентанила — новый метод введения препарата, разработанный для лечения пациентов с хронической болью. Трансдермальная аппликация была разработана для замены постоянной внутривенной инфузии. Необходимый эффект достигается не сразу после наложения препарата. Использование этой лекарственной формы фентанила у детей может быть опасным. Описаны случаи интоксикации с летальным исходом при случайном попадании новых или использованных аппликаторов в рот, а также при неправильном применении (у детей, ранее не получавших наркотические анальгетики постоянно). Фармакокинетика и фармакодинамика фентанила при его трансдермальном введении у детей пока не изучены. У взрослых всасывание фентанила начинается не позднее 1 ч после аппликации, концентрация препарата обычно достигает низкого терапевтического уровня через 6–8 ч, пика — через 24 ч, затем мед-

ленно снижается. Из-за медленного наступления клинического эффекта (ЛС долго всасывается и депонируется в коже) у врачей может сложиться впечатление о необходимости введения дополнительных препаратов для усиления анальгезии. В этом случае возникает опасность лекарственного взаимодействия с другими седативными или наркотическими препаратами, что может привести к катастрофическому угнетению дыхания. FDA рекомендует применять аппликаторы фентанила только у взрослых при онкологических болях или хронических болевых синдромах. Эта лекарственная форма не предназначена для пациентов с другими болевыми синдромами (например, при острой послеоперационной боли) или для пациентов, не получавших длительную терапию наркотическими анальгетиками. Возможность применения аппликаторов фентанила в педиатрической практике еще предстоит выяснить, вполне вероятно, что у детей фармакокинетика и фармакодинамика будут совершенно другими. Для подтверждения безопасности аппликаторов фентанила необходимо завершить контролируемые исследования. В настоящее время изучают особенности фармакокинетики и фармакодинамики в зависимости от возраста ребёнка (в том числе с учётом кровотока в коже и её плотности), основного заболевания, продолжительности применения наркотических препаратов, также проводят исследования по определению группы детей, у которых целесообразно применение данной лекарственной формы.

ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЧЕРЕЗ СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ

Абсорбция ЛС через слизистую оболочку происходит в большей степени, чем через кожу (поскольку отсутствует основной барьер — роговой слой). Слизистая поверхность хорошо кровоснабжается, что создаёт предпосылки для быстрого переноса ЛС в большой круг кровообращения без разрушения (в большинстве случаев) в печени. Количество абсорбированного препарата зависит от следующих факторов:

- концентрации ЛС;
- способа доставки ЛС;
- времени контакта со слизистой оболочкой;
- венозного оттока от слизистых оболочек;
- степени ионизации ЛС и pH в месте абсорбции;
- размеров молекулы ЛС;
- растворимости в липидах.

Введение лекарственных средств через слизистую оболочку дыхательных путей

Значительная протяжённость и площадь слизистой оболочки дыхательных путей — от полости носа до мелких бронхиол и альвеол — представляют широкие возможности для абсорбции ЛС. Этот способ введения используют при заболеваниях лёгких и для доставки ЛС к целевым органам через кровеносную систему. Один из старейших примеров использования дыхательных путей для введения ЛС — ингаляционный наркоз. Всё большее количество ЛС вводят данным путём при лечении заболеваний органов дыхания (β_2 -адреномиметики, глюкокортикоиды, стабилизаторы мембран тучных клеток, антибиотики, противогрибковые и противовирусные средства, а в последнее время и сурфактант при его недостаточности). Слизистые оболочки дыхательных путей всё чаще применяют для введения вазоактивных препаратов при реанимационных мероприятиях, седативных и гормональных ЛС.

Распределение ЛС в дыхательных путях зависит от следующих факторов:

- лекарственной формы;
- растворимости;
- размера частиц;
- липидной растворимости;
- метода введения;
- места введения.

Для введения можно использовать ингаляции парообразного, аэрозольного или мелкодисперсного порошкообразного ЛС, а также прямые инстилляци в дыхательные пути. Дозированные аэрозольные ингаляторы и небулайзеры часто применяют для введения β_2 -адреномиметиков, глюкокортикоидов, противовирусных препаратов, антибиотиков и хромоглицевой кислоты (при лечении бронхиальной астмы). Для достижения достаточной концентрации в крови ЛС, используемые для реанимации, такие как эпинефрин, лидокаин, атропин, следует вводить через эндотрахеальную трубку (или растворить в объёме, достаточном для попадания в нижние дыхательные пути при вентилизации под положительным давлением).

Распределение аэрозольных ЛС в дыхательных путях зависит от размеров их частиц. Так, большие (более 4 мкм) и маленькие частицы (0,5–1 мкм) оседают в ротоглотке, в то время как частицы размером 1–4 мкм достигают периферических бронхиол. Водорастворимые ЛС преимущественно остаются на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, в то время как жирорастворимые препараты обычно достигают периферических отделов дыхательных путей. Жирорастворимые ЛС абсорбируются быстрее, чем водорастворимые. Технические характеристики систем доставки также оказывают существенное влияние на степень поступления ЛС в организм пациента. При введении ЛС через дыхательные пути необходимо учитывать множество факторов, возможные проблемы заключаются в следующем:

- метаболизм ЛС в дыхательных путях с редукцией системного воздействия;
- трансформация ЛС в канцерогены;
- связывание с белками;
- перенос реснитчатым эпителием, вызывающий увеличение или снижение времени воздействия ЛС;
- локальные токсические эффекты ЛС (отёк, повреждение клеток, изменение местного иммунитета);
- локальные или общие токсические эффекты пропеллентов, консервантов или носителей, таких как сульфиты.

Введение лекарственных средств через слизистую оболочку полости носа

Абсорбция ЛС через слизистую оболочку полости носа происходит быстро и относительно безболезненно. ЛС, распылённые на обонятельную область слизистой оболочки носа, быстро абсорбируются тремя путями — обонятельными нейронами, поддерживающими клетками и окружающим капиллярным ложем и ликвором. Транснейронная абсорбция происходит медленно, в то время как абсорбция поддерживающими клетками и капиллярным ложем — быстро. При интраназальном введении глюкокортикоидов их концентрация в крови быстро повышается. При введении некоторых ЛС в форме назального спрея отношение их концентрации в ликворе к таковой в плазме крови выше, чем при внутривенном или пероральном приёме, что подразумевает диффузию препарата через периневральное пространство вокруг обонятельных нервов, продолжающееся в субарахноидальное пространство.

Первоначально через слизистую оболочку полости носа вводили вазопрессин и глюкокортикоиды. Также интраназальное введение практиковали для седативных и сильнодействующих наркотических анальгетиков, что позволяло достичь быстрого системного эффекта. Хотя неизвестно, был ли обусловлен этот эффект общей абсорбцией с переносом в центральную нервную систему или прямым попаданием в ликвор, либо транснейронным переносом. В целом у детей рассматриваемый способ введения ЛС затруднён из-за их негативной реакции вследствие дискомфорта и, если лекарство неприятное, вкуса в задней части глотки.

