

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.

Заместители главного редактора

Коростовцев Д.С., д.м.н., проф.; Чумакова О.В., д.м.н., проф.

Научные редакторы

Антонова Е.В., к.м.н.; Буслаева Г.Н., д.м.н., проф.

Ответственный секретарь

Маргиеva Т.В., к.м.н.

Секретариат редакции

Вишнева Е.А., к.м.н., Алексеева А.А., к.м.н.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Телефон (499) 132-30-43

Адрес редакции

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

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

Редакционный совет

- Алексеева Е.И. (Москва), д.м.н., проф.
Алиев М.Д. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН
Асанов А.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Астафьева Н.Г. (Саратов), д.м.н., проф.
Байбарина Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Балаболкин И.И. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН
Баранов А.А. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАМН
Белоусов Ю.Б. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН
Богомильский М.Р. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН
Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.
Ботвиньева В.В. (Москва), д.м.н., проф.
Бочков Н.П. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАМН
Булатова Е.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
Вавилова В.П. (Кемерово), д.м.н., проф.
Вялкова А.А. (Оренбург), д.м.н., проф.
Гаращенко Т.И. (Москва), д.м.н., проф.
Гедике Г. (Германия), проф.
Горелко Т.И. (Кишинев, Молдова), к.м.н., доцент
Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф.
Джумагазиев А.А. (Астрахань), д.м.н., проф.
Дулькин Л.А. (Челябинск), д.м.н., проф.
Жерносек В.Ф. (Минск, Беларусь), д.м.н., проф.
Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.
Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.
Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.
Казначеева Л.Ф. (Новосибирск), д.м.н., проф.
Караулов А.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН
Карпухин Е.В. (Казань), к.м.н., доцент
Каульферш В. (Австрия), проф.
Кешишян Р.А. (Москва), к.м.н.
Китарова Г.С. (Бишкек, Кыргызстан), д.м.н., проф.
Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф.
Кокугашев Ф.Ч. (Туция), проф.
Колбин А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
Конова С.Р. (Москва), д.м.н., проф.
Константопулос А. (Греция), проф.
Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.
Коровина Н.А. (Москва), д.м.н., проф.
Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.
Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.
Кузенкова Л.М. (Москва), д.м.н., проф.
Ладодо К.С. (Москва), д.м.н., проф.

Издатель

Союз педиатров России
119991, г. Москва,
Ломоносовский проспект, 2/62
Тел./факс: (499) 132-72-04



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

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

незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ.
Отпечатано ООО «ДЕПО»,

117342, Москва, Севастопольский проспект, д. 56/40, стр. 3.

Тел.: (499) 501-34-79.

Тираж 7000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»

Для физических лиц – 18100

Для юридических лиц – 18101

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 8/ № 1/ 2011

СОДЕРЖАНИЕ

	ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ
5	Л.С. Намазова-Баранова
	ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ
6	В.В. Ботвицьева, М.Г. Галицкая, Т.В. Родионова, Н.Е. Ткаченко, Л.С. Намазова-Баранова
	СОВРЕМЕННЫЕ ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И МЕТОДИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ
12	П.Г. Григорьев
17	ПРОТИВ ГЕПАТИТА В
12	С.А. Царькова, П.В. Кузнецова, Н.Г. Купреева
17	ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ: СТАРЫЕ ПРОБЛЕМЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
12	Е.В. Уварова, З.Х. Кумыкова
17	АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
	НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ
22	Р.Ф. Тепаев
22	ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО К СТАТЬЕ «ТЕРАПИЯ ДИАРЕИ И ДЕГИДРАТАЦИИ У ДЕТЕЙ»
22	Е.Г. Цимбалова, Р.Ф. Тепаев
23	ТЕРАПИЯ ДИАРЕИ И ДЕГИДРАТАЦИИ У ДЕТЕЙ
	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
30	В.Ф. Жерносек, Т.П. Дюбкова
30	СИНДРОМ СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА — ТОКСИЧЕСКИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗ У ДЕТЕЙ. ЧАСТЬ I. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, СИСТЕМНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
40	В.В. Мещеряков, Е.Л. Титова
40	РОЛЬ И МЕСТО КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ В БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ
40	В.А. Горяйнов, М.М. Каабак, Н.Н. Бабенко, А.К. Зокоев, Е.А. Молчанова, Л.А. Шишло, М.М. Морозова
46	ПРИМЕНЕНИЕ АНТИТИМОЦИТАРНОГО ГЛОБУЛИНА У ДЕТЕЙ ПРИ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧЕК. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ
51	S.L. Chen, J. Yan, F.S. Wang
51	ДВА ТОПИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРА КАЛЬЦИНЕВРИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ: МЕТА-АНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (РУССКИЙ ВАРИАНТ)
62	S.L. Chen, J. Yan, F.S. Wang
62	ДВА ТОПИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРА КАЛЬЦИНЕВРИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ: МЕТА-АНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (АНГЛИЙСКИЙ ВАРИАНТ)
	АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ
72	Ю.Л. Солдатский, Е.К. Онуфриева, Е.К. Исаева, С.Ф. Гаспарян, И.Е. Погосова, А.М. Стеклов, Н.В. Щепин
72	ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИРРИГАЦИОННОГО СПРЕЯ ДЛЯ ГОРЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РОТОГЛОТКИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ
78	А.Ю. Петруничев, Г.А. Новик, Э.А. Цветков
78	ВРОЖДЕННЫЙ СТРИДОР ГОРТАНИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ
84	С.А. Шер, А.В. Островская
84	ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ
90	О.В. Решетько, К.А. Луцевич, Н.В. Горшкова, О.В. Яковлева
90	СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ОБЗОР ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ
	В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА
101	Е.А. Вишнева, Р.М. Торшкоева, В.А. Баранник, Ю.Г. Левина, К.Е. Эфендиева, А.А. Алексеева
101	КОРРЕКЦИЯ ВИТАМИННО-ДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ С АТОПИЕЙ
105	В.М. Студеникин, Л.М. Кузенкова, С.Ш. Турсунхужаева, В.И. Шелковский, Л.А. Пак
105	НЕЙРОПЕДИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СЕДАТИВНОГО ПРЕПАРАТА В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
108	Ю.М. Ахмедов, Д.Д. Курбанов, Ф.Ш. Мавлянов
108	ПРОГНОЗ ИСХОДА ВРОЖДЕННОГО ГИДРОНЕФРОЗА У ДЕТЕЙ
112	А.А. Камалова, Г.А. Хуснуллина
112	ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИНБИОТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ
116	В.А. Дударев, Э.В. Портнягина, А.Г. Тимофеева, И.В. Киргизов
116	НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ ГИДРОНЕФРОЗЕ У ДЕТЕЙ И ПУТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ
	ПРЕСС-РЕЛИЗ
120	ШКОЛА ESPGHAN В РОССИИ
124	СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ
127	ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ
127	ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
130	ИНФОРМАЦИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
130	ПРИКАЗ № 5/Н от 31 ЯНВАРЯ 2011 Г. «ОБ УТВЕРЖДЕНИИ НАЦИОНАЛЬНОГО КАЛЕНДАРЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК И КАЛЕНДАРЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК ПО ЭПИДЕМИЧЕСКИМ ПОКАЗАНИЯМ»
137	ПО МАТЕРИАЛАМ ЕРА/UNEPSA И IPA

Pediatric pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,
PhD, professor

Deputy editors-in-chief

Korostovtsev D.S., PhD, professor;
Chumakova O.V., PhD, professor

Research editors

Antonova E.V., MD;
Buslaeva G.N., PhD, professor

Editorial secretary

Margieva T.V., MD

Secretaries-general

Vishneva E.A., MD,
Alekseeva A.A., MD

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

rek@nczd.ru
rek1@nczd.ru
Phone: (499) 132-30-43

Correspondence address

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

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

Publishing group

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



Editorial board

Alekseeva E.I. (Moscow), PhD, professor
Aliyev M.D. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member
Asanov A.Yu. (Moscow), PhD, professor
Astafova N.G. (Saratov), PhD, professor
Baibarina E.N. (Moscow), PhD, professor
Balabolkin I.I. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member
Baranov A.A. (Moscow), PhD, professor, RAMS academician
Belousov Yu.B. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member
Bochkov N.P. (Moscow), PhD, professor, RAMS academician
Bogomilsky M.R. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member
Borovik T.E. (Moscow), PhD, professor
Botvinieva V.V. (Moscow), PhD, professor
Bulatova E.M. (St. Petersburg), PhD, professor
Cokugras F.C. (Turkey), PhD, professor
Dzhumagaziev A.A. (Astrahan'), PhD, professor
Dulkin L.A. (Chelyabinsk), PhD, professor
Ehrich J. (Germany), prof.
Gaedicke G. (Germany), prof.
Garaschenko T.I. (Moscow), PhD, professor
Gorelko T.I. (Kishinev, Moldova), MD
Gorelov A.V. (Moscow), PhD, professor
Ilyina N.I. (Moscow), PhD, professor
Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member
Karpukhin E.V. (Kazan), MD
Kaulfersch W. (Austria), PhD, professor
Kaznacheeva L.F. (Novosibirsk), PhD, professor
Keshishian R.A. (Moscow), MD
Kitarova G.S. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor
Kolbin A.S. (St.Petersburg), PhD, professor
Kon I.Ya. (Moscow), PhD, professor
Konova S.R. (Moscow), PhD, professor
Konstantopoulos A. (Greece), PhD, professor
Korotky N.G. (Moscow), PhD, professor
Korovina N.A. (Moscow), PhD, professor
Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor
Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor
Kuzenkova L.M. (Moscow), PhD, professor
Ladodo K.S. (Moscow), PhD, professor
Lapshin V.F. (Ukraine), PhD, professor
Latyisheva T.V. (Moscow), PhD, professor
Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), RAMS cor. member
Lukhushkina E.F. (Nizhniy Novgorod), PhD, professor
Lutsky Ya.M. (Moscow), PhD, professor
Makarova I.V. (St.Petersburg), MD
Maltsev S.V. (Kazan), PhD, professor
Maslova O.I. (Moscow), PhD, professor
Moya M. (Spain), PhD, professor
Namazova A.A. (Baku, Azerbaijan), PhD, professor, RAMS cor. member
Nisevich L.L. (Moscow), PhD, professor
Novik G.A. (St. Petersburg), PhD, professor
Ogrodovoda L.M. (Tomsk), PhD, professor, RAMS cor. member
Pettocello-Mantovani M. (Italy), PhD, professor
Pikuza O.I. (Kazan), PhD, professor
Poliyakov V.G. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member
Postnikov S.S. (Moscow), PhD, professor
Potapov A.S. (Moscow), PhD, professor
Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor
Rubino A. (Italy), PhD, professor
Rumiantsev A.G. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member
Samsyigina G.A. (Moscow), PhD, professor
Sereda E.V. (Moscow), PhD, professor
Shabalov N.P. (St.Petersburg), PhD, professor
Shilyaev R.R. (Ivanovo), PhD, professor
Sidorenko I.V. (Moscow), MD
Simakhodsky A.S. (St. Petersburg), PhD, professor
Simonova O.I. (Moscow), PhD, professor
Skripchenko N.V. (St. Petersburg), PhD, professor
Smirnova G.I. (Moscow), PhD, professor
Soldatsky Yu.L. (Moscow), PhD, professor
Szabo L. (Hungary), PhD, professor
Tatochenko V.K. (Moscow), PhD, professor
Timofeeva A.G. (Moscow), MD
Tsoy A.N. (Moscow), PhD, professor
Tsygin A.N. (Moscow), PhD, professor
Uchaikin V.F. (Moscow), PhD, professor, RAMS academician
Usonis V. (Vilnius, Lithuania), PhD, professor
Uvarova E.V. (Moscow), PhD, professor
Vavilova V.P. (Kemerovo), PhD, professor
Vyalkova A.A. (Orenburg), PhD, professor
Yatsyuk G.V. (Moscow), PhD, professor
Zacharova I.N. (Moscow), PhD, professor
Zhernosek V.F. (Minsk, Belarus), PhD, professor
Zyryanov S.K. (Moscow), PhD, professor

3

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ /2011/ ТОМ 8/ № 1

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 «DEPO»,
56/40-3, Sevastopolsky prospect, Moscow, 117342,
Tel.: (499) 501-34-79.

Circulation 7000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»
For natural persons – 18100
For juridical persons – 18101

PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2011 volume 8 № 1

CONTENT

EDITORIALS
5 L.S. Namazova-Baranova
VACCINATION IN MODERN WORLD
6 V.V. Botvin'eva, M.G. Galitskaya, T.V. Rodionova, N.E. Tkachenko, L.S. Namazova-Baranova
6 MODERN ORGANISATIONAL AND METHODOLOGICAL GUIDELINES FOR VACCINATION OF CHILDREN AGAINST B HEPATITIS
6 S.A. Tsarkova, P.V. Kuznetsova, N.G. Kupreeva
12 PNEUMONIA IN CHILDREN: OLD CHALLENGES AND NEW OPPORTUNITIES
12 E.V. Uvarova, Z.Kh. Kumykova
17 CRITICAL ISSUES OF PAPILLOMA VIRUS INFECTION PREVENTION
URGENT CONDITIONS IN PEDIATRICS
17 R.F. Tepaev
22 OPENING ADDRESS TO ARTICLE «THERAPY OF DIARRHEA AND DEHYDRATION IN CHILDREN»
22 E.G. Tsimbalova, R.F. Tepaev
23 THERAPY OF DIARRHEA AND DEHYDRATION IN CHILDREN
LITERATURE REVIEW
23 V.F. Zhernosek, T.P. Dyubkova
30 STEVENS-JOHNSON SYNDROME — TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS IN CHILDREN. PART I. DETERMINATION, ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, SYSTEMIC TREATMENT
ORIGINAL ARTICLE
30 V.V. Mescheryakov, E.L. Titova
40 THE ROLE AND PLACE OF COMBINED SUBSTANCES IN BASIC THERAPY OF MODERATE-SEVERITY ASTHMA IN CHILDREN
40 V.A. Goryainov, M.M. Kaabak, N.N. Babenko, A.K. Zokoev, E.A. Molchanova, L.A. Shishlo, M.M. Morozova
46 APPLICATION OF ANTITHYMOCYTE GLOBULIN IN CHILDREN AFTER CADAVER KIDNEY TRANSPLANTATION. RETROSPECTIVE ANALYSIS
46 S.L. Chen, J. Yan, F.S. Wang
51 TWO TOPICAL CALCINEURIN INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN PEDIATRIC PATIENTS: A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS (RUSSIAN)
51 S.L. Chen, J. Yan, F.S. Wang
62 TWO TOPICAL CALCINEURIN INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN PEDIATRIC PATIENTS: A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS (ENGLISH)
URGENT ISSUES OF A TREATMENT OF EAR, NOSE, THROAT DISEASES
62 Yu.L. Soldatsky, E.K. Onufrieva, E.K. Isaeva, S.F. Gasparyan, I.E. Pogosova, A.M. Steklov, N.V. Schepin
72 EFFICACY AND SAFETY OF IRRIGATION SPRAY APPLICATION FOR THE THROAT IN COMPLEX THERAPY OF INFLAMMATORY OROPHARYNX DISEASES IN CHILDREN
72 A.Ju. Petrunichev, G.A. Novik, E.A. Tsvetkov
78 CONGENITAL LARYNGEAL STRIDOR: DIAGNOSTICS AND TREATMENT
MADICATIONS AND SIDE EFFECTS
78 S.A. Sher, A.V. Ostrovskaya
84 SELECTION OF ANTIBACTERIAL PREPARATIONS IN PREGNANCY
84 O.V. Reshetko, K.A. Lutsevich, N.V. Gorshkova, O.V. Yakovleva
90 SYSTEMATIC REVIEW OF HERBAL MEDICINES USE IN PREGNANCY
FOR THE PRACTICAL USE IN PEDIATRICS
90 E.A. Vishneva, R.M. Torshkheva, V.A. Barannik, Yu.G. Levina, K.E. Efendieva, A.A. Alekseeva
101 CORRECTION OF VITAMIN-DEFICIENT CONDITIONS IN CHILDREN WITH ATOPY
101 V.M. Studenikin, L.M. Kuzenkova, S.Sh. Tursunhuzhaeva, V.I. Shelkovskiy, L.A. Pak
105 NEUROPIEDIATRIC ASPECTS OF SEDATIVE MEDICINES USING IN THE TREATMENT OF CHILDREN AND ADOLESCENTS
105 Yu.M. Akhmedov, D.D. Kurbanov, F.M. Mavlyanov
108 PROGNOSIS OF CONDENITAL HYDRONEPHROSIS OUTCOME IN CHILDREN
108 A.A. Kamalova, G.A. Khusnulina
112 CASE STUDY OF APPLYING A SYMBIOTIC COMPLEX IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENAL PATHOLOGY
112 V.A. Dudarev, E.V. Portnyagina, A.G. Timofeeva, I.V. Kirgizov
116 HEMOSTATIC SYSTEM DISORDERS IN CHILDREN WITH HYDRONEPHROSIS AND WAYS OF DRUG THERAPY
PRESS-RELEASE
116 A.A. Kamalova, G.A. Khusnulina
120 ESPGHAN SCHOOL IN RUSSIA
124 MODERN VIEW ON APPLICATION OF ANTIHISTAMINES
INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
124 LEGISLATIVE ASPECTS OF IMMUNOPROPHYLAXIS FOR INFECTIOUS DISEASES
INFORMATION OF MINISTRY OF HEALF AND SOCIAL DEVELOPMENT
127 ORDER № 5/H AS OF JANUARY 31, 2011 «ON THE APPROVAL OF THE NATIONAL PROPHYLACTIC IMMUNISATION CALENDAR AND THE CALENDAR OF PROPHYLACTIC IMMUNISATION BASED ON EPIDEMIC EVIDENCE»
137 MATERIALS OF EPA/UNEPSA AND IPA

Обращение к читателям



Уважаемые коллеги!

Рады приветствовать всех в Новом Году! У нас для вас ряд хороших новостей! Во-первых, самое важное для педиатров событие, которым начался новый год — это утверждение нового Национального календаря прививок. Теперь все наши дети получили возможность защититься еще от одной инфекции — гемофильной палочки типа b (вы можете ознакомиться с приказом Минздравсоцразвития в соответствующей рубрике). Продолжением этой темы, подтверждением актуальности и необходимости не только расширения Календаря, но и совершенствования законодательных аспектов вакцинации может служить обращение 40 региональных отделений Союза педиатров России к председателю исполкома СПР академику РАМН А. А. Баранову. С их предложениями и замечаниями, а также проблемами, которые существуют и во всех других регионах нашей страны, вы можете ознакомиться в рубрике «Информация Союза педиатров России». Наши коллеги со всей России единодушны в том, что необходима помощь со стороны государства в борьбе с анти-прививочными кампаниями, направленными против здоровья населения! Особое внимание мне бы хотелось привлечь к статье наших белорусских коллег — вы получите исчерпывающую информацию не только о причинах, клинических проявлениях, современных методах лечения, но и о структурно-функциональных изменениях в коже при синдроме Стивенса-Джонсона и токсическом эпидермальном некролизе. Ведь только четко зная патогенез болезни, вы сможете выработать единственно верную программу лечения пациента.

Проблема выбора адекватной тактики ведения продолжена и в других публикациях номера — в исследовании, выполненном трансплантологами для того, чтобы улучшить выживаемость детей после пересадки почки; в мета-анализе, который нам любезно предоставили китайские коллеги (об ингибиторах кальцинеурина); в статье о применении комбинированных препаратов в базисной терапии бронхиальной астмы; в материале об антигистаминных средствах...

Мы не забыли и про патологию ЛОР-органов — в рубрике проф. Ю. Л. Солдатского представлены статьи по применению ирригационной терапии у детей, а также по диагностике и лечению врожденного стридора.

Рубрика «Неотложные состояния у детей» посвящена еще одной очень актуальной для педиатров теме — диарейному синдрому. В этой статье авторы обращают ваше внимание не только на общие вопросы симптоматической терапии, но и на такие прогностически важные частные моменты как, например, оптимальное время, за которое нужно корректировать гипо- и гипернатриемии, чтобы избежать развития жизнеугрожающих осложнений со стороны ЦНС...

Как известно, врач не может быть профессионалом без непрерывного совершенствования своих знаний. В этом может помочь не только непосредственное общение на конгрессах, съездах, мастер-классах с коллегами, которые делятся своим личным опытом, но и серьезная научная литература, освещая последние данные доказательной медицины.

Дорогие коллеги, читайте, общайтесь, дискусируйте — ведь это будет означать, что вы постоянно совершенствуетесь!

5

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

Dear Colleagues!

We are happy to greet everybody in the New Year! And we've got some great news for you!

First of all, the most important event for pediatricians that started off the new year was the approval of the new National immunizations schedule. Now all our children have got the opportunity to protect themselves from yet another infection — *Haemophilus influenzae* type b (you may get acquainted with the Order of the Ministry of Healthcare and Social Development in the respective section). The appeal of 40 regional divisions of the Union of Pediatricians of Russia to Mr. A. A. Baranov, Chairman of the Executive Committee of the Union of Pediatricians of Russia, may serve as a continuation of this topic, confirmation of its relevance and the need not only to expand the Schedule, but also to improve legislative aspects of vaccinations. You may get acquainted with their proposals and comments, as well as the issues that face the pediatricians in all the other regions of our nation in the respective section «The Union of Pediatricians of Russia's Information». Our colleagues from across Russia are unanimous in believing that there is a need for the government's assistance in the fight on anti-vaccination campaigns that harm the population's health!

I would like to draw special attention to the article by our Belorussian colleagues — you will get exhaustive information not only about causes, clinical manifestations, and modern methods of treatment, but also about structural and functional changes to the skin in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Because only through a good understanding of a disease's pathogenesis, you will be able to develop the right treatment programme for a patient.

The theme of selecting an adequate tactics of treatment is continued in the other publications of this issue — in a research conducted by transplant physicians in order to improve the survival rate of children after kidney transplantation; in a meta analysis which was kindly provided to us by Chinese colleagues (calcineurin inhibitor); in the article on the application of combined preparations in the basic therapy of asthma; in the material on antihistamines...

We did not forget about the pathology of ENT-organs either — the section of professor Yu. L. Soldatsky presents articles on the application of irrigation therapy for children, as well as diagnostics and treatment of congenital stridor.

Section «Acute Conditions in Children» focuses on another very pressing theme for pediatricians — diarrheal syndrome. The article in this section has been intended by the authors to address not only the general issues of symptomatic therapy, but also individual factors important in terms of prognosis such as, for example, an optimal timeframe within which hypo- and hypernatremia should be corrected in order to avoid the development of life-threatening CNS complications.

As is well known, a physician may not be a professional without continuously improving his/her knowledge. This may be achieved not only through direct networking at congresses, conferences, master classes with colleagues who share their personal experiences, but also through serious scientific literature illustrating the latest evidence-based medicine research.

Dear colleagues, please read, communicate and debate as this will mean that you are continuously improving your skills!

Yours faithfully,

Editor-in-Chief, Professor,
Director of Institute of Preventive Pediatrics and Rehabilitation
of Scientific Center of Children's Health, RAMS,
Head of the Department of allergology and Clinical Immunology
of Pediatric Faculty of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Head of the Pediatric Department of the Russian State Medical University,
Member of the International Pediatric Association (IPA) Standing Committee
Leyla Namazova-Baranova

В.В. Ботвињева¹, М.Г. Галицкая¹, Т.В. Родионова¹, Н.Е. Ткаченко¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Современные организационные и методические принципы вакцинации детей против гепатита В

Контактная информация:

Ботвињева Виктория Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-39

Статья поступила: 26.06.2010 г., принята к печати: 16.12.2010 г.

6

До настоящего времени отмечается высокая распространенность заболевания гепатитом В. Инфицирование вирусом гепатита В — важная медицинская и социальная проблема, связанная с контактом крови больных гепатитом. Заражение может происходить от больных матерей в родах, через донорскую кровь, инструментарий, а также при введении наркотических средств детьми и подростками. Единственной мерой борьбы с болезнью является широкий охват населения вакцинацией против гепатита В.

Ключевые слова: иммунопрофилактика, вирус, гепатит В.

Вследствие повсеместной распространенности и высокой заболеваемости вирусные гепатиты представляют серьезную медико-социальную проблему для мирового здравоохранения. По экспертным оценкам, насчитывается до 400 млн носителей вируса гепатита В (HBV) и до 300 млн носителей вируса гепатита С (HCV). В России, соответственно, — 5 и 2 млн носителей, из которых до 97,8% — лица в возрасте 19–39 лет. Вирусные гепатиты являются также большой проблемой педиатрии в связи с высокой инфицированностью детей [1].

Гепатит В (ГВ) — тяжелая инфекционная болезнь печени, вызываемая гепатитивирусом. Вирус легко передается через кровь и может быть обнаружен в слюне, поте, слезах и других выделениях организма. Течение гепати-

та В бывает острым, затяжным или хроническим; нередко с проявлением желтухи; может привести к циррозу и раку печени. Вирус может выявляться и у здоровых носителей. Чаще всего гепатит В протекает в тяжелых формах (реже в среднетяжелых), при этом возможно развитие массивного некроза печени в виде печечной комы, с летальным исходом, особенно у детей первого года жизни.

Эпидемиологические особенности и многообразие видов распространения вирусного гепатита В (перинатальное; внутрисемейное при реализации кровяных контактов с членами семьи, больных вирусным гепатитом; от потенциальных источников гепатита В среди доноров; через медицинский инструментарий; инфицирование детей и подростков-наркоманов при введении

V.V. Botvin'eva¹, M.G. Galitskaya¹, T.V. Rodionova¹, N.E. Tkachenko¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2}

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

² I.M. Sechenov 1st Moscow State Medical University

Modern organisational and methodological guidelines for vaccination of children against B hepatitis

There has been a high prevalence of Hepatitis B to date. Hepatitis B virus contamination is a critical medical and social issue related to contact with hepatitis patient's blood. Contamination may occur through hepatitis mothers at birth, donor blood, medical tools, as well as injection of narcotics by children and adolescents. The only method to fight the disease is a wide population vaccination against the hepatitis B.

Key words: immunoprophylaxis, virus, hepatitis B.

инъекционных наркотических и других психоактивных препаратов; при беспорядочных сексуальных контактах) дают основание считать, что ведущая роль в борьбе с распространением HBV-инфекции принадлежит вакцинации с широким охватом различных групп населения, а также совершенствованию самих программ вакцинации. Особое значение для этиологической диагностики и прогноза заболевания имеют результаты серологических маркеров инфицирования вирусом гепатита В, основными из которых являются: HBsAg, анти-HBs, анти-HBc IgM, анти-HBc. Эти и другие маркеры инфицирования вирусом гепатита В последовательно появляются и исчезают в процессе течения инфекции.

В настоящее время стало совершенно очевидным, что возможность решения проблемы вирусного гепатита В лежит только в универсальной иммунизации, прежде всего детей первого года жизни.

В Федеральном законе «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» и нормативных документах Роспотребнадзора и Минздравсоцразвития не предусмотрено обязательного мониторинга состояния (напряженности) иммунитета у граждан РФ ни до, ни после вакцинации отечественными и зарубежными вакцинами против гепатита В, зарегистрированными на территории страны. Согласно решению коллегии Роспотребнадзора от 4 апреля 2008 г., в Российской Федерации начато проведение выборочных серологических исследований для определения напряженности иммунитета к вирусу гепатита В у лиц с нарушенной схемой иммунизации. В конце октября 2008 г. Минздравсоцразвития объявило открытый конкурс на выполнение работ в рамках подпрограммы «Вирусные гепатиты» ФЦП «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 годы)», основной целью которых является создание в ближайшие годы системы определения эффективности массовой вакцинопрофилактики гепатита В среди населения РФ.

Организованного мониторинга состояния иммунитета у населения РФ, привитого против гепатита В, государством пока ни разу не проводилось. В Федеральном законе «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» нет понятия «мониторинг поствакцинального иммунитета». И, как следствие, финансовые средства на его проведение в бюджет Минздравсоцразвития России не закладываются. Мониторинг также не проводится в рамках ФЦП «Вакцинопрофилактика» [2].

Началом вакцинопрофилактики гепатита В в нашей стране следует считать 1990 г. В декабре 1989 г. Советский Союз закупил бельгийскую вакцину Энджерикс (1 млн доз) [3]. Министерством здравоохранения СССР был издан Приказ № 681 об использовании этой вакцины у населения в группах высокого риска инфицирования HBV: новорожденных от матерей, больных острым гепатитом В в третьем триместре беременности; от матерей с хроническим гепатитом В; от матерей-носителей HBsAg, что по существу является латентным течением малоактивного хронического гепатита В; членов семей, где имеются носители HBsAg; медицинских работников, имеющих повторные контакты с кровью.

Первая отечественная рекомбинантная вакцина была разработана в 1992 г., а с 1994 г. начал ее массовый выпуск научно-производственным объединением «Комбиотех». В этот же период в нашей стране прошли регистрацию и начали использоваться зарубежные вакцины: американские (Мерк Шарп и Доум), кубинские (Эбер Биотек), южнокорейские (под контролем компании Санофи Пастер).

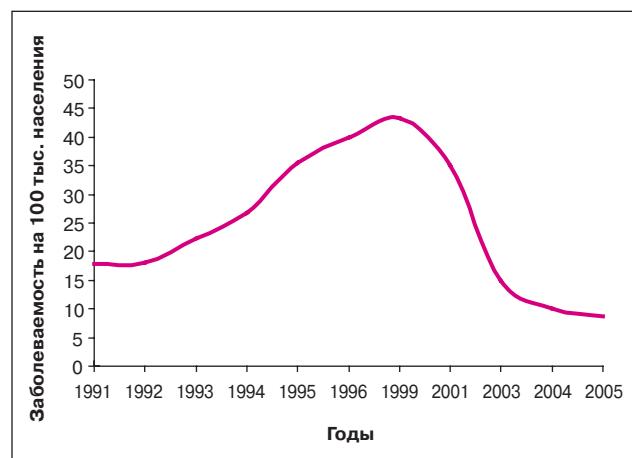
Первый опыт проведения вакцинации против гепатита В новорожденных детей в группах риска и ряде регионов нашей страны с высоким уровнем заболеваемости ГВ установил ее эффективность: высокую иммуногенную активность, слабую реактогенность и безопасность применения [4].

Однако, детальное изучение процесса иммунизации с участием сотрудников ряда ведущих научных учреждений страны (НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, Российского государственного медицинского университета, Федерального и региональных центров санитарно-эпидемиологического надзора МЗ России) установило, что вакцинация против гепатита В детей и взрослых только из групп риска HBV не снижает общего уровня заболеваемости гепатитом В [3, 5, 6]. Заболеваемость острым гепатитом В в России оставалась на высоком уровне. В «перестречные» годы, начиная с 1993 г., по данным Федерального центра Госсанэпиднадзора МЗ России, наблюдался рост заболеваемости острым вирусным гепатитом, обусловленным распространением среди молодежи (особенно подростков) наркомании с употреблением психотропных средств инъекционным путем и либерализацией сексуальных отношений (рис.).

С 1996 г. в отдельных регионах (прежде всего, в Свердловской области) началась реализация иной стратегии вакцинопрофилактики вирусного гепатита В. Наряду с лицами, составляющими группы риска, иммунизации подлежали все новорожденные дети и подростки 13–14 лет. Такая стратегия вакцинопрофилактики вирусного гепатита В стала общепризнанной [5].

Таким образом, следующим этапом иммунопрофилактики гепатита В в России стал переход от вакцинации детей — групп высокого риска HBV, к вакцинации всех новорожденных и детей первого года жизни, а также подростков в возрасте 13 лет. Основанием для этого послужил предшествующий 10-летний опыт иммунизации детей и рекомендации ВОЗ от 1992 г. И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко указывают, что вакцинация против гепатита В всех новорожденных — единственный, хотя и долгий, путь к снижению уровня носительства HBV среди населения, сокращению циркуляции вируса гепатита В, резкому снижению числа лиц с хроническими формами гепатита В, которые являются основным источниками этой инфекции [3].

Рис. Заболеваемость в России острым вирусным гепатитом за период с 1991 по 2005 гг.



В России началась новая эра: вакцинации против гепатита В всех новорожденных (Приказ Минздрава РФ № 375 от 18.12.97) и подростков в возрасте 13 лет была включена в Национальный календарь профилактических прививок России (2001) [3–5]. Обязательная иммунизация новорожденных против гепатита В была закреплена Федеральным законом за счет государственных средств и повторно включена в 2001 г. в Национальный календарь профилактических прививок России, который действует по настоящее время (с изменениями от 31.01.2011). Одновременно осуществляется вакцинация против гепатита В в группах населения высокого риска инфицирования HBV.

В 2002 г. вакцинировано 80,2% родившихся детей, в 2003 — 93,6% детей. Осуществляются программы вакцинации подростков, которые параллельно с борьбой против наркомании определили успех борьбы с HBV в Москве, Челябинске, Екатеринбурге, Перми, Череповце, Свердловской, Нижегородской, Самарской и ряде других областей. Так, в Екатеринбурге вакцинацией против гепатита В было охвачено 99% детей до 1-го года; 90,7% подростков 15–17 лет; 97% медицинских работников. Аналогичные данные получены в Нижегородской области, где в 2002–2003 гг. был осуществлен проект фонда Вишневской–Ростроповича по массовой иммунизации детей и подростков против этой инфекции. В целом по России иммунизация против гепатита В позволила снизить заболеваемость с 43,3 в 1999 г. до 8,6 на 100 тыс. населения в 2005 г. (см. рис.).

В 1997 г. ВОЗ рекомендовала вакцинацию против гепатита В включать в Национальные календари профилактических прививок. К 2005 г. все страны должны были достичь 90% охвата З прививками против гепатита В в группах, подлежащих поголовной вакцинации. Рекомендации ВОЗ Россией выполнены.

Во многих городах нашей страны в эти годы созданы Центры иммунопрофилактики: в Москве — в НИИ педиатрии РАМН, Санкт-Петербурге — на базе НИИ детских инфекций. Повсеместно проводят работы региональные и федеральные центры Госсанэпиднадзора. При детских поликлиниках осуществляют вакцинацию кабинеты иммунопрофилактики.

С 1994 г. сотрудниками Центра иммунопрофилактики НИИ педиатрии НЦЗД РАМН проведено обучение педиатров по программе иммунизации в 60 регионах страны [7]. НИИ педиатрии НЦЗД РАМН и Государственным институтом стандартизации и контроля медицинских препаратов им. Л.А. Тарасевича выпущен в 2001 г. и многократно переиздан справочник по иммунопрофилактике. Последнее, 8-е издание с использованием современных нормативных и методических материалов опубликовано в 2007 г. [8].

Применяемые в РФ вакцины

Моновакцины против гепатита В: генно-инженерные вакцины содержат лишь вакцинный белок и являются инактивированными. Они сорбированы на гидроксида алюминия, мертиолят используется не в каждой вакцине.

- Рекомбинантная дрожжевая, ЗАО «Комбиотех», Россия. Суспензия для внутримышечного введения, выпускается с мертиолятом и без него.
- ДНК рекомбинантная, НПО «Микроген», Россия. Суспензия для внутримышечного введения. Содержит 0,005% мертиолята.
- Регевак, ЗАО «МТХ», Россия. Суспензия для внутримышечного введения. Содержит 0,005% мертиолята.

- Энджерикс В, «ГлаксоСмитКляйн», Бельгия. Суспензия для внутримышечного введения. Без консерванта.
- Биовак-В, «Вокхард Лтд.», Индия. Суспензия для внутримышечного введения. В качестве консерванта содержит тимеросал.
- Шанвак-В, «Шанта Биотекникс ПВТ Лтд.», Индия. Суспензия для внутримышечного введения. Вспомогательные вещества: 0,005% мертиолята.
- И.П. Ген Вак В, «Серум Инститют Лтд.», Индия. Содержит мертиолят.
- Н-В-ВАКС II, «Мерк Шарп и Доум», Нидерланды. Суспензия для внутримышечных инъекций. Без консерванта.
- Эбербиовак НВ, «Центр генной инженерии», Куба. Содержит 0,005% мертиолята.
- Эувакс В, Южная Корея под контролем компании «Санофи Пастер». Содержит мертиолят не более 0,0046%.

В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок России от 2001 г. и внесенными дополнениями в 2007 г. и 2011 г. стратегия вакцинации новорожденных против гепатита В предусматривает **проведение первой вакцинации в первые сутки, независимо от инфицированности матери HBsAg**. Первая доза вакцины вводится ребенку в виде моновакцины в роддоме. Проведение вакцинации в 1-е сут жизни обусловлено попыткой предотвратить развитие перинатального гепатита в случае инфицирования ребенка от матери во время родов или беременности. Передача вируса гепатита В происходит при смешивании крови матери и ребенка при повреждении плаценты, при заглатывании ребенком крови матери в родах и др.

Дальнейшая стратегия вакцинации новорожденных против гепатита В различна в **зависимости от наличия или отсутствия HBsAg-инфицированности матери** и проводится по двум различным схемам.

Новорожденные от HBsAg-инфицированных матерей составляют группу детей высокого риска инфицирования. В исследованиях, проведенных сотрудниками НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского (2003), развитие стойкой персистенции HBs-антител было отмечено у 80% детей, родившихся у женщин-носителей HBsAg и HBeAg, с последующим формированием у этих детей хронического гепатита В [3]. Л.Г. Горячева указывает, что заражение ребенка чаще происходит при хроническом процессе у матери с наличием сочетанной вирусологической и биохимической активности процесса. У 87,5% новорожденных, рожденных от матерей с непрерывно рецидивирующими течением хронического гепатита В, отмечены манифестные формы заболевания. Риск заражения ребенка вирусами гепатита прямо коррелирует с активностью процесса у матери, циркуляцией HBeAg, ДНК вируса гепатита В (DNA HBV) в периферической крови и плаценте [9].

У 50% новорожденных, рожденных HBsAg-инфицированными матерями, HBsAg в сыворотке крови выявляется в первые 2 мес жизни, а в первые 3 мес — уже у 78% детей [10].

Эти данные являются основанием для проведения экстренной профилактики вирусного гепатита В у новорожденного от HBsAg-инфицированной матери, т.к. контакт с вирусом уже состоялся. Необходима немедленная вакцинация, которая проводится по схеме 0–1–2–12 мес. Данная схема введена в современный Национальный календарь профилактических прививок. Однако, выработка вакцинальных антител после первой вакцинации, по данным ВОЗ (2004), наблюдается лишь у 16–40% детей (табл. 1).