При интраназальном введении седативных препаратов и опиоидов риск замедленной абсорбции не высок. Однако непрерывная абсорбция лекарственных средств, проглоченных после назального введения, или замедленный перенос веществ различного размера или растворимости через нейроны или спинномозговую жидкость могут теоретически вызвать длительные, отсроченные или нейротоксические эффекты. Продемонстрирован нейротоксический эффект кетамина и мидазолама при их прямом попадании в нервные ткани. Нейротоксический эффект препаратов кетамина связывают с входящим в их состав консервантом хлоробутанолом (хотя он присутствует не во всех препаратах кетамина). Эффекты консервантов, входящих в состав препаратов мидазолама, не изучены. Следует учитывать, что ЛС или его носитель могут превращаться в канцерогены цитохромом P450 клеток слизистой оболочки полости носа.

До окончания изучения нейротоксических эффектов ЛС и их носителей не следует применять интраназально препараты, не одобренные для введения через слизистую оболочку полости носа, особенно в ситуациях, когда может потребоваться введение повторных доз.

Введение лекарственных средств через слизистую оболочку полости рта

Абсорбция через слизистую оболочку полости рта в большинстве случаев происходит быстро вследствие хорошего кровообращения и отсутствия рогового слоя. Концентрация ЛС в крови при введении его через слизистую поверхность полости рта быстро нарастает. Данный путь введения применяют давно (в частности, сублингвальные таблетки нитратов для лечения стенокардии). ЛС появляется в крови в течение 1 мин, его концентрация достигает пика обычно через 1–15 мин, то есть существенно быстрее, чем при пероральном приёме. Для педиатрической практики разработаны лекарственные формы фентанила для введения через слизистую оболочку полости рта. Возможность введения других ЛС этим путём в настоящее время изучается.

Преимущество введения ЛС через слизистую оболочку полости рта заключается в отсутствии энтеропечёночной циркуляции, разрушения препарата соляной кислотой в желудке или метаболизма первого прохождения в печени. Для лучшей абсорбции препарат должен длительное время находиться на слизистой оболочке, однако дети в большинстве случаев стремятся проглотить ЛС, введённое в полость рта. Вкус препарата — один из основных факторов, определяющих время контакта со слизистой оболочкой полости рта. Также влияет на всасывание ионизация ЛС. Поскольку pH слюны обычно составляет 6,5–6,9, лучше всего абсорбируются ЛС с высокой константой ионизации (диссоциации) кислоты (рКа). Длительная экспозиция также может быть достигнута повторным помещением небольших кратных доз ЛС прямо под язык ребёнка (при условии,

что он понимает, что необходимо делать) или включением препарата в таблетку, которая длительно растворяется.

Лекарственные формы фентанила для введения через слизистую оболочку полости рта — первый препарат этого типа для детей, одобренный FDA, в частности для предоперационной подготовки и проведения болезненных процедур в стационаре. Поскольку рКа фентанила составляет 8,4, абсорбция через слизистую оболочку полости рта происходит хорошо. Данную лекарственную форму также с успехом применяют у пациентов с онкологическими заболеваниями при болезненных манипуляциях, таких как аспирация костного мозга или поясничная пункция. Менее надёжно введение через слизистую оболочку полости рта морфина (в виде буккальной таблетки), поскольку препарат относительно плохо растворим в липидах. Бупренорфин абсорбируется лучше, чем морфин, но использование этого ЛС ограничено из-за медленного развития эффекта.

Введение фентанила через слизистую оболочку полости рта позволяет избежать его побочных эффектов при внутривенном введении. Угнетение дыхания, ригидность голосовых связок и мышц грудной стенки зависят от дозы и частоты приёма, их можно ослабить премедикацией тиопенталом натрия или бензодиазепинами. Ригидность голосовых связок (вследствие вызванной фентанилом общей мышечной ригидности) часто затрудняет проведение искусственной вентиляции лёгких. Исследований, посвящённых зависимости частоты ригидности грудных мышц и голосовых связок от дозы фентанила у взрослых и детей не проводили, однако у взрослых этот побочный эффект описан при внутривенном введении препарата даже в низких дозах (75 мкг). В одном исследовании изменений эластичности грудной стенки у детей после быстрого введения фентанила в дозе 4 мкг/кг выявлено не было, однако пациенты были интубированы, поэтому оценить ригидность голосовых связок было невозможно. В исследовании у взрослых было установлено, что при внутривенном введении фентанила в общей дозе 15 мкг/кг (со скоростью 150 мкг/мин) в 50% случаев развивалась ригидность грудных мышц, причём она всегда сопровождалась апноэ и амнезией. У пациентов без ригидности сознание и способность реагировать утрачены не были. При введении фентанила через слизистую оболочку полости рта происходит относительно быстрый подъём концентрации препарата в крови, но вероятность развития ригидности голосовых связок и грудных мышц ниже, чем при внутривенном введении. Тем не менее описан один случай ригидности голосовых связок и грудных мышц во время вводного наркоза.

Ещё одно преимущество введения фентанила через слизистую оболочку полости рта заключается в том, что концентрация препарата в крови длительное время поддерживается на терапевтическом уровне, что позволяет проводить продолжительные болезненные манипуляции (1 ч и более). Напротив, при однократном внутривенном введении продолжительность анальгезии не превышает нескольких минут.

Как и при применении любого наркотического препарата, при быстрой абсорбции фентанила через слизистую оболочку полости рта существует риск угнетения дыхания и снижения сатурации крови кислородом. В ряде исследований было подтверждено незначительное, но клинически значимое снижение сатурации крови кислородом при использовании лекарственных форм фентанила для введения через слизистую оболочку полости рта. Исходя из этого, рекомендуемая доза препарата была снижена

с 15–20 до 5–15 мкг/кг. Важное значение имеет тщательное наблюдение и пульсовая оксиметрия.

Преимущества лекарственных форм фентанила для введения через слизистую оболочку полости рта делают её разумной альтернативой внутривенному введению препарата. Существует точка зрения, что наркотические препараты, назначаемые детям, должны иметь неприятный вкус; при соблюдении этого условия введение фентанила через слизистую оболочку полости рта затруднительно. Тем не менее эта точка зрения представляется нелогичной. Не существует доказательств, что адекватная терапия наркотическими препаратами у детей повышает риск формирования зависимости в дальнейшем. Поскольку купирование боли и тревоги — важная составляющая повседневной деятельности многих педиатров, следует поощрять развитие новых, безболезненных и неопасных методов введения ЛС. Не вызывает сомнений необходимость тщательных исследований для подтверждения безопасности ЛС и определения возможности их применения в педиатрии, однако представляется неправомерным отвергать рассматриваемый путь введения ЛС только из-за предположения, что детям может понравиться принимать наркотические или седативные препараты вследствие особенностей их лекарственных форм.

Введение лекарственных средств через слизистую оболочку прямой кишки

В случаях, когда более предпочтительные пути введения недоступны, многие ЛС можно вводить ректально, в частности препараты для купирования тошноты, рвоты, лихорадки, а также антиконвульсанты, анальгетики и др. Ректальное введение обеспечивает быструю абсорбцию многих ЛС и может быть простой альтернативой внутривенному введению, оно относительно безболезненно и пугает детей не больше, чем измерение температуры тела. Ректального введения ЛС следует избегать у пациентов с иммунодепрессией, поскольку у них даже минимальная травма может привести к формированию абсцесса.

Наиболее важная проблема при ректальном введении ЛС — неравномерность его всасывания и клинически значимые индивидуальные вариации. В одних случаях абсорбция ЛС происходит медленно, в других — очень быстро, почти как при внутривенном введении, что может вызвать побочные эффекты со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. Клиническую важность этих факторов подчёркивает случай летального исхода после ректального введения многократных доз морфина.

На скорость абсорбции через слизистую оболочку прямой кишки влияют следующие факторы:

- особенности лекарственной формы (время растворения суппозитория);
- объём жидкости;
- концентрация ЛС;
- длина ректального катетера (место введения ЛС);
- наличие стула в прямой кишке;
- pH содержимого прямой кишки;
- ректальная ретенция введённого ЛС;
- различия в венозном оттоке от ректосигмовидного отдела.

Анатомические различия в венозном оттоке от прямой кишки могут существенно влиять на количество ЛС, попада-

ющего в системный кровоток. ЛС, введённое высоко в прямую кишку, всасывается в верхние ректальные вены и попадает непосредственно в печень, где подвергается метаболизму. ЛС, введённые в нижние отделы прямой кишки, всасываются в нижние и средние ректальные вены и попадают в системный кровоток, минуя печень. Возможны проблемы с ЛС, для которых характерен высокий коэффициент печёночной экстракции. Клиническое значение венозного оттока от прямой кишки в абсорбции и метаболизме большинства ЛС пока не изучены достаточно хорошо.

Другой важный фактор, влияющий на абсорбцию ЛС в прямой кишке, — объём растворителя. В частности, было установлено, что у детей седативный эффект метогексита-ла был одинаков при его ректальном введении в дозе 25 мг/кг в форме 10% раствора (0,25 мл/кг) и 15 мг/кг в форме 2% раствора (0,75 мл/кг). Максимальная концентрация ЛС в крови была значительно выше и сохранялась дольше при введении 2% раствора. Эти данные могут иметь важное значение при планировании степени и продолжительности седативного действия.

Значение pH в прямой кишке также может влиять на абсорбцию ЛС, изменяя степень его ионизации. Высокая растворимость неионизированных ЛС в жирах увеличивает их проникновение через биологические мембраны. В норме pH в прямой кишке у детей составляет от 7,2 до 12,2. Этот диапазон pH способствует абсорбции барбитуратов, которые остаются в неионизированном состоянии, так как их рКа близка к физиологическому диапазону — 7,6.

Несмотря на ограничения, связанные с абсорбцией ЛС в прямой кишке, многие препараты, которые обычно вводят внутривенно или перорально, можно применять и ректально. Этим путём часто вводят препараты с седативным действием — мидазолам, диазепам и кетамин. У детей удобно ректальное введение бензодиазепинов для купирования эпилептического статуса, что позволяет обойтись без внутривенного введения препаратов. Доза ЛС при ректальном введении обычно должна быть выше, чем при внутривенном или пероральном. Степень повышения дозы зависит от ранее перечисленных факторов, влияющих на абсорбцию. Важно учитывать более медленное начало действия (минуты) и увеличение его продолжительности (часы). Максимальная концентрация в крови существенно варьирует у разных пациентов. Возможность быстрой и почти полной абсорбции имеет важное значение, когда вводят ЛС, угнетающие сердечную деятельность или дыхание. Необходимо мониторировать состояние пациента после введения ЛС и быть готовым к оказанию неотложной помощи. Дополнительную проблему составляет возможность потери неизмеримого количества ЛС с калом, из-за чего врачу трудно определить, какую дозу надо ввести дополнительно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые методы введения ЛС представляют много преимуществ для педиатрической практики. Исключительную важность имеют контролируемые лабораторные и клинические испытания для определения безопасности применения ЛС, изначально разработанных для введения другими путями.

Комитет по лекарственным средствам, 1995–1997 гг.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ

22 марта 2006 г.

№ 185

О массовом обследовании новорождённых детей на наследственные заболевания

В целях проведения массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания приказываю:

1. Утвердить:

Положение об организации проведения массового обследования новорождённых детей на наследственные заболевания согласно приложению № 1;

Рекомендации по забору образцов крови при проведении массового обследования новорождённых детей на наследственные заболевания согласно приложению № 2.

2. Департаменту медико-социальных проблем семьи, материнства и детства (О.В. Шарапова) в срок до 1 июля 2006 года разработать положение об организации контроля качества при проведении массового обследования новорождённых детей на наследственные заболевания.

3. Рекомендовать руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации обеспечить:

- проведение массового обследования новорождённых детей на наследственные заболевания в соответствии с положением и рекомендациями, утвержденными настоящим приказом;
- упорядочение структуры медико-генетической службы в связи с расширением задач по проведению массового обследования новорождённых детей на наследственные заболевания и с учётом увеличения объема работы;
- оснащение медико-генетических консультаций (центров) необходимым оборудованием и расходными материалами для проведения лабораторных исследований образцов крови;
- проведение молекулярно-генетических и клинических исследований в действующих или вновь создаваемых молекулярно-генетических лабораториях медико-генетических консультаций (центров) или в лабораториях (отделениях) федеральных специализированных медицинских учреждений, федеральных государственных высших учебных заведений;
- координацию этапов проведения массового обследования новорождённых детей на наследственные заболевания;
- информационную поддержку массового обследования новорождённых детей на наследственные заболевания.

4. Контроль за выполнением настоящего приказа возложить на заместителя Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации В.И. Стародубова.

**Министр здравоохранения и социального развития Российской Федерации
М.Ю. ЗУРАБОВ**

Приложение № 1 к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации 22 марта 2006 г. № 185

ПОЛОЖЕНИЕ ОБ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОВЕДЕНИЯ МАССОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ НА НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

1. Настоящее Положение регулирует вопросы организации проведения в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения массового обследования новорожденных детей (далее — неонатальный скрининг) на наследственные заболевания (адреногенитальный синдром, галактоземию, врожденный гипотиреоз, муковисцидоз, фенилкетонурию) в целях их раннего выявления, своевременного лечения, про-

филактики инвалидности и развития тяжёлых клинических последствий, а также снижения детской летальности от наследственных заболеваний.