Таблица 1. Формирование защитного титра антител в зависимости от возраста и числа введенных доз (ВОЗ, 2004)

Частота защитного титра антител		
№ вакцинации	Младенцы (%)	Подростки и взрослые (%)
V1	16–40	20–30
V2	80–95	75–80
V3	98–100	90–95

Таблица 2. Уровень поствакцинальных анти-HBs у детей, вакцинированных Энджерикс В по схеме 0–1–2–12 месяцев, рожденных от HBsAg-инфицированных матерей [11]

№ вакцинации	Возраст ребенка	Число вакцинированных детей (n)	Уровень поствакцинальных анти-HBs*				
			Отсутствие анти-HBs n (%)	Ниже протективного уровня < 10 mME/мл n (%)	Минимальный протективный уровень 11–100 mME/мл n (%)	Хороший протективный уровень 101–1000 mME/мл n (%)	Высокий протективный уровень > 1000 mME/мл n (%)
V1	Первые сутки	17	17 (100)	–	–	–	–
V2	1 мес	22	8 (36)	6 (28)	8 (36)	–	–
V3	2 мес	56	–	–	8 (14)	40 (72)	8 (14)
V4	12 мес	52	–	–	–	8 (15)	44 (85)

Примечание. * — уровень анти-HBs определен через 1 мес после каждой вакцинации.

Таблица 3. Защитный уровень антител после проведенной ревакцинации (Gentile A.S., Bazan V., Galoppo C. и др.)

Всего детей (n)	Минимальный протективный уровень 11–100 mME/мл, n (%)	Хороший протективный уровень 101–1000 mME/мл, n (%)	Высокий протективный уровень 1000–1499 mME/мл, n (%)	Запредельный протективный уровень > 1500 mME/мл, n (%)
31	3 (9,7)	3 (9,7)	2 (6,4)	23 (74,2)

По другим данным (табл. 2), вакцинальные антитела вырабатываются после второй вакцинации у 1/3 детей на минимальном протективном уровне. Эффективная выработка вакцинальных анти-HBs-антител, т.е. достижение хорошего и высокого протективного уровня, проходит после третьей вакцинации, соответственно, в 72 и 14% случаев [11].

Третья вакцинация выполняется в возрасте 2 мес. Следует прибавить еще 2–3 нед на образование специфических антител. Следовательно, протективный уровень антител к HBsAg вырабатывается лишь к 3-месячному возрасту ребенка. К этому времени у 78% непривитых детей, рожденных от HBsAg-инфицированных матерей, в циркуляции уже имеется вирус гепатита В, что у некоторых детей приводит к развитию перинатального гепатита [10]. Таким образом, даже у детей, привитых по существующей схеме, есть риск развития перинатального гепатита В до завершения курса вакцинации в связи с опозданием выработки протективного уровня антител.

Клинико-биохимические и вирусологические данные указывают на целесообразность пересмотра тактики предупреждения развития перинатального первично-хронического гепатита В у детей, рожденных HBsAg-инфицированными матерями. С этой целью в ряде стран,

в том числе нашей, детям в 1-е сут после рождения (лучше в первые 12 ч) в роддоме вводится специфический иммуноглобулин, содержащий готовые антитела к HBsAg [11–13]. Дальнейшая вакцинация осуществляется по схеме 0–1–2–12 мес. Ребенок должен активно наблюдаться педиатром по поводу возможного развития перинатального гепатита В. В 3 мес (по показаниям — раньше) проводится исследование биохимических проб печени и вирусологического спектра: HBsAg, анти-HBs, HBeAg, HBcIgM.

В случае выявления признаков перинатального гепатита В назначаются гепатопротекторы и противовирусная терапия под контролем врачей — педиатра и гепатолога (или инфекциониста). Ребенок должен находиться на систематическом диспансерном наблюдении.

Учеными разных стран проводилось не одно исследование по определению целесообразности ревакцинирующей 4-й дозы [14]. Ввиду того, что у большинства детей после 3-й вакцинации вырабатывается хороший защитный уровень АТ, а после 4-й — зачастую запредельный (табл. 3), мы считаем, что для решения вопроса о 4-й вакцинации в 12-месячном возрасте нужно определять титр анти-HBs. При отсутствии протективного уровня и наличии минимального уровня вакцинальных анти-

тел проводится 4-я вакцинация против гепатита В. При наличии хорошего и высокого протективного уровня анти-HBs (десятки тысяч МЕ) 4-ю вакцинацию можно не проводить.

По второй схеме прививаются новорожденные от HBsAg-отрицательных матерей. С учетом внесенной поправки от 2007 г., с января 2008 г. таких детей вакцинировали против гепатита В по схеме 0–3–6 мес, с февраля 2011 г. — по схеме 0–1–6 мес. Сохранена вакцинация в 1-е сут после рождения. Вакцинация в 1-е сут проводится во многих странах как с высокой, так и низкой эндемичностью. Такая тактика вакцинации позволяет не пропустить детей, родившихся от HBsAg-позитивных матерей, чей положительный HBsAg-статус не был идентифицирован во время беременности [8, 15].

В pilotном исследовании, проведенном в 4 городах России на скрининг HBsAg у беременных рутинными методами, только у 1% женщин циркуляция HBsAg не была обнаружена [15].

Недостаточное выявление гепатита В у беременных приводит к тому, что их дети прививаются по схеме здоровых детей, и выработка вакцинальных антител происходит позднее, чем может развиться перинатальный гепатит В. На то же несовершенство схем вакцинации указывают многие авторы. По данным НИИ вирусологии РАМН [3] и гепатологического Центра г. Тулы [11], отмечено развитие первично хронического гепатита В в 0,8–0,9% наблюдений у детей на фоне проведенной вакцинации. В исследовании, проведенном в КНР, процент хронического носительства у привитых в период новорожденности достиг 1% [14]. Таким образом, перенос 2-й вакцинации против гепатита В на 3 мес детям, родившимся от HBsAg-инфицированных матерей, чей HBsAg-статус не был идентифицирован во время беременности, ведет к риску заражения и развитию хронического гепатита [8]. Становится

очевидным несовершенство схем вакцинопрофилактики гепатита В детей от HBsAg-отрицательных матерей, чей HBsAg-статус не был идентифицирован из-за недостаточной чувствительности метода скрининга.

Новорожденных, рожденных от HBsAg-отрицательных матерей, было бы логично в этой ситуации также вакцинировать по схеме 0–1–2–12 мес, которая используется для вакцинации детей, родившихся от HBsAg-инфицированных матерей. Вакцинацию в возрасте 12 мес следует проводить также после исследования вакцинальных антител к HBsAg.

Таким образом, в основу вакцинации Национального календаря профилактических прививок России против гепатита В детей первых месяцев жизни должен бытьложен принцип иммунопрофилактической защиты новорожденного — максимально приближенными сроками иммунизации к моменту инфицирования HBV (роды, беременность) и возможности проведения экстренной профилактики гепатита В с использованием специфического иммуноглобулина в первые часы жизни с одновременным введением вакцины против гепатита В. Возникает необходимость научных исследований о возможности переноса 3-й вакцинации на более ранний возраст.

Вторым принципом иммунопрофилактической защиты новорожденного от HBV, родившегося от HBsAg-инфицированной матери, инфекционный статус которой скринингом на HBsAg рутинным методом не был установлен, является внедрение высокочувствительных методов вирусологического исследования беременной женщины. В «год здорового образа жизни» приоритетным должно стать повсеместное внедрение скрининга на HBsAg женщин репродуктивного возраста, беременных женщин высокочувствительными методами (ИФА, РИА) за счет всех видов бюджета: федерального, регионального, семейного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fung S.K., Lock A.S. Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis // Hepatology. — 2005; 42: 54–64.
2. Сайт Федеральных целевых программ России. URL: http://www.programs.gov.ru/6_1.php
3. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М., 2003. — 383 с.
4. Коршунова Г.С., Ясинский А.А., Котова Е.А. О вакцинопрофилактике против гепатита В в России / Тезисы Всероссийской научно-практической конференции, 27–28 мая. — М., 2004. — С. 49.
5. Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Хухлович П. А. и соавт. Гепатит В в Российской Федерации (современная эпидемиология, достижения и перспективы вакцинопрофилактики) / Тезисы Российской научно-практической конференции «Вирусный гепатит В — диагностика, лечение и профилактика», 19–20 мая. — М., 2004. — С. 222–225.
6. Таточенко В.К. Инфекции — прошлое, будущее и не только / Акторская речь на торжественном собрании, посвященном 85-й годовщине со дня основания института. — М., 2007. — С. 42.
7. Таточенко В. К. Современные проблемы вакцинации // Российский педиатрический журнал. — 2000; 5: 23–25.
8. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Иммунопрофилактика (справочник). — М., 2007. — С. 176.
9. Горячева Л.Г. Особенности течения гепатитов В и С и сравнительная эффективность их терапии. В кн.: Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях / под ред. Ф.Е. Ершова, М.Г. Романцева. — М., 2007. — С. 278–315.
10. Кузин С.Н. Сравнительная эпидемиологическая характеристика гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителей в России и некоторых странах СНГ: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1998. — 52 с.
11. Московская И.А. Вакцинопрофилактика вирусного гепатита В. Иммунологическая эффективность вакцин против гепатита В. В кн.: Болезни печени у детей. — 2007. — С. 471–481.
12. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.В. Вакцинопрофилактика. В кн.: Вирусные гепатиты от А до TTV у детей. — М., 2003. — С. 168–175.
13. Заплатников А.Л. Специфические иммуноглобулины для внутривенного введения в педиатрической практике // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (1): 48–50.
14. Mahoney F., Cane M. Hepatitis B vaccine. In: Vaccines / S. Plotkin, W. Orenstein ed. — W. B. Saunders Co., 1999.
15. Баранов А.А., Горелов А.В., Задорожная В.И. и соавт. Комбинированные вакцины в Национальных календарях профилактических прививок для детей в Беларуси, Казахстане, России и Украине (Заявление группы экспертов в области вакцинопрофилактики) // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (1): 6–18.

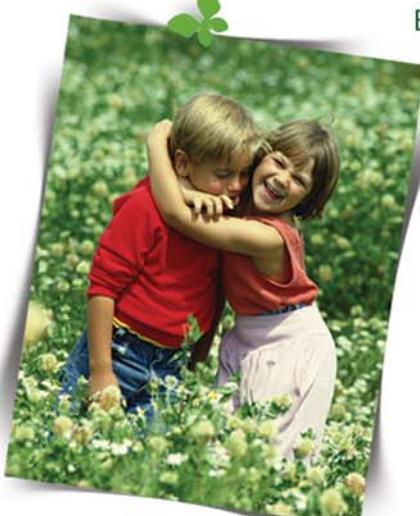


ВОЗРОЖДЕНИЕ

Право просто двигаться

Межрегиональная общественная организация
содействия детям-инвалидам,
страдающим ревматическими болезнями
«Возрождение»

Наша миссия – помочь нашим детям
вернуться к счастливому детству



Дорогой доктор!
Давайте действовать вместе.
Сообщите, пожалуйста, родителям
Ваших юных пациентов
о нашей общественной организации.



Подробная информация на www.childhope.ru
e-mail: info@childhope.ru
(495) 783 74 42



С.А. Царькова¹, П.В. Кузнецов¹, Н.Г. Купреева²

¹ Уральская государственная медицинская академия Росздрава, Екатеринбург

² ООО МО «Новая больница», Екатеринбург

Пневмонии у детей: старые проблемы и новые возможности

Контактная информация:

Царькова Софья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских инфекций ГОУ ВПО УГМА Росздрава

Адрес: 620219, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, тел.: (343) 214-86-62, e-mail: tsarkova_ugma@bk.ru

Статья поступила: 10.11.2010 г., принята к печати: 16.12.2010 г.

Течение гриппа и других ОРВИ у детей нередко осложняется пневмонией, что значительно ухудшает прогноз болезни. Наибольшему риску развития тяжелой пневмонии на фоне гриппа подвергаются дети младше 5 лет и дети с сопутствующими нарушениями здоровья. По мнению ВОЗ, лучшим способом профилактики, в том числе пневмококковой инфекции, является вакцинация. В статье представлены наиболее подверженные пневмококковой инфекции категории детей, определены оптимальные сроки вакцинации, а также вакцины, которые применяются для предотвращения данной инфекции.

Ключевые слова: грипп, ОРВИ, пневмококковая инфекция, пневмония, вакцинация, дети.

По данным Федеральной службы государственной статистики РФ, в структуре первичной заболеваемости детей 0–14 лет в России в течение многих лет лидирующие позиции (59% в 2007 г.) занимают болезни органов дыхания. В структуре младенческой смертности эта патология стоит на третьем месте (7% в 2007 г.), из них 74,3% (818 случаев из 1101 за 2007 г.) составляют пневмонии, которые опасны для детей раннего возраста не только как самостоятельное заболевание, но и как осложнение острых респираторных инфекций, особенно гриппа.

Пневмония ввиду ее достаточно высокой частоты, полиэтиологичности и тяжести течения представляет центральной проблемой педиатрии и инфекционной патологии. Внедрение международных и отечественных

руководств, рекомендаций и приказов по внебольничной пневмонии у детей обеспечило значительные успехи в диагностике и лечении данного заболевания.

Низкие возможности лабораторной диагностики пневмонии в России не позволяют четко определить распространенность тех или иных пневмоторпных возбудителей, провоцирующих развитие болезни. Вместе с тем во всем мире признается лидирующая роль пневмококка в этиологии бронхолегочных и многих других заболеваний ребенка.

Регистрация случаев пневмонии с подачей экстренного извещения введена в Свердловской области с 2000, а в Екатеринбурге — с 2004 г. В Екатеринбурге в структуре болезней органов дыхания в возрастных группах детей 0–14 и 15–18 лет наибольший удельный вес име-

S.A. Tsarkova¹, P.V. Kuznetsova¹, N.G. Kupreeva²

¹ SEI HVE Ural State Medical Academy of the Russia's Federal Agency for Health Care, Yekaterinburg

² ООО МО «Новая больница», Екатеринбург

Pneumonia in children: old challenges and new opportunities

Influenza and other ARVs in children are frequently complicated by pneumonia, which significantly exacerbates the diseases prognosis. At a flu children younger 5 years and children with related health conditions are at the highest risk of severe pneumonia. In the WHO's opinion, the best way of preventing, among others, pneumococcal infection, is vaccination. The article presents the groups of children most susceptible to pneumococcal infection, identifies the optimum vaccination timing, as well as vaccines that are used to prevent this infection.

Key words: influenza, ARVI, pneumococcal infection, pneumonia, vaccination, children.

ют острые респираторные инфекции, пневмонии занимают 2-е место по частоте [1].

С 2004 г. в Екатеринбурге заболеваемость пневмонией среди детей разных возрастных групп не превышала общероссийские показатели. Однако в последние 3 года (с пиком в 2007 г.) зафиксирован рост заболеваемости пневмониями в Екатеринбурге и Свердловской области. Как в целом по России, так и в нашем регионе, пневмонии чаще болеют дети в возрасте от 0 до 14 лет.

За период с 2007 по 2009 гг. и 10 мес 2010 г. в отделении реанимации и интенсивной терапии ГКБ № 40 г. Екатеринбурга с диагнозом «Внебольничная пневмония» наблюдались 46 детей. Распределение по годам: 2007 — 15 случаев, 2008 — 14, 2009 — 10, за 10 мес 2010 г. — 7 случаев. Возраст поступивших в среднем составил $4,2 \pm 2,3$ года, с диапазоном от 7 мес до 15 лет. Сроки госпитализации с момента заболевания в среднем составили $3,8 \pm 1,6$ сут, длительность пребывания в реанимационном отделении — в среднем $10,3 \pm 3,7$ сут.

На момент госпитализации в отделение реанимации у всех 46 больных отмечались явления острой дыхательной недостаточности и синдром системного воспалительного ответа; повышение температуры тела, причем у 86% — выше $38,5^{\circ}\text{C}$; признаки интоксикационного синдрома (вялость, адинамия, астения); аускультативные признаки уплотнения легочной ткани (ослабление дыхания на стороне поражения). Важно, что кашель отмечен у 91% больных, причем у 72% — непродуктивный, а в 28% случаев — влажный.

Диагноз подтвержден рентгенологически: бронхопневмония — у 6 больных, очаговая сегментарная пневмония — у 5, полисегментарная — у 8, долевая — у 13, двусторонняя — у 11, субтотальная — у 3 больных.

В общем анализе крови лейкоцитоз зафиксирован с момента поступления у 38 пациентов ($16,4 \pm 4,4 \times 10^9/\text{мл}$), лейкопения — у 8 детей ($3,1 \pm 1,0 \times 10^9/\text{мл}$), увеличение СОЭ зафиксировано у всех больных ($28,2 \pm 4,1 \text{ мм}/\text{ч}$).

Всем пациентам трехкратно — с момента поступления и в процессе наблюдения проводилось бактериологическое исследование крови и мокроты. Результаты: выделение возбудителя из крови — у 1 (*Streptococcus pneumoniae*), выделение возбудителя из мокроты — у 7 (*S. pneumoniae* — 6 случаев, *Haemophilus influenzae* — 1). В остальных случаях — бактериологические посевы отрицательные.

Респираторная поддержка с переводом пациента на ИВЛ проведена 43 детям. Стартовая антибактериальная терапия в отделении реанимации проводилась с использованием цефалоспоринов III–IV поколения, макролидов, карбапенемов, фторхинолонов или их сочетания.

Несмотря на некоторую стабилизацию заболеваемости пневмониями в 2008–2009 гг., отмечается увеличение числа летальных исходов: 14 детей в 2009 г. по сравнению с 7 — в 2004 г. Настораживает и тот факт, что дети, умершие от пневмонии на первом году жизни, в разные годы составили от 50 до 83% всех погибших от пневмонии.

В ноябре 2009 г. на территории Свердловской области произошел резкий подъем заболеваемости внеболь-

ничными пневмониями на фоне эпидемиологического неблагополучия по гриппу и ОРВИ.

Подъем еженедельной заболеваемости ОРВИ — гриппом среди детей и подростков в период с 44 по 52-ю нед 2009 г. превышал аналогичные показатели 2008 г. в 2–7 раз. В этот же период уровень еженедельной заболеваемости пневмонией значительно превосходил аналогичный показатель 2008 г. На пике заболеваемости ОРВИ — гриппом (47–48-я нед) в 2009 г. у детей зарегистрировано в 3,5 раза больше пневмоний, чем в 2008 г.

За 9 недель эпидемии грипп и ОРВИ в г. Екатеринбурге зарегистрированы почти у 10% населения, дети составили от 33 до 82% заболевших. В течение всего периода эпидемии проводилось выборочное вирусологическое обследование (диагностика вирус А (H1N1) методом полимеразной цепной реакции) у пациентов с тяжелой формой болезни. Согласно официальной статистике вирус гриппа А (H1N1) выделен у 368 больных: у 228 взрослых и 140 детей. Максимальное число госпитализированных лиц регистрировалось на 5-й нед эпидемии, среди них 17,2% составили дети с осложненной формой гриппа А (H1N1) — пневмонией.

Пневмония, развивающаяся на фоне гриппа А (H1N1), порой молниеносно, имела свои особенности: двустороннее массивное поражение нескольких сегментов в разных долях легких; некоторые больные в течение суток от начала заболевания требовали перевода на ИВЛ [2].

Известно, что наибольшему риску по развитию тяжелой пневмонии на фоне гриппа подвергаются дети младше 5 лет и дети с сопутствующими нарушениями здоровья. В 2002 г. приказами министра здравоохранения Свердловской области утверждены территориальные стандарты «Внебольничная пневмония у взрослых» [3], а в 2004 г. — «Внебольничная пневмония у детей» [4]. В основу создания этих документов положены международные и отечественные руководства, рекомендации и приказы по внебольничной пневмонии [5–7]. Тем не менее, представленные цифры свидетельствуют о сложившемся в настоящее время комплексе проблем, который приводит к появлению известных трудностей в лечебно-диагностической тактике, особенно в связи с формированием системы стандартов качества оказания медицинской помощи и усилением влияния экономических факторов на развитие здравоохранения. Особенно острой эти проблемы становятся при лечении тяжелого контингента детей раннего возраста, которые госпитализируются с пневмонией в отделения реанимации и интенсивной терапии.

В сложившейся ситуации несомненной становится необходимость разработки и внедрения мероприятий, направленных на профилактику пневмонии у детей. Согласно позиции ВОЗ, «...вакцинация — единственный способ существенно повлиять на заболеваемость пневмококковой инфекцией», в том числе пневмонией.

Для того чтобы использовать вакцинацию как эффективный профилактический метод предотвращения болезни, необходимо знать этиологию пневмонии. К сожалению, этиологическая расшифровка пневмоний в РФ проводит-

ся далеко не всегда; обнаружение микробы или вируса в мокроте не говорит об их роли как возбудителей (т. к. в этом случае носительство скорее правило, чем исключение) [8], поэтому информации об этиологии пневмоний у детей недостаточно.

Однако, даже если предположить, что пневмококковая инфекция является причиной всего лишь 5% респираторных инфекций, то общее число случаев составит более 1 млн в год. Согласно международным и российским данным, на внебольничную пневмококковую пневмонию приходится 15–76% этиологически расшифрованных случаев у взрослых и до 94% случаев у детей [9–12].

Пневмококк играет первостепенную роль в качестве возбудителя пневмонии [13]. Пневмония, вызванная *S. pneumoniae*, приводит к летальным исходам чаще остальных [14]. При пневмонии пневмококковой этиологии чаще развивается эмпиема легких, что еще более затрудняет лечение детей и может потребовать хирургического вмешательства. У детей с пневмококковой пневмонией очень высок риск развития бактериемии [15].

Помимо пневмонии, пневмококк вызывает целый ряд заболеваний — от тяжелых, угрожающих жизни менингитов, сепсиса, бактериемии (инвазивные формы) до инфекций верхних дыхательных путей, отитов и синуситов (неинвазивные формы). Носители пневмококка являются резервуаром инфекции и способствуют распространению пневмококковых заболеваний в окружающем коллективе. Частота носительства пневмококка нарастает в течение первого года жизни. Особенно высока частота носительства в детских дошкольных учреждениях (может достигать 50%). В начальной школе частота носительства снижается до 35%, а в старших классах — до 25% [15, 16].

Еще один факт ставит пневмококковую инфекцию в число наиболее актуальных — рост устойчивости штаммов пневмококка к пенициллинам, макролидам и другим антибактериальным препаратам. В настоящее время в ряде стран частота устойчивости пневмококков к пенициллину уже достигла 40–60%. В РФ проблема антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* стоит не так остро, как во многих развитых странах, однако чувствительность к пенициллинам потеряло около 10% штаммов пневмококка (к макролидам — 5–15%) [8, 15].

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что пневмококковая инфекция — важнейшее и опасное заболевание, требующее контроля с помощью вакцинопрофилактики.

Среди детей наибольшему риску развития пневмококковой инфекции подвергаются дети раннего возраста [13, 15, 17]. Новорожденные дети получают от матери антитела ко многим типам пневмококка. Но по мере снижения уровней антител пневмококковая заболеваемость значительно возрастает со 2-го полугодия жизни. До 3 лет уровень антител к *S. pneumoniae* остается низким, достигая уровня взрослых только в школьном возрасте. После снижения уровня материнских антител дети в возрасте от 3 до 24 мес наиболее подвержены инвазивным инфекциям, вызываемым инкапсулированными бактериями, поэтому иммунизация данной возрастной

группы против пневмококковой инфекции имеет приоритетное значение.

В настоящее время для предупреждения заболеваний, вызванных пневмококком, в мире существуют вакцины двух типов — пневмококковые полисахаридные (например, 23-валентная вакцина) и конъюгированные пневмококковые (7–10–13-валентные).

Полисахаридные вакцины состоят из цельных капсульных полисахаридов и являются тимус-независимыми, то есть пролиферация в клеток и выработка антител осуществляется без участия Т клеток, что индуцирует выработку антител с низкой авидностью и недостаточной бактерицидной активностью, при этом отсутствует формирование иммунной памяти. Поэтому 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина предназначена только для детей старшего возраста и взрослых, имеющих высокий риск заболевания пневмококковой инфекцией.

Однако выход был найден: полисахарида, которые не проявляли иммуногенных свойств у новорожденных и детей младшего возраста, при связывании (конъюгации) с белковым носителем превратились в Т-зависимые антигены с долгосрочной защитой и иммунной памятью.

Первой конъюгированной вакциной стала вакцина против гемофильной инфекции, созданная в 1988 г. Включение этой вакцины в Национальный календарь прививок детей первых лет жизни в развитых странах привело практически к полной элиминации в них инвазивных форм заболеваний, вызванных гемофильной палочкой типа b [18]. С 2011 г. против Hib прививают и российских детей.

Разработка конъюгированной вакцины против пневмококковой инфекции продолжалась практически два десятилетия, и в 2000 г. в США была лицензирована первая 7-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ7) Превенар. В США Превенар с 2000 г. включен в Национальную программу иммунизации детей. Эффективность ПКВ7, ее влияние на снижение частоты различных форм пневмококковой инфекции оказались огромными и до настоящего времени носят устойчивый характер [15, 19, 20].

Кроме непосредственного воздействия ПКВ7 на заболеваемость различными формами пневмококковой инфекции среди привитых детей, включение ее в Национальные программы иммунизации привело к значимому снижению пневмококковых заболеваний в невакцинированной популяции. Этот непрямой (популяционный) эффект вакцинации обусловлен достоверным снижением уровня назофарингеального носительства пневмококка среди населения, в результате чего прерывается цепь передачи и дальнейшего распространения возбудителя в популяции. Иными словами, прививая младенца, мы защищаем от пневмококковой инфекции всех членов его семьи [15, 21, 22].

В России ПКВ7 зарегистрирована в январе 2009 г. Понимая значимость вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний, МЗ Свердловской области и Управление здравоохранения Администрации г. Екатеринбурга совместно с ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Свердловской области» проводят огромную работу по оптимизации регионального календаря профилактических прививок Свердловской области.



ПЕРВАЯ И ЕДИНСТВЕННАЯ ВАКЦИНА ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ДЛЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

обеспечивающая:

- доказанную мировым опытом эффективность защиты от пневмоний, менингитов, сепсиса и отитов¹
- подтвержденный профиль безопасности²
- экономические преимущества для семьи и общества³

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

Горячая линия 8 800 200 90 90
www.pneumococc.ru • www.prevenar.ru

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

Федеральный календарь, действующий по всей России, включает в себя профилактику 11 инфекций. На основании результатов научных исследований, проводимых совместно с ГОУ ВПО УГМА Росздрава, в Свердловской области принято решение расширить региональную программу вакцинации, обеспечив защиту от 17 инфекций. Среди вакцин, которые официально введены в календарь иммунопрофилактики Свердловской области — вакцина против пневмококковой инфекции. Проводить вакцинацию планируется среди детей в возрасте от 2 мес [23–25]. С мая 2010 г. для детей города из групп риска по развитию пневмококковой инфекции и детей домов ребенка стартовала программа вакцинации ПКВ7 за счет государственных средств. В настоящее

время в рамках запланированного научного исследования ведется тщательное мониторирование показателей эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции.

Таким образом, профилактика пневмококковой инфекции у детей раннего возраста с использованием пневмококковых конъюгированных вакцин высоко актуальна. Как показал 10-летний мировой опыт, вакцинация ПКВ7 позволяет не только снизить заболеваемость пневмониями как пневмококковой, так и любой другой этиологии, но и уменьшить число и тяжесть осложнений гриппа, решить проблему устойчивости пневмококка к антибиотикам, снизить уровень носительства и пневмококковых заболеваний в невакцинированной популяции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рожкова Л.В., Чередниченко А.М. Типичные ошибки в лечении внебольничной пневмонии у детей на госпитальном этапе // Урал. мед. журн. — 2008; 4 (44): 4–6.
2. Царькова С.А. и др. Грипп и пневмония. Новые штрихи к старому портрету // Ур. мед. журнал — 2010; 6: 5-16.
3. Лещенко И.В., Бобылева З.Д. Клинико-организационное руководство: «Внебольничная пневмония» (территориальный стандарт) / под ред. А.Г. Чучалина. — Екатеринбург, 2002. — 51 с.
4. Чередниченко А. М. Стандарт по пневмонии у детей. — 2002.
5. Козлов Р.С., Кречикова О. И., Сивая О. В. Антимикробная резистентность *S. pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС 1 // Клин. микробиол. и антимикробная химиотерапия. — 2002; 4: 267–277.
6. Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией // Клин. микробиол. и антимикробная химиотерапия. — 2001; 3 (1): 54–68.
7. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A. et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. — 2000; 31: 347–382.
8. Таточенко В.К. Пневмония у детей: диагностика и лечение // Лечебный врач. — 2008; 8: 5–9.
9. Drummond P., Clark J., Wheeler J. et al. Community acquired pneumonia — a prospective UK study // Arch. Dis. Child. — 2000; 83: 408–412.
10. Granton J.T., Grossman R.F. Community-acquired pneumonia in the elderly patient // Clin. Chest. Med. — 1993; 14: 537–553.
11. Синопальников А. И. Стандарты антибактериальной терапии госпитальной пневмонии // Военно-медицинский журнал. — 2001; 1: 37–44.
12. Таточенко В. К. Антибактериальная терапия пневмоний у детей // Фарматека. — 2002; 11: 24–26.
13. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children // New Engl. J. Med. — 2002; 346: 429–37.
14. Djuretic T., Ryan M.J., Miller E. et al. Hospital admissions in children due to pneumococcal pneumonia in England // J. Infect. — 1998; 37: 54–58.
15. Федосеенко М.В. Перспектива вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции: современный взгляд на проблему // РМЖ. — 2009; 1: 36–41.
16. Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. — Смоленская мед. академия, 2005. — 128 с.
17. Baraff L.J., Lee S.I., Schriger D.L. Outcomes of bacterial meningitis in children a meta-analysis // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1993; 12: 389–394.
18. WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. — Weekly Epidemiological Record. — 2006; 81 (47): 445–452.
19. Black S., Shinefield H., Baxter R. et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente // Pediatrics Infect. Dis. J. — 2004; 23: 485–489.
20. Eskola J. Immunogenicity of pneumococcal vaccines // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2000; 19: 388–393.
21. Centers for Disease Control and Prevention, National Immunization Program, Record of the Advisory Committee on Immunization Practices. — 2003, October 15–16. URL: <http://www.cdc.gov/nip/ACIP/minutes.htm>
22. Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease, United States, 1998–2003 // MMWR. — 2005; 54 (36): 893–7.
23. Распоряжение. УЗ № 931 от 30.12.09 «О мерах по снижению уровня младенческой смертности в г. Екатеринбурге».
24. Распоряжение. УЗ № 330 от 26.04.10 «О вакцинации детей групп риска против стрептококковой и гемофильной инфекции».
25. Письмо № 01-01-17-09-03/3875 от 12.05.2010 «О вакцинации детей специализированных домов ребенка в Свердловской области против пневмококковой инфекции».

Е.В. Уварова, З.Х. Кумыкова

Федеральное государственное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России

Актуальные вопросы профилактики папилломавирусной инфекции

Контактная информация:

Уварова Елена Витальевна, доктор медицинских наук, главный внештатный специалист-гинеколог детского и юношеского возраста, руководитель 2 гинекологического отделения ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, тел.: (495) 438-85-42

Статья поступила: 19.09.2010 г., принята к печати: 16.12.2010 г.

17

В статье подробно освещаются проблемы злокачественных новообразований, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ), а также свойства самого вируса. Его генетическая стабильность обеспечивает возможность эффективной профилактики данной патологии путем вакцинации. Для этой цели уже созданы и успешно применяются 2 вакцины, которые одобрены к применению FDA, EMEA и зарегистрированы в России. Авторы считают, что наилучших результатов можно достичь сочетанием скрининговых программ обследования с повсеместной разумной организацией плановой добровольной вакцинации населения России.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, ВПЧ-инфекция, рак шейки матки, злокачественные новообразования, профилактика, вакцинация.

Иммунная система человека обладает уникальной способностью к запоминанию и быстрому реагированию ее клеток на повторный контакт с любым опасным агентом — микробами, вирусами, химическими веществами, биологическими молекулами и даже их частицами. Это свойство иммунокомпетентных клеток лежит в основе формирования иммунитета. Однако, большинство существующих в современном мире микроорганизмов обладают способностью «ускользать» от агрессивного контакта с антиген-презентирующими клетками при первичном и клетками «иммунной памя-

ти» при повторном попадании в организм человека. В результате иммунная система не может обеспечить адекватную защиту при повторном инфицировании, что приводит к персистенции или неуправляемому патогенному вмешательству микробов и вирусов в жизнедеятельность клеток хозяина. Исправить это неблагоприятное явление позволило изобретение различных противомикробных и противовирусных вакцин, давно нашедших свое законное место в медицинской практике врачей — педиатров и инфекционистов всего мира. Достижениями универсальной вакцинации в мире ста-

Е.В. Uvarova, Z.Kh. Kumyкова

V.I. Kulakov Federal State Institute Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of Russia's Agency of Healthcare and Social Development

Critical issues of papilloma virus infection prevention

The article details the issue of malignancy caused by human papilloma virus (HPV), as well as characteristics of this virus. Its genetic stability allows for efficient prevention of this pathology through vaccination. 2 vaccines, which are approved by the FDA and EMEA for use and are registered in Russia, have been created and are successfully used for this purpose. The authors believe that the best results may be achieved by combining screening examination programmes with universal reasonable administration of scheduled voluntary vaccination of Russia's population.

Key words: human papilloma virus, HPV infection, cervical cancer, malignancies, prevention, vaccination.

ло уменьшение, вплоть до полного исчезновения, наиболее угрожаемых жизни человека острых инфекционных заболеваний.

Появилась возможность проведения углубленного изучения патогенеза смертоносных соматических заболеваний человека, что привело к открытию ведущей роли вирусов и микробов в возникновении многих из них. Так, по данным ВОЗ, более 80% некоторых форм рака вызваны инфекционными агентами [1]. Доказательство того, что рак шейки матки (РШМ) является последствием ВПЧ-инфекции, поставило его в ряд заболеваний, потенциально предотвратимых с помощью вакцинации.

Рак шейки матки занимает 2-е место среди злокачественных опухолей женских репродуктивных органов во всем мире, уступая лишь раку молочной железы, и 4-е место в структуре онкологической заболеваемости женского населения в мире. Показатели смертности от РШМ занимают 3-е место после рака молочной железы и рака легкого. По данным ВОЗ, ежегодно диагностируется около 470 тыс. новых случаев РШМ, то есть 14,2% всех злокачественных новообразований у женщин [2]. В развивающихся странах РШМ остается ведущей причиной гибели женщин от онкологических заболеваний. Расчеты показывают, что к 2050 г. заболеваемость РШМ удвоится и достигнет более 1 млн новых случаев в год [3–5]. Частота цервикальной интраэпителиальной неоплазии II и III стадии у девочек-подростков, имеющих аномальную цитологию, существенно не отличается от взрослых женщин, однако, риск развития РШМ в группе подростков значительно ниже. Лишь 0,1% всех случаев цервикального рака развивается в возрасте моложе 20 лет, в то время как 15,2% случаев инвазивного рака диагностируется в возрастном промежутке от 20 до 34 лет. Возрастное распределение заболеваемости РШМ на 100 тыс. молодых женщин может быть представлено следующим образом: до 20 лет — 0,26; от 20 до 24 лет — 1,9; от 25 до 29 лет — 6,45; от 30 до 34 лет — 11,37% случаев [6].

В Российской Федерации к концу 2009 г. под наблюдением по поводу РШМ находилось более 158 тыс. женщин. За 2009 г. выявлено 13867 новых случаев рака шейки матки, 28,2% из них — на профилактическом осмотре; 40,3% женщин имели III–IV стадии заболевания, из них 18,1% умерли на 1 году с момента выявления заболевания. В России за последние 10 лет абсолютное число больных со злокачественными опухолями шейки матки в стадии *in situ* увеличилось с 11946 до 12729, что составило 19,7% всех форм злокачественных новообразований шейки матки или 111,6 на 100 тыс. населения (при расчете численности населения в 2007 г.) [7]. Важно отметить увеличение заболеваемости РШМ у женщин в возрастной группе до 29 лет — прирост этого показателя составил 150% [8]. В целом, в нашей стране от РШМ ежегодно умирают около 6 тыс. женщин, т.е. 17 женщин ежедневно [9, 10].

Важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусом папилломы человека (ВПЧ), или ДНК-содержащим вирусом. Типирование ВПЧ основано на ДНК-гомологии. Вирусы папилломы человека классифицируются в соответствии с последовательностью нуклеотидов в ДНК, где каждый тип более

чем на 10% отличается от ближайшего генетического родственника. Типы ВПЧ пронумерованы в порядке идентификации. В пределах каждого типа имеются подтипы, которые отличаются на 2–10 или только на 1–2%.

Вирусы папилломы человека — широко распространенная и очень вариабельная группа вирусов, обладающих онкогенным потенциалом. На сегодняшний день идентифицировано более 300 типов новых папилломавирусов, еще не вошедших в таксономию [11]. Идентифицировано и введено в таксономию более 140 различных его типов: 75 из них молекулярно клонированы и полностью секвенированы; около 40 — способны поражать слизистую генитального тракта человека, 15 из них классифицируются как высокоонкогенные — ВПЧ высокого риска (16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 39, 51, 73, 68 и 66-й типы) [12]. Различные типы ВПЧ выявляются по всему миру в 99,7% биоптатов, взятых у больных с плоскоклеточным раком и аденокарциномой шейки матки. В мировом масштабе 16 и 18 типы ответственны более чем за 70% случаев цервикального рака. Следующими по значимости (14,3%) в генезе рака шейки матки ВПЧ являются 45, 31 и 33 типы [13]. Не следует забывать, что спектр злокачественных заболеваний человека, ассоциированных с ВПЧ, продолжает расти. Согласно литературным данным, доля раковых заболеваний, связанных с ВПЧ (преимущественно 16 типа) колеблется от 100% при цервикальном раке до 25% при злокачественных процессах полости рта [14]. ВПЧ обнаруживаются при некоторых других видах рака (карцинома вульвы, рак пениса, анальной и перианальной областей, некоторые опухоли ротовой полости, карцинома среднего уха). ДНК ВПЧ 16, 18 типа была найдена в лимфатических узлах и гранулоцитах женщин с раком шейки матки, яичника и эндометрия, в опухолях мочевого пузыря, при раке протоков молочной железы, папилломатозе горлани. С ВПЧ 16 и 18 типов связывают более 28 тыс. ежегодно регистрируемых злокачественных новообразований у мужчин. Так, в Дании и Швеции 90% женщин и 100% гомосексуальных мужчин с анальным раком оказались позитивными в отношении ВПЧ высокого риска [15, 16].

Важно отметить, что ВПЧ передается только при тесном контакте инфицированного и неинфицированного эпителия. Как установлено, зрелые вирусы выделяются при естественном разрушении (слущивании) клеток поверхностных слоев, но инфицируют только клетки базального слоя многослойного плоского эпителия. Их последующая репликация и формирование зрелых вирионов проходит в ядрах клеток по мере созревания многослойного плоского эпителия.

Попав внутрь базальной клетки эпителия, вирус активизирует синтез собственных ранних (E-early), играющих ключевую роль в рецепции и онкотрансформации клеток хозяина, и поздних (L-late) белков, самособирающихся в оболочку (капсид) зрелой вирусной частицы. Белки L1 и L2 образуют слой, защищающий вирусную ДНК, при этом белок L1 является активным лигандом рецепторов поверхностных эпителиальных клеток, а оба белка играют основную роль в проникновении ДНК-вируса в ядро клетки. Кроме того, белок L1 служит презентирующим маркером ВПЧ, что позволяет вирусам распознавать друг

друга по принципу «свой-чужой». Белок E1 является ферментом, ответственным за деспирализацию вирусной ДНК на этапе инициации репликации вирусного генома. Белок E2 обеспечивает контроль за персистенцией и распространением вирусной инфекции, контролируя передачу вирусной ДНК дочерним эпителиальным клеткам в процессе их деления. Кроме того, белок E2 играет ключевую роль в способности вирусной ДНК заражать митотические хромосомы клетки, но в то же время действует как транскрипционный фактор, контролирующий репрессию генов, ответственных за синтез онкогенных белков E6 и E7.

Вирусы могут оказывать на эпителий продуктивное или трансформирующее воздействие.

При продуктивном воздействии ДНК вирусов, существующая в эпизомальной (плазмидной) форме, многократно копируется в инфицированных клетках, экспрессирует синтез поздних белков, составляющих оболочку новых папилломавирусов. При делении зараженных клеток базального слоя эпителия геном вируса передается в дочернюю клетку. Пока вирус находится в эпизомальном состоянии, наблюдаются доброкачественные процессы разрастания инфицированных тканей. Одновременно происходит усиленное размножение клеток базального слоя эпителия, что ведет к прогрессированию инфекции и появлению вегетаций в форме папиллом и кондилом кожи и слизистых оболочек. Зрелая вирусная частица образуется в ядре только на последней стадии дифференцировки эпителиальной клетки.

Злокачественная перестройка базального слоя эпителиальных клеток хозяина начинается при интеграции ДНК-вируса в геном клетки, что сопровождается делением гена-супрессора E2 и ответной активацией синтеза вирусных белков E6 и E7. Взаимодействие этих онкогенных вирусных белков с регуляторными протеинами (p53 и pRb) обуславливает дисрегуляцию дифференцировки клеток, что является критической ступенью цервикального плоскоклеточного канцерогенеза [17, 18].

Злокачественному поражению шейки матки предшествует неопластическое изменение поверхностного эпителия — интраэпителиальная неоплазия. Для обозначения дисплазий различной степени тяжести был принят термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (CIN) и охарактеризованы морфологические стадии прогрессии рака шейки матки — CIN I, CIN II, CIN III/карцинома *in situ* (CIS). При этом дисплазия без лечения может наблюдаться в течение длительного времени. Стадии CIN I и CIN II обладают меньшей прогрессирующей способностью и могут спонтанно регрессировать. CIN III с вероятностью 35–50% может прогрессировать в инвазивный рак в течение 2–10 лет. Для возникновения необратимой интраэпителиальной неоплазии необходима избыточная экспрессия вирусных генов E6 и E7, в результате чего запускается механизм преимущественной конверсии эстрadiола в 16,2-гидроксистерон (16,2-ОН), и индукция множественных повреждений ДНК-хромосом в инфицированной клетке, которая заканчивает процесс перерождения [19].

Перенесенная ВПЧ-инфекция не защищает от повторного инфицирования тем же типом вируса, так как за тыся-

челетия ВПЧ приобрел уникальное свойство ускользать от иммунных механизмов. В результате антителный ответ организма человека к естественной ВПЧ-инфекциии развивается относительно медленно и является слабым [20, 21].

ВПЧ имеет несколько характеристик, способствующих его уклонению от иммунной системы [22]:

- является исключительно внутриэпителиальным вирусом;
- проникает в цитоплазму без повреждения кератиноцита;
- препятствует активации врожденного иммунитета посредством регуляции продукции противовирусных цитокинов, в частности ТНФ α и γ интерферона;
- не экспрессирует антигенные белки (L1 и L2), имеющие основное значение в формировании гуморального (антителного) ответа до тех пор, пока не образует достаточное количество копий вируса (до фазы позднего репликативного цикла). Несмотря на способность ВПЧ уклоняться от иммунной системы, у 50–70% ВПЧ-инфицированных женщин происходит сероконверсия (в сыворотке крови определяются нейтрализующие антитела к белку L1 капсида). Однако, уровень этих антител настолько низкий, что защиты от ВПЧ даже при реактивации и реинфицировании человека не происходит.

Напротив, вакцины против ВПЧ, вводимые внутримышечно, легко и быстро доставляют антиген через кровоток и лимфатические пути к лимфатическим узлам, где инициируется иммунный ответ.

Вакцины состоят из молекул-клонов белка L1 ВПЧ 16 и 18 типов, синтезированных с помощью генной инженерии и биотехнологий, что обуславливает их запрограммированную самосборку в капсид без опасной начинки — ДНК-вируса. Искусственно синтезированные L1 белки в отличие от естественных аналогов вирусного капсида являются мощными иммуногенами, в том числе за счет добавления специальных адьювантов, что обеспечивает длительное сохранение способности их активного взаимодействия с дендритными клетками в месте введения вакцины. Указанные клетки, попадая в лимфатические узлы, представляют антиген Т лимфоцитам, в результате чего секретируется большое количество нейтрализующих антител и клеток «иммунной памяти». Эти антитела способны связываться с вирусами и предупреждать инфицирование эпителиальных клеток.

У подростков и молодых женщин, исходно серопозитивных в отношении ВПЧ 16 и/или 18 типов, вакцина вызывает выработку такого же уровня антител, как у исходно серонегативных женщин, притом титр антител после вакцинации значительно выше, чем вырабатываемый после перенесенной инфекции. В соответствии с этим, необходимость проведения ВПЧ-тестирования у женщин перед вакцинацией отсутствует, а вакцинация показана не только ВПЧ-наивным, но также ВПЧ-инфицированным женщинам, даже при наличии интраэпителиальной неоплазии, с целью защиты от заражения другими типами ВПЧ или реинфекции тем же типом ВПЧ в случае регрессии поражения [23]. Вакцинация оправдана в указанной

группе пациенток, поскольку одновременное поражение несколькими типами ВПЧ встречается редко. При наличии CIN I/II вакцинировать женщину можно до, во время или после хирургического лечения патологических изменений эпителия шейки матки при решении врача о необходимости подобного лечения.

Согласно рекомендациям FDA, нецелесообразно проведение ВПЧ-тестирования в качестве скринингового метода диагностики патологии шейки матки в подростковой популяции, что объясняется широкой распространностью повторного инфицирования и быстрой элиминацией ВПЧ в этой возрастной группе [24]. Так, например, более 3/4 подростков с ASC-US (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения) являются позитивными в отношении высокоонкогенных типов ВПЧ, однако эти изменения в преобладающем большинстве случаев оказываются транзиторными и разрешаются без лечения. Напротив, определение ДНК-онкогенных типов ВПЧ оправдано в качестве первичного скринингового теста у женщин старше 30 лет отдельно или в комбинации с Пап-тестом, пациенток с сомнительными результатами цитологического скрининга или поражениями низкой степени, а также как прогностический маркер терапевтических исходов после лечения CIN I–III.

ВПЧ — генетически стабильный ДНК-вирус, поэтому вероятность его генетической трансформации в результате массовой вакцинации ничтожна мала. Генетическая стабильность означает, что инфекцию этим вирусом можно предупредить на длительный срок путем вакцинации в отличие, например, от РНК-содержащего вируса гриппа, который часто модифицируется и требует регулярной ревакцинации.

Таким образом, вакцинация против 16 и 18 типов ВПЧ сможет предотвратить до 70% случаев РШМ. Кроме того, эффект перекрестной защиты, как ожидается, сможет предотвратить еще около 15% случаев РШМ, обусловленных филогенетически родственными 16 и 18 типу ВПЧ — 31, 33 и 45.

В настоящее время имеются две вакцины против ВПЧ — Церварикс и Гардасил. Обе вакцины содержат монобелковые искусственно полученные капсиды, внешний вид которых не отличается по своим антигенным свойствам от частиц двух самых распространенных высокоонкогенных типов ВПЧ — 16 и 18. Вакцина Гардасил дополнительно содержит синтетические капсиды, сходные внешне с двумя низкоонкогенными ВПЧ 6 и 11 типа.

Для усиления иммунного ответа на антигены ВПЧ каждая вакцина содержит свой адьювант. Адьювантная система AS04 в вакцине Церварикс содержит как алюминиевую соль, так и монофосфорил липида А, имеет клинически приемлемый профиль безопасности, сходный с другими лицензированными вакцинами. Адьювант в вакцине Гардасил содержит алюминиевую соль под названием гидроксифосфат сульфата алюминия ($Al(OH)_3$) [25]. Новые адьюванты, такие как AS04, индуцируют более сильный иммунный ответ, чем традиционные адьюванты, такие как $Al(OH)_3$. Уровень аутоиммунных заболеваний, наблюдаемый в клинических исследованиях после вакцинации Цервариксом, был сравним с таковым в общей популяции молодых женщин. Кроме того, не было клинически

значимых различий в исходах беременностей у женщин, вакцинированных исследуемой вакциной, и в группе плацебо.

На сегодняшний день вакцина Церварикс зарегистрирована более чем в 100 странах, в том числе нашей стране в 2008 г., более 15 млн доз вакцины применено в мире к настоящему времени. В августе 2009 г. вакцина одобрена FDA США (наряду с Гардасилом).

Одним из наиболее важных в практическом отношении вопросов остается длительность защиты от ВПЧ-инфекции после введения вакцины. Ключевым механизмом подобной защиты является сохранение индуцированного вакциной высокого уровня нейтрализующих антител [21]. Как оказалось, введение вакцины против ВПЧ увеличивает содержание ВПЧ-специфичных антител в сыворотке и особенно цервикальном секрете. Клиническая эффективность вакцины прослеживается в течение 6,4 лет, и уровень серопозитивности в отношении нейтрализующих антител против ВПЧ 16 и 18 типов в цервико-вагинальном секрете оказался достоверно выше в группе вакцинированных Цервариксом, чем Гардасилом. Математическое моделирование эффективности вакцинации Цервариксом позволяет предсказать уровень антител к ВПЧ 16 и 18 типов, превышающий таковой после естественной ВПЧ-инфекции даже спустя 20 лет [26]. Адьювантная система AS04, входящая в состав вакцины Церварикс, обеспечивает персистенцию антител до 7,3 лет, уровень которых превышает таковой у женщин с иммунной реакцией на естественное ВПЧ-инфицирование в 11 раз, что свидетельствует об отсутствии необходимости ревакцинации [27].

Изучение безопасности вакцины Церварикс продемонстрировало низкий профиль реактогенности, так как частота неблагоприятных явлений, включая важные с медицинской точки зрения состояния, была схожа в группах контроля и плацебо. Наиболее частыми неблагоприятными явлениями были местные реакции: боль, покраснение и отек в месте инъекции.

Дополнительными преимуществами вакцины Церварикс является не только обеспечение более выраженного и длительного иммунного ответа за счет адьювантной системы AS04, превосходящий таковой при использовании солей алюминия (титр антител при применении AS04 был в 2 раза выше на протяжении 4 лет после введения 1-й дозы), но также перекрестной защиты у 40,6% вакцинированных в отношении любых цитологических нарушений, вызванных другими онкогенными типами вируса (45, 31, 33, 52, 58) [25]. После введения Церварикса антитела образуются не только к вакцинным типам ВПЧ (16 и 18), но к 31, 33, 45 типам за счет филогенетической близости 16 типа с 31 и 33, а 18 типа — с 45. В отношении ВПЧ 45 типа эффективность достигает 100%, а 31 типа — 92%. Кроме того, перекрестная защита обусловлена большим количеством антител, вырабатывающихся после вакцинации [28].

Таким образом, вакцинопрофилактика ВПЧ-инфекции впервые в истории человечества открывает возможности превентивной борьбы с ВПЧ-ассоциированными злокачественными новообразованиями. В первую очередь, это доказанное решение проблемы рака шейки

матки — тяжелого инвалидизирующего и жизнеугрожающего заболевания женщин активного трудоспособного возраста. Помимо этого, результаты исследований последних лет показали высокую эффективность ВПЧ-вакцин против преинвазивных поражений вульвы и влагалища (VIN и VAIN) среди вакцинированных женщин [29] и рака аноректальной области среди мужчин. В этом контексте наилучших результатов можно достичь соче-

танием скрининговых программ обследования с повсеместной разумной организацией плановой добровольной вакцинации населения России, особенно определенных медико-социальных контингентов: девственниц, подростков из группы рискового поведения, сексуально-активных женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы, гомосексуалистов и лиц с иммунодефицитом различного генеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сергиев В.П., Филатова Н.Н. Инфекционные болезни на рубеже веков. Осознание биологической угрозы. — М., 2006. — С. 230–231.
2. Waggoner S. Cervical cancer // Lancet. — 2003; 361: 2217–2225.
3. Ferlay J. et al. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase. — IARCPress, Lyon, 2004.
4. Kitchener H.C. et al. Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening // Vaccine. — 2006; 24 (3): 63–70.
5. Parkin D.M. et al. Cancer burden in the year 2000. The global picture // Eur. J. Cancer. — 2001; 37 (8): 4–66.
6. Waxman A.G. Cervical cancer screening in the early postvaccine era // Obstet. Gynecol. Clin. N. Am. — 2008; 35: 537–548.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году / Статистический ежегодный сборник. — М., 2010.
8. Козаченко В.П. Рак шейки матки // Современная онкология. — 2001; 2 (2): 2–4.
9. Кулаков В.И., Паавонен Й., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. — Москва: МЕДпресс-информ, 2007. — С. 6–7.
10. GLOBOCAN database. URL: <http://www-dep.iarc.fr/> last access 25.01.2007.
11. Tristan A., Flander A. Human papillomavirus (including vaccines) // Obstet. Gynecol. and Reprod. Medicine. — 2007; 17: 324–329.
12. Baseman J.G., Koutsy L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections // J. Clin. Virol. — 2005; 32 (1): 16–24.
13. Munoz N. et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective // Int. J. Cancer. — 2004; 111: 278–285.
14. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. — М.: ГЭОТАР-Медиа», 2005. — С. 15–17.
15. D'Souza G., Kreimer A.R., Viscidi R. et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer // New. Engl. J. of Med. — 2007; 356: 1944–1956.
16. Frish M., Fenger C., Brule A.J. et al. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomavirus // Cancer. Research. — 1999; 59: 753–757.
17. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. — М.: Димитрейд График Групп, 2004. — С. 17–22.
18. Cripe T., Alderboru A., Anderson R. et al. Human papillomavirus and cervical cancer // New Biologist. — 1995; 199: 450–463.
19. Киселев В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. — СПб.-М.: Роза мира, 2003. — С. 42.
20. Pulendram B., Ahmed R. Translating innate immunity into immunological memory: implications for vaccine development // Cell. — 2006; 124: 849–863.
21. Stanley M., Gissmann L., Nardelli-Haefliger D. Immunobiology of Human Papillomavirus Infection and Vaccination — Implications for Second Generation Vaccines // Vaccine. — 2008; 26 (10): K62–67.
22. Villa L.L. et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 // Vaccine. — 2006; 24: 5571–5583.
23. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C.M. et al. Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized controlled trial // Lancet. — 2006; 367: 1247–1255.
24. Moscicki A.B. Management of adolescents who have abnormal cytology and histology // Obstet. Gynecol. Clin. N. Am. — 2008; 35: 633–643.
25. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C.M. et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial // Lancet. — 2004; 364: 1757–1765.
26. David M.P. et al. Long-term persistence of anti-HPV // Gynecol. Oncol. — 2009; 115: 1–6.
27. Teixeira J. et al. FIGO, 4–9 October 2009; устная презентация FC109.
28. Paavonen J. et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV) 16/18 // Lancet. — 2009; 374: 300–314.
29. De Vuyst H. et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis // Int. J. Cancer. — 2009; 124 (7): 1626–36.

Р.Ф. Тепаев

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Вступительное слово к статье «Терапия диареи и дегидратации у детей»



22

Ведущий рубрики:
Тепаев Рустэм Фаридович,
доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник
отделения анестезиологии и
реанимации Научного центра
здравоохранения детей РАМН,
профессор кафедры педиатрии
с курсом детской ревматологии
Первого Московского
государственного медицинского
университета им. И.М. Сеченова
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел.: (499) 783-27-91,
e-mail: rtepaev@inbox.ru

диарейный синдром. Дети раннего возраста, особенно пациенты до 4 лет, наиболее чувствительны к поте-

Уважаемые коллеги!
По данным Всемирной организации здравоохранения, дегидратация является лидирующей причиной летальности у детей. Отрицательный баланс жидкости, вызывающий дегидратацию, может являться следствием недостаточного потребления или потери (полиурия, гастроинтестинальные и/или перспирационные потери), перераспределения воды между жидкостными пространствами организма (асцит, экссудация, транссудация, синдром капиллярной утечки). Наиболее частая причина дегидратации у детей — диарея.

ре жидкости в результате ощутимых (рвота, диарея) и неощутимых потерь, что обусловлено метаболической активностью, большой площадью поверхности тела относительно индекса массы тела, высоким содержанием воды в организме (70–80% — у новорожденных, 70% — у детей грудного возраста, 60% — у детей раннего возраста и менее 60% — у взрослых). Как гипонатриемическая, так и гипернатриемическая дегидратация сопровождаются серьезными осложнениями со стороны центральной нервной системы, обусловленными структурными изменениями системы центральных нейронов. Несвоевременная и неадекватная регидратация вызывает развитие гиповолемического шока, полиорганной недостаточности и смерть. Не каждый, даже опытный, клиницист знает, что быстрая коррекция хронической гипонатриемии (> 2 ммоль/л в ч) ассоциируется с демиелинизацией моста головного мозга, а превышение темпа снижения натрия в случае гипернатриемической дегидратации (> 10 ммоль/л за 24 ч) может вызывать катастрофические неврологические расстройства, включая отек мозга. В связи с вышеизложенным, считаю целесообразным подчеркнуть важность знания методов регидратации при различных типах эксикоза в рамках комплексной терапии диареи у детей.

Е.Г. Цимбалова¹, Р.Ф. Тепаев^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова

Терапия диареи и дегидратации у детей

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 07.09.2010 г., принята к печати: 16.12.2010 г.

Дегидратация является одной из ведущих причин летальности детей. Наиболее частой причиной обезвоживания у детей является диарейный синдром. Своевременная дифференциальная диагностика этиологических причин, оценка степени тяжести, типа дегидратации — важнейшие условия успешной терапии диарейного синдрома. В работе представлены современные рекомендации по диагностике и лечению дегидратации в зависимости от типа и степени тяжести.

Ключевые слова: диарея, дегидратация, причины, гипонатриемия, гипернатриемия, регидратация, дети.

23

Диарея — наиболее часто встречающийся симптом в педиатрии. Различают острую и хроническую диарею. Согласно рекомендации экспертов ВОЗ, под острой диареей следует понимать водянистый жидкий стул с частотой более 3 раз в сут (более 200 г в сут) или жидкий стул с кровью с частотой более 1 раза в сут [1]. Следует помнить, что у детей первых 3 мес жизни частота стула за сутки достигает 5–7 раз, что обычно соответствует числу кормлений. С 3 мес до 1 года жизни частота стула может составлять от 1 до 4 раз в сут. После 12 мес нормальным считается оформленный стул 1–2 раза в сут, без патологических примесей. Также необходимо учитывать объем каловых масс: суточный объем фекалий у грудных детей не превышает 50 г [2]. Наличие патологических примесей — крови, слизи, гноя, непереваренных кусочков пищи, а также изменение цвета кала должны привлечь внимание педиатра, гастроэнтеролога, инфекциониста. Хроническая диарея наблюдается при заболеваниях органов пищеварения: у детей это в первую очередь синдром нарушенного кишечного всасывания, язвенный колит и болезнь Крона, бактериальная контаминация

тонкой кишки; в подростковом возрасте — синдром раздраженной кишки. Хроническая диарея у детей встречается гораздо реже, чем острая, и всегда свидетельствует о тяжелом соматическом состоянии, требующем особых подходов к ведению таких пациентов.

Наиболее часто встречается острый диарейный синдром инфекционной природы. Острые кишечные инфекции (ОКИ) — это более 20 болезней вирусной, бактериальной и протозойной этиологии; как правило, наблюдаются у детей раннего и дошкольного возраста [3]. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется до 180 млн диарейных заболеваний вирусной этиологии. По данным официальной статистики, в России ежегодно регистрируется около 700 тыс. случаев ОКИ. При этом около 60% заболеваний регистрируется у детей [4, 5].

Патогенез

В патогенезе диареи ключевая роль принадлежит нарушениям процессов всасывания воды и электролитов в кишечнике. Принято выделять следующие основные механизмы развития диареи: секреторный, осмотиче-

Е.Г. Tsimbalova¹, Р.Ф. Тепаев^{1, 2}

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

² I.M. Sechenov 1st Moscow State Medical University

Therapy of diarrhea and dehydration in children

Dehydration is one of the leading causes of mortality in children. The most frequent cause of dehydration in children is diarrhea syndrome. Timely differential diagnostics of etiological causes, assessment of severity, dehydration type are critical conditions of successful therapy of diarrhea syndrome. The article provides modern recommendations on diagnostics and treatment of dehydration depending on the type and severity, on correction of electrolyte abnormalities. The authors also highlight etiological and symptomatic therapy for diarrhea syndrome in children.

Key words: diarrhea, dehydration, causes, hyponatremia, hypernatremia, rehydration, children.

ский, экссудативный, гипер- и гипокинетический. При остром диарейном синдроме, как правило, преобладает один из них, а другие участвуют в меньшей степени. Это необходимо учитывать при разработке схем лечения указанных состояний.

Секреторный механизм диареи характеризуется избыточной секрецией жидкости и солей (натрия и калия) в просвет кишечника. Одновременно снижается и их обратное всасывание. Это связано в основном с активацией системы аденилатциклазы под воздействием секреторных агентов (бактериальных экзотоксинов, простагландинов, серотонина, кальцитонина и других биологически активных веществ) [6]. Секреторный тип диареи может наблюдаться при гормонально-активных опухолях, избыточном выделении желчных кислот в просвет кишки, передозировка слабительных препаратов (особенно кастрорового масла). Наиболее часто секреторная диарея встречается при вирусных и бактериальных поражениях кишечника.

Вирусные диареи наблюдаются у 70% детей с ОКИ. Типичными симптомами, например, ротавирусной инфекции являются водянистая диарея, рвота и лихорадка [7]. Особенность ротавируса заключается в его способности поражать именно высокодифференцированные клетки кишечного эпителия. Благодаря устойчивости к воздействию желчи и протеолитических ферментов, ротавирусы достигают эпителия тонкой кишки, внедряясь в клетки ворсинок. Вследствие размножения вирусов происходит разрушение энтероцитов с последующим их замещением незрелыми клетками. При этом нарушаются ферментативные системы энтероцитов, расщепляющие углеводы, в первую очередь лактозу, что приводит к вторичной лактазной недостаточности. Накопление нерасщепленных углеводов сопровождается повышением осмотического давления в толстой кишке, нарушением реабсорбции воды и электролитов. В результате развивается водянистая диарея, обусловленная преимущественно ферментативной дисфункцией. Концентрация циклического аденоинфосфата (ЦАМФ) в тканях кишки при ротавирусной инфекции не изменяется, что отличает это заболевание от эшерихиозов. При гистологическом исследовании выявляется атрофия ворсинок эпителия слизистой оболочки тонкой кишки (энтеропатия), носящая обратимый характер [8].

Клинически секреторная диарея характеризуется обильным водянистым стулом объемом до 1000 мл с развитием эксикоза и токсикоза, значительными потерями натрия, калия, хлора с калом, метаболическим ацидозом, высоким pH фекалий. Основной метод лечения секреторной диареи — оральная регидратация (или парентеральное введение глюкозо-солевых растворов в случае эксикоза II—III степени). Используют также энтеросорбенты и антибактериальные препараты.

Осмотическая диарея развивается при накоплении в просвете кишечника избытка осмотически активных веществ, натрия и воды, что приводит к повышению в нем осмотического давления. Это, как правило, наблюдается: 1) при нарушении переваривания и всасывания углеводов (чаще всего вследствие лактазной недостаточности); 2) синдроме нарушенного кишечного всасывания (цилиакии, аутоиммунной энтеропатии); 3) повышенном поступлении в кишечник осмотически активных веществ (солевых слабительных, сорбитола и др.); 4) заболеваниях поджелудочной железы (хроническом панкреати-

те, раке поджелудочной железы). У детей первого года жизни наиболее часто нарушено всасывание углеводов [9], зависящее от наличия дисахаридаз в щеточной кайме ворсинок тонкой кишки. Дефицит одного энзима или более приводит к осмотической задержке воды неабсорбированными дисахаридами в просвете кишки. При синдроме нарушенного всасывания повышение осмолярности является следствием расстройств пищеварительно-транспортного конвейера и накопления в кишечном содержимом гидролизованных нутриентов. С учетом свободной проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки для воды и электролитов устанавливается осмотическое равновесие между жидким содержимым тонкой кишки и плазмой крови [10].

Осмотическая диарея проявляется жидким стулом, полифекалией, высокой осмолярностью химуса и фекалий, возрастанием в них концентрации короткоцепочечных жирных кислот и молочной кислоты, незначительными фекальными потерями электролитов, низким значением pH кала [11]. При осмотической диарее частота стула небольшая, однако наблюдается стеаторея, в кале обнаруживается много непереваренных веществ. Лечение базируется на этиологическом и патогенетическом принципах: при ОКИ назначают антибактериальные препараты и сорбенты; при целиакии — аглиадиновую диету; при муковисцидозе проводят заместительную ферментотерапию; при лактазной недостаточности — заместительное лечение лактазой при сохранении грудного вскармливания или перевод на безлактазные смеси.

Следует отметить, что в патогенезе ОКИ обычно сочетаются секреторный и осмотический механизмы развития диареи. Например, при повреждении слизистой оболочки тонкой кишки, обусловленном инфекционными болезнями кишечника или его неинфекционным воспалением, снижение числа абсорбирующих (всасывающих) энтероцитов приводит к недостаточному всасыванию осмолов из просвета кишечника, при этом возникает осмотическая диарея. Внутренняя поверхность стенок кишечника в большей степени теряет абсорбирующие энтероциты, из-за чего на ней число секреторных энтероцитов начинает преобладать над числом всасывающих. Это и обуславливает секреторную диарею. Усиление моторики кишечника ускоряет продвижение химуса, что снижает кишечную абсорбцию воды и вызывает диарею [12].

Экссудативная диарея развивается при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки тонкой и толстой кишки в связи с развитием воспаления, активацией провоспалительных цитокинов, простагландинов, лейкотриенов и экссудацией в просвет кишки крови, слизи, гноя [13]. Наиболее часто экссудативная диарея встречается при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, лимфангизктазии, лимфоме, псевдомемброзном колите. При воспалительных заболеваниях кишечника наблюдаются учащение стула от 2 до 20 раз в сут, появление крови в кале, боли в животе перед актом дефекации [14]. Для их лечения применяют противовоспалительные и цитостатические средства, глюкокортикоиды, а при отсутствии эффекта — биологические препараты. Учитывая, что псевдомемброзный колит является самым тяжелым осложнением антибактериальных препаратов, используют также ванкомицин и метронидазол (в возрастных дозировках). По показаниям (в том числе в зависимости от тяжести состояния) проводится инфузионная и заместительная терапия [15].

Гипер- или гипокинетическая диарея развивается при ускорении пропульсивной моторики кишечника и характеризуется ускорением транзита пищевого комка в результате повышения двигательной функции кишечника. Этот тип диареи развивается под влиянием бактериальных токсинов вследствие гормональной или фармакологической стимуляции кишечника (серотонином, простагландинами, секретином, панкреозимином, гастрином) [16]. Другой механизм развития гиперкинетической диареи — стимуляция транзита кишечного содержимого в результате ускорения эвакуаторной активности кишечника, увеличения внутрикишечного давления, что наблюдается при синдроме раздраженной кишки.

Острая диарея

Клиническая картина ОКИ, вне зависимости от этиологии, всегда проявляется диарейным синдромом: изменением консистенции кала, частоты стула, патологических примесей в кале. Дети жалуются на боли в животе, чаще перед актом дефекации, рвоту, снижение аппетита, слабость, вялость. Отмечается повышение температуры тела, развитие эксикоза и токсикоза. Тяжелые формы диареи, особенно у маленьких детей, быстро приводят к обезвоживанию. В анализах крови могут быть признаки воспаления (повышение СОЭ, лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг нейтрофилов влево), электролитные нарушения. Обязательно проводят бактериологические (посев кала на патогенную и условно-патогенную флору) и вирусологические исследования для исключения ротавирусной

инфекции, а также реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА), иммуноферментный анализ (ИФА).

Терапия диарейного синдрома должна быть комплексной. Несмотря на важные различия в патогенезе, существуют общие этапы лечения. В первую очередь необходимо исключить или подтвердить инфекционную природу болезни, установить локализацию поражения, тяжесть состояния, степень выраженности (табл. 1) и тип эксикоза. В зависимости от характера потерь жидкости и электролитов, длительности болезни, различают три вида эксикоза: гипертонический, гипотонический и изотонический.

- Гипертонический (вододефицитный, или внутриклеточный) — возникает при потере преимущественно воды (при преобладании диареи над рвотой, высокой температуре тела, одышке, повышенной потливости), что приводит к увеличению концентрации электролитов в крови, в частности ионов натрия. Объем циркулирующей крови (ОЦК) поддерживается перемещением интерстициальной жидкости в кровяное русло, вследствие чего увеличивается осмотическое давление интерстициальной жидкости, для снижения которого внутриклеточная вода выходит в экстрацеллюлярное пространство, вызывая обезвоживание клеток.
- Гипотонический (соледефицитный, или внеклеточный) — возникает вследствие преобладания потерь электролитов над потерями воды и сопровождается снижением осмолярности плазмы (при частой упорной рвоте, превалирующей над жидким стулом).

Таблица 1. Критерии оценки тяжести дегидратации у детей

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

Для поддержания гомеостаза натрий из межклеточного пространства перемещается в сосудистое русло, а вода — в обратном направлении. Снижение осмолярности интерстициальной жидкости способствует ее перемещению в клетки. Одновременно с этим ионы калия выходят из клеток и выводятся почками из организма. Переход жидкости во внутриклеточное пространство приводит к относительной внутриклеточной гипергидратации.

- Изотонический — возникает в случае эквивалентной потери воды и электролитов, при этом все три жидкостные системы организма (кровь, лимфа, тканевая жидкость) теряют их равномерно. Осмолярность и концентрация натрия в сыворотке крови сохраняются в пределах нормы.

Клиническая картина дегидратации определена характером преобладающих потерь жидкости и/или электролитов и степенью обезвоживания организма.

- Гипертоническая дегидратация имеет острое начало, протекает бурно, с беспокойством, двигательным возбуждением. Ребенок возбужден, беспокоен, плаксив, испытывает сильное чувство жажды. Температура тела повышена. Слизистая оболочка полости рта сухая, слюна вязкая, голос осипший. Кожная складка расправляется медленно. Отмечают тахикардию, тахипноэ, возможна олигурия. Осмолярность, концентрация натрия (более 145 ммоль/л), белка, гемоглобина, содержание форменных элементов в крови увеличены.
- Гипотоническая дегидратация развивается постепенно, в большинстве случаев возникает в результате частой рвоты. Ребенок вял, безучастен, слабо реагирует на окружающее. Кожа и слизистые оболочки цианотичны, достаточной влажности. Отмечают замедленное расправление кожной складки и снижение тургора. Ребенок пьет неохотно, вода вызывает рвоту. Снижена сократительная функция сердца, возникают тахикардия (вплоть до пароксизмальной), глухость сердечных тонов, одышка. На фоне гипокалиемии развиваются мышечная гипотония, парез кишечника, олигурия, недостаточность кровообращения.
- Изотоническая дегидратация — наиболее частый тип обезвоживания у детей. Симптомы обезвоживания и метаболические нарушения чаще выражены умеренно. Частота сердечных сокращений повышена, тоны сердца приглушены.

При кишечной инфекции важна этиотропная терапия, которая включает в себя лечение антибиотиками (в случае бактериальной инфекции), энтеросорбентами, химиопрепаратами. Бактериофаги следует использовать с осторожностью и в условиях стационара. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, абсолютными показаниями для назначения антибактериальных препаратов являются дизентерия, брюшной тиф, амебиаз, холера [17]. Антибактериальную терапию назначают также больным из группы риска при наличии бактериальной инфекции и геморрагическом колите [18]. Не рекомендуется применять антибактериальные средства при осмотических диареях и ротавирусной инфекции. Однако если в анализах выявляется микст-инфекция вирусно-бактериальной природы, назначение антибактериальных препаратов оправдано. При вирусных диареях, гастритах, энтеритах рекомендовано использовать энтеросорбенты в сочетании с оральной дегидратацией. К антибактериальным препаратам 1-го ряда, назначаемым на догоспитальном этапе, относятся произ-

водные нитрофурана: нифуроксазид, триметоприм/сульфаметоксазол. При неэффективности этих препаратов назначают аминогликозиды I и II поколения, макролиды, левомицетин — при подозрении на иерсиниоз [19]. При генерализации инфекции и развитии септического процесса необходимо парентеральное введение препаратов, а терапия проводится согласно протоколам ведения септических больных. Длительность лечения обычно не превышает 5–7 дней. При его неэффективности и сохранении диарейного синдрома необходимо повторное обследование для исключения соматических заболеваний ЖКТ, протекающих с синдромом диареи.

Лечебное питание — одно из важнейших направлений в терапии диарейного синдрома. Объем и состав пищи в первую очередь зависят от возраста ребенка, наличия или отсутствия аллергии, тяжести заболевания. При неадекватном питании возможны формирование длительной диареи, развитие гипотрофии, дефицита микро- и макронутриентов [20]. При острой диарее, развившейся на фоне ОКИ, возможно использование продуктов с пре-биотическим и иммуномодулирующим эффектом. С биохимической точки зрения, к пребиотикам относятся углеводные компоненты питания: пектины, пищевые волокна. Помимо этого, пребиотиками являются вещества, способные стимулировать жизнедеятельность самой микрофлоры, а также функции пищеварительного тракта, пролиферацию и созревание энтероцитов, активность кишечных ферментов, иммунной системы кишечника [21].

При легкой форме диареи сохраняется возрастная диета с уменьшением суточного объема кормления на 15–20%. При среднетяжелых формах рекомендуется уменьшить объем каждого кормления на 30–50% при увеличении их кратности до 5–8 раз в сут. Следует учитывать, что у ребенка могут быть лактазная недостаточность и пищевая аллергия, в частности непереносимость белков коровьего молока. При секреторно-осмотическом типе диареи ведущим методом лечения является оральная регидратация, способствующая восстановлению водно-минерального состава крови, нормализации кислотно-основного состояния и обменных процессов. Оральная регидратация в ранние сроки заболевания снижает летальность в 2–14 раз и вдвое уменьшает потребность в госпитализации больных [22].

Тактику регидратации определяют в зависимости от степени и типа обезвоживания. Оральная дегидратация проводится при эксикозе I–II степени. Парентеральный путь введения показан при тяжелой степени дегидратации. Для оральной регидратации используются глюкозо-солевые растворы. Глюкоза способствует переходу электролитов в эпителиоциты и восстановлению водно-электролитного баланса. Оральная регидратация проводится в 2 этапа. В первые 6 ч от начала лечения необходимо ликвидировать водно-солевой дефицит и дефицит массы тела ребенка. Объем вводимой жидкости составляет от 50 до 100 мл/кг массы тела. Вводят ее дробно: каждые 5 мин по 5 мл. При сохраняющейся диарее, рассчитывая объем вводимой жидкости, прибавляют по 10 мл/кг массы тела. Так же поступают при рвоте (+2 мл/кг массы тела на каждый эпизод рвоты).

На 2-м этапе лечения вводится остаток расчетного суточного объема жидкости с учетом жидкой пищи. Объем питания расширяется, однако необходимо учитывать развитие вторичной лактазной недостаточности и в этом случае — временно ограничить молочные про-

дукты. Питание должно быть легкоусвояемым и достаточно калорийным.

Эффективность оральной регидратации зависит от дробного введения жидкости и определения оптимального ее состава. Введение больших объемов жидкости может провоцировать повторную рвоту. Применение глюкозосолевых и бессолевых растворов в сочетании с полимерными углеводами (рисовый отвар, крахмал) обеспечивает оптимальное поступление электролитов и достаточную калорийность без повышения осmolлярности растворов. Тяжелые формы эксикоза (II–III степени), симптоматика гиповолемического шока, неэффективность пероральной регидратации, неукротимая рвота, нарастание диарейного синдрома, олигурия и анурия, не поддающиеся коррекции в ходе первого этапа пероральной регидратации, являются показаниями для проведения парентеральной регидратации [23].

Ориентировочный расчет инфузионной терапии у детей с эксикозом приведен в табл. 2.

Важно отметить, что при проведении внутривенной регидратации кроме клинической оценки ее эффективности необходим тщательный лабораторный контроль, включающий исследование электролитов, глюкозы, осmolлярности, кислотно-основного состояния. Условно инфузионная терапия состоит из двух фаз.

- Фаза 1 — неотложная помощь. Тяжелая форма дегидратации вызывает развитие гиповолемического шока, что определяет экстренность проводимых мероприятий: 1) обеспечение внутривенного, а при его отсутствии — внутрикостного доступа; 2) болясное введение (в течение 15 мин) изотонических кристаллоидов из расчета 20 мл/кг массы тела (например, Рингер лактат, 0,9%-й раствор хлорида натрия); 3) дополнительные болясные введения кристаллоидов назначают в зависимости от тяжести дегидратации и клинического ответа на проводимую инфузию. В случае адекватной коррекции ОЦК отмечается тенденция к нормализации капиллярного наполнения (симптом «белого пятна», диуреза, частоты сердечных сокращений, уровня сознания. В случае отсутствия адекватного клинического ответа после инфузии кристаллоидов из расчета 60 мл/кг массы тела необходимо исключить другие этиопатогенетические варианты шока (например, кардиогенный, анафилактический, септический); 4) рассмотреть целесообразность гемодинамического мониторинга и назначения инотропной поддержки.
- Фаза 2 — коррекция ОЦК, эксикоза и текущих патологических потерь. Суточный объем жидкости для регидратации ориентировочно определяют как сумму физиологической потребности в жидкости в течение суток, объема, необходимого для коррекции эксикоза, и объема текущих патологических потерь. Физиологическая потребность составляет 1500 мл/м² поверхности тела для детей с массой более 10 кг.

Потребность в жидкости в зависимости от массы тела:

- до 10 кг: 100–120 мл/кг;
- 10–20 кг: 1000 мл + 50 мл на каждый кг массы тела свыше 10 кг;
- более 20 кг: 1500 мл + 20 мл на каждый кг массы тела свыше 20 кг.