2. Для проведения неонатального скрининга производится забор образцов крови у новорожденных детей в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь женщинам в период родов, в соответствии с Рекомендациями по забору образцов крови при проведении массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания (приложение № 2).

Забор образца крови осуществляется с учётом положений статей 32, 33 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 (Ведомости Съезда народных депутатов Российской Федерации и Верховного Совета Российской Федерации, 1993, № 33, ст. 1318; Собрание законодательства Российской Федерации, 2004, № 49, ст. 4850).

3. В случае отсутствия в документации новорождённого ребёнка отметки о взятии образца крови при его поступлении под наблюдение в детскую поликлинику по месту жительства или переводе по медицинским показаниям в больничное учреждение забор образцов крови для проведения исследования осуществляется в соответствии с Рекомендациями по забору образцов крови при проведении массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания (приложение № 2).

4. Лабораторные исследования образцов крови новорождённых детей, лабораторный контроль качества лечения больных детей, медико-генетическое консультирование с последующей пренатальной диагностикой семьи, имеющей ребёнка с наследственным заболеванием, осуществляется медико-генетической консультацией (центром).

5. Для проведения неонатального скрининга необходимо обеспечить:

- укомплектование штата медико-генетической консультации (центра) должностями врачей-генетиков, врачей-лаборантов-генетиков, фельдшеров-лаборантов и лаборантов в связи с расширением задач по проведению массового обследования новорождённых детей на наследственные заболевания и с учётом увеличения объёма работы;
- включение в штат медико-генетической консультации (центра) должностей врача-детского эндокринолога, врача-диетолога, медицинского психолога (психолога), биолога, химика-эксперта;
- оснащение медико-генетической консультации (центра) необходимым оборудованием и расходными материалами;
- выделение отдельных помещений для забора крови у новорождённых детей, проведения лабораторных исследований, хранения образцов крови, обучения медицинского персонала, участвующего в проведении неонатального скрининга;
- направление образца крови или новорождённого ребёнка, независимо от места его пребывания, на подтверждающую диагностику в срок до 48 часов по получении вызова из медико-генетической консультации (центра);
- госпитализацию в больничное учреждение новорождённого ребёнка, нуждающегося в дополнительном обследовании и уточнении диагноза наследственного заболевания, по направлению медико-генетической консультации (центра).

6. Проведение молекулярно-генетических или клинических исследований при выявлении у новорождённого ребёнка наследственного заболевания может быть осуществлено на базе действующих или вновь создаваемых молекулярно-генетических лабораторий медико-генетических консультаций (центров) или в лабораториях (отделениях) федеральных специализированных медицинских учреждений, федеральных государственных высших учебных заведений.

Приложение № 2 к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации 22 марта 2006 г. № 185

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЗАБОРУ ОБРАЗЦОВ КРОВИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МАССОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ НА НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

1. Забор образцов крови при проведении массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания осуществляется в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь женщинам в период родов, специально подготовленным работником.

2. В случае отсутствия в документации новорождённого ребёнка отметки о заборе образца крови при его поступлении под наблюдение в детскую поликлинику по месту жительства или переводе по медицинским показаниям в больничное учреждение забор образца крови для проведения исследования осуществляется в соответствии с настоящими Рекомендациями специально подготовленным работником.

3. Образец крови берут из пятки новорождённого ребёнка через 3 часа после кормления на 4-й день жизни у доношенного и на 7-й день — у недоношенного ребёнка.

4. Забор образцов крови осуществляется на специальные фильтровальные бумажные тест-бланки (далее — тест-бланк), которые выдаются медико-генетической консультацией (центром) государственным и муниципальным учреждениям здравоохранения, оказывающим медицинскую помощь женщинам в период родов, по количеству ежегодного числа родов и, при необходимости, государственным и муниципальным учреждениям здравоохранения, оказывающим медицинскую помощь детям.

5. Перед забором образца крови пятку новорождённого ребёнка необходимо вымыть, протереть стерильной салфеткой, смоченной 70-градусным спиртом.

Во избежание гемолиза крови обработанное место следует промокнуть сухой стерильной салфеткой.

6. Прокол пятки новорождённого ребёнка осуществляется одноразовым скарификатором, первая капля крови снимается стерильным сухим тампоном.

Мягкое надавливание на пятку новорождённого ребёнка способствует накоплению второй капли крови, к которой перпендикулярно прикладывается тест-бланк, пропитываемый кровью полностью и насквозь в соответствии с указанными на тест-бланке размерами. Вид пятен крови должен быть одинаковым с обеих сторон тест-бланка.

7. Тест-бланк высушивается в горизонтальном положении на чистой обезжиренной поверхности не менее 2 часов без применения дополнительной тепловой обработки и попадания прямых солнечных лучей.

8. Работник, осуществляющий забор образцов крови, на тест-бланке, не затрагивая пятен крови, шариковой ручкой, разборчиво, записывает следующие сведения:

- наименование учреждения здравоохранения, в котором произведен забор образцов крови у новорождённого ребёнка;
- фамилия, имя, отчество матери ребёнка;
- адрес выбытия матери ребёнка;
- порядковый номер тест-бланка с образцом крови;
- дата родов;
- номер истории родов;
- дата взятия образца крови;
- состояние ребёнка (здоров/(болен — диагноз));
- доношенный /недоношенный/срок гестации;
- вес ребёнка;
- фамилия, имя, отчество лица, осуществляющего забор крови.

9. Тест-бланки ежедневно собираются и проверяются на качество забора крови и правильность их заполнения медицинским работником, назначенным главным врачом учреждения здравоохранения.

10. Во избежание загрязнения тест-бланки упаковываются, не соприкасаясь пятнами крови, герметично, в чистый конверт и в специальной упаковке с соблюдением температурного режима (+2 – +8°C) доставляются для проведения исследований в медико-генетическую консультацию (центр) не реже одного раза в 3 дня.

11. Исследование образцов крови проводится в медико-генетической консультации (центре) в срок до 10 дней после забора образца крови.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ

28 апреля 2006 г.

№ 319

Об утверждении примерного порядка организации деятельности и структуры детской поликлиники

В соответствии с пунктом 5.2.11. Положения о Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 30 июня 2004 г. № 321 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2004, № 8, ст. 2898) и в целях дальнейшего совершенствования организации оказания первичной медико-санитарной помощи детскому населению приказываю:

1. Утвердить:

Примерный порядок организации деятельности детской поликлиники согласно приложению № 1.

Примерную структуру детской поликлиники согласно приложению № 2.

2. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя Министра В.И. Стародубова.