Для коррекции патологических потерь к полученному объему прибавляют 10 мл/кг жидкости на каждый градус при температуре тела выше 37°C в течение не менее 8 ч; 15 мл/кг на каждые 20 дыханий свыше возрастной нормы; при рвоте — 20 мл/кг (с 1 л желудочного сока теряется 50–100 ммоль натрия, 10–20 ммоль калия и 100 ммоль хлора); при учащенном стуле — 20–30 мл/кг после каждой дефекации (приблизительно по 40 ммоль натрия, калия, хлора на литр кишечных потерь).

Физиологическая потребность восполняется в виде равномерной инфузии в течение суток. Расчетный объем инфузии для коррекции эксикоза необходимо разделить на две равные части, при этом первую часть необходимо ввести за 8, вторую — за 16 ч. Текущие патологические потери компенсируются непосредственно при их регистрации.

Особенности инфузионной терапии в зависимости от типа дегидратации

- При изотонической дегидратации (натрий сыворотки 130–150 ммоль/л) не требуется специальной коррекции натрия; проводится экстренная коррекция ОЦК в первой фазе, с последующим восполнением дефицита 5%-м раствором глюкозы в 0,9%-м растворе хлорида натрия. При необходимости в инфузионную среду может быть добавлен хлорид калия (20 ммоль/л раствора) — после восстановления адекватного диуреза и лабораторного подтверждения снижения уровня калия в сыворотке крови. Альтернативный вариант: после проведения экстренной коррекции изотонической дегидратации рассмотреть возможность полной или частичной оральной регидратации.
- При гипотонической дегидратации инфузионная терапия в первой фазе аналогична указанной при изотонической дегидратации. Тяжелая гипонатриемия (< 130 ммоль/л) указывает на дополнительные потери натрия. Регидратация во второй фазе проводится так же, как при изотонической дегидратации. При снижении натрия ниже 130 ммоль/л необходимо рассчитать его дефицит и добавить в инфузионную среду для инфузии в течение 24 ч. Расчет дефицита натрия производится по следующей формуле:

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

где K — коэффициент внеклеточной жидкости, который составляет для недоношенных — 0,45; новорожденных — 0,4; грудных детей — 0,3; детей младшего возраста — 0,25; школьного возраста — 0,2; в среднем — 0,3.

Таблица 2. Объем парентерально вводимой жидкости у детей разного возраста с эксикозом, мл/кг в сут

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

Оптимальный рост уровня натрия в сыворотке крови не должен превышать 0,5 ммоль/л в час. Необходимо отметить, что быстрая коррекция хронической гипонатремии (> 2 ммоль/л в ч) опасна демиелинизацией моста головного мозга, в то же время быстрая парциальная коррекция гипонатриемии не вызывает подобных осложнений. В связи с чем дети с гипонатриемией и клиническими проявлениями в виде нарушений сознания и судорожного синдрома нуждаются в быстрой парциальной коррекции 3%-м раствором хлорида натрия (0,5 ммоль/мл). Болюсное введение 4 мл/кг повышает уровень натрия на 3–4 ммоль/л.

- При гипертонической (гипернатриемической — $\text{Na}^+ > 150$ ммоль/л) дегидратации инфузационная терапия в первой фазе аналогична указанной при изотонической дегидратации. Основной целью регидратации во второй фазе является дальнейшая коррекция дефицита жидкости и нормализация уровня натрия. Важно отметить, что темп снижения содержания натрия в сыворотке не должен превышать 10 ммоль/л за 24 ч. Превышение указанной скорости ассоциируется с катастрофическими неврологическими расстройствами, включая отек мозга и смерть. Наиболее безопасный терапевтический режим — нормализация концентрации натрия в течение 48 ч. Стартовый раствор — 5%-й раствор глюкозы в 0,9%-м растворе хлорида натрия. Рекомендуется определять уровень натрия каждые 4 ч. В случае, если скорость снижения уровня натрия менее 0,5 ммоль/л в час, рекомендуется снизить концентрацию натрия в стартовом растворе. Важно, что гипернатриемическая дегидратация часто сопровождается гипергликемией и гипокальциемией, поэтому необходим динамичный контроль за указанными параметрами [24].

Адекватность проводимой терапии оценивают по клинической симптоматике, купированию симптомов обезвоживания, показателям кислотно-основного состояния, нормализации электролитного состава крови.

Симптоматическая терапия включает применение энтеросорбентов, антидиарейных препаратов, ферментов, прокинетиков, болеутоляющих и жаропонижающих препаратов. Антидиарейные средства, такие как лoperамид, противопоказаны при острой диарее инфекционной этиологии, так как снижают моторику кишечника, нарушают адаптационный механизм при ОКИ, могут привести к парезу кишечника и его динамической непроходимости.

Энтеросорбенты представляют собой мельчайшие частицы с очень большой сорбирующей поверхностью, способные извлекать и выводить из организма экзо- и эндогенные токсины различного происхождения, включая патогенные бактерии и бактериальные токсины, антигены, пищевые аллергены, лекарственные препараты и яды, соли тяжелых металлов, радионуклиды, алкоголь. Основные требования, которым должны соответствовать энтеросорбенты следующие:

- не обладать токсическими свойствами;
- быть нетравматичными для слизистых оболочек;
- легко эвакуироваться из кишечника;
- иметь хорошие функциональные (сорбционные) свойства;
- не вызывать дисбиотических нарушений;
- иметь удобную лекарственную форму.

Все энтеросорбенты можно разделить на 6 групп:

- угольные (активированный уголь, Микросорб);
- волокнистые (Билигнин, Полифепан);
- низкомолекулярный поливинилпирролидон (Энтеродез, Энтеросорб);
- естественные пористые природные (диоктаэдрический смектит — Смекта, Неосмектин);
- ионно-обменные (Холестирамин);
- кремнийорганические соединения (Энтеросгель, Полисорб).

Помимо высоких сорбционных свойств (основанных на коллоидах водного раствора), смектит и диоктаэдрический смектит оказывают мукоцитопротекторное действие, образуя поливалентные связи с гликопротеидами слизи, связываясь с поврежденными участками надэпителиального слизистого слоя органов пищеварения, восстанавливая его целостность и увеличивая массу [25]. В эту группу входит и отечественный препарат диоктаэдрического смектита — Неосмектин. Особенностью его химического состава является оптимальное содержание кремния, калия и оксида магния. Это определяет лучшую адсорбцию органических веществ, повышенную емкость по отношению к анионам неорганических кислот и более эффективную нейтрализацию соляной кислоты при меньшей частоте нежелательных явлений (обстипационный синдром). Низкое содержание оксида железа (по сравнению с другими смектитами) снижает риск развития запоров — основного побочного эффекта препаратов этой группы [26]. В целом диоктаэдрический смектит характеризуется высоким сорбционным эффектом в отношении ионов водорода, пепсина, желчных кислот, кишечных газов, вирусов, бактерий и их токсинов. При изучении эффективности диоктаэдрического смектита у детей с ОКИ была показана ускоренная санация организма от патогенных бактерий и вирусов. При ротавирусной инфекции применение этого препарата ускоряло купирование явлений метеоризма, рвоты, диареи [27]. В связи с многогранным действием диоктаэдрический смектит может использоваться не только при ОКИ, но и при синдроме раздраженной кишки, длительных диареях, вторичных синдромах мальабсорбции, воспалительных заболеваниях кишечника, антибиотико-ассоциированной диарее, а также в качестве мукопротектора при поражениях верхних отделов ЖКТ [28].

Ферментотерапия

Панкреатические ферменты назначают для оптимизации полостного пищеварения, коррекции вторичных нарушений пищеварения, переваривания и всасывания белков, жиров и углеводов. При острой диарее чаще развивается относительная панкреатическая недостаточность. Быстрый транзит кишечного содержимого (снижение концентрации ферментов в результате разведения), избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике, разрушение ферментов, дисбактериоз кишечника, ОКИ — наиболее частые причины развития относительной панкреатической недостаточности при острой диарее. При выявлении симптомов, свидетельствующих об экзокринной недостаточности поджелудочной железы, необходимо как можно раньше (до развития мальабсорбции) начать заместительную терапию панкреатическими ферментами [6]. Приоритетными препаратами для коррекции панкреатической недостаточности у детей, особенно раннего возраста, являются «высокоактивные» кислотоустойчивые

ферменты. Благодаря быстрому (одновременно с пищей) поступлению микротаблеток или микросфер в двенадцатиперстную кишку и высвобождению из них ферментов, а также высокому содержанию липазы, эти препараты обладают наиболее выраженным терапевтическим эффектом. Детям в возрасте до 1 года рекомендуется 1250 ед. липазы 6–8 раз в сут, старше 1 года — 2500 ед. липазы 4 раза в сут, старше 5 лет — 50 000 ед. липазы 2 раза в сут; дети в возрасте старше 10 лет должны получать взрослую дозу [29].

Жаропонижающие и болеутоляющие препараты применяются по необходимости. Критерии назначения жаропонижающих средств — повышение температуры тела выше 38–39°C и склонность к судорогам в анамнезе. Болеутоляющие средства при острой диарее можно назначать только после консультации хирурга и исключения острой хирургической патологии. Показанием к применению прокинетиков является многократная рвота. При возможности терапии *per os* применяют лингваль-

ный домперидон, при неукротимой рвоте показан метоклопрамид внутримышечно.

Заключение

По данным ВОЗ, дегидратация является одной из ведущих причин летальности у детей. Острая диарея может развиваться в любом возрасте, протекать с различными симптомами и различной тяжестью. Комплексное лечение с применением антибактериальных средств, регидратации, энтеросорбентов и симптоматической терапии позволяет быстро достичь клинической ремиссии и ускорить процесс выздоровления. Применение всего спектра терапевтических возможностей в первые 6 ч от начала болезни позволяет снизить частоту госпитализаций в 2–4 раза. Кроме того, своевременная, точная диагностика степени и вида дегидратации, квалифицированный подход как к оральной, так и к внутривенной регидратации, позволяют значительно снизить частоту тяжелых осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. DuPont H. L. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The practice parameters committee of the american college of gastroenterology // Am. J. Gastroenterol. — 1997; 92 (11): 1962–1975.
2. Weaver L.T., Steiner H. The bowel habit of young children // Arch. Dis. Child. — 1984; 59 (7): 649–52.
3. Горелов А.В., Милотина Л.Н., Воротынцева Н.В. и др. Изучение острых кишечных инфекций у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1999; 2: 41–46.
4. Новокшонов А.А., Соколова Н.В., Бережкова Т.В. Этиопатогенетическая терапия острых кишечных инфекций вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей // Детские инфекции. — 2009; 2: 53–57.
5. Parashar U.D., Gibson C.J., Bresee J.S., Glass R.I. Rotavirus and severe childhood diarrhea // Emerg. Infect. Dis. — 2006; 12: 304–306.
6. Парфенов А.И., Крумс Л.М. Холагенная диарея: особенности патогенеза, клиники и лечения // Российский медицинский журнал. — 2009; 2: 114–118.
7. Куличенко Т.В. Лечение и вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (1): 42–47.
8. Мазанкова Л.Н., Ильина Н.О., Кондракова О.А., Затевалов А.М. Острые вирусные диареи у детей // Consilium Provisorum. — 2004; 3 (6): 36–39.
9. Мазанкова Л.Н., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А. Осмотическая диарея у детей и принципы патогенетического лечения // Вопросы современной педиатрии. — 2003; 2 (4): 47.
10. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Малова Н.Е. Лактазная недостаточность у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2002; 1 (4): 57–61.
11. Camillary M. Chronic diarrhea: a review on pathophysiology and management for the clinical gastroenterologist // Clin. Gastroenterol Hepatol. — 2004; 2 (3): 198–206.
12. Chang E.J. Rotavirus infection in children // Pediatric Infect. Dis. J. — 2002; 21 (2): 97–102.
13. Болезни органов пищеварения: Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии / под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2006; 608: 172–224.
14. Цимбалова Е.Г., Потапов А.С., Щербаков П.Л. Схема медикаментозной терапии неспецифического язвенного колита у детей // Лечящий врач. — 2003; 6: 52–55.
15. Szajewska H., Ruszczyski M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // J. Pediatr. — 2006; 149 (3): 367–72.
16. Ringel-Kulka T., Ringel Y. Probiotics in irritable bowel syndrome: has the time arrived? // Gastroenterology. — 2007; 132 (2): 813–816.
17. O’Ryan M., Prado V., Pickering L.K. A millennium update on pediatric diarrheal illness in the developing world // Semin. Pediatr. Infect. Dis. — 2005; 16 (2): 125–136.
18. Горелов А.В. Терапия острых кишечных инфекций в современных условиях // Вопросы современной педиатрии. — 2004; 3: 72–78.
19. Горелов А.В., Милотина Л.Н., Усенко Д.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей. — М., 2006. — 109 с.
20. Мазанкова Л.Н., Кафарская Л.И., Яковлева Г.Ю., Ефимов Б.А. Современные тенденции к совершенствованию диетотерапии у детей с вирусными диареями // Вопросы современной педиатрии. — 2010; 9 (3): 107–112.
21. Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Ильина Н.О., Бегишвили Л.В. Кишечная микрофлора, иммунитет и пробиотики. Пособие для врачей. — М., 2009. — 32 с.
22. Spandorfer P., Alessandrini E., Joffe M.D. et al. Oral versus intravenous rehydration of moderately dehydrated children: a randomized, controlled trial // Pediatrics. — 2005; 115 (2): 295–301.
23. Ardern-Holmes S.L. Trends in hospitalisations and mortality from rotavirus disease in New Zealand infants // Pediatric Infect. Dis. J. — 1999; 18 (7): 614–619.
24. Lennox H. Huang et al. Dehydration. — 2009. URL: <http://www.emedicine.medscape.com/article/906999-overview>
25. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. и др. Роль энтеросорбента Неосмектина в терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007; 71 (3): 71–77.
26. Подымова С.Д., Давлетшина И.В. Эффективность Неосмектина в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // Клиническая фармакология и терапия. — 2007; 16 (1): 27–29.
27. Белан Ю.Б., Полянская Н.А. Особенности клинического течения моно- и микст-вариантов ротавирусной инфекции у детей раннего возраста // Русский медицинский журнал. — 2008; 16 (18): 1190–1193.
28. Жукова Е.А., Видманова Т.А., Широкова Н.Ю. и др. Первый опыт применения Неосмектина у детей и подростков с хроническим гастродуоденитом // Педиатрия. — 2007; 86 (4): 119–122.
29. Дублина Е.С., Потапов А.С., Полякова С.И., Цимбалова Е.Г. Ферментные препараты в комплексной терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2004; 3 (2): 60–64.

В.Ф. Жерносек¹, Т.П. Дюбкова²

¹ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск

² ГУО «Белорусский государственный университет», Минск, Республика Беларусь

Синдром Стивенса–Джонсона — токсический эпидермальный некролиз у детей. Часть I. Определение, этиология, патогенез, клинические проявления, системное лечение

Контактная информация:

Жерносек Владимир Федорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Адрес: 220116, Республика Беларусь, Минск-116, а/я 136, тел.: +375 (17) 265-59-88 (раб.), e-mail: zhernosek@cosmostv.by, zhernosek_v_f@mail.ru

Статья поступила: 10.06.2010 г., принята к печати: 16.12.2010 г.

30

В I части литературного обзора представлены современная терминология и классификация синдрома Стивенса–Джонсона (ССД) и токсического эпидермального некролиза (ТЭН), которые в настоящее время считаются разными вариантами течения единого патологического процесса, индуцированного у детей инфекцией, лекарственными средствами, злокачественными и аутоиммунными заболеваниями. Подробно изложены новейшие данные о патогенезе, описаны клинические проявления обоих вариантов и их переходных форм. Особое внимание удалено организации ухода за пациентами с ССД и ТЭН. Подробно освещены различные аспекты системной терапии.

Ключевые слова: синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, системное лечение, дети.

Определение, классификация

Синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, известный в литературе как синдром Лайелла, — тяжелые заболевания, потенциально опасные для жизни пациентов любого возраста. По данным зарубежной печати, летальность при ССД составляет 5%, среди больных ТЭН она возрастает до 30–35%, а в некоторых случаях может достигать 50% [1, 2].

В течение долгого времени синдром Стивенса–Джонсона расценивался как крайне тяжелый вариант многоформной эритемы, известной уже более 140 лет — первые сообщения в научной литературе были представлены F. Hebra в 1866 г. Синдром Стивенса–Джонсона описан спустя более полувека. Проявления токсического эпидермального некролиза впервые изложены в работе A. Lyell в 1956 г., в связи с чем ТЭН получил название

V.F. Zhernosek¹, T.P. Dyubkova²

¹ State Educational Institute Belorussian Medical Post-Graduate Academy, Minsk

² SEI Belorussian State University, Minsk

Stevens-Johnson syndrome — toxic epidermal necrolysis in children. Part I. Determination, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, systemic treatment

Part I of the literature review provides modern terminology and classification of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), which is now considered different ways of treating the single pathological process induced in children by infections, drugs, malignant and autoimmune diseases. It illustrates in detail the latest data on pathogenesis, describes clinical manifestations of both scenarios and their transition forms. Special emphasis is made on the organisation of care for patients with SJS and TEN. It details various aspects of systemic therapy.

Key words: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, systemic treatment, children.

синдрома Лайелла. Длительное время считали, что ТЭН — тяжелейшее проявление лекарственной аллергии.

В настоящее время синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) рассматриваются как разные по тяжести варианты течения единого патологического процесса, индуцированного у детей чаще всего инфекцией, реже — лекарственными средствами, злокачественными и аутоиммунными заболеваниями. Возможно сочетание нескольких этиологических факторов. Оба варианта потенциально опасны для жизни пациента. По современной номенклатуре терминов, вышеизложенные синдромы объединяются в общую нозологию, известную в литературе под названием синдром Стивенса–Джонсона — токсический эпидермальный некролиз (ССД–ТЭН) [3, 4].

Клинически ССД–ТЭН характеризуется буллезным поражением кожи и слизистых оболочек с отслоением эпидермиса и образованием обширных эрозий в результате слияния и вскрытия пузырей. Буллезные высыпания на коже обычно сочетаются с эритематозными и геморрагическими пятнами. Преимущественная локализация кожного процесса — на туловище и лице. Часто поражения кожи приобретают сливной характер, сопровождаются распространенным отслоением эпидермиса и положительным симптомом Никольского. Вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек с образованием одной или нескольких эрозий — обязательный признак синдрома Стивенса–Джонсона — токсического эпидермального некролиза. Утрата барьерной функции кожи и слизистых оболочек из-за обширности поражения влечет за собой развитие инфекционных осложнений, которые усугубляют прогноз.

Основополагающий критерий **современной классификации ССД–ТЭН** — размер площади отслоения эпидермиса по отношению к общей поверхности тела пациента (в процентах). Соответственно, выделяют три формы (клинические варианты) процесса [4, 5]:

1. Синдром Стивенса–Джонсона («малая форма ТЭН») — отслоение эпидермиса не более 10% поверхности тела.
2. Промежуточная, или переходная форма ССД–ТЭН (в англоязычной литературе «overlapping» SJS–TEN) — отслоение эпидермиса от 10 до 30% поверхности тела.
3. ТЭН — отслоение эпидермиса более 30% поверхности тела.

ССД–ТЭН относится к редким заболеваниям. Он встречается в любом возрасте, преимущественно у людей 20–40 лет. Относительно редко патология наблюдается у детей первых 3 лет жизни. Общая частота ССД–ТЭН колеблется от 0,4–1,2 до 6 случаев на 1 млн жителей в год [1]. Данные по соотношению мужчин и женщин среди заболевших противоречивы. Большинство исследователей отмечает преобладание патологии у лиц мужского пола. Заболевание характеризуется сезонностью. Подъем заболеваемости ССД–ТЭН регистрируется обычно зимой и ранней весной, что подтверждает этиологическую роль инфекционного фактора в развитии данной патологии.

Этиология, патогенез

Выделяют 4 группы причин развития ССД–ТЭН: инфекции; лекарственные средства; злокачественные заболевания; неустановленные (идиопатический ССД–ТЭН). У детей ССД–ТЭН чаще провоцируется инфекциями, у взрослых

и лиц пожилого возраста основной причиной являются лекарства и злокачественные новообразования.

Среди инфекционных возбудителей лидируют вирусы: вирус простого герпеса I и II типов, аденоовирус, вирус Коксаки B5, ЕCHO-вирусы, энтеровирусы, вирус Эпштейна–Барр, вирусы гепатита A и B, кори, ветряной оспы, гриппа, паротита, полиомиелита.

Из бактерий наибольшее значение имеют *Mycoplasma pneumoniae*, протей, сальмонелла, туберкулезная палочка, возбудитель пситтакоза, туляремии, гонококк, бруцелла, иерсиния. В роли индуктора ССД–ТЭН могут выступать микроргиды (возбудители кокцидиодомикоза, дерматофитоза, гистоплазмоза), возможно также участие простейших (возбудителей трихомониаза и малярии). Более чем в половине случаев ССД у детей развивается на фоне инфекций верхних дыхательных путей.

В развитии индуцированного лекарственными средствами ССД–ТЭН основное значение имеют антибактериальные средства, прежде всего антибиотики (фторхинолоны, пенициллины, макролиды, хлорамфеникол) и сульфаниламиды (ко-тримоксазол), нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, индометацин, пиroxикам, ацетилсалициловая кислота), противосудорожные препараты (фенобарбитал, карбамазепин, валпроевая кислота), аллопуринол. Редко причиной могут быть топические и системные глюкокортикоиды.

ССД–ТЭН может быть причинно связан с аутоиммунными и злокачественными заболеваниями. Среди последних ведущую роль играют карциномы и лимфомы.

Возможно сочетание нескольких этиологических факторов (инфекция, лекарственные средства, злокачественные заболевания).

Следует заметить, что у многих пациентов не удается выявить конкретный причинный фактор ССД–ТЭН. По данным мировой литературы, от 25 до 50% случаев ССД–ТЭН относятся к идиопатическим.

Согласно современным представлениям, в основе заболевания лежит сигнал-индуцированный апоптоз кератиноцитов [6–8]. Следствием его является отслоение эпидермиса от дермы, что сопровождается характерной клинической симптоматикой. Сигнал к апоптозу реализуется при взаимодействии его индукторов с мембранный молекулой — антигеном ARO-1/Fas (CD95), относящейся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNF) α . Лекарственные средства и их метаболиты, инфекционные агенты и другие причинные факторы стимулируют продукцию кератиноцитами лиганда апоптоза, известного как CD95 (FasL)-лиганд. ARO-1/Fas (CD95) экспрессируется на клетках многих типов, в том числе кератиноцитах, а FasL-лиганд — в основном на активированных Т лимфоцитах. Fas-антителен (CD95) выполняет функцию рецептора для сигналов апоптоза. Установлено, что при ТЭН в эпидермисе повышенна экспрессия TNF α . Активация Fas обусловливает его взаимодействие с Fas-ассоциированным белком, содержащим домен, индуцирующий смерть клетки. Процесс апоптоза может быть блокирован белками-ингибиторами, что предотвращает дальнейшую экспансию эпидермиса, обусловливает снижение числа бактериальных осложнений и увеличивает выживаемость больных. Это обосновывает целесообразность внедрения в протоколы лечения ССД–ТЭН фармакологических препаратов, содержащих блокирующие анти-

тела (внутривенные иммуноглобулины, анти-Fas, анти-TNF и др.).

Предполагают участие в развитии ССД иммунокомплексных реакций гиперчувствительности III типа, хотя отложение иммунных комплексов в коже является неспецифичным и непостоянным. Считают, что в развитии ССД-ТЭН могут играть роль иммуноопосредованные цитотоксические реакции, направленные на разрушение кератиноцитов, экспрессирующих чужеродный антиген. Состояние напоминает гиперчувствительность с отсроченной реакцией в ответ на первичную экспозицию антигена и более тяжелой реакцией при повторной его экспозиции.

Гистологическая картина ССД-ТЭН характеризуется лимфоцитарной инфильтрацией в области перехода эпидермиса в дерму и вокруг сосудов дермы, ее отеком, некрозом эпидермальных кератиноцитов, формированием субэпидермальных булл. В составе клеточного инфильтрата при ССД-ТЭН обнаруживаются также макрофаги и дендроциты, обладающие выраженной TNF α — иммунореактивностью. В тяжелых случаях при патоморфологическом исследовании выявляется фибринOIDНЫЙ некроз в желудке, селезенке, трахее и бронхах.

Клиническая картина, осложнения

Несмотря на то, что синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз рассматриваются в настоящее время как варианты единого патологического процесса, различающиеся размерами площади отслоения эпидермиса, в современной медицинской литературе описаны некоторые клинические особенности ССД и ТЭН. Мы сочли целесообразным представить их в обобщенном виде ниже.

Синдром Стивенса–Джонсона. В анамнезе могут выявляться предшествующие эпизоды многоформной эритемы или ССД. В типичных случаях манифестации ССД предшествует картина острого респираторного заболевания верхних дыхательных путей (гриппоподобный проромальный период) длительностью от 1 сут до 2 нед. В течение этого периода возможны лихорадка, боли в горле, озноб, головная боль, недомогание. У части пациентов могут наблюдаться рвота и диарея. Кожа и слизистые оболочки поражаются внезапно. Зуд не характерен. У подавляющего большинства пациентов манифестация клинических проявлений сопровождается фебрильной лихорадкой. Длительная лихорадка и ее нарастание или ухудшение локальных изменений дают основание предполагать наслаждение вторичной инфекции. Поражение слизистой оболочки полости рта в виде пузьрей и эрозий может быть настолько тяжелым, что пациенты не могут пить и есть. Больные с вовлечением слизистой оболочки урогенитального тракта предъявляют жалобы на дизурию или неспособность помочиться. Типичными симптомами являются кашель с отхождением густой гнойной мокроты, головная боль, недомогание, артриты. Если причинный фактор не элиминирован или пациент подвергался его повторному воздействию, возможен рецидив патологического процесса. Повреждения кожи при ССД могут иметь любую локализацию. Преимущественно поражаются ладони, подошвы, тыльные поверхности кистей, разгибательные поверхности конечностей. Высыпания могут ограничиваться одной или несколькими областями тела. Часто сыпь генерализованная, располагается на лице, туло-

вице. Вначале на коже появляются пятна, затем они превращаются в папулы, везикулы и буллы, уртикарные элементы или сливную эритему. Типичное поражение кожи при ССД напоминает по внешнему виду мишень, имеющую две зоны цвета — центральную и периферическую. Центральная зона представлена пузьрьками, геморрагиями или некрозом, иногда в центре располагается пузьрь, заполненный серозным или геморрагическим содержимым. Периферическая зона представлена пятнистой эритемой. Мишеневидные поражения кожи — важный признак ССД. Высыпания превращаются в крупные пузьри — буллы, располагающиеся субэпидермально. Вскрываясь, они оставляют дерму обнаженной. Такая кожа предрасположена к инфицированию в связи с утратой эпителиального барьера. Пузьри характеризуются групповым расположением. Они могут быть различной величины; чаще — с напряженной покрышкой, реже — с вялой (как правило, у больших пузьрей). Площадь отслоения эпидермиса не превышает 10% поверхности тела. По тяжести и обширности на первый план выступает эрозивное поражение слизистых оболочек, чаще всего естественных выходных отверстий: глаз, полости рта, мочеполовой системы, ануса. При отсутствии патогенетически обоснованной терапии высыпания могут продолжаться в течение 2–4 нед. Поражение слизистой оболочки полости рта — характерный признак ССД. На губах, слизистой оболочке щек, небе появляются разлитая эритема, отек, и возникают тонкостенные пузьри, заполненные серозным или серозно-геморрагическим содержимым. Пузьри быстро вскрываются и на их месте образуются обширные болезненные эрозии. Выражена саливация. Полость рта и язык представляют собой кровоточащую раневую поверхность, покрытую желтовато-серым налетом, состоящим из некротизированного эпителия. Язык отечный, густо обложен. Губы опухшие, покрыты засохшими кровянистыми корочками и отторгающимися некротическими массами. Рот открывается с трудом. Из-за поражения слизистой оболочки полости рта пациенты не в состоянии принимать пищу, разговаривать. При эрозивном поражении пищевода в последующем могут формироваться стенозы. Эрозивно-язвенные поражения конъюнктивы и/или роговицы, радужной оболочки глаз (блефароконъюнктивит, кератоконъюнктивит, иридоциклит) также типичны для ССД. Они имеют место у подавляющего большинства пациентов и могут быть причиной потери зрения. В половине случаев поражаются и слизистые оболочки мочеполовой системы в виде эрозивного вульвовагинита или баланопостита. После заживления эрозивных поверхностей у мальчиков возможны стриктуры уретры. У девочек нередко наблюдаются кровотечения из мочевого пузьря. Течение ССД сопровождается также неспецифической симптоматикой: лихорадкой, тахикардией, гипотензией. В тяжелых случаях возможны нарушение сознания, приступы судорог, кома. Следует признать, что лабораторных данных, позволяющих верифицировать диагноз ССД, до сих пор не существует. В периферической крови нередко выявляется лейкоцитоз. Высокий лейкоцитоз служит вероятным признаком вторичного инфицирования. Биопсия кожи подтверждает диагноз, но не является неотложной диагностической процедурой. Результаты гистологического исследования биоптата свидетельствуют о субэпидермальном расположении пузьрей, что характерно

для ССД. Кроме того, выявляются некроз клеток эпидермиса и периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация. Летальность при ССД составляет 5% [2]. Основная причина смерти пациентов — сепсис.

Токсический эпидермальный некролиз. Продромальный период в виде недомогания, лихорадки, артрита, миалгии обычно короче и составляет в среднем 2–3 дня, может укорачиваться до 1 дня или удлиняться до 3 нед. Возможны головная боль, кашель, ринит, снижение аппетита, тошнота или рвота в сочетании с диареей или без нее, конъюнктивит, кожный зуд. Повреждения кожи и слизистых оболочек возникают внезапно, сопровождаются высокой лихорадкой. Зуд не характерен. Основная жалоба, которую предъявляют пациенты в период разгара болезни, — генерализованная боль, ассоциированная с высыпаниями. ТЭН в острой фазе (8–12 дней) включает персистирующую лихорадку, обширный эпидермальный некролиз и эксфолиацию кожи, поражение слизистых оболочек. Заболевание начинается с интенсивной кожной эритемы, быстро прогрессирующей в течение 1–2 дней до обширного эпидермального некролиза. Поражения кожи могут быть представлены болезненными, жгучими эритематозными или кореподобными пятнами, располагающимися вначале изолированно. Они появляются симметрично на лице или груди, затем распространяются по всему телу, быстро слияясь друг с другом, занимая большие площади. В течение нескольких часов после возникновения эритемы происходит отслоение эпидермиса. При прикосновении он скользит и сморщивается под пальцами, легко оттягивается, а затем отслаивается, обнажая дерму. Образуются обширные очень болезненные эрозивные поверхности, через которые пропотевает большое количество жидкости. У взрослого пациента с ТЭН в 1-ю нед заболевания потеря воды через поврежденную кожу составляют 2–4 л в сут. Некроз эпидермиса с последующим отслоением его от дермы — патогномоничный признак ТЭН. Площадь отслоения эпидермиса составляет более 30% поверхности тела. Скопление жидкости в зоне отслоившегося эпидермиса приводит к появлению дряблых пузырей. При малейшем надавливании на пузырь его размеры увеличиваются в связи с отслоением эпидермиса по периферии. Пораженная кожа по внешнему виду напоминает термический ожог II степени. Для ТЭН характерен положительный симптом (феномен) Никольского: а) при потягивании за обрывок покрышки пузыря эпидермис отслаивается даже на внешне неизмененной коже рядом с пузырем; б) при скользящем надавливании на кожу легко происходит отслоение эпидермиса от подлежащей поверхности. Эпидермис отслаивается при трении пальцем здоровых на вид участков кожи, расположенных как между пузырями или эрозиями, так и вдали от очагов поражения. В патологический процесс вовлекаются слизистые оболочки. Особенно страдают дыхательная система, желудочно-кишечный тракт, мочеполовая система. Эрозивное поражение слизистых оболочек часто предшествует эпидермальному некролизу. За 1–3 дня до манифестации кожных повреждений поражается конъюнктива глаз. Возникают изъязвления слизистой оболочки полости рта, носа, глотки, трахеи, бронхов. Мукозиты сопровождаются резкой болезненностью, в связи с чем пациенты с трудом открывают рот и не в состоянии принимать пищу и пить воду. На фоне болезненных эритематозных пятен

на губах, внутренней поверхности щек, небе в течение нескольких часов образуются крупные дряблые пузыри с тонкой стенкой и морщинистой поверхностью, местами сливающиеся между собой. Покрышка пузырей легко вскрывается, обнажая обширные эрозивные поверхности с серозным или серозно-кровянистым отделяемым. Десны отечны, болезненны, повышена их кровоточивость. Язык густо обложен грязновато-серым налетом. Характерна выраженная болезненность не только пораженной, но и интактной слизистой оболочки. При тотальном поражении развивается язвенно-некротический стоматит. Губы отечны, покрыты геморрагическими корочками, на месте вскрывшихся пузырей — болезненные кровоточащие эрозии с серовато-белыми полосками некротизированного эпителия. Могут наблюдаться также эрозии слизистых оболочек влагалища, уретры, ануса. При ТЭН обычно преобладает поражение кожи, однако возможны глубокие язвенно-некротические изменения и отслоение слизистых оболочек гортани, трахеи, бронхов, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, уретры. Геморрагический конъюнктивит может быть одним из самых ранних признаков болезни. Тубулярный некроз приводит к развитию острой почечной недостаточности. Частым осложнением ТЭН является пневмония. Иногда наблюдается выпадение волос, ресниц и бровей, отхождение ногтевых пластинок на кистях и стопах. Тяжесть состояния пациентов определяется выраженным болевым синдромом, тяжелой интоксикацией, нарушением функции всех органов и систем. Отмечается резкая болезненность не только пораженной, но и здоровой на вид кожи. В связи с обширностью поражения кожного покрова и утратой защитной функции кожи и слизистых оболочек неизбежны инфекционные осложнения. В первые сутки основным возбудителем является золотистый стафилококк, в более поздние сроки присоединяется грамотрицательная флора. Сепсис является одной из наиболее частых причин летальных исходов. Больные имеют высокий риск обезвоживания, водно-электролитных нарушений, ДВС-синдрома. Вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки пищеварительного тракта сопровождается синдромом мальабсорбции. Клиническую картину ТЭН дополняют неспецифические симптомы: гиперпирексия, вторичная артериальная гипотензия вследствие гиповолемии, выраженная тахикардия. При благоприятном течении происходит регенерация эпидермиса, и кожный покров восстанавливается. Для репаративных процессов обычно требуется срок до 3 нед. Некролиз редко рецидивирует на участках, где происходит эпителизация. Для восстановления целостности слизистых оболочек требуется больший период времени. Лабораторных данных, позволяющих верифицировать диагноз ТЭН, до сих пор не существует. Летальность достигает 30–35% [2]. Наиболее частые причины смерти — сепсис, гиповолемия.

Промежуточные формы ССД-ТЭН («overlapping SJS-TEN»). Основной критерий промежуточных форм ССД-ТЭН — отслоение эпидермиса площадью от 10 до 30% поверхности тела. Клинические проявления соответствуют картине вышеописанных синдромов. Летальность колеблется в пределах 10–15%.

Осложнения ССД-ТЭН. Многочисленные осложнения ССД-ТЭН можно объединить в несколько групп по принципу поражения отдельных органов или систем [4]:

1. Кожные осложнения: бактериальная раневая инфекция, изменение пигментации кожи (гипо- или гиперпигментация), потеря или дистрофия ногтей, гипогидроз, формирование рубцов, алопеция.
2. Осложнения со стороны глаз: конъюнктивиты, кератиты, эктропион или энтропион, переднийuveит, эрозия роговицы, синдром сухого глаза, анкилосимблефон, фотофобия.
3. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта: хроническая ксеростомия, хронические эрозии полости рта, стриктуры пищевода, перианальные абсцессы.
4. Осложнения со стороны мочеполовой системы: острая почечная недостаточность, кровотечения из мочевого пузыря, баланопостит, стриктуры уретры у мальчиков, вульвовагинит, стеноз влагалища, хронические эрозии половых органов.
5. Легочные осложнения: пневмония.
6. Гематологические осложнения: лейкопения, нормохромная нормоцитарная анемия, тромбоцитопения, нейтропения.
7. Сепсис.
8. Разнообразные осложнения: гиповолемия, массивное кишечное кровотечение, эмболия легочной артерии.

34

Лечение

При установленной причине развития ССД–ТЭН необходимо прекратить дальнейшее воздействие этиологического фактора. «Виновный» лекарственный препарат требует немедленной отмены.

Общие подходы к терапии при ССД–ТЭН сходны с таковыми при термических ожогах. Однако, термический ожог продолжается короткий период времени (несколько секунд), а ССД–ТЭН прогрессирует в течение нескольких дней после госпитализации. Правда, некроз кожи при ожогах часто более глубокий, чем при ССД–ТЭН, хотя площадь поражения кожи в обоих случаях может быть значительной. Основные принципы ухода и лечения больных с ССД–ТЭН: постоянный контроль температуры окружающей среды; тщательный общий уход при строгом соблюдении правил асептики; создание стерильного микроокружения; отказ от каких-либо прилипающих (адгезивных) материалов при уходе за кожей и слизистыми оболочками в период разгара болезни; обеспечение стабильного доступа к периферической вене вне зоны поражения; организация раннего энтерального питания через назогастральный катетер с последующим переходом на самостоятельный прием пищи; профилактика стрессовой язвы желудочно-кишечного тракта; специфическая терапия (системные глюкокортикоиды, внутривенные иммуноглобулины); антикоагулянтная терапия (профилактика ДВС-синдрома и тромбоэмболии); коррекция водно-электролитных нарушений; медикаментозный контроль боли и тревоги.

Все виды терапевтических воздействий, в которых нуждается пациент с ССД–ТЭН, могут быть сгруппированы следующим образом: общий уход, системное лечение, местное лечение.

Общий уход за больными. Пациенты с ССД–ТЭН подлежат обязательной госпитализации в реанимационное отделение или блок интенсивной терапии (оптимально — в палаты для ожоговых больных). Важное значение имеет правильно организованный уход за больными. Тактика их

ведения такая же, как при ожогах. Необходимо обеспечить максимально возможные стерильные условия, чтобы не допустить экзогенного инфицирования. Пациент должен находиться в теплой палате, оснащенной бактерицидными лампами, под согревающим каркасом. Для уменьшения потерь тепла через кожу рекомендуется поддерживать температуру окружающей среды в пределах 30–32°C. С этой целью можно использовать также тепловые экраны, инфракрасные лампы и специальные кровати. Растворы для гигиенического ухода и антисептической обработки кожи и слизистых оболочек должны быть теплыми. Перед применением их рекомендуется подогревать до 35–38°C [2]. Учитывая обширность поражения кожного покрова и высокий риск бактериальных осложнений, предпочтительным является открытый способ лечения с использованием аэротерапевтических установок, флюидизирующих кроватей «Клинистрон», палат с ламинарным потоком стерильного подогретого воздуха. Вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки трахеи и бронхов требует своевременной интубации и аппаратной вентиляции легких.