73

**Министр здравоохранения и социального развития Российской Федерации
М.Ю. ЗУРАБОВ**

Приложение № 1 к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28 апреля 2006 г. № 319

ПРИМЕРНЫЙ ПОРЯДОК ОРГАНИЗАЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ

1. Настоящий Примерный порядок организации деятельности детской поликлиники (далее — Порядок) регулирует организацию деятельности, управления, формирования структуры детской поликлиники, использование имущества, основы отношений с учредителем.

2. Детская поликлиника создается органом местного самоуправления (или руководителем лечебно-профилактического учреждения муниципального района (городского округа)) как самостоятельное лечебно-профилактическое учреждение муниципального района (городского округа) или как структурное подразделение лечебно-профилактического учреждения муниципального района (городского округа) для оказания по территориальному принципу первичной медико-санитарной помощи детскому населению.

3. Детская поликлиника обеспечивает оказание детскому населению первичной медико-санитарной помощи, медицинской помощи врачами-педиатрами участковыми лечебно-профилактического отделения, врачами-специалистами консультативно-диагностического отделения, врачами отделений неотложной медицинской помощи, восстановительного лечения, медико-социальной помощи, а также организацию медицинской помощи детям в образовательных учреждениях.

4. Деятельность детской поликлиники осуществляется в соответствии с законодательными актами Российской Федерации, нормативными правовыми актами органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации и органов местного самоуправления, а также Порядком.

5. Руководство детской поликлиникой, созданной как самостоятельное лечебное профилактическое учреждение, осуществляет главный врач, который назначается на должность и освобождается от должности органом управления здравоохранением субъекта Российской Федерации по согласованию с органом местного самоуправления.

Руководство детской поликлиникой, созданной в структуре лечебно-профилактического учреждения, осуществляет заместитель главного врача (заведующим отделением), который назначается на должность и освобождается от должности руководителем лечебно-профилактического учреждения.

6. Структура и штатная численность медицинского и иного персонала детской поликлиники утверждается руководителем лечебно-профилактического учреждения в зависимости от объёма проводимой лечебно-

профилактической работы.

7. Финансирование деятельности детской поликлиники осуществляется в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

8. Учёт и отчётность осуществляется детской поликлиникой в порядке, предусмотренной законодательством Российской Федерации.

9. Детская поликлиника может использоваться для учебных целей высшими (средними) медицинскими образовательными учреждениями (факультетами), образовательными учреждениями системы послевузовского профессионального образования или научно-исследовательскими институтами.

10. Детская поликлиника осуществляет:

- диагностику и лечение различных заболеваний и состояний;
- антенатальную охрану плода (патронаж беременных педиатром);
- первичный патронаж новорожденных и детей раннего возраста в установленные сроки;
- оказание первой (доврачебной, врачебной) и неотложной медицинской помощи больным при острых заболеваниях, травмах, отравлениях и других неотложных состояниях, оказание медицинской помощи детям врачами-специалистами, своевременное направление на госпитализацию;
- установление медицинских показаний и направление детей в лечебно-профилактические учреждения государственной системы здравоохранения для получения специализированных видов медицинской помощи;
- динамическое медицинское наблюдение за ростом и развитием ребёнка, в том числе физическим и нервно-психическим, за детьми с хронической патологией, детьми-инвалидами, состоящими на диспансерном учете, их своевременное оздоровление, в том числе, детей, имеющих право на получение набора социальных услуг;
- профилактические мероприятия по предупреждению и снижению заболеваемости, выявлению ранних и скрытых форм заболеваний, социально значимых заболеваний, в том числе гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции, выявлению факторов риска заболеваний, инвалидности, смертности;
- проведение профилактических осмотров детей раннего возраста, а также детей в декретированные возрастные сроки, в том числе работающих подростков;
- диспансерное наблюдение детей с наследственными заболеваниями, выявленными в результате неонатального скрининга, и патронаж семей, имеющих детей указанной категории;
- оказание консультативной, диагностической, лечебной, медико-социальной помощи детям с острыми и хроническими заболеваниями, детям-инвалидам;
- оказание дополнительной медицинской помощи, в том числе обеспечение необходимыми лекарственными средствами детей, имеющих право на получение набора социальных услуг;
- проведение восстановительного лечения;
- экспертизу временной нетрудоспособности;
- направление детей на медико-социальную экспертизу;
- работу по охране репродуктивного здоровья подростков;
- врачебное консультирование и медицинскую профессиональную ориентацию с учётом состояния здоровья детей;
- медико-социальную подготовку детей к поступлению в образовательные учреждения и контроль за течением адаптации;
- медицинское обеспечение подготовки юношей к военной службе;
- выполнение профилактической и лечебно-оздоровительной работы в образовательных учреждениях;
- контроль за организацией рационального питания детей раннего возраста, а также детей, воспитывающихся и обучающихся в образовательных учреждениях;
- санитарно-гигиеническое воспитание и образование, проведение работы по формированию здорового образа жизни среди детей, в том числе в образовательных учреждениях и семьях;
- врачебный контроль за детьми, занимающимися физической культурой и спортом;
- медицинское обеспечение детей в учреждениях отдыха и оздоровления;
- передачу детей по достижении соответствующего возраста в городскую (районную) поликлинику;
- проведение медицинских осмотров учащихся образовательных учреждений перед началом и в период прохождения практики в организациях, работники которых подлежат предварительным и периодическим медицинским осмотрам;
- выполнение индивидуальных программ реабилитации детей-инвалидов (медицинские аспекты);
- диагностическую и лечебную работу на дому и в амбулаторных условиях;
- обеспечение работы стационара на дому, дневного стационара;
- проведение санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий, вакцинопрофилактику в установленном порядке;
- оказание медико-социальной и психологической помощи детям и семьям, имеющим детей;
- работу по сохранению и пропаганде грудного вскармливания;

- контроль за выполнением режима, своевременным проведением мероприятий по профилактике алиментарных расстройств, рахита, анемии и других, разработку комплекса лечебно-оздоровительных мероприятий;
- установление медицинских показаний и направление детей на санаторно-курортное лечение, в том числе детей, имеющих право на получение набора социальных услуг;
- внедрение новых профилактических, диагностических и лечебных технологий;
- организационно-методическую работу и планирование деятельности поликлиники;
- анализ работы поликлиники, в том числе анализ эффективности диспансерного наблюдения.

Приложение № 2 к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28 апреля 2006 г. № 319

ПРИМЕРНАЯ СТРУКТУРА ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ

Руководство поликлиники

- административно-хозяйственная часть.

Информационно-аналитическое отделение:

- регистратура;
- оргметодкабинет (кабинет статистики).

Лечебно-профилактическое отделение (педиатрическое):

- кабинеты педиатров участковых;
- кабинет здорового ребёнка;
- прививочный кабинет;
- процедурный кабинет.

Консультативно-диагностическое отделение:

- кабинеты врачей-специалистов;
- кабинеты функциональной диагностики;
- кабинеты лучевой диагностики.

Лаборатория.

Отделение неотложной медицинской помощи.

Отделение восстановительного лечения.

Отделение медико-социальной помощи.

Отделение организации медицинской помощи детям в образовательных учреждениях:

- медицинские кабинеты образовательных учреждений.

Дневной стационар.

Стационар на дому.

Врачебный здравпункт.

Фельдшерский здравпункт.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ

28 апреля 2006 г.

№ 320

О внесении изменения в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 16 октября 2001 г. № 371

Приказываю:

Внести изменение в приложение «Штатные нормативы медицинского и педагогического персонала детских городских поликлиник (поликлинических отделений) в городах с населением свыше 25 тысяч человек», утвержденное приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 16 октября 2001 г. № 371, согласно приложению.

Министр здравоохранения и социального развития Российской Федерации
М.Ю. ЗУРАБОВ

Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от «28» апреля 2006 г. № 320

ИЗМЕНЕНИЕ, ВНОСИМОЕ В ПРИЛОЖЕНИЕ «ШТАТНЫЕ НОРМАТИВЫ МЕДИЦИНСКОГО И ПЕДАГОГИЧЕСКОГО ПЕРСОНАЛА ДЕТСКИХ ГОРОДСКИХ ПОЛИКЛИНИК (ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЙ) В ГОРОДАХ С НАСЕЛЕНИЕМ СЫШЕ 25 ТЫСЯЧ ЧЕЛОВЕК, УТВЕРЖДЁННОЕ ПРИКАЗОМ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ОТ 16 ОКТЯБРЯ 2001 Г. № 371»

Изложить пункт 1 приложения к приказу в следующей редакции:

1. «Должности врачей для обеспечения приёма детей и подростков в поликлинике, оказания медицинской помощи в учреждениях дошкольного, начального общего, основного общего, среднего (полного) общего, специального образования, начального и среднего профессионального образования, на дому и другой амбулаторно-поликлинической работы устанавливаются из расчёта:

№ п/п	Наименование должностей	Число должностей на 10 тысяч детей до 17 лет 11 месяцев 29 дней, прикрепленных к поликлинике
1.	Врач педиатр участковый	12,5
2.	Врач детский хирург	0,5
3.	Врач травматолог-ортопед	0,75
4.	Врач детский уролог-андролог	0,5
5.	Врач акушер-гинеколог	1,25
6.	Врач отоларинголог	1,25
7.	Врач офтальмолог	1,5

№ п/п	Наименование должностей	Число должностей на 10 тысяч детей до 17 лет 11 месяцев 29 дней, прикрепленных к поликлинике
8.	Врач невролог	1,5
9.	Врач кардиолог (ревматолог)	0,3
10.	Врач детский эндокринолог	0,5
11.	Врач детский онколог (гематолог)	0,1
12.	Врач аллерголог-иммунолог	0,2
13.	Врач нефролог	0,2
14.	Врач гастроэнтеролог	0,2

Обзор зарубежной прессы

РИФАКСИМИН ЭФФЕКТИВЕН ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КИШЕЧНЫХ РАССТРОЙСТВ

Американские специалисты провели рандомизированное исследование эффективности рифаксимицина для лечения метеоризма и отрыжки у подростков с синдромом раздражённого кишечника. Исследование состояло из трех 10-дневных периодов: до лечения, приёма по 400 мг рифаксимицина два раза в сутки или плацебо и периода после лечения. Показана безопасность и эффективность препарата для пациентов, страдающих метеоризмом и отрыжкой с хроническим расстройством кишечника.

American Journal Gastroenterology, 2006, V. 101(2), P. 326–333.

Справка:

РИФАКСИМИН (RIFAXIMIN)

Антибиотик широкого спектра действия. Является производным рифамицина. Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов. Практически не всасываясь из ЖКТ, оказывает выраженное противомикробное действие в кишечнике. При наружном применении не всасывается через кожные покровы, что исключает возможность резорбтивного действия.

НЕОНАТОЛОГИ ПРОТИВ ПРИЕМА ПАРОКСЕТИНА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Пароксетин широко применяется в качестве антидепрессанта, в том числе и беременными женщинами. Однако, недавно были получены данные о неблагоприятном токсическом действии этого препарата на плод. У матери, принимавшей пароксетин в первом триместре, родился ребёнок с субарахноидальным кровоизлиянием и судорожным синдромом без признаков гипоксической энцефа-

лопатии. Оказалось, что пароксетин снижает содержание серотонина в тромбоцитах и ослабляет гемостаз. Это может повысить предрасположенность к кровотечениям. Рекомендуется учитывать приём пароксетина матерью как фактор риска для дополнительного наблюдения за новорождёнными.

Review Neurology, 2005, V. 36.

Справка:

ПАРОКСЕТИН (Paroxetine)

(2)(-)-(3S,4R)-4-(пара-фторфенил)-3-[(3,4-метилendioкси)фенокси] метил-пиперидин. Синоним: Paxil. Антидепрессант — селективный (избирательный) ингибитор обратного нейронального захвата серотонина. Слабо ингибирует обратный захват норадреналина и дофамина. Не ингибирует моноаминоксидазу (MAO). По механизму действия близок к флуоксетину и сертралину. Применяют для лечения тяжёлых депрессивных расстройств.

ЗАПОРЫ У ДЕТЕЙ МОГУТ БЫТЬ ВЫЗВАНЫ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Запоры у детей часто связаны с различными соматическими заболеваниями, органической и функциональной патологией желудочно-кишечного тракта и поддаются лечению слабительными или с помощью диеты. Оказалось, что одной из причин хронических запоров может быть непереносимость коровьего молока. В этом случае развивается хронический колит и нарушается перистальтика кишечника. Для диагностики такой причины рекомендуется в случае хронических запоров назначать диету без молочных продуктов и диагностический тест, выявляющий непереносимость молока.

International Pediatrics, 2005, V. 16.

К 80-летию академика РАМН, профессора Вячеслава Александровича Таболина



Вячеслав Александрович Таболин родился 13 июня 1926 г. в Московской области. В 1944 г. с отличием закончил среднюю школу и поступил в МВТУ им. Баумана, где проучился три года. В 1947 г. он перевёлся во 2-й Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова (ныне Российский государственный медицинский университет (РГМУ)), после окончания которого был зачислен в клиническую ординатуру, затем в аспирантуру по педиатрии. Защитив диссертацию на

соискание учёной степени кандидата наук, он стал ассистентом кафедры педиатрии Центрального института усовершенствования врачей, которой руководил классик советской педиатрии академик Г.Н. Сперанский. С 1963 г. и по сей день Вячеслав Александрович заведует кафедрой детских болезней РГМУ. В 1964 г. он защитил докторскую диссертацию, а через год ему присвоили звание профессора.