Питание. При обширном поражении слизистой оболочки полости рта и пищевода и невозможности приема пищи через рот показано парентеральное питание. По мере стабилизации процесса рекомендуется ранний переход на энтеральное питание. Доказано, что раннее энтеральное питание снижает риск стрессовых язв желудочно-кишечного тракта, предотвращает бактериальную транслокацию и энтерогенное инфицирование, отягочающее прогноз ССД–ТЭН. Суточная калорийность пищи рассчитывается исходя из потребности 30–35 ккал/кг в сут. Для предупреждения отрицательного азотистого баланса потребление белка должно составлять не менее 1,5 г/кг в сут [5].

Системное лечение. Глюкокортикоиды. Полярность точек зрения специалистов разного профиля относительно использования глюкокортикоидов (ГКС) при ССД–ТЭН очевидна. В одном из зарубежных руководств по аллергическим болезням [9] приводится анализ мнений терапевтов, дерматологов и педиатров о целесообразности и эффективности применения системных ГКС при синдроме Стивенса–Джонсона, которые изложены в соответствующих учебниках. Подчеркивая дискуссионность вопроса и отсутствие убедительных данных в поддержку использования ГКС при ССД, терапевты склоняются, однако, к необходимости их назначения в тяжелых случаях в стартовых высоких и умеренно высоких дозах. Дерматологи более категоричны в своих суждениях и в большинстве случаев негативно относятся к кортикоидной терапии при ССД, вплоть до утверждения о недопустимости применения системных ГКС при данной патологии. Более сдержанной является позиция педиатров, подчеркивающих необходимость дальнейших проспективных исследований эффективности ГКС при ССД и ТЭН. Специалисты в области педиатрии не отрицают возможность использования стероидных гормонов, особенно при тяжелом течении ССД, осторожно делая вывод о том, что при раннем назначении короткого курса ГКС возможно даже прекращение прогрессирования процесса. Ссылаясь на собственный опыт, автор руководства настоятельно рекомендует раннее назначение при ССД системных ГКС в адекватной дозе и считает неэтичным проведение контролируемого исследования

по исключению стероидных гормонов из схем лечения данного заболевания. По мнению Паттерсона и соавт. [9], терапия ГКС также обязательна при синдроме Лайелла. При своевременном назначении их в адекватных дозах наблюдается быстрая положительная динамика кожных и системных проявлений. Однако, известный российский детский аллерголог И.И. Балаболкин [10] утверждает, что при распространенном ТЭН высокие дозы системных ГКС замедляют эпителизацию, способствуют деструктивным изменениям слизистых оболочек и увеличивают процент септических осложнений. Согласно опубликованным им данным, системные ГКС вводятся при ТЭН только парентерально, доза их подбирается индивидуально (от 4 до 32 мг дексаметазона в сут) и к 12–14-м сут (пик септических осложнений) должна быть снижена до минимально необходимой. В одной из последних работ Parrillo и соавт. [11] также сообщают о том, что лечение системными ГКС пациентов с ССД–ТЭН ассоциируется с высоким риском осложнений и смертельного исхода. Авторы однозначно утверждают, что глюкокортикоиды при ССД–ТЭН противопоказаны. По их мнению, приоритет в лечении сохраняется за циклофосфамидом, плазмаферезом, гемодиализом и внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ). Имеются сообщения о том, что системные ГКС замедляют процесс выздоровления пациентов с ССД–ТЭН, увеличивая риск инфекционных осложнений, маскируя ранние признаки сепсиса и тяжелых желудочно-кишечных кровотечений, и тем самым повышают смертность [2, 12]. По результатам одного неконтролируемого проспективного исследования, смертность в группе больных ССД–ТЭН, получавших ГКС, была в 2 раза выше по сравнению с группой пациентов, которым не назначали стероидные гормоны [13]. Более того, в литературе описаны случаи развития ТЭН у пациентов, длительно лечившихся ГКС по поводу других заболеваний [14].

Однако, имеются сообщения и об успешном использовании системных ГКС при ССД–ТЭН. Сторонники кортикостероидной терапии утверждают, что системные ГКС подавляют классический клеточно-опосредованный иммунный ответ, развивающийся на ранних стадиях патологического процесса, и их применение при ССД–ТЭН патогенетически обосновано [15]. Представляет интерес ретроспективный анализ сообщений о результатах лечения ССД–ТЭН у детей и взрослых в Японии, опубликованных в медицинских журналах за период с 2000 по 2006 гг. [16]. Анализируются 52 случая ССД и 65 случаев ТЭН. Пациенты получали системные ГКС или комбинированную терапию (системные ГКС, внутривенные иммуноглобулины в высоких дозах и/или плазмаферез). Комбинированное лечение назначали при неэффективности монотерапии системными ГКС и быстром прогрессировании симптомов. При этом 80,8% пациентов с ССД и 60,0% с ТЭН лечились только системными ГКС, из них 1/3 больных ССД и столько же пациентов с ТЭН получали пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 125–1000 мг/сут в течение 3 дней. Авторы отмечают высокую эффективность монотерапии ССД–ТЭН системными ГКС. Из общего числа пациентов, лечившихся кортикостероидами (81 человек), только один больной (76 лет, ССД, пульс-терапия) умер. По мнению исследователей, сверхвысокие дозы системных ГКС (пульс-терапия) могут с успехом применяться для

лечения ССД у детей и взрослых. При отсутствии позитивного ответа на монотерапию стероидами рекомендуется комбинация сверхвысоких доз системных ГКС с ВВИГ. Комбинированная терапия (ГКС в сверхвысоких дозах + ВВИГ + плазмаферез) показана также при прогрессировании ТЭН, хотя риск летального исхода в таких случаях всегда существует. Авторы ставят вопрос о необходимости поиска генетических маркеров, определяющих предрасположенность к прогрессирующему течению ТЭН, даже несмотря на интенсивные лечебные мероприятия.

Вопросы о дозах и длительности лечения системными глюкокортикоидами также являются дискуссионными. Многие авторы подчеркивают, что при ССД и ТЭН предпочтительны сверхвысокие (ударные) дозы системных ГКС, вводимые за короткий промежуток времени (пульс-терапия) [17, 18]. Они могут быть эффективны только при раннем применении — в начале болезни [9]. Согласно классической схеме, пульс-терапию проводят метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг в сут (но не более 1000 мг/сут) внутривенно в течение 3 последовательных дней. В протоколах лечения ССД–ТЭН у детей Metry и соавт. [19] приводят дозу метилпреднизолона 16 мг/кг в сут, вводимую в течение 3 дней до назначения ВВИГ и в течение 3 дней параллельно с ними. Yamane и соавт. [16] рекомендуют ограничить длительность пульс-терапии 3 днями. Spies и соавт. [18] также сообщают о применении системных ГКС при ССД–ТЭН в сверхвысоких дозах в течение 2 ± 1 дней. Противопоказания для кратковременного лечения ударными дозами метилпреднизолона по жизненным показаниям отсутствуют. Пульс-терапию ГКС прерывают немедленно, без постепенной отмены. Отсутствие эффекта пульс-терапии глюкокортикоидами диктует необходимость введения ВВИГ в высоких дозах.

В других протоколах лечения пациентов с ССД–ТЭН (подростки старше 15 лет и взрослые) приводится пульс-терапия дексаметазоном внутривенно в дозе 1,5 мг/кг в сут в течение 3 дней [20].

В литературе содержится неоднозначная трактовка септических осложнений, связанных с применением системных ГКС в сверхвысоких и средних дозах, а также противоречивая оценка их влияния на частоту летальных исходов. С нашей точки зрения, последнее слово в этом споре остается за Yamane et al. [16]. В своем аналитическом обзоре авторы утверждают, что благодаря кортикостероидной терапии ССД–ТЭН в Японии за 17 лет удалось достигнуть значительного снижения числа летальных исходов у взрослых и детей. Так, за период с 1981 по 1997 гг. показатели смертности при ССД снизились с 6,3 до 1,9%, при ТЭН — с 21,6 до 6,2% [21]. Результаты данного исследования не позволяют на сегодняшний день категорично заявить об исключении системных ГКС из протоколов лечения всех больных ССД–ТЭН. Безусловно, необходим дифференцированный подход к терапии кортикостероидами, их дозе и длительности лечения в каждом конкретном случае. Следует учитывать не только тяжесть и распространенность поражения кожи и слизистых оболочек, но и наличие сопутствующих заболеваний, осложнений, а также принимать во внимание этиологический фактор ССД–ТЭН. Имеются сообщения о том, что длительное лечение системными ГКС в средних дозах герпес-ассоциированного ССД–ТЭН может

приводить к активации инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, и рецидиву ССД–ТЭН и многоформной эритемы [2, 22].

Системное лечение. Внутривенные иммуноглобулины. Внутривенные иммуноглобулины представляют собой полиспецифичные иммуноглобулины, изготовленные из плазмы большого числа здоровых доноров (от 3000 до 10 000 человек). Они включают широкий спектр антител, синтезируемых плазматическими клетками человека, а также естественные аутоантитела.

ВВИГ содержат преимущественно IgG (90–98%), небольшое количество IgA и IgM, растворимые рецепторы — CD4 и CD8, белки главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) и некоторые цитокины [23]. Клинический эффект ВВИГ в лечении ССД–ТЭН достигается благодаря наличию в них естественных анти-Fas-антител. Последние способны ингибировать связывание FasL-лиганды с комплементарным ему рецептором Fas (CD95) и блокировать Fas (CD95)-опосредованный апоптоз кератиноцитов. Это предотвращает дальнейшую эксфолиацию эпидермиса, обуславливает снижение числа бактериальных осложнений и увеличивает выживаемость больных.

В настоящее время за рубежом накоплен достаточно большой опыт успешного лечения ВВИГ пациентов с ССД–ТЭН [24, 25]. Интересные наблюдения по применению ВВИГ у детей приводят Metry и соавт. [19]. Авторы обобщают собственный опыт использования ВВИГ у 7 пациентов с ССД в возрасте 3–15 лет и анализируют 28 случаев ССД–ТЭН у детей, описанных в литературе. Из числа наблюдавших ими пациентов 5 детей получали в течение 1–4 сут до применения ВВИГ системные ГКС (1 ребенок продолжал получать гормоны в течение 3 дней параллельно с ВВИГ). ВВИГ вводили в средней суточной дозе 0,5 г/кг массы тела в течение 4 последовательных дней (средняя суммарная доза — 2 г/кг, колебания от 1,2 до 4,0 г/кг). Прекращение кожных высыпаний отмечалось у всех пациентов в среднем через 2 сут после введения ВВИГ. Исследователи подчеркивают разницу в сроках достижения положительного эффекта терапии. У 2 пациентов, не лечившихся стероидными гормонами, стабилизация процесса наблюдалась через 24–48 ч после введения ВВИГ. У детей, получавших системные ГКС, эффект был достигнут через 48–72 ч после введения ВВИГ. Аналогичная картина имела место при анализе литературных данных, причем на фоне глюкокортикоидной терапии позитивный ответ на введение ВВИГ у детей с ССД был получен только на 4–7-е сут. В то же время у половины пациентов с ССД–ТЭН, не применявшим стероиды, положительная динамика отмечалась уже в первые 24 ч после введения ВВИГ. Авторы делают вывод о том, что системные ГКС удлиняют сроки наступления положительного эффекта ВВИГ у детей с ССД–ТЭН. В группе больных, не получавших стероидные гормоны, более быстрый клинический ответ на введение ВВИГ наблюдался при ССД (в среднем — 24 ч), чем при ТЭН (в среднем — 48–72 ч). Следовательно, сроки развития положительной ответной реакции организма на лечение ВВИГ зависят от клинического варианта болезни (ССД, переходная форма ССД–ТЭН, ТЭН) и предшествующей и/или сопутствующей терапии системными ГКС.

Эффективность высоких доз ВВИГ у 48 детей и взрослых с ТЭН, лечившихся в ведущих дерматологических центрах Европы, подтверждают Prins и соавт. [24]. По данным про-

веденного ими ретроспективного анализа, у 90% пациентов в сроки от 1 до 6 дней (в среднем — 2,3 дня) после введения ВВИГ прекратились высыпания, и была достигнута стабилизация процесса. Об успешном лечении больных ТЭН внутривенными иммуноглобулинами сообщают также Stella и соавт. [25].

Существуют различные схемы лечения ССД–ТЭН внутривенными иммуноглобулинами. По мнению Metry и соавт. [19], наиболее эффективной и безопасной дозой для детей является 0,5–1,0 г/кг в сут в течение 3 последовательных дней (средняя суммарная доза — 3 г/кг). Такую же дозу для лечения ТЭН у детей и взрослых приводят в своей работе Prins и соавт. [24]. Ответная реакция организма (прекращение высыпаний, отсутствие прогрессирования эксфолиации эпидермиса) достигается в течение первых двух сут с момента введения ВВИГ у большинства пациентов.

Режим дозирования ВВИГ при ТЭН у взрослых пациентов, описанный в разных источниках, неодинаков. Одни исследователи рекомендуют ВВИГ в дозе 0,2–0,75 г/кг в сут в течение 4 последовательных дней [2, 26]. По другим данным, ВВИГ следует вводить взрослым при ССД–ТЭН в дозе 0,4 г/кг в сут в течение 5 дней (средняя суммарная доза — 2 г/кг) [5] или в дозе 0,4 г/кг в сут в течение 3 дней [16]. Mittmann et al. [27], проанализировав ряд литературных сообщений, посвященных ССД–ТЭН, отмечают, что доза ВВИГ у взрослых, вводимая в течение 1–5 дней, может колебаться от 0,2 до 2 г/кг в сут. Отсутствие унифицированных рекомендаций по лечению ССД–ТЭН внутривенными иммуноглобулинами ставит перед практическим врачом задачу самостоятельного подбора индивидуальной дозы для каждого пациента в зависимости от характера и тяжести процесса, наличия сопутствующих заболеваний и осложнений, прежде всего со стороны почек (низкий уровень клубочковой фильтрации).

Вопрос о целесообразности применения ВВИГ при ССД–ТЭН в качестве монотерапии или в комбинации с системными глюкокортикоидами и/или другими средствами специфической терапии пока остается открытым. Большинство зарубежных исследователей, изучающих проблему ССД–ТЭН, подчеркивает необходимость дальнейших многоцентровых контролируемых исследований. По этическим соображениям дети с ТЭН не могут быть преднамеренно разделены на группы сравнения для оценки эффективности разных схем терапии и их влияния на показатели смертности. Правда, имеются сообщения об успешной монотерапии ВВИГ взрослых пациентов с ТЭН. Наиболее оптимистичные результаты лечения приведены в пилотном исследовании Viard и соавт. [26]. Все 10 больных ТЭН, получавших ВВИГ в дозе 0,2–0,75 г/кг в сут в течение 4 дней, остались живы. Лечение ВВИГ (ГКС и другие препараты специфической терапии не применяли) позволило быстро прервать патологический процесс. Ответная реакция организма была достигнута в первые двое сут от момента введения ВВИГ, срок заживления кожных повреждений составил в среднем 6,9 дней (от 4 до 12 дней). Схожие данные получили Trent и соавт. [28]. Авторы подчеркивают, что ВВИГ значительно снижают риск летального исхода по сравнению с прогнозируемым и рекомендуют их для лечения ТЭН. Однако в литературе имеются и другие сообщения. Так, Bachot и соавт. [29] провели проспективное несравнительное

исследование эффективности ВВИГ у 34 взрослых пациентов с ССД–ТЭН. ВВИГ вводили в дозе 1 г/кг в сут в течение 2 дней (больным с низким клиренсом креатинина — в течение 3–5 дней или в половинной дозе). Системные ГКС пациенты не получали. Выводы французских специалистов достаточно категоричны. По их мнению, ВВИГ не предотвращают прогрессирование эксфолиации эпидермиса, не влияют на сроки заживления дефектов кожи и не снижают показатели смертности больных ССД–ТЭН. Согласно результатам исследования, удельный вес выживших составил 68%, а средний срок заживления кожи — 18 дней. В базе данных интернета мы обнаружили протоколы лечения ТЭН у детей и взрослых, датированные мае 2006 г., однако в них даже не упомянуты ВВИГ [12]. Неоднозначная оценка эффективности ВВИГ при ССД–ТЭН подтверждает необходимость проведения дальнейших сравнительных контролируемых исследований. Однако уже сегодня, опираясь на опыт большинства зарубежных коллег, следует признать, что ВВИГ в высоких дозах могут с успехом применяться для лечения ССД–ТЭН у детей в качестве моно- или комбинированной терапии.

Серьезным ограничением для широкого использования ВВИГ в клинической практике является их стоимость. За рубежом производственная цена ВВИГ колеблется от 58 до 119 долларов за один грамм препарата [19]. Лечение ВВИГ одного пациента с массой тела 20 кг в дозе 1 г/кг в сут в течение 3 дней обходится в сумму от 3500 до 7000 долларов. Тем не менее эти затраты оправдывают себя по сравнению с моральными издержками и финансовыми расходами, связанными с длительной госпитализацией пациентов с ССД–ТЭН, лечением осложнений (сепсис, пневмония, желудочно-кишечное кровотечение и др.) и высоким риском летального исхода.

Системное лечение. Блокирующие антитела (анти-Fas, анти-TNF). Определяющая роль в патогенезе ССД–ТЭН сигнал-индуцированного апоптоза кератиноцитов, пусковым механизмом которого является связывание FasL-лиганда с комплементарным ему рецептором Fas (CD95), обусловливает необходимость дальнейшего поиска белков-ингибиторов, блокирующих этот процесс. Перспективным направлением научных исследований является изучение клинической эффективности моноклональных антител к Fas-рецепторам (анти-Fas) и моноклональных антител против цитокинов (анти-TNF) при ССД–ТЭН. Этот вопрос активно обсуждается в настоящее время в зарубежной литературе [7, 30]. Имеются сообщения об использовании в лечении ССД–ТЭН рекомбинантного колониестимулирующего фактора гранулоцитов (G-KSF) [31, 32].

Системное лечение. Иммуномодулирующие средства. В отличие от системных глюкокортикоидов, являющихся предметом длительных дискуссий, иммуномодулирующая терапия рекомендуется при ССД–ТЭН многими авторами. Иммуносупрессивные средства подавляют активность основных клеточных популяций, принимающих участие в патогенезе ТЭН (активированных Т лимфоцитов, макрофагов, кератиноцитов), нарушают метаболизм TNF α и препятствуют процессу апоптоза. Среди иммуномодулирующих препаратов наибольшее внимание исследователей привлекают циклоспорин и циклофосфамид [33]. В настоящее время циклоспорин при-

зан эффективным препаратом для лечения ССД–ТЭН. Предполагают, что он может быть использован при ССД–ТЭН в качестве монотерапии, однако нужны дальнейшие рандомизированные плацебоконтролируемые исследования. Рекомендуемая стартовая доза циклоспорина для детей — 3,0–5,0 мг/кг в сут (каждые 12 ч внутрь или внутривенно). В последствии при отмене препарата дозу снижают постепенно [5, 34]. По некоторым данным, лечение ССД–ТЭН циклоспорином ассоциируется с более низкими показателями смертности, чем лечение циклофосфамидом и кортикоステроидами [35].

Данные относительно эффективности циклофосфамида при ССД–ТЭН противоречивы. Trautmann и соавт. [36] сообщают об успешном лечении пациентов с ТЭН циклофосфамидом в стартовой дозе 300 мг/сут (в качестве монотерапии). Однако, Sharma и соавт. [5] утверждают, что лечение циклофосфамидом существенно не влияет на выживаемость больных и сроки заживления кожных повреждений. Следует отметить, что в литературе описаны случаи циклофосфамид-индуцированного ССД–ТЭН [2].

Системное лечение. Плазмаферез. Механизм действия плазмафереза при ССД–ТЭН до настоящего времени точно неизвестен. Предполагают, что иммунное воспаление и Fas (CD95)-опосредованный апоптоз кератиноцитов прогрессируют до тех пор, пока лекарственное средство и его метаболиты, антитела и химические медиаторы, ответственные за развитие патологического процесса, не будут элиминированы из организма. Это в определенной мере объясняет эффективность комбинации системных ГКС, подавляющих иммунное воспаление, с плазмаферезом у некоторых больных, особенно при прогрессирующей эксфолиации эпидермиса на фоне монотерапии ГКС в средних или сверхвысоких дозах. Многие исследователи сообщают о применении плазмафереза у пациентов с ССД–ТЭН [37]. Однако, случаи летальных исходов регистрируются и на фоне комбинированной терапии с применением плазмафереза. В литературе встречаются противоречивые точки зрения относительно эффективности плазмафереза при ССД–ТЭН. По данным Furubacke и соавт. [38], плазмаферез существенно не влияет на показатели смертности больных ССД–ТЭН, не сокращает сроки реэпилитации и, соответственно, не уменьшает длительность лечения в стационаре. Правда, существуют и другие мнения специалистов по данному вопросу [39]. Следует отметить, что оптимальный метод плазмафереза для пациентов с ССД–ТЭН до настоящего времени не разработан.

Системное лечение. Талидомид. Одним из механизмов действия талидомида является его потенциальная способность ингибировать активность TNF α . Однако, попытка использовать талидомид для лечения ССД–ТЭН оказалась безуспешной. Это подтвердили результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, проведенного Wolkenstein и соавт. [40]. Талидомид применяли в дозе 400 мг/сут в течение 5 дней у 12 взрослых пациентов с ТЭН. Группу сравнения составили 10 больных, получавших плацебо. Авторы сообщают, что 10 из 12 пациентов, лечившихся талидомидом, умерли, в связи с чем дальнейшее исследование было прекращено. В настоящее время талидомид признан непригодным для лечения ССД–ТЭН у взрослых и детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roujeau J.C., Stern R.S. Severe adverse cutaneous reactions to drugs // *N. Engl. J. Med.* — 1994; 331: 1272–1285.
2. Ghislain P.D., Roujeau J.C. Treatment of severe drug reactions: Stevens — Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome // *Dermatology Online journal*. — 2002; 8 (1): 5. URL: <http://www.dermatology.cdlib.org/DOJvol8num1/reviews/drugrxn/ghislain.html>
3. Letko E., Papaliotis G.N., Daoud Y.J. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature // *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* — 2005; 94 (4): 419–436.
4. Ogundele O. // *eMedicine World Medical Library*. URL: <http://www.emedicine.com/EMERG/topic173.htm>. Last Updated: May 12, 2007.
5. Sharma V.K., Jerajani H.R. et al. Proposed IADVL Consensus Guidelines 2006: Management of Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN). URL: <http://www.iadvl.org12.pdf?PHPSESSID=ccc26da27f8a3cc580a58acce0da7d85>.
6. Chave T.A., Mortimer N.J., Sladden M.J. et al. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions // *Br. J. Dermatol.* — 2005; 153 (2): 241–253.
7. Raj D., Brash D.E., Grossman D. Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease // *J. Investigative Dermatology*. — 2006; 126: 243–257.
8. Leaute-Labreze C., Lamireau T., Chawki D. et al. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome // *Arch. Dis. Child.* — 2000; 83: 347–352.
9. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000. — 768 с.
10. Детская аллергология: Руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 688 с.
11. Parrillo S.J., Parrillo C.V. // *eMedicine World Medical Library*. URL: <http://www.emedicine.com/EMERG/topic555.htm>. Last Updated: May 13, 2007.
12. Cohen V., Jellinek S.P., Schwartz R.A. // *eMedicine World Medical Library*. URL: <http://www.emedicine.com/med/topic2291.htm>
13. Halebian P.H., Corder V.J., Madden M.R. et al. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids // *Ann. Surg.* — 1986; 204: 503–512.
14. Guibal F., Bastuji-Carlin S., Chosidow O. et al. Characteristics of toxic epidermal necrolysis, in patients undergoing long-term corticosteroid therapy // *Arch. Dermatol.* — 1995; 131: 669–772.
15. Inamadar A.C., Palit A. The genus *Malassezia* and human disease // *Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.* — 2003; 69: 205–208.
16. Yamane Y., Aihara M., Ikezawa Z. Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006 // *Allergology International*. — 2007; 56 (4). URL: <http://www.jsaweb.jp/>
17. Tripathi A., Ditto A.M., Grammer L.C. et al. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: a total series of 67 cases // *Allergy. Asthma. Proc.* — 2000; 21: 101–105.
18. Spies M., Sanford A.P., Aili Low J.F. et al. Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children // *Pediatrics*. — 2001; 108 (5): 1162–1168.
19. Metry D.W., Jung P., Levy M.L. Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of the literature // *Pediatrics*. — 2003; 112 (6): 1430–1436.
20. Kardaun S.H., Jonkman M.F. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis // *Acta Derm. Venereol.* — 2007; 87: 144–148.
21. Aihara M., Ikezawa Z. Clinical study of deceased cases of Toxic epidermal necrolysis (TEN) in Japan; Comparative study with surviving cases of TEN and with deceased cases of Stevens-Johnson syndrome // *Jpn. J. Dermatol.* — 1999; 109: 1581–1590.
22. Huff J.C. Erythema multiforme and latent herpes simplex infection // *Semin. Dermatol.* — 1992; 11: 207–210.
23. Kazatchkine M.D., Kaveri S.V. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin // *N. Engl. J. Med.* — 2001; 345 (10): 747–755.
24. Prins C., Kerdell F.A., Padilla R.S. et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases // *Arch. Dermatol.* — 2003; 139: 26–32.
25. Stella M., Cassano P., Bollero D. et al. // *Dermatology*. — 2001; 203 (1): 45–49.
26. Viard I., Wehrli P., Bullani R. et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin // *Science*. — 1998; 282: 490–493.
27. Mittmann N., Chan B.C., Knowles S., Shear N.H. IVIG for the treatment of toxic epidermal necrolysis // *Skin Therapy Letter*. — 2007; 12 (1): 7–9.
28. Trent J.T., Kirsner R.S., Romanelli P., Kerdell F.A. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: The University of Miami experience // *Arch. Dermatol.* — 2003; 139: 39–43.
29. Bachot N., Revuz J., Roujeau J.C. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality // *Arch. Dermatol.* — 2003; 139: 33–36.
30. French L.E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding // *Allergol. Int.* — 2006; 55 (1): 9–16.
31. Bae R.J., Orgill D.P., DeBiasse M.A., Demling R. Management of a patient with advanced AIDS and toxic epidermal necrolysis using human growth hormone and G-CSF // *AIDS Patient. Care. STDS*. — 1997; 11 (3): 125–129.
32. Goulden V., Goodfield M.J. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor in the management of toxic epidermal necrolysis // *Br. J. Dermatol.* — 1996; 135 (2): 305–306.
33. Jarrett P., Rademaker M., Havill J., Pullon H. Toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin and granulocyte colony-stimulating factor // *Clin. Exp. Dermatol.* — 1997; 22 (3): 146–147.
34. Klein P.A. // *eMedicine World Medical Library*. URL: <http://www.emedicine.medscape.com/article/1124127treatment>. Last Updated: Dec 4, 2006.
35. Arevalo J.M., Lorente J.A., Gonzalez-Herrada C., Jimenez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A // *J. Trauma*. — 2000; 48: 473–478.
36. Trautmann A., Klein C.E., Kampgen E., Brocker E.B. Severe bullous drug reactions treated successfully with cyclophosphamide // *Br. J. Dermatol.* — 1998; 139: 1127–1128.
37. Egan C.A., Grant W.J., Morris S.E. et al. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1999; 40: 458–461.
38. Furubacke A., Berlin G., Anderson C., Sjoberg F. Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? // *Intensive. Care. Med.* — 1999; 25: 1307–1310.
39. Yamada H., Takamori K., Yaguchi H., Ogawa H. A study of the efficacy of plasmapheresis for the treatment of drug induced toxic epidermal necrolysis // *Ther. Apher.* — 1998; 2: 153–156.
40. Wolkenstein P., Latarjet J., Roujeau J.C. et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis // *Lancet*. — 1998; 352: 1586–1589.

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

III the largest and longest clinical trial in CIDP
GAMUNEX significantly improved CIDP patient outcomes



ГАМУНЕКС[®] - ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ТЕРАПИИ ВНУТРИВЕННЫМИ ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ



Высокая концентрация IgG в препарате Гамунекс[®] позволяет в 2 раза снизить нагрузку объемом при сохранении высокой скорости инфузии²



Применение препарата Гамунекс[®] приводит к значительному сокращению продолжительности инфузии и экономии времени медицинского персонала и пациента³



Гамунекс[®] обладает оптимальными свойствами, что позволяет проводить безопасную терапию даже у пациентов с сопутствующими заболеваниями^{2,4}



Гамунекс[®] значительно снижает частоту возникновения инфекций у пациентов с первичным иммунодефицитом, в том числе по сравнению с другими ВВИГ⁵



Гамунекс[®] обеспечивает быстрое повышение уровня тромбоцитов и его сохранение в пределах нормы у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой⁶

Литература: 1. Государственный реестр лекарственных средств 2010; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата

Гамунекс. ЛСР-002531/08 04.04.2008; 3. Gelfand EW, et al. Safety and Tolerability of Increased Rate of Infusion of Intravenous

Immunoglobulin G, 10% in Antibody-Deficient Patients. Journal of Clinical Immunology. 2006; Volume 26, Number 3: 284-290; 4.

Data on file. Talecris Biotherapeutics Inc. 5. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, et al, and the IGIV-C in PID Study Group.

Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency: a randomized double-blind trial. Int Immunopharmacol. 2003;3:1325-1333; 6. Bussel JB, Eldor A,

Kelton JG, et al, and the IGIV-C in ITP Study Group. IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanisms of action, and impact on quality of life. Thromb Haemost. 2004;91:771-778;



Talecris
BIO THERAPEUTICS

ЗАО «Р-Фарм», 123154, Москва,
ул. Берзарина, д.19, к.1
тел: +7-495-956-79-37
факс: +7-495-956-79-38

Доказано наукой. Подтверждено пациентами.



гамунекс[®]
иммуноглобулин человеческий
нормальный 100 мг / 1 мл

В.В. Мещеряков, Е.Л. Титова

Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа — Югры, Сургут

Роль и место комбинированных препаратов в базисной терапии среднетяжелой бронхиальной астмы у детей

Контактная информация:

Мещеряков Виталий Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней факультета последипломного образования медицинского института Сургутского государственного университета Ханты-Мансийского автономного округа — Югры

Адрес: 628412, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, Сургут, ул. Ленина, д. 1, тел.: (3462) 23-40-24, e-mail: maryvitaly@yandex.ru

Статья поступила: 09.10.2010 г., принятая к печати: 16.12.2010 г.

В статье рассматривается вопрос адекватного выбора базисной терапии среднетяжелой бронхиальной астмы у детей, проведен анализ существующих в практике подходов и представлены результаты исследования по оптимизации схемы назначения комбинированных препаратов, разработан объективный клинико-функциональный критерий достаточности комбинированной терапии и определены показаний для перевода пациента на противовоспалительную монотерапию на основе мониторинга обратимости бронхиальной обструкции.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лечение, дети.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Современное лечение бронхиальной астмы (БА) предполагает ступенчатую терапию в зависимости от степени тяжести болезни [1]. В терапии среднетяжелой БА (3-я ступень базисного лечения) используются в основном 3 альтернативные схемы:

- назначение комбинированного препарата (ингаляционный глюкокортикоид (ИГКС) в низких дозах и β_2 -агонист длительного действия (ДДБА) в одном препарате);
- ИГКС в средних или высоких дозах;
- ИГКС в низких дозах в сочетании с антилейкотриено-вым препаратом [1].

Экспертиза качества лечения больных детей выявляет ряд недостатков и объективных сложностей, связанных с выбором адекватной терапии.

Во-первых, многие врачи недооценивают необходимость стартовой базисной терапии среднетяжелой аст-

мы комбинированным препаратом. Комбинированная терапия считается наиболее эффективной в случаях начала базисной терапии после обострения, а также если при первичном осмотре выявляется неконтролируемое персистирующее течение БА [1]. Однако чаще всего пациенту назначают монотерапию ИГКС и рекомендуют только короткодействующие бронхолитики при необходимости, что, несомненно, может быть причиной неконтролируемого течения болезни.

Во-вторых, наиболее сложной задачей организации лечения является определение длительности комбинированной базисной терапии, т.е. показаний для отмены бронхолитика и перевода больного на противовоспалительную монотерапию. В настоящее время для этого используют «временной» критерий: пробную редукцию базисной терапии с клинико-функциональной оценкой состояния пациента осуществляют не ранее чем через 3 мес после достижения контроля над болезнью [1].

V.V. Mescheryakov, E.L. Titova

Surgut State University of Khanty Mansi Autonomous District — Yugra, Surgut

The role and place of combined substances in basic therapy of moderate-severity asthma in children

The article reviews the adequate selection of basic therapy for medium-severity asthma in children, analyses existing practical approaches and provides results of research to optimise the pattern of prescribing combined preparations, presents a developed objective clinical and functional adequacy criterion of combined therapy and parameters to put the patient on inflammatory mono-therapy through monitoring of bronchial obstruction reversal.

Key words: asthma, treatment, children.

Практика показывает, что у части больных после отмены ДДБА ухудшаются показатели пикфлюметрии (ПФМ) и возобновляются симптомы астмы, что требует возврата к прежней терапии. Другими словами, врач в определенной степени использует эмпирический подход, действуя методом проб и ошибок.

Таким образом, возникает объективная необходимость в разработке более конкретного критерия для перевода больного с комбинированной на монотерапию. Основной вопрос, стоящий при этом перед врачом: нуждается ли данный пациент в продолжении бронхолитической терапии или нет. Следует отметить, что нормальные показатели бронхиальной проходимости по данным ПФМ регистрируются именно на фоне регулярной бронхолитической терапии в составе базисной. Поэтому заранее невозможно сказать — ухудшится бронхиальная проходимость после отмены бронхолитика или нет.

Целью настоящего исследования явилась экспертная оценка качества базисной терапии БА среднетяжелого течения и разработка объективного клинико-функционального критерия достаточности комбинированной базисной терапии, т.е. показаний для перевода пациента на противовоспалительную монотерапию.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Осуществлено проспективное сплошное когортное исследование: динамическое наблюдение за детьми 6–14 лет ($n = 58$) с установленной на основании современных диагностических подходов среднетяжелой БА [1] с момента поступления в стационар по поводу обострения и после выписки еще в течение 9–15 мес. Неотложная помощь в стационаре проводилась ингаляционной терапией с использованием компрессорных небулайзеров (фенотерол + ипратропия бромид в одном препарате по 0,5–1,0 мл 3–4 раза в сут в сочетании с будесонидом по 0,25–0,5 мг 2 раза в сут в зависимости от тяжести обострения) с отменой на этот период предшествующей базисной терапии. При выписке из стационара больным назначали комбинированный препарат (салметерол + флутиказона пропионат (САЛ/ФП), Серетид, GSK, Великобритания) 2 раза в сут с использованием индивидуальных дозирующих устройств. Дозировка соответствовала современным рекомендациям по лечению среднетяжелой БА в зависимости от возраста пациента и клинико-функциональной оценки эффективности препарата. Целью указанной терапии являлось достижение контролируемого течения БА в каждом конкретном случае.

Выбор препарата Серетид для комбинированной базисной терапии БА обусловлен, во-первых, наличием различных вариантов дозировок как аэрозольного, так и порошкового ингаляторов (дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) 25/50 мкг/доза; 25/125 мкг/доза; 25/250 мкг/доза и Мудтидиск 50/100 мкг/доза; 50/250 мкг/доза; 50/500 мкг/доза), позволяющими осуществлять индивидуальный подбор оптимальных доз препарата в зависимости от тяжести БА, возраста ребенка и ответной реакции на стартовую терапию. Во-вторых, высоким уровнем клинической эффективности САЛ/ФП: по данным исследования GOAL (2004) [2], препарат позволяет не только достигать контроля астмы у большинства пациентов, но и поддерживать его на протяжении длительного времени [3]. В-третьих, в нашей стране из комбинированных препаратов только у Серетида есть показание к назначению — стартовая терапия астмы. Фармакоэкономические исследования отечественных авторов, основанные на использовании инновационной компьютерной программы «Оптима», подтвердили приоритетность указанного препарата перед

аналогами как с клинической, так и экономической точек зрения (его выбор чаще является строго предпочтительным, реже — затратно-эффективным) [4], что также подтвердило правильность назначения нами данного препарата для комбинированной базисной терапии.

Для разработки клинико-функционального критерия достаточности комбинированной терапии и определения показаний для перевода на противовоспалительную монотерапию использован мониторинг обратимости бронхиальной обструкции (ОБО) с помощью ПФМ. Всем детям ежедневно, начиная с поступления в стационар, утром и вечером измерялась пиковая скорость выдоха (ПСВ) дважды: до и через 20–30 мин после ингаляции β_2 -агониста. На графике отражались две параллельные кривые («парная» ПФМ): нижняя характеризовала исходный уровень бронхиальной проходимости, верхняя — этот же показатель после ингаляции β_2 -агониста. Разница между показателями кривых, отнесенная к исходному значению ПСВ в % (Δ ПСВ), характеризовала степень увеличения проходимости бронхов под влиянием броходилататора, т.е. обратимость бронхиальной обструкции. При выписке из стационара больные продолжали выполнять «парную» ПФМ на фоне указанной выше базисной комбинированной терапии.

Контрольную группу составили 48 практически здоровых детей того же возраста, которым во время диспансерного осмотра после информированного согласия проводилась функциональная проба с сальбутамолом в дозе 100 мкг. Статистическая обработка осуществлялась методами Манна–Уитни, углового преобразования Фишера, χ^2 и ранговой корреляции [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первую очередь осуществлен экспертный анализ качества базисной терапии, предшествующей поступлению в стационар, и проанализированы причины последнего обострения. Изучение причин обострения БА, послужившего поводом для госпитализации, показало преобладание острой респираторной вирусной инфекции как триггера обострения астмы (23 случая; 39,7%), второе ранговое место занимал контакт с причинно-значимым аллергеном (19 случаев; 32,8%), в двух случаях (3,4%) обострение развилось на фоне смены погоды, у 14 пациентов (24,1%) точно установить триггер не удалось.

Анализ предшествующей последнему обострению базисной терапии БА (табл. 1) показал, что в ее структуре преобладала монотерапия ИГКС, а комбинированные препараты назначались значительно реже, отсутствие базисного лечения отмечено в единичных случаях. Причем из 55 больных, получавших базисную терапию, только в 14 случаях (24,1%) в качестве стартового лечения назначался комбинированный препарат. Лишь 3 пациентам из 44, получавшим монотерапию ИГКС перед последним обострением (6,82%), изначально назначалась комбинированная терапия (этим пациентам при базисном лечении осуществлялся переход с комбинированной на монотерапию). При оценке комбинированной терапии установлен большой удельный вес неадекватного лечения (45,5% всех случаев этого вида терапии: в 18,2% дети получали недостаточную суточную дозу ИГКС, в 27,3% они нерегулярно принимали лекарственные средства). В то же время недостаточная доза препарата отмечена у меньшей части пациентов, получавших монотерапию ИГКС (у 5 из 44 — 11,4%). Особо следует подчеркнуть, что у большинства детей, находившихся на данном виде базисной терапии, обострение БА развивалось на фоне достаточной дозы ИГКС. Таким образом, в общей структуре пациентов со среднетяжелой БА с развитием неконтролируемого состояния преобладали дети, получавшие

Таблица 1. Характеристика предшествующей поступлению в стационар базисной терапии среднетяжелой бронхиальной астмы у детей наблюдаемой группы ($n = 58$)

Вид базисной терапии и ее экспертная оценка	Абсолютное число	% от числа больных
Комбинированная терапия:	11	18,9
1. Адекватное лечение	6	10,3
2. Неадекватное лечение	5	8,62
• нерегулярное применение препаратов	3	5,17
• недостаточная доза	2	3,45
Монотерапия ИГКС:	44	75,9
1. Адекватные дозы ИГКС и регулярный прием препарата	38	65,5
2. Недостаточная доза ИГКС	5	8,62
3. Нерегулярный прием препарата	1	1,73
Базисная терапия не проводилась	3	5,20

Примечание. ИГКС — ингаляционный глюокортикоид.

42

монотерапию ИГКС в адекватных дозах. Среди последних превалировали пациенты, которым ИГКС назначались в качестве стартовой базисной терапии, что в некоторых случаях могло быть недостаточным. Современные клинические руководства предполагают назначение в качестве стартовой терапии комбинированных препаратов тогда, когда это действительно необходимо (выраженные симптомы астмы, высокая потребность в бронхолитиках, возможное снижение легочной функции) [1].

В этой связи возникает вопрос о необходимости разработки научно обоснованных показаний для выбора адекватного вида базисной терапии среднетяжелой БА из числа предлагаемых в рамках существующих современных подходов. Это касается, прежде всего, определения показаний для перевода больного на монотерапию ИГКС или продолжения комбинированной терапии в ходе осуществления базисного лечения, поскольку ответ на вопрос о стартовой терапии среднетяжелой БА чаще заключается только в подборе адекватных доз комбинированного препарата.

Для решения поставленной задачи нами использованы возможности мониторинга ОБО. Динамическое наблюдение за пациентами позволило установить следующие закономерности (табл. 2). У всех пациентов при поступлении в стационар в периоде обострения отмечалось снижение исходного значения ПСВ по сравнению со здоровыми ($p < 0,01$ по методу Манна–Уитни). После ингаляции бронхолитика регистрировалось улучшение бронхиальной проходимости у наблюдавших пациентов таким образом, что проба с бронхолитиком была положительной, т. е. соответствовала рекомендациям Европейского респираторного общества по стандартизации тестов легочных функций $\Delta\text{ПСВ} > 12\%$ [6, 7]. В дина-

мике лечения закономерное увеличение исходной ПСВ сопровождалось уменьшением $\Delta\text{ПСВ}$. При этом установлена обратная связь между исходной ПСВ, выраженной в процентном отношении к нормальным ее показателям, и $\Delta\text{ПСВ}$ ($r = -0,78$; $p < 0,01$ по методу ранговой корреляции Спирмена). У всех здоровых детей при нормальных исходных значениях ПСВ проба с сальбутамолом была отрицательной: $\Delta\text{ПСВ}$ оказалась меньше 12% и составила в среднем 5,1% (см. табл. 2). Различия между ПСВ до и после ингаляции препарата в этой группе оказались незначимыми ($p > 0,05$ по методу Манна–Уитни). Таким образом, степень ОБО зависела от исходного состояния бронхиальной проходимости: при обратимой обструкции меньшему исходному значению бронхиальной проходимости соответствовала большая ее обратимость и наоборот. Поэтому в динамике заболевания ОБО меняется параллельно изменению исходного показателя проходимости бронхов. С этим можно связать отсутствие ОБО у здоровых детей. Таким образом, при отсутствии функциональных признаков бронхиальной обструкции отрицательную пробу с бронхолитиком следует рассматривать как физиологическую закономерность.

Для ответа на вопрос об оптимальной длительности комбинированной базисной терапии, 58 детям со среднетяжелой БА, продолжавших осуществлять «парную» ПФМ, согласно существующим подходам, не ранее чем через 3 мес после достижения контролируемого состояния [1], проводили пробную отмену β_2 -агониста и перевод на противовоспалительную монотерапию подобранной ранее дозой флутикозона пропионата. Отмена препарата осуществлялась поэтапно: через 3, 4, 5 и 6 мес после достижения клинико-функциональной ремиссии на 1 нед с клинической оценкой симптомов и анализом «парной» ПФМ.

Таблица 2. Данные пикфлюметрии у детей с бронхиальной астмой средней степени тяжести при поступлении в стационар и перед выпиской в сравнении со здоровыми

Контингент детей	Показатели пикфлюметрии M (min–max)		
	Исходная ПСВ (% от нормы)	ПСВ после ингаляции бронхолитика (% от нормы)	$\Delta\text{ПСВ} (%)$
Здоровые ($n = 48$)	99,6 (89,5–110,4)	103,3 (92,2–112,1)	5,1 (3,3–9,5)
Дети с БА ($n = 58$)	1	54,6 (43,5–77,6) [#]	82,5 (77,5–100,1) ^{#\\$}
	2	83,3 (77,3–92,6) ^{*#}	97,7 (89,3–105,2) ^{*\\$}

Примечание. ПСВ — пиковая скорость выдоха; БА — бронхиальная астма; 1 — исследование при поступлении в стационар; 2 — исследование при выписке из стационара; * — достоверность различий по методу Манна–Уитни между показателями при поступлении и перед выпиской; [#] — со здоровыми; ^{\\$} — между исходной ПСВ и после ингаляции бронходилататора.

Из табл. 3 следует, что с увеличением длительности комбинированной базисной терапии (с момента достижения клинико-функциональной ремиссии) возрастает число пациентов с сохранением контролируемого течения болезни после отмены ДДБА и перевода на противовоспалительную монотерапию. При этом установлена сильная связь между длительностью комбинированной терапии после достижения клинико-функциональной ремиссии и типом ответной реакции по данным клиники и ПФМ ($\chi^2 = 13,7$; $p = 0,004$). Следует отметить, что даже после максимального срока стабильного клинико-функционального состояния на фоне комбинированной базисной терапии (6 мес) у части пациентов отмечалась отрицательная динамика, требующая возврата к прежней терапии. Это доказывает необходимость разработки более объективных показаний для решения вопроса об отмене пролонгированного бронхолитика.

С этой целью нами осуществлена оценка закономерностей ОБО перед отменой бронхолитика у обследованных пациентов в различные сроки достижения контролируемого состояния (3, 4, 5 и 6 мес) во взаимосвязи с исходной ПСВ и клинической картиной. Сравнительная оценка исследуемых функциональных параметров показала сходные результаты в различные сроки после достижения клинико-функциональной ремиссии: наличие достоверной разницы ДПСВ перед отменой препарата в группах детей со стабильным состоянием и отрицательной динамикой после перевода больного на противовос-

палительную монотерапию (табл. 4). При практически нормальной исходной ПСВ, достоверно не отличающейся в обеих группах ($p > 0,05$ по критерию Манна–Уитни), у пациентов с отрицательной динамикой после отмены препарата регистрировались более высокие показатели ДПСВ непосредственно перед отменой салметерола ($p < 0,05$ по критерию Манна–Уитни), и проба с бронхолитиком была положительной во всех случаях. Следует отметить, что ПСВ сравнивается со среднестатистическими нормальными показателями и, вероятно, не вполне отражает индивидуальную норму конкретного пациента. Кроме того, различные авторы приводят отличающиеся между собой нормативы этого показателя. В то же время ДПСВ отражает потенциальную возможность в увеличении бронхиальной проходимости, т.е. ОБО у конкретного пациента, что, на наш взгляд, характеризует наличие или отсутствие потребности в бронхолитической терапии.

Таким образом, динамическое наблюдение за детьми со среднетяжелой БА, достигшими на фоне комбинированной терапии контролируемого состояния, позволило разделить их на 2 группы: пациенты, у которых в разные сроки от начала терапии происходит «слияние» «парных» кривых таким образом, что исходная ПСВ соответствует норме, а ДПСВ < 12% (т.е. проба с бронхолитиком отрицательная) [6, 7]; и пациенты, у которых при стабильном клиническом состоянии стойко сохраняется положительная проба с бронхолитиком независимо от показателей исходной ПСВ, несмотря на проводимую коррекцию терапии в рам-

Таблица 3. Распределение детей со среднетяжелой бронхиальной астмой ($n = 58$) в зависимости от реакции на отмену салметерола по клиническим данным и показателю пиковой скорости выдоха (ПСВ) в различные сроки после достижения контролируемого состояния

Тип реакции на отмену салметерола	Распределение детей в зависимости от срока отмены салметерола				
	3 мес	4 мес	5 мес	6 мес	
Ухудшение только показателей пикфлюметрии	Абс.	21	21	20	12
	%	36,2	36,2	34,5	20,7
Появление симптомов болезни и ухудшение показателей пикфлюметрии	Абс.	19	13	14	10
	%	32,8	22,4	24,1	17,2*
Клиническая ремиссия и нормальная ПСВ	Абс.	18	24	24	36
	%	31,0	41,4	41,4	62,1*

Примечание. * — достоверные различия при отмене препарата через 3 и 6 мес по методу углового преобразования Фишера.

Таблица 4. Сравнительная оценка показателей пикфлюметрии (ПФМ) до и после отмены пролонгированного бронхолитика в различные сроки после достижения контролируемого состояния у детей с наличием или отсутствием отрицательной динамики после перевода на противовоспалительную монотерапию

Показатели Mo (min–max) в % от нормы	Срок отмены бронхолитика после достижения клинико-функциональной ремиссии				
	3 мес	4 мес	5 мес	6 мес	
Исходная ПСВ до отмены бронхолитика	1	89,5 (81–101)	90,5 (80–104)	88,4 (85–98)	87,1 (83–106)
	2	92,1 (88–106)	91,5 (87–101)	94,4 (90–98)	93,2 (87–101)
ПСВ после отмены бронхолитика	1	68,7 (65–74)	70,1 (61–78)	59,8 (55–79)	67,1 (61–77)
	2	89,5* (85–101)	91,1* (88–99)	90,5* (82–106)	90,2* (87–101)
ДПСВ до отмены бронхолитика	1	16,5 (16–21)	15,4 (13–22)	15,2 (15–25)	17,8 (14–19)
	2	8,3* (2,5–9,4)	9,1* (8,1–10,1)	9,0* (7,2–10,1)	8,5* (5,3–9,8)

Примечание. ПСВ — пиковая скорость выдоха; 1 — дети с отрицательной динамикой после отмены бронхолитика; 2 — дети с отсутствием отрицательной динамики после отмены бронхолитика; * — достоверные различия между детьми 1 и 2 групп по методу Манна–Уитни.

как существующих подходов. На основании установленной закономерности становится очевидной необходимость в постоянном приеме бронхолитиков в составе базисной терапии БА. Доказательством этому служит отрицательная динамика течения болезни у всех пациентов этой группы при отмене бронхорасширяющего препарата (табл. 4). В то же время отрицательная проба с бронхолитиком при нормальной исходной ПСВ, как у здоровых детей (при отсутствии симптомов БА), рассматривалась нами как объективный критерий для отмены бронхолитика и перевода больного на противовоспалительную монотерапию. Однако, при более длительном, чем 1 нед, наблюдении после отмены бронхолитика оказалось, что у некоторых детей этой группы все-таки ухудшаются показатели ПСВ и даже появляются симптомы БА. Анализ этой ситуации показал, что в эту подгруппу вошли дети с достоверно более коротким временным интервалом между «сближением» «парных» кривых и отменой бронхолитика, в отличие от пациентов с отсутствием отрицательной динамики (временной интервал 11 и 43 дня, соответственно, по величине моды; $p < 0,01$ по критерию Манна–Уитни). Таким образом, важным оказался вопрос о сроке отмены бронхолитика после «сближения» «парных» кривых.

Решение его осуществлено эмпирически на отдельной группе пациентов 6–14 лет со среднетяжелой БА с момента поступления их в стационар и дальнейшим наблюдением в амбулаторных условиях. Среди наблюдавшихся нами 55 пациентов выделены 17 человек, у которых в разные сроки после выписки из стационара регистрировалось «сближение» «парных» кривых при нормальных исходных значениях ПСВ и отсутствии симптомов БА. При отмене бронхолитика через 1 нед, начиная с появления «сближения» «парных» кривых, у 5 пациентов отмечалась отрицательная динамика клинического течения и/или показателей ПФМ. При отмене бронхолитика через 2 нед это зарегистрировано у двух больных, через 3 нед — только у одного ребенка (ухудшение данных ПФМ без появления симптомов БА). При отмене бронхолитика через 4 нед (т.е. при переводе больного на монотерапию ИГКС) вышеуказанных признаков не зарегистрировано ни у одного пациента (наблюдение проводилось в течение 3–5 мес). Поэтому «сближение» «парных» кривых (нормальная исходная ПСВ и $\Delta\text{ПСВ} < 12\%$) в течение не менее 1 мес считали критерием достаточности бронхолитической терапии и, следовательно, показанием для перевода больного на противовоспалительную монотерапию [8]. Следует отметить, что у 38 из 55 пациентов при длительности наблюдения в течение 1 года на фоне достигнутой ремиссии стабильно отмечались признаки

наличия ОБО ($\Delta\text{ПСВ} > 12\%$), т.е. сохранялась потребность в бронхолитике, а значит — в продолжении базисной терапии комбинированным препаратом.

Наши наблюдения показали, что при осуществлении предлагаемого подхода достаточно определять ОБО при регулярном выполнении ПФМ не ежедневно, а 1–2 раза в нед (2 раза в день — утром и вечером) с последующей оценкой полученных показателей (ПСВ и $\Delta\text{ПСВ}$) и сопоставлении их с клиническими симптомами при каждом последующем посещении пациентом лечащего врача.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В существующих подходах к базисной терапии среднетяжелой БА в реальной клинической практике недооценивается значимость комбинированных препаратов в достижении контролируемого течения болезни.
2. Оптимизация базисной терапии БА средней степени тяжести заключается в назначении комбинированного препарата в качестве стартового лечения сразу после постановки диагноза или очередного обострения, выбором наиболее рациональной комбинации ИГКС и ДДБА, определением оптимальной продолжительности комбинированной базисной терапии.
3. При назначении комбинированного препарата следует руководствоваться результатами клинических и фармакоэкономических исследований.
4. Дети со среднетяжелой БА нуждаются в более длительной комбинированной базисной терапии, чем в реальносложившихся в практике подходах. Одной из причин неконтролируемого течения болезни является ранний перевод на противовоспалительную монотерапию.
5. Объективным методом для определения продолжительности комбинированной терапии и перевода на противовоспалительную монотерапию может быть мониторинг ОБО с использованием ПФМ. Критерием для отмены бронхолитика при этом является отсутствие клинических симптомов БА в сочетании с нормальными показателями бронхиальной проходимости и отсутствием ОБО в течение не менее 1 мес. В то же время сохранение положительной пробы с бронхолитиком даже при нормальных показателях проходимости бронхов и отсутствии симптомов БА свидетельствует о необходимости продолжения комбинированной базисной терапии. Данный подход следует рассматривать как дополнение к существующему, что позволит оптимизировать ступенчатую терапию БА и сократить число случаев ее неконтролируемого течения при переводе больного с комбинированной на противовоспалительную монотерапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и иммунология: Клинические рекомендации для педиатров / под ред. А.А. Баранова, М.Р. Хайтова. — М: Союз педиатров России, 2010. — 248 с.
2. Bateman E.D., Boushey H.A., Busse W.W. et al. Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2004; 170: 836–844.
3. Woodcock A.A., Bagdonas A., Boonsawat W. et al. Improvement in asthma endpoints when aiming for total control: salmeterol / fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone // Prim. Care. Resp. J. — 2007; 16 (3): 155–161.
4. Демко И.В., Ягудина Р.И., Куликова А.Ю., Огородова Л.М. Оптимизация поддерживающей терапии с использованием фармакоэкономической модели бронхиальной астмы (Оптима) // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. — 2010; 1: 40–46.
5. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 304 с.
6. Рис Дж. Диагностические тесты в пульмонологии. — М.: Медицина, 1994. — С. 9–55.
7. Савельев Б.П., Ширяева И.С. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2001. — 232 с.
8. Мещеряков В.В., Титова Е.Л., Блохина О.П. Способ лечения бронхиальной астмы: Патент РФ на изобретение № 2161907 // Бюллетень изобретений. — 2001; 2.



помогает детям достичь и поддерживать контроль астмы¹⁻³

в соответствии с критериями GINA⁴

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СЕРЕТИД (сальметерол/флутикозона пропионат)

П № 01630/01 10.03.2006, последнее изменение от 20.11.2010 (Мультидис). П № 01593/2/1 26.10.2004, последнее изменение от 20.11.2008 (ДАИ). ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Дозированный аэрозоль для ингаляций 25/50 мг/доза, 25/125 мг/доза, 25/500 мг/доза, 120 доз. Мультидис (дозированная порошковая) 50/100 мг/доза, 50/250 мг/доза, 50/500 мг/доза, 60 доз. СОСТАВ ПРЕПАРАТА. Действующее вещество: сальметерол и флутикозона пропионат. Вспомогательные вещества: 1,1,2-трифторметан (ДАИ), пактоза моногидрат (Мультидис). МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. Серетид содержит сальметерол и флутикозон пропионат, которые обладают разными механизмами действия. Сальметерол предотвращает обострение. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Бронхиальная астма у пациентов, которым показана комбинированная терапия бета-2-адреномиметиком длительного действия или у пациентов с адекватным контролем заболевания на фоне терапии ингаляционным кортикоステроидом и бета-2-адреномиметиком длительного действия, или в качестве стартовой поддерживающей терапии у пациентов с персистирующей бронхиальной астмой (ежедневные возникновения симптомов, ежедневное использование средства для быстрого купирования симптомов) при наличии показаний к назначению кортико斯特ероидов для достижения контроля над заболеванием. Поддерживающая терапия с кортикоидами у пациентов с нарушением функции легких (до ингаляции бронходилататора) и повторными обострениями в азинезе, у которых выраженные симптомы заболевания сохраняются, несмотря на регулярную терапию бронходилататорами. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Серетид предназначен только для ингаляции. Для получения оптимального эффекта препарат следует принимать регулярно, даже при отсутствии соответствующих симптомов. Минимальная доза препарата можно только по рекомендации врача. Конкретному пациенту следует назначать такой ингалятор Серетида, который содержит дозу флутикозона пропионата, соответствующую тяжести его болезни. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ. Дозирующий аэрозольный ингалятор. Взрослые и дети 12 лет и старше: две ингаляции 25 мг сальметерола и 50 мг флутикозона пропионата 2 р/с, или две ингаляции 25 мг сальметерола и 125 мг флутикозона пропионата 2 р/с. Дети 4-6 лет и старше: две ингаляции 25 мг сальметерола и 125 мг флутикозона пропионата 2 р/с. Мультидис. Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше: одна ингаляция 50 мг сальметерола и 100 мг флутикозона пропионата 2 р/с. Дети 4-6 лет и старше: одна ингаляция 50 мг сальметерола и 100 мг флутикозона пропионата 2 р/с. Данных о применении Серетида у постинсультных пациентов, а также у пациентов с нарушением функции почек или печени, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к любому ингредиенту, возраст до 4 лет. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Может вызывать побочные эффекты, характерные для отдельных компонентов препарата. Нет данных о том, что их одновременное применение вызывает дополнительные побочные эффекты. Редко возникают тревога, седативное, головная боль, ощущение голоса и кашель, покраснение роговицы и глаз, пародонтальный бронхоспазм (в случае его возникновения следует незамедлительно применять короткодействующий ингаляционный бронходилататор, отменить Серетид и при наличии показаний назначить альтернативную терапию). В рамках клинических исследований применения Серетида иногда поступали сообщения о неожелательных явлениях: кожные реакции гиперчувствительности, в том числе проявляющиеся в виде анигиоваскулярного отека (главным образом, отека лица и ротовоглотки), нарушения дыхания (одышка или бронхоспазм), и в очень редких случаях анафилактические реакции. Очень редко отмечались тревога, поведенческие расстройства, включая гиперактивность и раздражительность (главным образом, отека лица и ротовоглотки), нарушения сна, гиперсаливация. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ. Серетид предназначен для длительного лечения заболевания, а не для купирования приступов. Пациентам нужно проинформировать о том, чтобы они всегда имели под рукой препарат для купирования острых симптомов. Терапия Серетидом необходиимо регулярно контролировать функцию коры надпочечников. Рекомендуется регулярно контролировать функцию коры надпочечников, остеопороз, астению, задержку роста у детей, катарракту, глаукому. У пациентов, переведенных с пероральных кортико斯特ероидов на терапию Серетидом необходимо регулярно контролировать функцию коры надпочечников. Рекомендуется регулярно контролировать функцию коры надпочечников, а также гипотиреоз. Для применения ингалятора СУРЗАМ вводитьничтожноМагнитноеНеизофермент СУРЗАМ) может вызвать редкое повышение концентрации флутиказона пропионата в плазме. Вследствие чего могут возникнуть побочные эффекты (гиперактивность, гиперсаливация, нарушение дыхания, головная боль, покраснение роговицы и глаз). Ингибиторы ионовлиононоксидазы и трициклические антидепрессанты увеличивают риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. 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.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата Серетид.

1.Maspero J et al. Clin Therapeut 2008; 30(8): 1492-1504. 2. Bateman ED et al. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170 (8): 836-844
3. De Blieck J et al. Allergy 2007; 62 (Suppl 83):397. Abstract 1121; 4. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2008. www.ginasthma.org

Более подробную информацию можно получить в ЗАО "ГлаксоСмитКляйн Трейдинг" по адресу:
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы",
телеф. (495) 777 89 00, факс (495)777 89 01

На правах рекламы



В.А. Горяйнов, М.М. Каабак, Н.Н. Бабенко, А.К. Зокоев, Е.А. Молчанова, Л.А. Шишло, М.М. Морозова

Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

Применение антитимоцитарного глобулина у детей при аллотрансплантации почек. Ретроспективный анализ

Контактная информация:

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

Адрес: 119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, тел.: 8 (499) 248-13-44, e-mail: vik-kid@mail.ru

Статья поступила: 22.11.2010 г., принята к печати: 16.12.2010 г.

46

В статье приводятся результаты собственного исследования по оценке влияния индукционной иммуносупрессии с помощью антитимоцитарного глобулина (АТГ) на течение посттрансплантационного периода после пересадки почки. Авторы проанализировали 260 аллотрансплантаций трупных почек у 215 детей (часть детей проводилась повторная трансплантация почки). У части детей ($n = 25$) АТГ применяли для индукционной терапии, у части ($n = 10$) — с целью подавления стероидрезистентного отторжения. Пациентам контрольной группы ($n = 180$) АТГ не назначали. Наиболее высокая актуарная выживаемость (как трансплантатов, так и пациентов) была в группе детей, в которой АТГ применяли для индукционной терапии, а не только лечения реакции отторжения.

Ключевые слова: индукционная терапия, аллотрансплантация почки, антитимоцитарный глобулин, выживаемость, дети.

Поликлональные антитела, к числу которых относится антитимоцитарный глобулин (АТГ), начали применять для иммуносупрессивной терапии при пересадке почек с 1971 г., что позволило повысить результаты данной операции [1–4]. Антимоцитарные глобулины применяют как для профилактической (индукционной) иммунодепрессии в виде курсового назначения с первого посттрансплантационного дня в течение 1,5–2 нед в дозе 1,5–2 мг/кг массы тела больного, так и для экстренной (подавления стероидорезистентного эпизода отторжения). Во многих центрах трансплантации введение АТГ использовали не только для плановой, но и экстренной

терапии. Вопрос о том, какой протокол использования АТГ является наиболее эффективным, продолжает оставаться спорным по сей день [4–6]. Что же касается применения АТГ при пересадках почки у детей, то в доступных нам публикациях, посвященных данной проблеме, отзывы о влиянии данного препарата на результаты пересадки только положительные [7, 8].

Чтобы уяснить эту позицию, нами был проанализирован собственный клинический материал. Цель исследования — оценить влияние индукционной иммунодепрессии с помощью АТГ на течение последующего посттрансплантационного периода.

V.A. Goryainov, M.M. Kaabak, N.N. Babenko, A.K. Zokoev, E.A. Molchanova, L.A. Shishlo, M.M. Morozova

B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery of RAMS, Moscow

Application of antithymocyte globulin in children after cadaver kidney transplantation. Retrospective analysis

The article provides results of in-house research to assess the impact of induction immunosuppression using antithymocyte globulin (ATG) on the clinical course of post-transplantation period after kidney transplantation. The authors analysed 260 allografts of cadaver kidneys (215 children). In some children ($n = 25$) the medicine was used for induction therapy, in some ($n = 10$) to suppress steroid-resistant rejection. Patients in the control group ($n = 189$) were not administered ATG. The highest actuarial survival rate (both transplants and patients) was recorded in the group of children where ATG was used for induction therapy, rather than just for treatment of rejection.

Key words: induction therapy, allograft of kidney, antithymocyte globulin, survival rate, children.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу настоящей работы положены результаты анализа 260 аллотрансплантаций трупных почек 215 детям (133 мальчикам и 82 девочкам в возрасте от 6 до 18 лет, в среднем $13,97 \pm 3,11$) с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), выполненных в отделении трансплантации почки РДКБ с марта 1990 по июнь 2000 гг. Донорами почек были 205 мужчин и 55 женщин в возрасте от 8 до 57 лет (в среднем $34,12 \pm 9,78$). В 15 случаях причиной смерти было поражение сосудов мозга, в 10 — опухоль головного мозга, в 4 — асфиксия, в остальных случаях — черепно-мозговая травма.

АТГ вводили 35 больным — исследуемая группа (группа 1) — в возрасте от 9 до 18 лет (в среднем $14,44 \pm 2,71$). Мальчиков было 14, девочек — 21. Причины ХПН у больных представлены в табл. 1.

В группе больных, которым вводили АТГ, можно выделить следующие подгруппы: 1а — 25 пациентов (10 мальчиков, 15 девочек) в возрасте 9,9–20,8 лет (в среднем $14,56 \pm 2,87$), у которых АТГ использовали только для

индукционной иммунодепрессии (табл. 2). 1б — 10 больных (3 мальчика, 7 девочек) в возрасте 9–15 лет (в среднем $13,85 \pm 2,03$), которым АТГ вводили для подавления острого отторжения в сроки от 1 до 9 мес после трансплантации ($4,33 \pm 2,83$). Двум больным данной подгруппы АТГ первоначально использовали для индукции, а в посттрансплантационном периоде его вводили и для подавления стероидрезистентного отторжения. Восьми больным (3 мальчика, 5 девочек) в возрасте 9–16 лет (в среднем $13,56 \pm 3,11$) АТГ вводили в связи с острым стероидрезистентным отторжением, развившимся через 1–9 мес после пересадки. Причины ХПН у больных данной подгруппы представлены в табл. 3.

Индукцию с использованием АТГ проводили по следующему протоколу: 1-ю инфузию АТГ осуществляли интраоперационно, в дозе 1–2 мг/кг массы тела больного. Затем АТГ вводили на протяжении 1-й нед после трансплантации в той же суточной дозе.

В контрольную группу (группа 2) вошли 180 больных в возрасте от 6 до 18 лет (в среднем $13,42 \pm 2,75$). Причины ХПН данной группы представлены в табл. 4.

Таблица 1. Причины хронической почечной недостаточности у больных ($n = 35$), которым вводили антитимоцитарный глобулин

Диагноз	Число больных	%
Хронический гломерулонефрит	10	28,57
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	7	20,00
Гипоплазия почек	7	20,00
Дисплазия почек	5	14,28
Поликистоз почек	2	5,71
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	1	2,86
Синдром Альпорта	1	2,86
Оксалоз	1	2,86
Ренальный тубулярный ацидоз	1	2,86

Таблица 2. Причины хронической почечной недостаточности у больных ($n = 25$), которым антитимоцитарный глобулин использовали только для индукции

Диагноз	Число больных	%
Хронический гломерулонефрит	4	15,38
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	5	19,23
Гипоплазия почек	6	23,08
Дисплазия почек	5	19,23
Поликистоз почек	1	3,85
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	1	3,85
Синдром Альпорта	1	3,85
Оксалоз	1	3,85
Тубулярный ацидоз	1	3,85

Таблица 3. Причины хронической почечной недостаточности у больных ($n = 10$), которым антитимоцитарный глобулин вводили по поводу острого отторжения

Диагноз	Число больных	%
Хронический гломерулонефрит	5	50
Поликистоз почек	2	20
Гипоплазия почек	2	20
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	1	10

Таблица 4. Причины хронической почечной недостаточности у больных контрольной группы ($n = 180$)

Диагноз	Число больных	%
Гипоплазия почек	42	23,33
Хронический гломерулонефрит	41	22,77
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	19	10,55
Дисплазия почек	20	11,11
Поликистоз почек	15	8,33
Уретеро-гидронефроз	11	6,11
Синдром Альпорта	6	3,33
Гемолитико-уремический синдром	6	3,33
Геморрагический васкулит	6	3,33
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	4	2,22
Оксалоз	3	1,66
Посттравматическое удаление почек	3	1,66
Системная красная волчанка	2	
Врожденная аномалия развития почек	2	

Для проведения сравнительного анализа были использованы следующие параметры: число HLA-A, В-некомплементарных, степень протеинурии, частота острого отторжения, количество «пульсовых» метипреда для подавления эпизодов отторжения, длительность консервации донорских органов, актуарная выживаемость реципиентов и трансплантатов у пациентов с АТГ и без него. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием критериев Стьюдента и Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сведения о больных, включенных в программу исследования, представлены в табл. 5. Данные таблицы свидетельствуют, что возраст пациентов, их вес и рост, а также продолжительность консервации донорских органов практически одинаковы. Что же касается числа HLA-A, В-некомплементарных, то оно различно. Больше всего число некомплементарных в группе больных, которым АТГ использовали только для индукционной иммунодепрессии, меньше всего — у больных контрольной группы. Стоит отметить, что разница чисел HLA-A, В-некомплементарных между контрольной группой и больными, которым АТГ вводили для индукционной иммунодепрессии, статистически достоверна ($t = 2,37$; $p < 0,05$).

Интересные данные были получены при анализе результатов больных группы 16. Цель этого анализа — определить эффективность введения АТГ в зависимости от сро-

ка после операции. Показанием к введению АТГ служило наличие признаков острого отторжения. У 5 больных данной группы острое отторжение диагностировано в ранние сроки после трансплантации (на 19–55 сут после пересадки почки), у остальных оно проявилось спустя 6 мес после операции. Сравнение показало, что у больных с ранними эпизодами острого отторжения продолжительность наблюдения за больными с функционирующим трансплантатом составляла $2842,8 \pm 1399,9$ дней; а у больных с более поздними сроками развития этого осложнения — $1580,2 \pm 1343,24$ дней, однако, разница между этими величинами статистически недостоверна ($t = 0,18$; $p > 0,05$). Зато в группе с ранними эпизодами острого отторжения только один больной погиб на 389 сут после операции при функционирующем трансплантате. В группе больных с более поздними эпизодами отторжения умерли 2, а у двух пациентов трансплантат перестал функционировать. Следовательно, у больных с ранними эпизодами острого отторжения актуарная выживаемость трансплантатов и реципиентов значительно выше, чем у больных с поздним отторжением (рис. 1). Данные по определению эффективности использования АТГ при пересадке почки у детей представлены в табл. 6. Они свидетельствуют, что различие по таким параметрам, как продолжительность функции трансплантата, уровень креатинина крови через 1 год после пересадки и при последнем исследовании, а также среднее число пульсовых введений метилпреднизолона несущественно, поскольку разница между перечисленными параметрами статистически недостоверна ($t = 0,203–1,128$; $p > 0,05$).

Считается, что степень протеинурии косвенно отражает состояние иммунной напряженности организма реципиента. В табл. 6 четко видно, что наибольшая степень протеинурии наблюдается в группе 16, где АТГ вводили для подавления острого отторжения. Однако математический анализ показал, что разница между этими группами статистически недостоверна ($t = 0,051–0,237$; $p > 0,05$). Обнаружено, что процент пациентов с острым отторжением, которым проводили пульс-терапию, был самым низким в группе 1а (АТГ-индукция), а самым высоким — в группе 16. Математический анализ показал, что между группами 1а и 2 разница статистически достоверна ($t = 3,41$; $p < 0,05$); разница между группами 1а и 16 статистически не достоверна ($t = 2,61$; $p > 0,05$). Таким образом, процент пульс-положительных больных в каждой из представленных групп показал, что использование АТГ для индукционной иммунодепрессии приводит к снижению иммунной напряженности, о чем свидетельству-

Рис. 1. Сравнение актуарной выживаемости больных с функционирующими трансплантатами в группах с ранним и поздним отторжением

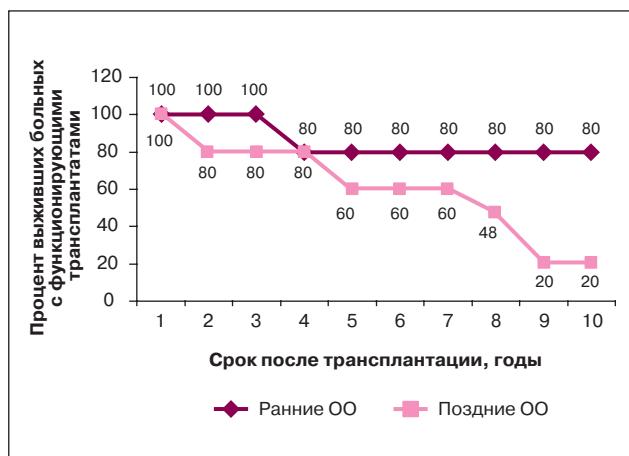


Таблица 5. Параметры, использованные для проведения сравнительного анализа по применению антитимоцитарного глобулина (АТГ)

Параметры	Индукция АТГ (группа 1а)	Контрольная группа (группа 2)	АТГ по поводу острого отторжения и для индукции (группа 16)	T-тест
Число больных	25	189	10	—
М/Ж	10/15	95/94	3/7	—
Возраст	$14,44 \pm 2,71$	$13,42 \pm 2,75$	$13,85 \pm 2,03$	$p > 0,05$
Число HLA-некомплементарных	$2,96 \pm 0,93$	$2,34 \pm 0,73$	$2,50 \pm 1,51$	$p_{1a-2} < 0,05$
Продолжительность консервации	$18,5 \pm 4,76$	$14,35 \pm 9,94$	$17,50 \pm 4,19$	$p > 0,05$
Рост (последний)	$150,03 \pm 12,37$	$153,3 \pm 10,43$	$148,79 \pm 8,93$	$p > 0,05$
Вес (последний)	$45,92 \pm 11,87$	$50,63 \pm 3,21$	$47,94 \pm 8,13$	$p > 0,05$

Таблица 6. Параметры, использованные для оценки эффективности использования антитимоцитарного глобулина (АТГ) при разных протоколах иммунодепрессии

Параметры	Индукция АТГ (группа 1а)	Контрольная группа (группа 2)	АТГ для подавления острого отторжения и для индукции (группа 1б)	T-тест
Число больных	25	189	10	
Продолжительность наблюдения за больными с функционирующими трансплантатами (в днях)	1979,6 ± 1392,68	1559,1 ± 1520,1	2211,5 ± 1449,86	$p > 0,05$
Креатинин крови через 1 год	136,77 ± 88,97	107,88 ± 34,48	169,05 ± 101,84	$p > 0,05$
Креатинин крови последний	135,17 ± 205,57	297,28 ± 246,83	322,67 ± 321,29	$p > 0,05$
Число пульсов метилпреднизолона на одного больного	0,52 ± 0,87	1,25 ± 1,15	1,70 ± 1,57	$p > 0,05$
Число больных с эпизодами острого отторжения и без него 00+ / 00-	7/18* (38,89%)	99/ 90* (51,61%)	10 / 0*(100,0%)	$p < 0,05$
Суточная протеинурия при последнем исследовании (мг/24 ч)	231,75 ± 451,60	588,04 ± 1497,53	766,90 ± 1283,60	$p > 0,05$

Примечание. * — разница статистически достоверна между группами 1а–2, 1б–2б.

Таблица 7. Осложнения и побочные явления, развившиеся на фоне АТГ-терапии

Осложнения или побочные явления	Число больных	%	Исход
Инфекционные осложнения: Раневая инфекция (2) Пиелонефрит (2) Пневмония (1)	7	20,0	Устраниены после проведения антибактериальной терапии
Негемолитическая анемия	9	25,715	Ликвидирована после прекращения введения АТГ и проведения терапии эритропоэтином
Агранулоцитоз	4	11,43	Купирован через 2–3 мес после прекращения АТГ-терапии и проведения лечения стимуляторами лейкопоэзза
Итого	20	28,57	Во всех случаях результат положительный

ет низкий процент реципиентов, которым проводилась пульс-терапия.

Из 35 больных, которым вводили АТГ, вызываемые им побочные действия или осложнения наблюдались в общей сложности у 20 пациентов (57,14%). Спектр этих явлений представлен в табл. 7.

Уровень актуарной выживаемости трансплантатов и пациентов оценивали для каждой из перечисленных групп. Основополагающим является сравнение выживаемости трансплантатов и реципиентов между группами 1а и 2. На рис. 2 представлены результаты вычисления актуарной выживаемости между упомянутыми группами. Наглядно показано, что актуарная выживаемость аллотрансплантатов в группе 1а (индивидуация с помощью АТГ) значительно выше, чем у больных контрольной группы (группа 2). Статистическая обработка с использованием критерия Фишера показала, что, начиная с 4-го года после пересадки почки, разница между этими показателями становится статистически достоверной ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что индукция с помощью АТГ обеспечивает более надежное подавление трансплантационного иммунитета и, следовательно, способствует повышению актуарной выживаемости пересаженных

почек. То же самое можно сказать и о сравнении актуарной выживаемости пациентов, представленной на рис. 3. С течением времени разница в уровнях актуарной выживаемости пациентов между 1 и 2 группами также становится статистически достоверной.