В.А. Таболин — ведущий отечественный педиатр, его труды способствовали снижению ранней детской смертности в стране. Он внёс неоценимый вклад в развитие российской медицины как учёный, педагог, общественный деятель. Научные достижения В.А. Таболина уникальны. В.А. Таболин — первопроходец изучения гемолитической болезни новорождённых. Он разработал показания к заменным переливаниям крови и тактику лечения таких больных, что привело к снижению летальности. Изучение особенностей обмена веществ и адаптационных механизмов у новорождённых позволило предложить методику экстренного переливания крови и не только спасти жизни, но и сохранять умственные способности детей. Монография В.А. Таболина «Билирубиновый обмен и желтухи новорождённых» (1967 г.) — первая и до сих пор единственная работа — руководство для педиатров, посвященная этой проблеме.

Исследование В.А. Таboliным наследственных болезней способствовало внедрению в практику ранней диагностики и расширению возможностей лечения. Монография «Наследственные болезни у детей» (1971 г.), написанная совместно с Л.О. Бадаляном и Ю.Е. Вельтищевым, была отмечена премией им. Н.Ф. Филатова Академии медицинских наук СССР.

В.А. Таболин первым в стране привлёк внимание медицинской общественности к значению биоритмов в педиатрии. Разработка этого направления способствовала более правильному и эффективному применению лекарственных средств при различной патологии у детей раннего возраста. Особый вклад В.А. Таболина в гастроэнтерологию связан с исследованиями патологии тонкого кишечника у детей. Им разработаны клинико-биохимические и инструментальные методы диагностики, предложены методы лечения, позволяющие сохранять жизнь ранее погибавшим детям. Уникальное значение для практической медицины имели идеи В.А. Таболина по дифференцированному подходу и разделению патологии новорождённых на кардиологическое, нефрологическое, эндокринологическое и другие направления. Первые же исследования показали, что выделение таких научных и практических направлений способствует ранней диагностике многих заболеваний.

Главное дело жизни В.А. Таболина — спасение новорождённых, забота об интеллектуальном потенциале нации. Учёный первым в стране предложил синдромный принцип неотложной помощи новорождённым с выделением 11 основных син-

дромов, по которым в настоящее время проводится реанимационная помощь во всех родильных домах России.

Как заведующий кафедрой В.А. Таболин постоянно совершенствует педагогический процесс. Впервые в России он ввёл в курсы обучения специализированные разделы по проблемам недоношенных и детей раннего возраста. На кафедре прошли подготовку по педиатрии более 10 000 студентов, клинических ординаторов и аспирантов. В.А. Таболин — непревзойденный лектор. На его лекции собираются не только студенты, врачи, но и преподаватели высшей школы, приезжающие на факультет повышения квалификации — профессора, доценты. Под руководством и при участии В.А. Таболина издаются новейшие методические рекомендации по различным разделам педиатрии.

В.А. Таболин является высоко квалифицированным врачом-педиатром, прекрасным диагностом, обладающим даром интуиции, в основе которой — талант и большой клинический опыт. Он — инициатор создания в 1963 г. первого в Москве отделения патологии новорождённых на базе детской больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова. Опыт работы этого отделения используется во всех детских больницах Москвы и на территории Российской Федерации.

В.А. Таболин является председателем Диссертационного совета РГМУ по присуждению учёных степеней по специальностям педиатрии и детской хирургии, членом общего Учёного совета РГМУ, почётным членом Союза педиатров России, членом правления Ассоциации специалистов-перинатологов России. Он — председатель секции педиатров родильных домов и отделений патологии новорождённых города Москвы.

В.А. Таболин опубликовал 5 монографий и более 500 статей по различным вопросам педиатрии, редактировал раздел по педиатрии 3-го издания Большой медицинской энциклопедии. Под его редакцией опубликовано более 20 сборников научных трудов, вышло из печати справочное пособие «Ребёнок и лекарство». В последней книге В.А. Таболина «Дети — это святое» особое внимание уделено современным проблемам новорождённых.

В.А. Таболин — член Союза журналистов, постоянно выступает в СМИ с конкретными предложениями по улучшению демографической ситуации в России.

Являясь крупным учёным, В.А. Таболин остается очень доступным человеком, к которому может достучаться любой человек, нуждающийся в помощи. В.А. Таболин никогда не занимался частной практикой и всегда оказывает бесплатную помощь неимущим людям. В его жизни никогда не было случая, чтобы он не осмотрел больного ребёнка, сославшись на занятость.

В.А. Таболин — действительный член АМН СССР с 1988 г., почётный член общества им. Яны Пуркинье (Чехословакия), почётный член Боливийского общества педиатров и др. Он награжден Международной ассоциацией детских фондов золотой медалью им. Л. Толстого за огромный вклад в спасение детей. Патриарх Московский и всея Руси Алексей II за особые заслуги в попечении о детях, нуждающихся, сирых и больных пожаловал В.А. Таболина Орденом Святого Благоверного Царевича Димитрия.

Учёный награжден орденом «За заслуги перед Отечеством IV степени», Трудового Красного Знамени (1975 г.), орденом Почета (1996 г.), отмечен Почетным знаком «За заслуги», является отличником Здравоохранения России и Монголии.

Вячеслав Александрович Таболин в течение 43 лет заведует кафедрой детских болезней РГМУ. Им подготовлено 39 докторов, 127 кандидатов медицинских наук, которые работают во всех субъектах Российской Федерации, странах СНГ и за рубежом.

Будучи учеником академика Г.Н. Сперанского, он бережно относится к принципам русской педиатрической школы, посвятив всю свою жизнь развитию тех направлений медицинской науки, которые сохраняют жизнь и здоровье детей России.

Правила оформления публикаций

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственность за достоверность собственных клинических исследований авторов статей.

Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В редакцию направляются 2 экземпляра рукописи, которые сопровождаются направлятельным письмом учреждения, заверенным ответственным лицом, на имя главного редактора журнала. К рукописи прилагается электронный носитель (дискета или CD), содержание которого должно быть идентичным принтерной распечатке. По согласованию с редакцией допускается направление всех материалов по электронной почте.

ПРИ ОФОРМЛЕНИИ СТАТЕЙ НЕОБХОДИМО ПРИДЕРЖИВАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИМ ПРАВИЛАМ:

1. Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см. Запрещается использование автоматических переносов. Внизу справа ставится нумерация страниц.

2. В текст статьи не включаются иллюстрации (таблицы и рисунки) или кадровые рамки для указания места их размещения в тексте.