Обращает на себя внимание, что актуарная выживаемость пациентов в контрольной группе (группа 2) на протяжение первых 3 лет несколько выше, чем у больных группы 1а (АТГ-индивидуация), но разница эта статистически недостоверна ($p > 0,05$). Индукционная иммунодепрессия с помощью АТГ позволила создать у данных пациентов благоприятный иммунный фон, что дало возможность прибегать к меньшим дозам кортикоидов при плановой иммунодепрессии и, таким образом, снизить частоту вызываемых ими осложнений, приводящих иногда к летальному исходу.

Начиная с 4-го года, картина в корне меняется: актуарная выживаемость пациентов в исследуемой группе продолжает оставаться на прежнем уровне до 10 лет после трансплантации (79,4%), в то время как в контрольной группе она продолжает снижаться до 68,3% и разница между этими параметрами становится статистически достоверной, начиная с 5-го года после операции.

Рис. 2. Сравнение актуарной выживаемости трансплантатов в группах 1 и 2

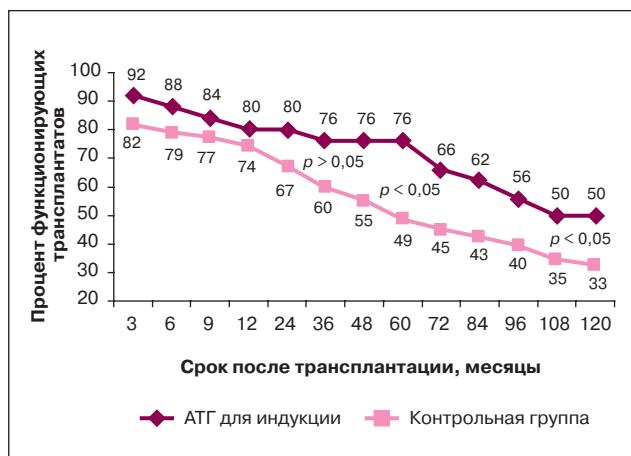
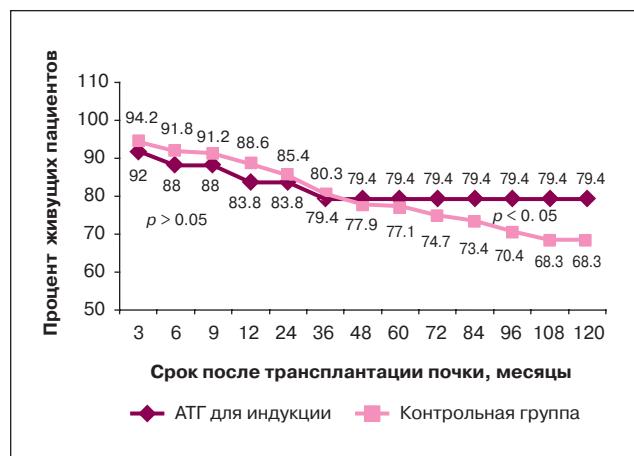


Рис. 3. Сравнение актуарной выживаемости пациентов в группах 1 и 2



Сравнение актуарной выживаемости пациентов и трансплантатов между группами 1а и 1б показало, что разница между этими показателями несущественна и, следовательно, статистически недостоверна.

50

Итак, проведенное нами исследование показало, что использование АТГ для индукционной иммунодепрессии при пересадке почек у детей благотворно влияет на результаты данной операции. Это полностью согласуется с данными других авторов [9–12].

Индукционная иммунодепрессия с помощью АТГ у 92,59% пациентов оказалась эффективной, и процент больных с острым отторжением в данной группе был значительно ниже, чем в остальных. На момент написания статьи наибольшая продолжительность жизни больных в группе 1б (с отторжением) достигает 3445 дней. Как показали приведенные выше данные, наиболее высокая актуарная выживаемость (как трансплантатов, так и пациентов) была в группе 1а.

У 2 пациентов, несмотря на АТГ-индуцицию, развились эпизоды отторжения, потребовавшие введения АТГ для их подавления. Можно предполагать, что доза

АТГ, использованная для индукции, оказалась недостаточной и это привело к необходимости дополнительного введения АТГ уже для подавления острого отторжения. Число вводимых метипред-пульсов в среднем на одного больного было самым низким в группе 1а ($0,52 \pm 0,71$), в той же группе самым низким был процент больных с острым отторжением. Все это указывает на значительно меньшую выраженность данных эпизодов отторжения, что стало возможным благодаря АТГ-индуциции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, накопленный опыт дает нам право утверждать, что индукционная иммунодепрессия у детей с применением АТГ положительно влияет на результаты операции трансплантации почки. Тот факт, что у 2 больных АТГ-индуциция не была достаточно эффективной, может свидетельствовать лишь о том, что вводимые дозы АТГ были недостаточными. Следовательно, необходим поиск более гибкого алгоритма подбора дозы АТГ для проведения индукционной иммунодепрессии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Милосердов И.А. и др. Поликлональный кроличий антитимоцитарный глобулин (тимоглобулин): иммуномодулирующие эффекты и новые аспекты клинического использования // Терапевтический архив. — 2010; 82 (7): 65–72.
2. Woodruff M.F.A., Forman B. Effects of antilymphocyte serum on suspension of lymphocytes in vitro // Nature. — 1951; 168 (4262): 36.
3. Starzl T.E. Heterologous antilymphocyte globulin // N. Engl. J. Med. — 1968; 279 (13): 700–703.
4. Hardinger K.L., Schnitzler M.A., Koch M.J. et al. Thymoglobulin induction is safe and effective in live-donor renal transplantation: a single center experience // Transplantation. — 2006; 81 (9): 1285–1289.
5. Goggins W.C., Pascual M.A., Powelson J.A. et al. A prospective, randomized clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients // Transplantation. — 2003; 76 (5): 798–802.
6. Szczech L.A., Berlin J.A., Feldman H.I. et al. The effect of antilymphocyte induction therapy on renal allograft survival. A meta-analysis of individual patient-level data. Anti-Lymphocyte
- Antibody Induction Therapy Study Group // Ann. Intern. Med. — 1998; 128: 817–826.
7. Ellis D., Shapiro R., Moritz M. et al. Renal transplantation in children managed with lymphocyte depleting agents and low-dose maintenance tacrolimus monotherapy // Transplantation. — 2007; 83 (12): 1563–1570.
8. Shapiro R., Ellis D., Tan H.P. et al. Antilymphoid antibody preconditioning and tacrolimus monotherapy for pediatric kidney transplantation // J. Pediatr. — 2006; 148: 813–8.
9. Agha J.A., Rueda J., Alvarez A. et al. Short-course induction immunosuppression with Thymoglobulin for renal transplant recipients // Transplantation. — 2002; 73: 473–475.
10. Starzl T.E., Murase N., Abu-Elmagd K. et al. Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation // Lancet. — 2003; 361: 1502–1510.
11. Ault B.H., Honaker M.R., Gaber A.O. et al. Short-term outcomes of Thymoglobulin induction in pediatric renal transplant recipients // Pediatric. Nephrology. — 2002; 17: 815–8.
12. Cecka J.M., Gjertson D.W., Terasaki P.I. Pediatric renal transplantation: A review of UNOS-data. United Network for Organ Sharing // Pediatric. Transplantation. — 1997; 1: 55–64.

S.L. Chen¹, J. Yan², F.S. Wang³

¹ Институт дерматологии и венерологии провинции Шаньдун, Цзинань, Китай

² Городская больница профилактики и лечения кожных болезней г. Цзинань, Китай

³ Школа фармации, Шаньдунский Университет, Цзинань, Китай

Два топических ингибитора кальциневрина для лечения атопического дерматита у детей: мета-анализ рандомизированных клинических исследований*

Контактная информация:

Sheng-li Chen

Адрес: 27397, ул. Цзиньши, Шаньдун, 250022, Китай, e-mail: shengli28@163.com

Статья поступила: 10.11.2010 г., принята к печати: 16.12.2010 г.

Два новых топических иммуномодулятора, мазь таクロлимуса и крем пимекролимуса, представляют собой альтернативу топическим глюокортикоидам при лечении атопического дерматита (АтД) у детей, поскольку не обладают характерными для глюокортикоидов побочными эффектами. Целью исследования стала оценка эффективности и безопасности новых топических иммуномодуляторов при лечении АтД у детей. Критериям включения отвечали 20 клинических исследований, в которых приняли участие 6288 младенцев и детей, страдающих АтД. Среди пациентов, применявшим таクロлимус, хороший ответ на лечение наблюдался чаще, чем в контрольных группах, в которых использовались плацебо, 1% гидрокортизона ацетат и 1% крем пимекролимуса. Соответствующие отношения шансов составили 4,56; 95% ДИ: 2,80–7,44; 3,92; 95% ДИ: 2,96–5,20 и 1,58; 95% ДИ: 1,18–2,12. Различие эффективности лечения при использовании мази таクロлимуса с концентрацией активного вещества 0,03 и 0,1% было статистически незначимым (отношение шансов = 0,90; 95% ДИ: 0,55–1,48). Частота нежелательных явлений при применении мази таクロлимуса и крема пимекролимуса была аналогична той, что наблюдалась при использовании плацебо. Основными нежелательными явлениями были жжение и зуд. И таクロлимус, и пимекролимус являются эффективными и безопасными средствами лечения АтД у детей. Мазь таクロлимуса обладает большей эффективностью, чем крем пимекролимуса.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, мета-анализ, пимекролимус, таクロлимус.

* — печатается с сокращениями по Journal of Dermatological Treatment. — 2010; 21: 144–156.

S.L. Chen¹, J. Yan², F.S. Wang³

¹ Shandong Provincial Institute of Dermatology and Venereology, Jinan, China

² Jinan City Hospital for Skin Diseases Prevention and Treatment, Jinan, China

³ School of Pharmacy, Shandong University, Jinan, China

Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: A meta-analysis of randomized clinical trials

Two new topical immunomodulators, pimecrolimus cream and tacrolimus ointment for atopic dermatitis (AD) in pediatric patients, have provided alternatives to topical corticosteroids without the associated adverse events. Objective: To evaluate the efficacy and safety of tacrolimus ointment and pimecrolimus cream for the treatment of AD in pediatric patients. MEDLINE, Embase, the CNKI and Cochrane Library databases were searched up to December 2008. Additional data sources were manual searches of abstract proceedings and personal contact with investigators and pharmaceutical companies. Two investigators assessed the quality of trials with unified tables independently. Disagreements on validity assessment were resolved through discussion or consultation with the third author. Quality analysis of methodology was evaluated according to the Jadad scale, including randomization, blinding and patients' discontinuation. Twenty trials involving 6288 infants and children with AD met the inclusion criteria. More patients using tacrolimus had a good response than those in control groups including vehicle, 1% hydrocortisone acetate and 1% pimecrolimus, the corresponding OR were (4.56; 95%CI: 2.80 to 7.44), (3.92; 95% CI: 2.96 to 5.20) and (1.58; 95% CI: 1.18 to 2.12). The effect difference between 0.03% tacrolimus and 0.1% tacrolimus ointments was not statistically significant (OR = 0.90; 95% CI: 0.55 to 1.48). The incidence of adverse events of tacrolimus ointment or pimecrolimus cream was similar to the vehicle. The major adverse events were burning and pruritus. Both tacrolimus ointment and pimecrolimus cream are safe and effective in the treatment of AD in pediatric patients. Tacrolimus ointments were superior to pimecrolimus cream.

Key words: atopic dermatitis, children, meta-analysis, pimecrolimus, tacrolimus.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) является распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи, протекающим обычно с обострением и/или осложнением рецидивирующей вторичной кожной инфекции [1, 2]. Начало болезни наблюдается в течение первого года жизни в 60% случаев и в течение первых 5 лет — в 80–90% [3, 4]. АтД является важной проблемой здравоохранения мирового масштаба, частота заболеваемости у детей составляет 10–20% [5, 6]. У детей чаще наблюдаются острые и подострые поражения кожи. Они характеризуются появлением сильно зудящих эритематозных папул, сопровождающихся экскориациями и выделением серозного экссудата. Хроническая форма АтД характеризуется лихенификацией, папулами и экскориациями. На всех стадиях течения болезни кожа у пациентов обычно тусклая и шелушащаяся. Локализация поражений и особенности кожной реакции различаются в зависимости от возраста пациента и активности патологического процесса. У детей первых лет жизни АтД обычно протекает в более острой форме, при этом поражения чаще локализуются на лице, волосистой части головы и разгибательной поверхности конечностей. У детей старшего возраста, а также у пациентов с длительным течением данного дерматоза развивается лихенификация, а локализация высыпаний «мигрирует» на сгибательные поверхности конечностей. Хроническая экзема кистей рук может быть основным проявлением АтД у взрослых пациентов [7]. На сегодня выделяют две формы АтД — экзогенный, который ассоциирован с опосредованной IgE сенсибилизацией и встречается у 70–80% пациентов, и эндогенный, без IgE-сенсибилизации, наблюдающийся у 20–30% пациентов [7, 8]. Обе формы АтД ассоциированы с эозинофилией.

Успешное лечение АтД продолжается длительный период времени и включает уход за кожей, идентификацию и устранение триггеров, а также противовоспалительную терапию [4]. Обычно лечение АтД — это частое нанесение на кожу эмолентов и интермиттирующая терапия наружными глюкокортикоидами для купирования обострений заболевания. Хотя лечение глюкокортикоидами считается эффективным, оно может сопровождаться рядом нежелательных явлений, в частности атрофией кожи и угнетением функции коры надпочечников. Беспокойство пациентов по поводу профиля безопасности топических глюкокортикоидов негативно отражается на приверженности лечению, при этом имеет место недопонимание разницы между слабыми и сильными препаратами [9, 10]. Два новых иммуносупрессивных препарата для наружного применения, мазь таクロлимуса и крем пимекролимуса, разрабатывались как альтернатива топическим стероидам, но без побочных эффектов. Механизм действия обоих препаратов связан с ингибиением в коже кальцинеурина, регулирующего активность нескольких факторов транскрипции, которые, в свою очередь, регулируют деление клеток и инициируют ранние стадии активации Т лимфоцитов [11]. Лечение АтД предполагает необходимость сочетания профилактических мер и индивидуально подобранный терапии. Поскольку при лечении нередко наблюдается значительный эффект плацебо, для оценки эффективности терапии АтД особенно важны рандомизированные контролируемые клинические исследования (РКИ) [7]. Как следствие различий клинических проявлений АтД у детей и взрослых, результаты терапии тоже существенно различаются [11]. Основываясь на данных, опубликованных РКИ, мы провели систематический обзор эффективности

и побочных эффектов, связанных с лечением АтД у детей при помощи мази таクロлимуса и крема пимекролимуса.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Поиск информации

Поиск имел целью выявить все опубликованные РКИ по интересующему нас вопросу. Не было ограничений по языку публикаций: статьи, написанные на иных языках, кроме английского, переводились на последний. Для выявления соответствующих тематике клинических исследований поиск проводился в следующих базах данных:
Ovid: <http://gateway.ovid.com/>; Кокрановская библиотека (т. 4, 2008); Embase (1974 — декабрь 2008); MEDLINE (1966 — декабрь 2008): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>; Национальная китайская инфраструктура знаний (CNKI) (1979 — декабрь 2008): <http://www.cnki.net/index.htm>. Ключевые слова: Таクロлимус, или FK506, или Протопик, или Пимекролимус, или ASM981, или Элидел и атопический дерматит. В качестве дополнительного источника данных использовался поиск резюме научных статей вручную, а также личные контакты с исследователями и фармацевтическими компаниями.

Критерии включения

Все пациенты младше 18 лет с установленным на основании заслуживающих доверия критериев диагнозом АтД.

Лечение

Местное применение мази таクロлимуса, крема пимекролимуса и плацебо или иных наружных средств в контрольных группах.

Оцениваемые параметры

Ключевыми параметрами были общая оценка ответа на лечение исследователем (IGA — investigators' global assessment) либо общая оценка ответа на лечение лечащим врачом (PGE — physician's global evaluation), дополнительными — индекс распространенности и тяжести экземы (EASI) либо модифицированный EASI (mEASI), индекс качества жизни (QoL) и частота нежелательных явлений.

PGE — шкала оценки эффективности лечения на основании клинического ответа, используется обычно для оценки динамики симптомов АтД на фоне терапии, и представляет собой общую оценку исследователем клинического ответа на лечение: от 0% (ухудшение) до 100% (полное купирование процесса). В опубликованных клинических исследованиях, которые были проведены с участием данной категории пациентов, наиболее распространенным был следующий подход к интерпретации результатов: (i) $\geq 90\%$ (превосходное); (ii) 75–89% (выраженное); (iii) 50–74% (умеренное) улучшение. Дополнительной шкалой для оценки эффективности служила IGA — общая оценка проявлений дерматита, проводимая самим исследователем на каждом визите пациента. В IGA используется 6-балльная шкала, согласно которой выставляется оценка от 0 (отсутствие симптоматики) до 5 (очень тяжелое течение болезни). Шкала IGA оценивает тяжесть течения заболевания на основании морфологии без привязки к исходному состоянию пациента. В данный мета-анализ включались результаты PGE $\geq 90\%$ или IGA ≤ 1 .

Экстракция данных

В рамках данного исследования использовалась модель мета-анализа, описанная ранее Moher и соавт. [12]. Двое

ученых, независимо друг от друга, проводили оценку качества клинических исследований с использованием унифицированных таблиц. Расхождения в оценке валидности того или иного исследования решались путем коллегиального обсуждения или привлечения третьего автора для консультации. Анализ качества методологии осуществлялся с использованием шкалы Jadad и включал рандомизацию, методы маскировки и критерии прекращения участия пациентов в исследовании. Согласно шкале Jadad, качеству исследования присваивается оценка от 1 до 5 баллов, при этом 1–2 балла говорят о низком качестве, 3–5 — указывают на высокое качество [13].

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Review Manager (RevMan 4.2.8, Кокрановское сотрудничество). Гетерогенность результатов каждого исследования оценивалась при помощи критерия χ^2 ($p > 0,1$, $I^2 < 50\%$). Если подгруппы не были гетерогенными, мета-анализ проводился с использованием модели фиксированного эффекта, в противном случае применялась модель рандомизированного эффекта. Сравнение эффективности между двумя группами осуществлялось при помощи отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95% доверительного интервала (95% ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Отбор исследований

В общей сложности за период с 1998 по 2008 гг. было обнаружено 88 опубликованных клинических исследований соответствующей тематики, из них 50 исключены после первичного ознакомления (другие цели исследования либо взрослые пациенты). Для дальнейшего изучения отобраны 38 полнотекстовых статей, 17 из которых были исключены из-за избыточности данных, отличающейся цели исследования или использования комбинированной терапии [14–30]. Полностью соответствовала критериям 21 публикация, которые и были включены в анализ [31–51]. Все 20 клинических исследований (21 публикация), включающих 6288 младенцев и детей, — двойные слепые рандомизированные, высокого качества (оценка по шкале Jadad ≥ 3), из них 19 написаны на английском языке, 2 — на китайском. Подробные сведения приводятся в табл. 1.

Эффективность

0,03% мазь таクロлимуса в сравнении с 0,1% мазью таクロлимуса. В табл. 2А отражены 3 клинических исследования (702 ребенка), в которых непосредственно сравнивались мази таクロлимуса с концентрацией активного вещества 0,03 и 0,1%. В 2 из этих исследований указывалась доля пациентов, у которых PGE через 3 нед составила $\geq 90\%$, при этом статистически значимых различий эффективности для мазей таクロлимуса с разной концентрацией активного вещества выявлено не было (обобщенное ОШ 1,04; 95% ДИ: 0,39–2,80) [31, 34]. В 3-м исследовании оценивалась доля пациентов, у которых через 12 нед IGA составила ≤ 1 , и в нем также не было обнаружено статистически значимых различий эффективности для мазей таクロлимуса с разной концентрацией активного вещества (ОШ 0,82; 95% ДИ: 0,48–1,48) [33].

Таクロлимус в сравнении с плацебо. В табл. 2Б отражены 4 клинических исследования (943 ребенка), в которых непосредственно сравнивалась мазь таクロлимуса с пла-

цебо. В 2 из этих работ указывалась доля пациентов, у которых PGE через 3 нед составила $\geq 90\%$ (ОШ 4,98; 95% ДИ: 2,58–9,61) [31, 37]. В 1 исследовании оценивалась доля пациентов, у которых через 6 нед IGA составила ≤ 1 (ОШ 2,95; 95% ДИ: 1,84–4,74) [38]. Еще в 1 — указывалась доля пациентов, у которых PGE через 12 нед составила $\geq 90\%$ (ОШ 7,56; 95% ДИ: 3,36–17,02) [33]. 0,03% мазь таクロлимуса была значительно более эффективна, чем плацебо.

В 2 исследованиях непосредственно сравнивались мазь таクロлимуса 0,03%, 0,1% и плацебо-контроль. В одной из этих работ указывалась доля пациентов, у которых PGE через 3 нед составила $\geq 90\%$ (ОШ 2,00; 95% ДИ: 0,84–4,78) [31]. В другом исследовании оценивалась доля пациентов, у которых через 12 нед IGA составила ≤ 1 (ОШ 9,26; 95% ДИ: 4,13–20,74) [33]. Мазь таクロлимуса 0,1% была значительно более эффективна, чем плацебо. В 4 публикациях указывалось, что улучшение по сравнению с исходным уровнем (оцениваемое на основании уменьшения индекса EASI) было значительно более выраженным в группах, получавших лечение мазью таクロлимуса, чем при использовании плацебо ($p < 0,001$) (табл. 3) [31, 33, 37, 38].

У детей, в том числе грудного возраста, после завершения курса лечения мазью таクロлимуса 0,1% отмечено статистически значимое улучшение всех показателей качества жизни согласно шкале QoL в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,05$). В сравнении с плацебо, улучшение в группах пациентов, применявших мазь таクロлимуса 0,1%, было очень значимым по таким критериям, как выраженность симптомов болезни и субъективных ощущений, качество сна и эффективность лечения. При применении 0,03% мази таクロлимуса наблюдалось статистически значимое улучшение всех показателей качества жизни согласно шкале QoL в сравнении с плацебо-контролем у детей всех возрастных групп ($p < 0,05$), за исключением оценки межличностных отношений у детей старшего возраста. Различия между группами, получавшими мазь таクロлимуса, не были статистически значимыми в зависимости от возраста [32]. В то же время в другом исследовании различие в улучшении качества жизни по шкале QoL оказалось статистически значимым для грудных детей и пациентов старше 1 года. У последних мазь таクロлимуса по завершении лечения привела к статистически значимому улучшению всех показателей качества жизни согласно шкале QoL в сравнении с плацебо-контролем ($p < 0,05$), тогда как среди младенцев статистически значимого, по сравнению с плацебо, улучшения качества жизни по шкале QoL не наблюдалось ($p > 0,05$) [40].

Мазь таクロлимуса в сравнении с глюкокортикоидами умеренной активности. В табл. 2В приводятся два клинических исследования, в которых мазь таクロлимуса сравнивается с 1% гидрокортизона ацетатом у 1161 ребенка с атопическим дерматитом среднетяжелого течения [34, 35]. Мазь таクロлимуса с концентрацией активного вещества 0,03 и 0,1% оказалась значительно более эффективна, чем 1% гидрокортизона ацетат, по таким критериям, как доля пациентов, у которых через 3 нед PGE составила $\geq 90\%$ или IGA составила ≤ 1 ; соответствующие ОШ были 3,49 (95% ДИ: 2,47–4,94) и 4,94 (95% ДИ: 3,02–8,05). В 2 публикациях сообщается, что улучшение в сравнении с исходным уровнем (оцениваемое на основании уменьшения индекса EASI) было значительно более выраженным в группах, получавших лечение мазью таクロлимуса, чем при использовании 1% гидрокортизона ацетата [34, 35].

Таблица 1. Характеристики отобранных РКИ

Иследование	Число пациентов	Возраст (лет)	Критерии	Тяжесть течения АтД	Лечение, контроль	Количество центров, продолжительность лечения	Оценка результатов
Boguniewicz, 1998 [31]	180	7–16	Hanifin [52]	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь таクロлимуса 0,1% и 0,03% либо плацебо дважды в день	18 центров, 3 нед	PGE, EASI
Drake, 2001 [32]	145–138 ^a	2–4	Hanifin [52]	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь таクロлимуса 0,1% и 0,03% либо плацебо дважды в день	Многоцентровое, 12 нед	QoL
Paller, 2001 [33]	178–169 ^a	5–15	Hanifin [52]	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь таクロлимуса 0,1% и 0,03% либо плацебо дважды в день	Многоцентровое, 12 нед	QoL
Reitamo, 2002 [34]	351	2–15	Hanifin [52] и Rajka [53]	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь таクロлимуса 0,1% и 0,03% либо плацебо дважды в день	23 центра в США, 12 нед	PGE, EASI
Reitamo, 2004 [35]	560	2–15	Hanifin [52] и Rajka [53]	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь таクロлимуса 0,1% и 0,03% либо 1% гидрокортизона ацетат	Многоцентровое, 3 нед	IGA, mEASI
Kempers, 2004 [36]	624	2–15	Hanifin [52] и Rajka [53]	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь таクロлимуса 0,03% 2 раза в день, либо 1% гидрокортизона ацетат	42 центра в 11 европейских странах, 3 нед	PGE, mEASI
Liu, 2005 [37]	141	2–17	Bernard [54], IGA	Среднетяжелое	Мазь таクロлимуса 0,03% 2 раза в день, 1% пимекролимус	19 центров в США, 6 нед	IGA
Schachner, 2005 [38]	139	2–17	Williams [55] и Rajka [53]	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь таクロлимуса 0,03% 2 раза в день, плацебо	5 центров в Китае, 3 нед	PGE, EASI
Paller, 2005 [39]	317	2–15	Hanifin [52] и IGA	Легкое и среднетяжелое	Мазь таクロлимуса 0,03% 2 раза в день, плацебо	Многоцентровое, 6 нед	IGA, EASI
Paller, 2005 [39]	425	2–15	Hanifin [52] и IGA	Легкое	Мазь таクロлимуса 0,03% 2 раза в день, 1% пимекролимус	Трехцентровое, 4 нед	IGA, EASI
Paller, 2005 [39]	225	2–15	Hanifin [52] и IGA	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь таクロлимуса 0,03% 2 раза в день, 1% пимекролимус	Трехцентровое, 4 нед	IGA, EASI
Dou, 2006 [40]	21	2–4	Williams [55] и Rajka [53]	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь таクロлимуса 0,03% 2 раза в день, плацебо	6 центров в Китае, 3 нед	QoL
Bieber, 2007 [41]	104	5–17	Williams [55] и Rajka [53]	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь таクロлимуса 0,03% 2 раза в день, плацебо	6 центров в Китае, 3 нед	QoL
Eichenfield, 2002 [42] и Whalley, 2002 [43]	265	2–15	IGA	Среднетяжелое и тяжелое	Мазь таクロлимуса 0,03% 2 раза в день, 0,1% метилпреднизолона ацетонат	25 центров в Германии, Италии и Испании	IGA, EASI, QoL, суд, соН
Wahn, 2002 [44]	403	1–17	Williams [55] и IGA	Легкое и среднетяжелое	1% пимекролимус 2 раза в день, плацебо	11 центров в США, 6 нед	IGA, EASI, QoL, суд, соН
Kapp, 2002 [45]	713/711 ^a	2–17	Williams [55] и IGA	От легкого до тяжелого	1% пимекролимус 2 раза в день, глюкокортикоиды	53 центра в 13 странах, 1 год	IGA, EASI
Ho, 2002 [46]	251–250 ^a	3–23 мес	Seymour [56] и IGA	Тяжелое	1% пимекролимус 2 раза в день, глюкокортикоиды	41 центр в 8 странах, 1 год	IGA, EASI, суд
Breuer, 2004 [47]; Kaufmann, 2004 [48]; Staab, 2005 [49]	186	3–23 мес	Seymour [56] и IGA	Легкое и среднетяжелое	1% пимекролимус 2 раза в день, плацебо	25 центров в 6 странах, 6 нед	IGA, EASI, суд
Eichenfield, 2005 [50]	589	3 мес – 17 лет	Williams [55] и IGA	От легкого до тяжелого	1% пимекролимус 2 раза в день, плацебо	19 центров в Германии, 4 нед	IGA, EASI, суд, соН
Siegfried, 2006 [51]	275–272 ^a	3 мес – 11 лет	Williams [55] и IGA	Легкое и среднетяжелое	1% пимекролимус 2 раза в день, плацебо	3 центра, 6 нед	IGA, EASI
						35 центров в США, 6 мес	IGA, EASI, обострения

Примечание. ^a — рандомизировано/начали лечение; PGE — общая оценка ответа на лечение лечащим врачом (physician's global evaluation); EASI — индекс распространенности и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index); QoL — индекс качества жизни (Quality of Life); IGA — общая оценка ответа на лечение исследователем (investigator's global assessment); mEASI — модифицированный EASI (modified EASI).

Таблица 2. Сравнение по критерию PGE $\geq 90\%$ или IGA ≤ 1 в РКИ между мазью таクロлимуса и контрольными группами

2А

Исследование или подкатегория	Таクロлимус 0,03% п/Н	Таクロлимус 0,1% п/Н	Доля от общего кол-ва (%)	ОШ (случайное) 95% ДИ
01. Таクロлимус 0,03% в сравнении с таクロлимусом 0,1% через 3 нед				
Boguniewicz, 1998	25/43	21/49	22,27	1,85 (0,81; 4,24)
Reitamo, 2002	72/189	89/186	42,20	0,67 (0,44; 1,01)
Промежуточный итог (95% ДИ)	232	235	64,47	1,04 (0,39; 2,80)
Общее количество нежелательных явлений: 97 (таクロлимус 0,03%), 110 (таクロлимус 0,1%)				
Оценка гетерогенности: $\chi^2 = 4,63$, число степеней свободы = 1 ($p = 0,03$), $I^2 = 78,4\%$				
Оценка общей эффективности: $Z = 0,08$ ($p = 0,93$)				
02. Таクロлимус 0,03% в сравнении с таクロлимусом 0,1% через 12 нед				
Paller, 2001	42/117	48/118	35,53	0,82 (0,48; 1,38)
Промежуточный итог (95% ДИ)	117	118	35,53	0,82 (0,48; 1,38)
Общее количество нежелательных явлений: 42 (таクロлимус 0,03%), 48 (таクロлимус 0,1%)				
Оценка гетерогенности: не применимо				
Оценка общей эффективности: $Z = 0,75$ ($p = 0,45$)				
Итого (95% ДИ)	349	353	100,00	0,90 (0,55; 1,48)
Итоговое количество нежелательных явлений: 139 (таクロлимус 0,03%), 158 (таクロлимус 0,1%)				
Оценка гетерогенности: $\chi^2 = 4,63$, число степеней свободы = 2 ($p = 0,10$), $I^2 = 56,8\%$				
Оценка общей эффективности: $Z = 0,41$ ($p = 0,68$)				

2Б

Исследование или подкатегория	Таクロлимус 0,03% п/Н	Плацебо п/Н	Доля от общего кол-ва (%)	ОШ (случайное) 95% ДИ
01. Таクロлимус 0,03% в сравнении с плацебо через 3 нед				
Boguniewicz, 1998	25/43	12/44	14,84	3,70 (1,51; 9,10)
Liu, 2005	28/70	6/69	13,79	7,00 (2,67; 18,36)
Промежуточный итог (95% ДИ)	113	113	28,63	4,98 (2,58; 9,61)
Общее количество нежелательных явлений: 53 (таクロлимус), 18 (плацебо)				
Оценка гетерогенности: $\chi^2 = 0,90$, число степеней свободы = 1 ($p = 0,34$), $I^2 = 0\%$				
Оценка общей эффективности: $Z = 4,79$ ($p < 0,00001$)				
02. Таクロлимус 0,03% в сравнении с плацебо через 6 нед				
Schachner, 2005	80/158	41/159	23,28	2,95 (1,84; 4,74)
Промежуточный итог (95% ДИ)	158	159	23,28	2,95 (1,84; 4,74)
Общее количество нежелательных явлений: 80 (таクロлимус), 41 (плацебо)				
Оценка гетерогенности: не применимо				
Оценка общей эффективности: $Z = 4,49$ ($p < 0,00001$)				
03. Таクロлимус 0,03% в сравнении с плацебо через 12 нед				
Paller, 2001	42/117	8/116	16,35	7,56 (3,36; 17,02)
Промежуточный итог (95% ДИ)	117	116	16,35	7,56 (3,36; 17,02)
Общее количество нежелательных явлений: 42 (таクロлимус), 8 (плацебо)				
Оценка гетерогенности: не применимо				
Оценка общей эффективности: $Z = 4,89$ ($p < 0,00001$)				
04. Таクロлимус 0,1% в сравнении с плацебо через 3 нед				
Boguniewicz, 1998	21/49	12/44	15,29	2,00 (0,84; 4,78)
Промежуточный итог (95%ДИ)	49	44	15,29	2,00 (0,84; 4,781)
Общее количество нежелательных явлений: 21 (таクロлимус), 12 (плацебо)				
Оценка гетерогенности: не применимо				
Оценка общей эффективности: 1,56 ($p = 0,12$)				
05. Таクロлимус 0,1% в сравнении с плацебо через 12 нед				
Paller, 2001	48/118	8/116	16,44	9,26 (4,13; 20,74)
Промежуточный итог (95% ДИ)	118	116	16,44	9,26 (4,13; 20,74)
Общее количество нежелательных явлений: 42 (таクロлимус), 8 (плацебо)				
Оценка гетерогенности: не применимо				
Оценка общей эффективности: $Z = 5,41$ ($p < 0,00001$)				
Итого (95% ДИ)	555	548	100,00	4,56 (2,80; 7,44)
Итоговое количество нежелательных явлений: 244 (таクロлимус), 87 (плацебо)				
Оценка гетерогенности: $\chi^2 = 11,86$, число степеней свободы = 5 ($p = 0,04$), $I^2 = 57,9\%$				
Оценка общей эффективности: $Z = 6,08$ ($p < 0,00001$)				

Таблица 2. Продолжение

2В

Исследование или подкатегория	Такролимус 0,03% п/Н	ТГКС п/Н	Доля от общего кол-ва (%)	ОШ (фиксированное) 95% ДИ
01. Мазь такролимуса 0,03% в сравнении с 1% гидрокортизона ацетатом через 3 нед				
Reitamo, 2002	72/189	29/185	50,33	3,31 (2,02; 5,42)
Reitamo, 2004	77/210	28/206	49,67	3,68 (2,26; 5,99)
Промежуточный итог (95% ДИ)	399	391	100,00	3,49 (2,47; 4,94)
Общее количество нежелательных явлений: 149 (такролимус), 57 (ТГКС) Оценка гетерогенности: $\chi^2 = 0,09$, число степеней свободы = 1 ($p = 0,76$), $I^2 = 0\%$ Оценка общей эффективности: $Z = 7,07$ ($p < 0,00001$)				
02. Мазь такролимуса 0,1% в сравнении с 1% гидрокортизона ацетатом через 3 нед				
Reitamo, 2002	89/186	29/185	100,00	4,94 (3,02; 8,05)
Промежуточный итог (95% ДИ)	186	185	100,00	4,94 (3,02; 8,05)
Общее количество нежелательных явлений: 89 (такролимус), 29 (ТГКС) Оценка гетерогенности: не применимо Оценка общей эффективности: $Z = 6,39$ ($p < 0,00001$)				
03. Мазь такролимуса 0,03% в сравнении с 0,1% метилпреднизолона ацепонатом через 3 нед				
Bieber, 2007	40/136	48/129	100,00	0,70 (0,42; 1,17)
Промежуточный итог (95% ДИ)	136	129	100,00	0,70 (0,42; 1,17)
Общее количество нежелательных явлений: 40 (такролимус), 48 (ТГКС) Оценка гетерогенности: не применимо Оценка общей эффективности: $Z = 1,34$ ($p = 0,18$)				

Таблица 3. Индекс распространенности и тяжести экземы (EASI), наблюдавшийся в РКТ

Исследование	Терапия	EASI (%)	p
Boguniewicz, 1998 [31]	0,03% такролимус 0,1% такролимус плацебо	72 ^a 77 ^a 26 ^a	< 0,001
Paller, 2001 [33]	0,03% такролимус 0,1% такролимус плацебо	/ / /	< 0,001
Liu, 2005 [37]	0,03% такролимус плацебо	/ /	< 0,001
Schachner, 2005 [38]	0,03% такролимус плацебо	54,8 20,8	< 0,001
Reitamo, 2002 [34]	0,03% такролимус 0,1% такролимус 1% гидрокортизона ацетат	55,2 ^a 60,2 ^a 36,0 ^a	< 0,001
Reitamo, 2004 [35]	0,03% такролимус 1% гидрокортизона ацетат	76,7 ^a 47,2 ^a	< 0,001
Bieber, 2007 [41]	0,03% такролимус 0,1% метилпреднизолона ацепонат	85,3 89,7	= 0,0667
Paller, 2005 [39]	0,1% такролимус 1% пимекролимус	67,2 56,4	= 0,04
Eichenfield, 2002 [42]	1% пимекролимус плацебо	47 -1	< 0,001
Ho, 2003 [46]	1% пимекролимус плацебо	81,6 25	< 0,001
Kaufmann, 2004 [48]	1% пимекролимус плацебо	71,5 19,4	< 0,001
Eichenfield, 2005 [50]	1% пимекролимус плацебо	/ /	< 0,001
Siegfried, 2006 (1 w) [51]	1% пимекролимус плацебо	34 3	< 0,001

Примечание. ^a — модифицированный EASI; / — данные не сообщались.