3. Титульная страница: *название статьи* (не допускается употребление сокращений, а также торговых названий препаратов, продуктов питания и биодобавок); *инициалы и фамилия(и) автора(ов); полное официальное название учреждений, на базе которых выполнено исследование, город и страна* (если учреждение находится за пределами РФ); *принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению* указывается цифрами, надстрочным индексом в порядке упоминания; *аннотация статьи* (не более 150 слов) имеет следующую структуру: краткое вступление, отражающее актуальность проблемы, материалы и методы исследования, результаты исследования и выводы; *перечень ключевых слов статьи; данные «Для корреспонденции»* одного из авторов статьи (фамилия, имя и отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание, а также рабочий адрес с почтовым индексом, номерами контактных телефонов, факса, e-mail). Статью обязательно подписывают все авторы.

4. Объём статей: не более 15 страниц — для оригинальной, 20 — для лекции или обзора литературы, 7 — для описания клинического наблюдения. Оригинальная статья должна иметь следующие разделы: введение, пациенты (материалы) и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводы (заключение). При описании клинического наблюдения приводятся результаты только тех исследований, которые имеют дифференциально-диагностическую и диагностическую ценность для описываемого случая.

5. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения. Употребление в статье не общепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Сокращение слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках. В публикации следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, транскрибированные с иностранных слов. В математических формулах должны быть чётко размечены все элементы: латинские буквы синим, греческие красным, индексы надстрочные и подстрочные, прописные (М) и строчные (м) буквы, сходные по написанию цифры и буквы (О буква и 0 цифра).

6. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Способ применения, дозы и формы используемых лекарственных препаратов и биодобавок должны учитывать возраст пациентов и соответствовать официальному предписанию. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок и средств по уходу за детьми должны обязательно включать информацию о регистрации и разрешении

к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

7. При упоминании использованной в ходе выполнения работы лечебно-диагностической аппаратуры необходимо в скобках указать название фирмы и страну производства аппаратуры. Описание данных, полученных при использовании оригинальной, разработанной в данном учреждении, лечебно-диагностической аппаратуры требует указания номера авторского свидетельства и лицензии на внедрение этой аппаратуры, а также разрешения на её использование у детей.

8. При применении авторами инвазивных исследований и процедур должно быть приведено исчерпывающее обоснование их проведения. В отдельных случаях, до публикации материала, редакция оставляет за собой право потребовать у авторов предоставления разрешения этического комитета учреждения.

9. Все латинские названия пишутся курсивом. Первое упоминание микроорганизма должно включать полностью родовое и видовое названия, даже если микроорганизм широко известен. В дальнейшем пишется сокращенное родовое и полное видовое название. В таблицах — обязательно полностью. Слово «species» сокращается до «spp.».

10. Иллюстративный материал представляется на отдельных листах и в отдельных файлах с соответствующей нумерацией и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Таблицы строятся в редакторе Word. Графики и диаграммы — в редакторе Microsoft Graf или Statistica. Необходимо указывать цифровое значение каждого элемента диаграммы (столбик, сектор) или каждой точки графика; на осях должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 ppi, и ширину объекта не менее 100 мм. Текст-подпись — на отдельном листе в редакторе Word.

• Рисунки и фотографии (черно-белые или цветные) должны быть чёткими и контрастными. На оборотной стороне каждой фотографии и рисунка ставится его номер, фамилия автора и название статьи, а также обозначается верх рисунка (простым мягким карандашом без нажима).

• Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации.

11. Список использованной в статье литературы прилагается на отдельном листе в порядке цитирования источников. Библиографические ссылки даются в квадратных скобках через запятую в строгом соответствии со списком использованной литературы. В оригинальных статьях допускается цитирование не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 60. В списке литературы указывается:

• при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;

• при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;

• В статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями. Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ

1. Габуния М.С. Состояние молочных желез при применении гормональных препаратов в гинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — Т. 4, № 6. — С. 55–58.

2. Буланкина Е.В. Диагностика и прогноз развития висцеральных нарушений у детей с врождённой дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2002. — 24 с.

3. Kianfar H., Kimiagar M., Ghaffarpour M. Effect of daily and intermittent iron supplementation on iron status of high school girls // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 2000. — V. 70, № 4. — P. 172–177.

4. Bogen D.L., Duggan A.K., Dover G.J. et al. Screening for iron deficiency anemia by dietary history in a high-risk population // Pediatrics. — 2000. — V. 105, № 6. — P. 1254–1259.

5. Хрусталёв Ю.М. Философия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 640 с.

Статьи присылать по адресу:

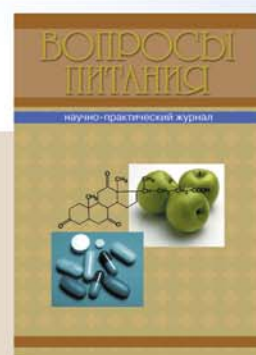
119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62

тел.: (495) 967-15-66

e-mail: vsp@nczd.ru



Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» представляет журналы для врачей



Заполните квитанцию и оплатите в любом отделении Сбербанка РФ

(в графе «Наименование платежа» напишите название журнала)



Извещение	Форма №ПД-4	
	ООО Торговый Дом «Медкнигасервис»	
	(наименование получателя платежа)	
	7705619040	
	(ИНН получателя платежа)	
	№	40702810800260000097
	(номер счета получателя платежа)	
	В ОАО «Внешторгбанк» г. Москвы	
	(наименование банка и банковские реквизиты)	
	к/с 30101810700000000187	
БИК 044525187		
(наименование платежа)		
Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.		
Информация о плателышке:		
(ФИО, адрес, телефон)		
кассир	Плателыщик (подпись) _____	
	Форма №ПД-4	
	ООО Торговый Дом «Медкнигасервис»	
	(наименование получателя платежа)	
	7705619040	
	(ИНН получателя платежа)	
	№	40702810800260000097
	(номер счета получателя платежа)	
	В ОАО «Внешторгбанк» г. Москвы	
	(наименование банка и банковские реквизиты)	
к/с 30101810700000000187		
БИК 044525187		
(наименование платежа)		
Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.		
Информация о плателышке:		
(ФИО, адрес, телефон)		
Кассир	Плателыщик (подпись) _____	

Стоимость подписки через редакцию:

«Репродуктивное здоровье детей и подростков»:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 150 рублей;
год (6 номеров) — 300 рублей
Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 300 рублей;
год (6 номеров) — 540 рублей

«Вопросы современной педиатрии»:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 450 рублей;
год (6 номеров) — 840 рублей
Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 900 рублей;
год (6 номеров) — 1710 рублей

«Российский психиатрический журнал»:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 390 рублей;
год (6 номеров) — 750 рублей
Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 780 рублей;
год (6 номеров) — 1440 рублей

«Педиатрическая фармакология»:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 450 рублей;
год (6 номеров) — 840 рублей
Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 900 рублей;
год (6 номеров) — 1710 рублей

«Вопросы питания»:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 420 рублей;
год (6 номеров) — 810 рублей
Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 840 рублей;
год (6 номеров) — 1590 рублей