1% крем пимекролимуса в сравнении с плацебо. В табл. 4А отражены 6 клинических исследований (1645 детей), в которых непосредственно сравнивалась крем пимекролимуса и плацебо. 1% крем пимекролимуса был значительно более эффективен, чем плацебо (ОШ 3,21; 95% ДИ: 2,48–4,14). В 4 из этих исследований указывалось, что

статистически значимое различие эффективности в пользу пимекролимуса по сравнению с плацебо сохраняется через 6 нед (ОШ 2,80; 95% ДИ: 2,11–3,73) [42, 46, 50]. В другом исследовании (195 младенцев) была обнаружена значимая разница в долях пациентов, у которых через 4 нед IGA была ≤ 1 (ОШ 9,69; 95% ДИ: 4,12–22,83)

Таблица 4. Сравнение по критерию PGE $\geq 90\%$ или IGA ≤ 1 в РКИ между кремом пимекролимуса и контрольными группами 4А

Исследование или подкатегория	Пимекролимус n/N	Плацебо n/N	Доля от общего количество (%)	ОШ (фиксированное) 95% ДИ
01. 1% крем пимекролимуса у детей и младенцев в сравнении с плацебо через 1 нед				
Siegfried, 2006	34/181	7/91	10,34	2,78 (1,18; 6,54)
Промежуточный итог (95% ДИ)	181	91	10,34	2,78 (1,18; 6,54)
Общее количество нежелательных явлений: 34 (пимекролимус), 7 (плацебо) Оценка гетерогенности: не применимо Оценка общей эффективности: Z = 2,34 (p = 0,02)				
02. 1% крем пимекролимуса у младенцев в сравнении с плацебо через 4 нед				
Breuer, 2004	69/129	7/66	5,89	9,69 (4,12; 22,83)
Промежуточный итог (95% ДИ)	129	66	5,89	9,69 (4,12; 22,83)
Общее количество нежелательных явлений: 69 (пимекролимус), 7 (плацебо) Оценка гетерогенности: не применимо Оценка общей эффективности: Z = 5,20 (p < 0,00001)				
03. 1% крем пимекролимуса у детей и младенцев в сравнении с плацебо через 6 нед				
Eichenfield, 2002	93/267	25/136	29,49	2,37 (1,44; 3,92)
Ho, 2003	67/123	15/63	12,34	3,83 (1,94; 7,56)
Eichenfield, 2005 (1)	95/211	26/110	25,67	2,65 (1,58; 4,44)
Eichenfield, 2005 (2)	65/179	14/89	16,27	3,05 (1,60; 5,83)
Промежуточный итог (95% ДИ)	780	398	83,78	2,80 (2,11; 3,73)
Общее количество нежелательных явлений: 320 (пимекролимус), 80 (плацебо) Оценка гетерогенности: $\chi^2 = 1,35$, число степеней свободы = 3 (p = 0,72), $I^2 = 0\%$ Оценка общей эффективности: Z = 7,08 (p < 0,00001)				
Итого (95% ДИ)	555	353	100,00	3,21 (2,48; 4,14)
Итоговое количество нежелательных явлений: 423 (пимекролимус), 94 (плацебо) Оценка гетерогенности: $\chi^2 = 8,71$, число степеней свободы = 5 (p = 0,12), $I^2 = 42,6\%$ Оценка общей эффективности: Z = 8,92 (p < 0,00001)				

4Б

Исследование или подкатегория	Пимекролимус n/N	ТГКС n/N	Доля от общего количество (%)	ОШ (фиксированное) 95% ДИ
01. 1% крем пимекролимуса в сравнении с глюокортикоидами через 6 мес				
Kapp, 2002	108/204	17/46	17,29	1,92 (0,99; 3,71)
Wahn, 2002	289/474	120/237	82,71	1,52 (1,11; 2,09)
Промежуточный итог (95% ДИ)	678	283	100,00	1,59 (1,20; 2,11)
Общее количество нежелательных явлений: 397 (пимекролимус), 137 (ТГКС) Оценка гетерогенности: $\chi^2 = 0,39$, число степеней свободы = 1 (p = 0,53), $I^2 = 0\%$ Оценка общей эффективности: Z = 3,21 (p = 0,001)				
02. 1% крем пимекролимуса в сравнении с глюокортикоидами через 12 мес				
Kapp, 2002	110/204	22/46	21,96	1,28 (0,67; 2,42)
Wahn, 2002	162/474	67/237	78,04	1,32 (0,94; 1,85)
Промежуточный итог (95% ДИ)	678	283	100,00	1,31 (0,97; 1,77)
Общее количество нежелательных явлений: 272 (пимекролимус), 89 (ТГКС) Оценка гетерогенности: $\chi^2 = 0,01$, число степеней свободы = 1 (p = 0,93), $I^2 = 0\%$ Оценка общей эффективности: Z = 1,75 (p = 0,08)				

[47]. В последних проведенных плацебоконтролируемых исследованиях (272 ребенка) была обнаружена статистически значимая разница в долях пациентов, у которых через 1 нед IGA была ≤ 1 (ОШ 2,78; 95% ДИ: 1,18–6,54), при этом при использовании крема пимекролимуса обострения АтД через 6 мес наблюдались у значительно меньшего количества детей (51,9%) [51]. В 5 публикациях сообщается, что улучшение по сравнению с исходным уровнем (оцениваемое на основании уменьшения индекса EASI) было значительно более выраженным в группах, получавших лечение 1% кремом пимекролимуса, чем при использовании плацебо ($p < 0,001$) (см. табл. 3) [42, 46, 48, 50, 51].

Младенцы ($n = 196$), страдающие атопическим дерматитом легкого, среднетяжелого и тяжелого течения, были случайным образом распределены в 2 группы в соотношении 2:1, после чего в двойном слепом формате получали либо 1% крем пимекролимуса, либо соответствующую ему инертную мазевую основу дважды в день в течение 4 нед. Вслед за этим лечение пациентов продолжалось в течение 12 нед в открытом формате, а потом следовал 4-недельный период наблюдения, во время которого лечения не проводилось. Качество жизни родителей пациентов оценивалось на исходном уровне и по завершении двойной слепой фазы при помощи опросника QoL для родителей детей с АтД; соответственно, представленные здесь данные относятся только к первой 4-недельной фазе лечения. Через 4 нед лечения в двойном слепом формате снижение индекса распространенности и тяжести экземы по сравнению с исходным уровнем составило 71,5% при использовании 1% крема пимекролимуса в сравнении с 19,4% при использовании плацебо. Развитие клинического эффекта сопровожда-

лось изменением средних значений пяти показателей опросника при использовании 1% крема пимекролимуса и плацебо, соответственно: психосоматическое благополучие: 14,6 и 6,2%; влияние на социальную сферу жизни: 6,7 и 2,3%; уверенность в проводимом лечении: 10,0 и 3,7%; самообладание: 16,1 и 6,5%; правильное отношение к болезни: 19,6 и 7,0%. Анализ различий зависимых переменных в сравнении с исходным уровнем и ковариантным исходным значением показал, что для всех пяти параметров опросника значение p составило 0,05 даже несмотря на очень небольшую продолжительность исследования. На основании этих данных было сделано заключение, что улучшение, достигаемое при лечении атопического дерматита у младенцев 1% кремом пимекролимуса, оказывает значительное положительное влияние на качество жизни их родителей [49].

1% крем пимекролимуса в сравнении с сильным (для туловища) и слабым (для лица) глюокортикоидами. В табл. 4Б приводятся данные 2 клинических исследований (711 детей в возрасте 2–17 лет и 250 младенцев в возрасте 3–23 мес), в рамках которых проводилось сравнение эффективности 1% крема пимекролимуса и комбинированной схемы лечения. Последняя включала использование 0,1% триамцинолона ацетонида (наносимого на туловище и конечности) и 1% гидрокортизона ацетата (наносимого на лицо, шею и складки). 1% крем пимекролимуса статистически значимо не превосходил по эффективности 1% гидрокортизона ацетата, исходя из доли пациентов, у которых через 6 и 12 мес IGA была ≤ 1 . Соответствующие ОШ составили 1,59 (95% ДИ: 1,20–2,11) и 1,31 (95% ДИ: 0,97–1,77) [44, 45].

1% крем пимекролимуса в сравнении с 0,03% или 0,1% мазью таクロлимуса. В табл. 5 отражено одно клини-

Таблица 5. Сравнение по критерию PGE $\geq 90\%$ или IGA ≤ 1 в РКИ между мазью таクロлимуса и кремом пимекролимуса

Исследование или подкатегория	Таクロлимус n/N	Пимекролимус n/N	Доля от общего кол-ва (%)	ОШ (фиксированное) 95% ДИ
01. Мазь таクロлимуса 0,03% в сравнении с 1% кремом пимекролимуса через 4 нед				
Paller, 2005	97/208	88/217	64,39	1,28 (0,87; 1,88)
Промежуточный итог (95% ДИ)	208	217	64,39	1,28 (0,87; 1,88)
Общее количество нежелательных явлений: 97 (таクロлимус), 88 (пимекролимус)				
Оценка гетерогенности: не применимо				
Оценка общей эффективности: $Z = 1,26$ ($p = 0,21$)				
02. Мазь таクロлимуса 0,03% в сравнении с 1% кремом пимекролимуса через 6 нед				
Kempers, 2004	42/70	30/71	16,69	2,05 (1,05; 4,01)
Промежуточный итог (95% ДИ)	70	71	16,69	2,05 (1,05; 4,01)
Общее количество нежелательных явлений: 42 (таクロлимус), 30 (пимекролимус)				
Оценка гетерогенности: не применимо				
Оценка общей эффективности: $Z = 2,10$ ($p = 0,04$)				
03. Мазь таクロлимуса 0,1% в сравнении с 1% кремом пимекролимуса через 4 нед				
Paller, 2005	36/112	20/113	18,92	2,20 (1,18; 4,12)
Промежуточный итог (95% ДИ)	112	113	18,92	2,20 (1,18; 4,12)
Общее количество нежелательных явлений: 36 (таクロлимус), 20 (пимекролимус)				
Оценка гетерогенности: не применимо				
Оценка общей эффективности: 2,48 ($p = 0,01$)				
Итого (95% ДИ)	390	401	100,00	1,58 (1,18; 2,12)
Итоговое количество нежелательных явлений: 175 (таクロлимус), 138 (пимекролимус)				
Оценка гетерогенности: $\chi^2 = 2,81$, число степеней свободы = 2 ($p = 0,12$), $I^2 = 28,8\%$				
Оценка общей эффективности: $Z = 3,08$ ($p = 0,002$)				

ческое исследование, в котором сравнивались 0,03% мазь таクロлимуса и 1% крем пимекролимуса (425 детей с АтД легкого течения); статистически значимой разницы в долях пациентов, у которых через 4 нед IGA была ≤ 1 , не обнаружено (ОШ 1,28; 95% ДИ: 0,78–1,88) [39]. В другом исследовании, сравнившем эффективность 0,03% мази таクロлимуса и 1% крема пимекролимуса (141 ребенок с АтД средней тяжести), была выявлена статистически значимая разница в долях пациентов, у которых через 6 нед IGA была ≤ 1 (ОШ 2,05; 95% ДИ: 1,05–4,01) [36]. Последнее исследование, в рамках которого сравнивалась эффективность 0,03% мази таクロлимуса и 1% крема пимекролимуса (225 с АтД среднетяжелого и тяжелого течения), также выявило статистически значимую разницу в долях пациентов, у которых через 6 нед IGA была ≤ 1 (ОШ 2,20; 95% ДИ: 1,18–4,12) [39]. В одной публи-

кации указывалось, что улучшение по сравнению с исходным уровнем (оцениваемое на основании уменьшения индекса EASI) было значительно более выраженным в группе, получавшей лечение мазью таクロлимуса, чем при использовании 1% крема пимекролимуса ($p = 0,04$) (см. табл. 3) [39].

Безопасность

Данные по безопасности обобщены в табл. 6, при этом частота типичных нежелательных явлений приводится в том виде, в каком была представлена в первоисточниках. Частота нежелательных явлений при использовании 0,03% мази таクロлимуса составила 15–84%; 29 пациентов в 8 отдельных исследованиях прекратили лечение из-за нежелательных явлений (31,33–39,41). Частота нежелательных явлений при использовании 0,1% мази

Таблица 6. Нежелательные явления и выбывание пациентов из РКИ

Исследование	Лечение	НЯ/%(n/N)	Выбывание из исследования		
			НЯ	НЭ	Иное
Boguniewicz, 1998 [31]	0,03% таクロлимус	49 (21/43)	0	1	1
	0,1% таクロлимус	33 (16/49)	1	0	4
	плацебо	27 (12/44)	2	4	1
Paller, 2001 [33]	0,03% таクロлимус	/	6	4	13
	0,1% таクロлимус	/	3	5	9
	плацебо	/	9	46	10
Liu, 2005 [37]	0,03% таクロлимус	33 (23/70)	7 ^a	–	–
	плацебо	38 (26/69)	6 ^a	–	–
Schachner, 2005 [38]	0,03% таクロлимус	37 (58/158)	7	4	18
	плацебо	45 (72/159)	12	20	29
Reitamo, 2002 [34]	0,03% таクロлимус	43 (81/189)	3	0	0
	0,1% таクロлимус	39 (72/186)	3	0	0
	1% гидрокортизона ацетат	21 (39/185)	4	0	0
Reitamo, 2004 [35]	0,03% таクロлимус	73 (153/210)	8	4	9
	1% гидрокортизона ацетат	52 (107/207)	6	17	18
Kempers, 2004 [36]	0,03% таクロлимус	84 (59/70)	1	0	2
	1% пимекролимус	86 (61/71)	5	3	5
Paller, 2005 [39]	0,03% таクロлимус	15 (32/208)	0	4	43
	1% пимекролимус	17 (36/217)	10	13	33
Paller, 2005 [39]	0,1% таクロлимус	13 (14/112)	4	6	26
	1% пимекролимус	20 (23/113)	5	11	27
Bieber, 2007 [41]	0,03% таクロлимус	17 (23/136)	4	0	2
	0,1% метилпреднизолона ацепонат	12 (16/129)	0	0	2
Wahn, 2002 [44]	1% пимекролимус через 6 мес	25 (117/474)	/	42	72
	через 12 мес	8 (39/474)		59	91
	ТГКС через 6 мес	19 (44/237)	/	65	49
	через 12 мес	5 (12/237)		72	50
Kapp, 2002 [45]	1% пимекролимус через 6 мес	/	/	19	13
	через 12 мес	–	–	21	29
	ТГКС через 6 мес	/	/	14	2
	через 12 мес	–	–	15	3

Таблица 6. Продолжение

Eichenfield, 2002 [42]	1% пимекролимус	44 (117/267)	5	7	18
	плацебо	43 (58/136)	4	21	9
Ho, 2003 [46]	1% пимекролимус	75 (92/123)	/	8	6
	плацебо	65 (41/63)	/	26	4
Breuer, 2004 [47] и Kaufmann, 2004 [48]	1% пимекролимус	64 (83/130)	2	5	6
	плацебо	61 (40/66)	1	23	1
Eichenfield, 2005 [50]	1% пимекролимус	9 (19/211) белых	0	0	0
		6 (10/179) не белых	—	—	—
	плацебо	9 (10/110) белых	0	0	0
		10 (9/89) не белых	—	—	—
Siegfried, 2006 [51]	1% пимекролимус	10 (18/183)	0	7	28
	плацебо	2 (2/92)	0	13	13

Примечание. ^a — причина не описана; НЯ — нежелательное явление; НЭ — лечение не эффективно; / — данные не приведены.

такролимуса составила 13–39%; 11 пациентов в 4 отдельных исследованиях прекратили лечение [31, 33, 34, 39]. Частота нежелательных явлений при использовании 1% крема пимекролимуса составила 5–86%; 27 пациентов в 7 отдельных исследованиях прекратили лечение из-за нежелательных явлений [36, 39, 42, 47, 48, 50, 51]. К числу наиболее типичных нежелательных явлений относились жжение и зуд.

Обсуждение

В 4 более ранних обзорах (11,58–60), охватывавших РКИ, проведенные в период с 1998 по 2004 гг., не делалось различий между взрослой и детской популяциями пациентов при сводном анализе. Однако, мощность данных исследований была недостаточна, чтобы установить статистическое различие по критериям эффективности и безопасности в педиатрической группе пациентов. Насколько нам известно, на текущий момент представленное нами исследование является всеобъемлющим и основывающимся на принципах доказательной медицины обзором, посвященным наружному применению такролимуса и пимекролимуса для лечения атопического дерматита у детей. Он включает данные 9 РКИ (8 публикаций) по 2056 педиатрическим пациентам в возрасте от 2 до 17 лет, получавшим лечение такролимусом, и данные 10 РКИ (9 публикаций) по 2169 педиатрическим пациентам в возрасте от 3 мес до 17 лет, получавшим лечение пимекролимусом. В целом, показатель PGE $\geq 90\%$ или IGA ≤ 1 был достигнут существенно большим числом пациентов, которые получали лечение 0,03 или 0,1% мазью такролимуса, чем пациентов из контрольных групп, получавших плацебо (ОШ 4,56; 95% ДИ: 2,80–7,44), 1% гидрокортизона ацетат (ОШ 3,92; 95% ДИ: 2,96–5,20) и 1% пимекролимус (ОШ 1,58; 95% ДИ: 1,18–2,12), при этом указанные различия были статистически значимы. Различие эффективности между мазями такролимуса с концентрацией активного вещества 0,03 и 0,1% по критериям PGE $\geq 90\%$ или IGA ≤ 1 статистически значимым не было (ОШ 0,90; 95% ДИ: 0,55–1,48). В целом, применение мази такролимуса или крема пимекролимуса приводило к значительно более выраженному снижению индекса EASI, чем использование плацебо и 1% гидрокортизона ацетата ($p < 0,001$). Только в одном клиническом исследовании сравнива-

лись 0,1% мазь такролимуса и 1% крем пимекролимуса, при этом было продемонстрировано значительное преимущество такролимуса ($p = 0,04$). Частота нежелательных явлений при использовании мази такролимуса или крема пимекролимуса была сравнимой с плацебо. Основными нежелательными явлениями были жжение и зуд. Клинических данных по использованию мази такролимуса у младенцев обнаружить не удалось.

АтД обычно наблюдается у младенцев и у детей. У данной категории пациентов манифестация заболевания имеет место чаще, а клинические симптомы более выражены, чем у взрослых пациентов. В связи с этим клинические данные по детской и взрослой стадии АтД могут иметь некоторую гетерогенность. Чтобы избежать систематической ошибки, мы собирали данные только по педиатрической категории пациентов, осуществив при этом широкомасштабный поиск, чем был в предшествующих исследованиях (11,57–59). В итоге было отобрано 18 РКИ, проведенных в период с 1998 по 2006 гг., осуществлен сводный анализ и получен вышеизложенный результат. Эффективность мазей такролимуса 0,03 и 0,1% сопоставима друг с другом. Мазь такролимуса (0,03 и 0,1%) пре-восходила по эффективности 1% гидрокортизона ацетат и 1% пимекролимус, в то время как пимекролимус был более эффективен, чем 0,1% триамцинона ацетонид (наносившийся на кожу туловища и конечностей) и 1% гидрокортизона ацетат (наносившийся на кожу лица, шеи и складок).

Включенные в анализ РКИ (19) были высокого качества, но все спонсировались компаниями Фуджисава и Новартис, в связи с чем существует вероятность завышения результатов в первоисточниках, что, в свою очередь, может внести погрешность в данные анализа, приводимые в этом систематическом обзоре. По этой причине вышеизложенные результаты следует использовать как практическое руководство только в привязке к личному врачебному опыту специалиста и конкретным клиническим случаям, тщательно их обдумывая. В будущем эти результаты должны быть подтверждены в более масштабных клинических исследованиях.

Конфликт интересов. Авторы данного мета-анализа действовали автономно и декларируют отсутствие конфликта интересов с компаниями Фуджисава и Новартис.

ДАЖЕ КОГДА КОЖА КАЖЕТСЯ СПОКОЙНОЙ,

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ ВСЕГДА ГОТОВ К АТАКЕ



ЧТОБЫ В ТЕЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО СРОКА ДЕРЖАТЬ ТЕЧЕНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ПОД КОНТРОЛЕМ, НЕОБХОДИМО АКТИВНО ВОЗДЕЙСТВОВАТЬ НА СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, СОХРАНЯЮЩЕЕСЯ И В ПЕРИОДЫ РЕМИССИИ.

Можно проводить лечение атопического дерматита только в период обострения, но при этом всегда сохраняется угроза развития повторных обострений. Применение препарата Протопик® 2 раза в неделю в период ремиссии позволяет эффективно контролировать течение данного заболевания путем подавления субклинического воспаления. Назначение Протопика 2 раза в неделю предупреждает новые обострения и позволяет продлить ремиссию у взрослых и детей со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом.

НЕ ЖДИТЕ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОГО ОБОСТРЕНИЯ, ПРИМЕНЯЙТЕ ПРЕПАРАТ ПРОТОПИК® 2 РАЗА В НЕДЕЛЮ ДЛЯ ДОЛГОВРЕМЕННОГО КОНТРОЛЯ НАД АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.*

*Пациентам, у которых предшествующее лечение Протопиком при его применении 2 раза в день в течение срока до 6 недель было результативным.

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата Протопик® (PROTOPIC®)

МНН: Такролимус (Tacrolimus). **Лекарственная форма:** Мазь для наружного применения. **Состав:** В 100 г мази содержится 0,03 г или 0,1 г таクロリムス (в виде таクロリмуса моногидрат); вспомогательные вещества: парапин белый мягкий, парапин жидкий, пропиленкарбонат, воск гемиленый белый, парапин твердый. **Показания к применению:** Мазь Протопик® применяется в дозировке 0,03% и 0,1% у взрослых и только 0,03% у детей от 2 до 16 лет для лечения атопического дерматита (средней степени тяжести и тяжелых форм) в случае недостаточного ответа пациентов на традиционные методы лечения, такие как кортикоиды, или наличие противопоказаний к таковым. **Способ применения и дозы:** Взрослым и детям старше 2 лет мазь Протопик® наносят тонким слоем на пораженные участки кожи. Препарат можно применять на любых участках тела, включая лицо и шею, в области кожных складок. Не следует наносить препарат на слизистые оболочки и под окклюзионные повязки. **Применение у детей (2 года и старше) и подростков до 16 лет:** Лечение необходимо начинать с нанесения 0,03% мази Протопик® 2 раза в сутки. Продолжительность лечения по данной схеме не должна превышать трех недель. В дальнейшем частота применения уменьшается до 1 раза в сутки, лечение продолжается до полного очищения очагов поражения. **Применение у взрослых и подростков 16 лет и старше:** Лечение необходимо начинать с применения 0,1% мази Протопик® 2 раза в сутки и продолжать до полного очищения очагов поражения. По мере улучшения можно уменьшать частоту нанесения 0,1% мази или переходить на использование 0,03% мази Протопик®. В случае повторного возникновения симптомов заболевания следует возобновить лечение 0,1% мази Протопик® дважды в день. Если позволяет клиническая картина, следует предпринять попытку снизить частоту применения препарата либо использовать меньшую дозировку – 0,03% мазь Протопик®. **Применение у людей пожилого возраста (65 лет и старше):** Особенности применения у людей пожилого возраста отсутствуют. **Лечение обострений:** Мазь Протопик® может использоваться кратковременно или длительно в виде периодически повторяющихся курсов терапии. Лечение пораженных участков кожи проводится до полного исчезновения клинических проявлений атопического дерматита. Как правило, улучшения наблюдается в течение первой недели лечения. Если признаки улучшения не наблюдаются в течение 2 недель с момента начала использования мази, необходимо рассмотреть другие варианты дальнейшего лечения. Лечение следует возобновлять при появлении первых признаков обострения атопического дерматита. **Профилактика обострений:** Для предупреждения обострений и увеличения длительности ремиссии у пациентов с частыми (более 4 раз в год) обострениями заболевания в анамнезе рекомендуется поддерживаящая терапия мазью Протопик®. Целесообразность назначения поддерживющей терапии определяется эффективностью предшествующего лечения по стандартной схеме (2 раза в день) на протяжении не более чем 6 недель. При поддерживющей терапии мазь Протопик® следует наносить 2 раза в неделю (например, в понедельник и четверг) на участки кожи, обычно поражаемые при обострениях. Промежуток времени между нанесениями препарата должен составлять не менее 2-3 дней. **У взрослых и подростков 16 лет и старше используется 0,1% мазь Протопик® у детей (2 года и старше) – 0,03% мазь Протопик®.** При проявлении признаков обострения следует перейти к обычному режиму терапии мазью Протопик® (см. раздел «Лечение обострений»). Через 12 месяцев поддерживющей терапии необходимо оценить клиническую динамику и решить вопрос о целесообразности продолжения профилактического использования мази Протопик®. У детей для оценки клинической динамики следует временно отменить препарат и затем рассмотреть вопрос о необходимости продолжения поддерживющей терапии. **Побочное действие:** Наиболее частыми нежелательными реакциями являются симптомы раздражения кожи (ощущение жжения и зуда, покраснение, боль, парестезии и сыпь) в месте нанесения. Как правило, они выражены умеренно или незначительно и проходят в течение первой

 **Протопик®**
 (таクロリムス мазь 0,03%, 0,1%)

Новый подход к длительному контролю над атопическим дерматитом при применении 2 раза в неделю

недели после начала лечения. Часто встречается непереносимость алкоголя (покраснение лица или симптомы раздражения кожи после употребления спиртных напитков). У пациентов, применяющих мазь Протопик®, отмечается повышенный риск развития фолликулита, акне и герпетической инфекции. **Особые указания:** Мазь Протопик® нельзя использовать у больных с врожденными или приобретенными иммунодефицитами или у пациентов, которые принимают иммуносупрессивные препараты. Во время применения мази Протопик® необходимо минимизировать попадание на кожу солнечных лучей, посещение солярия, терапии УФ-лучами Б или А в комбинации с спораленом (PUVA-терапия). Мазь Протопик® не должна применяться для лечения участков поражения, которые рассматриваются как потенциально злокачественные или предзлокачественные. В течение 2 ч на участках кожи, на которые наносилась мазь Протопик®, нельзя использовать смягчающие средства. Эффективность и безопасность применения мази Протопик® в лечении инфицированного атопического дерматита не оценивалась. При наличии признаков инфицирования до назначения мази Протопик® необходимо проведение соответствующей терапии. Применение мази Протопик® может быть связано с повышенным риском развития герпетической инфекции. При наличии признаков герпетической инфекции следует индивидуально оценить соотношение пользы и риска применения Протопика. При наличии лимфаденопатии необходимо обследовать пациента до начала терапии и наблюдать за ним в период применения мази. При отсутствии очевидной причины лимфаденопатии или при наличии симптомов острого инфекционного мононуклеоза необходимо прекратить применение мази Протопик®. Необходимо избегать попадания мази в глаза и на слизистые оболочки (при случайном попадании мазь необходимо тщательно удалить и/или промыть глаза и слизистые водой). Не рекомендуется носить мазь Протопик® под окклюзионные повязки и носить плотную воздухонепроницаемую одежду. Так же как при использовании любого другого местного лекарственного средства, пациенты должны мыть руки после нанесения мази, кроме тех случаев, когда мазь наносится на область рук с лечебной целью. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к таクロリмусу, к вспомогательным веществам, к макролидам. Беременность и грудное вскармливание. Не следует применять Протопик® у пациентов с генетическими дефектами эпидермального барьера, такими как синдром Неттертона, а также при генерализованной эритроредемии в связи с риском прогрессирующего увеличения системной абсорбции таクロリмуса. Применение мази Протопик® в дозировке 0,1% противопоказано у детей и подростков младше 16 лет, в дозировке 0,03% – у детей младше 2 лет. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Таクロリмус не метаболизируется в коже, что исключает риск лекарственных взаимодействий в коже, которые могут повлиять на его метаболизм. Так как системная абсорбция таクロリмуса при использовании в форме мази минимальна, взаимодействие с сингибиторами СУР2АА (эритромици, итраконазол, кетоконазол, дилтиазем и др.) при одновременном применении с мазью Протопик® маловероятно, однако не может быть полностью исключено у пациентов с обширными участками поражения и/или эритроредемии. Влияние мази Протопик® на эффективность вакцинации не изучалось. Однако из-за потенциального риска снижения эффективности вакцинации необходимо провести до начала применения мази или спустя 14 дней после последнего использования мази Протопик®. В случае применения живой аттенуированной вакцины этот период должен быть увеличен до 28 дней, в противном случае следует рассмотреть возможность использования альтернативных вакцин. Возможность совместного применения мази Протопик® с другими наружными препаратами, системными глюкокортикоидами и иммунодепрессантами не изучалась. **Форма выпуска:** Мазь для наружного применения 0,03% и 0,1% в тубах по 10, 30 г. **Регистрационный номер:** ЛСР-001885/10 от 12.03.2010 г. **Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.»:** 109147 Москва, ул. Марксистская, 16.

S.L. Chen¹, J. Yan², F.S. Wang³

¹ Shandong Provincial Institute of Dermatology and Venereology, Jinan, China

² Jinan City Hospital for Skin Diseases Prevention and Treatment, Jinan, China

³ School of Pharmacy, Shandong University, Jinan, China

Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: A meta-analysis of randomized clinical trials

Correspondence:

Sheng-li Chen

Address: 27397, Jinshi Raod, Jinan, Shandong, 250022, China, e-mail: shengli28@163.com

Accepted: 10.11.2010 г., submitted for publication: 16.12.2010 г.

62

Two new topical immunomodulators, pimecrolimus cream and tacrolimus ointment for atopic dermatitis (AD) in pediatric patients, have provided alternatives to topical corticosteroids without the associated adverse events. Objective: To evaluate the efficacy and safety of tacrolimus ointment and pimecrolimus cream for the treatment of AD in pediatric patients. Methods: MEDLINE, Embase, the CNKI and Cochrane Library databases were searched up to December 2008. Additional data sources were manual searches of abstract proceedings and personal contact with investigators and pharmaceutical companies. Two investigators assessed the quality of trials with unified tables independently. Disagreements on validity assessment were resolved through discussion or consultation with the third author. Quality analysis of methodology was evaluated according to the Jadad scale, including randomization, blinding and patients' discontinuation. Results: Twenty trials involving 6288 infants and children with AD met the inclusion criteria. More patients using tacrolimus had a good response than those in control groups including vehicle, 1% hydrocortisone acetate and 1% pimecrolimus, the corresponding OR were (4.56; 95%CI: 2.80 to 7.44), (3.92; 95% CI: 2.96 to 5.20) and (1.58; 95% CI: 1.18 to 2.12). The effect difference between 0.03% tacrolimus and 0.1% tacrolimus ointments was not statistically significant (OR = 0.90; 95% CI: 0.55 to 1.48). The incidence of adverse events of tacrolimus ointment or pimecrolimus cream was similar to the vehicle. The major adverse events were burning and pruritus. Conclusions: Both tacrolimus ointment and pimecrolimus cream are safe and effective in the treatment of AD in pediatric patients. Tacrolimus ointments were superior to pimecrolimus cream.

Key words: atopic dermatitis, children, meta-analysis, pimecrolimus, tacrolimus.

INTRODUCTION

Atopic dermatitis (AD) is a common chronic inflammatory skin disease that often presents with flares and can be complicated by recurrent skin infections [1, 2]. Onset is within the first year of life in 60% of cases and within the first 5 years in 80–90% (3,4). AD is a major public health problem worldwide with a lifetime prevalence in children of 10–20% [5, 6]. Acute and subacute skin lesions are often seen in children and are characterized by intensely pruritic erythematous papules associated with excoriation and serous exudate. Chronic AD is characterized by lichenification, papules, and excoriations. At all stages of this disease, patients usually have dry lacklustre skin. The distribution and skin reaction pattern varies according to the patient's age and disease activity. During infancy, AD is generally more acute and mainly affects the face, scalp, and extensor surfaces of the extremities. In older children and in those who have longstanding skin disease, the patient develops lichenification and localization of the rash to the flexural folds of the extremities. Chronic hand eczema can be the primary manifestation of many adults with AD [7]. Two forms of AD have been delineated, including an extrinsic form associated with IgE-mediated sensitization involving 70–80% of patients and an intrinsic form without IgE-mediated sensitization involving 20–30% of the patients [7, 8]. Both forms of AD have associated eosinophilia.

Successful management of AD requires a multipronged approach involving skin care, identification and elimination of flare factors, and anti-inflammatory treatment [4]. Traditionally, the treatment of AD included the frequent use of emollients and the intermittent use of topical corticosteroids to control acute flares. Corticosteroids, although effective, may be associated with several local and systemic adverse events, such as thinning of the skin and adrenal gland suppression. Patients' fears about the safety profile of topical corticosteroids also have important implications for adherence to treatment, and knowledge on differentiating weak preparations from strong preparations is poor [9, 10]. Two new topical immunosuppressive preparations, tacrolimus ointment and pimecrolimus cream, were developed to provide alternatives to topical corticosteroids without the associated adverse events. They work by inhibiting calcineurin in the skin, which regulates the activity of several transcription factors that control cell division and trigger the early stages of T-cell activation [11].

The treatment of AD involves a combination of preventive measures and an individualized therapeutic regimen. Randomized controlled trials (RCTs) are especially important in assessing the effects of treating AD because of the substantial placebo effect in this disease [7]. As a result of the difference in the clinical manifestation of AD between children and adults, the treatment result also has a big difference [11]. Based on

published RCTs, we made a systematic review on the efficacy and adverse effects of tacrolimus ointment and pimecrolimus cream in treating pediatric AD.

METHODS

Searches

Searches were conducted to identify all published RCTS. There was no language restriction for the search. An effort was made to translate non-English articles into English for inclusion. The following databases were searched for relevant studies: Ovid: <http://gateway.ovid.com/>; The Cochrane Library (Issue 4, 2008); Embase (1974 — Dec 2008); MEDLINE (1966 — Dec 2008): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>; National Knowledge Infrastructure (CNKI) (1979 — Dec 2008): <http://www.cnki.net/index.htm>. Key words: (Tacrolimus OR FK506 OR Protopic OR Pimecrolimus OR ASM 981 OR Elidel) AND atopic dermatitis. Additional data sources were manual searches of abstract proceedings and personal contact with investigators and pharmaceutical companies.

Inclusion criteria

All pediatric patients (< 18 years of age) with a diagnosis of AD on the basis of reliable criteria.

Intervention

Locally applied tacrolimus ointment or pimecrolimus cream with placebo or other medicines as controls.

Outcomes

The primary outcomes were the investigators' global assessment (IGA) or the physician's global evaluation (PGE). Secondary outcomes were the eczema area and severity index (EASI) or the modified EASI (mEASI), quality of life (QoL) and adverse events.

The PGE is an efficacy scale of clinical response. It is commonly used to measure the improvement of AD through treatment and represents the physician's overall evaluation of clinical response, with improvement from 0% (worse) to 100% (totally cleared). Unpublished clinical trials with these kinds of patients, the most commonly reported outcomes were: (i) $\geq 90\%$ (excellent); (ii) 75–89% (marked); and (iii) 50–74% (moderate) improvement. An additional efficacy scale was the IGA score. It represents an overall evaluation of dermatitis performed by the investigator at each visit. IGA scores utilize a six-point scale, ranging from 0 (clear) to 5 (very severe disease). IGA scores measure disease severity based on morphology, without referring back to the baseline state. PGE $\geq 90\%$ or IGAJ \leq one response were enrolled in the meta-analysis.

Data extraction

A meta-analysis model was used in this study, as reported previously by Moher et al. [12]. Two investigators assessed the quality of trials with unified tables independently. Any disagreements on validity assessment were resolved through discussion or consultation with the third author. Quality analysis of methodology was evaluated according to the Jadad scale, including randomization, blinding and patients' discontinuation. The Jadad scale scores from 1 to 5, where 1 or 2 indicates poor in quality and 3–5 indicates high quality [13].

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with Review Manager Software (RevMan 4.2.8, Cochrane Collaboration). Heterogeneity of results between each trial was tested by the chi-squared test ($p > 0.1$, $I^2 < 50\%$). Meta-analysis was done using the fixed effect model if there was no heterogeneity among subgroups, otherwise using the randomized effect

model. Comparison of the effects between two groups was expressed by odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95% CI).

RESULTS

Trial flow

A total of 88 relative studies published between 1998 and 2008 were found, in which 50 were excluded (different research purposes or an adult study) through reading titles and abstracts; 38 full texts were therefore obtained for further evaluation. From these 38 articles, 17 were rejected because of data redundancy, the research goal being different and the use of combination therapy [14–30]; finally, 21 articles met all entry criteria and were included in the study [31–51]. The 20 studies (21 articles) involving 6288 enrolled infants and children were all double-blind RCTs. All trials were of a high quality (Jadad score ≥ 3), in which 19 articles were in English and two were in Chinese. Details are listed in Table I.

Efficacy

0.03% tacrolimus ointment versus 0.1% tacrolimus ointment. Table IIA shows three trials (702 children) directly comparing 0.03% tacrolimus ointment with 0.1% tacrolimus ointment. Two of the trials reported on the proportions of patients with a PGE $\geq 90\%$ at 3 weeks and found no significant difference in response between the strengths of the tacrolimus ointments (pooled OR 1.04; 95% CI: 0.39 to 2.80) [31, 34]. Another trial reported on the proportions of patients with an IGA ≤ 1 at 12 weeks and found no significant difference between the strengths of the tacrolimus ointments (OR 0.82; 95% CI: 0.48 to 1.48) [33].

Tacrolimus versus vehicle. Table IIB shows four trials (943 children) directly comparing tacrolimus ointments with a vehicle. Two trials reported on the proportion of patients with a PGE $\geq 90\%$ at 3 weeks (OR 4.98; 95% CI: 2.58 to 9.61) [31, 37]. One trial reported on the proportion of patients with an IGA ≤ 1 at 6 weeks (OR 2.95; 95% CI: 1.84 to 4.74) [38]. Another trial reported on the proportion of patients with a PGE $\geq 90\%$ at 12 weeks (OR 7.56; 95% CI: 3.36 to 17.02) [33]. The 0.03% tacrolimus ointment was significantly more effective than the vehicle. There were two trials directly comparing 0.03% tacrolimus, 0.1% tacrolimus and a vehicle control. One trial reported on the proportion of patients with a PGE $\geq 90\%$ at 3 weeks (OR 2.00; 95% CI: 0.84 to 4.78) [31]. The other trial reported on the proportion of patients with an IGA ≤ 1 at 12 weeks (OR 9.26; 95% CI: 4.13 to 20.74) [33]. The 0.1% tacrolimus ointment was significantly more effective than the vehicle. Four articles reported that the improvement percentage from baseline (by reduction in EASI score) was significantly greater for the tacrolimus ointment-treated groups than for vehicle ($p < 0.001$)/(Table III) [31, 33, 37, 38].

For children and toddlers, the 0.1% tacrolimus ointment group exhibited statistically significant improvements from baseline at the end of treatment compared with the vehicle ointment group for all QoL scores ($p < 0.05$). Compared with the vehicle group, improvements in the 0.1% tacrolimus ointment group were very substantial in the aspects of symptoms and feelings, sleep, and treatment. The 0.03% tacrolimus ointment group demonstrated significant QoL improvements in both children and toddlers at the end of treatment compared with the vehicle control group for all QoL scores ($p < 0.05$), with the exception of the personal relationships scale in children. Differences between the tacrolimus ointment groups were not statistically significant among children and toddlers [32]. However, another trial reported that there was a difference between children and toddlers for QoL improvement. Among children, the tacrolimus ointment group demonstrated significant improvement compared to the vehicle control group

Table I. Characteristics of RCTs

Study	n	Age (years)	Criteria	Severity of AD	Intervention, control	Duration	Outcomes
Boguniewicz, 1998 [31]	180	7–16	Hanifin [52]	Moderate to severe	0.03% tacrolimus, 0.1% and 0.3% twice daily; vehicle	18 centers, 3 weeks	PGE, EASI
Drake, 2001 [32]	145–138 ^a	2–4	Hanifin [52]	Moderate to severe	0.03% tacrolimus and 0.1% twice daily; vehicle	Multicenter, 12 weeks	QoL
Reitamo, 2002 [34]	178–169 ^a	5–15	Hanifin [52]	Moderate to severe	0.03% tacrolimus and 0.1% twice daily; vehicle	Multicenter, 12 weeks	QoL
Paller, 2001 [33]	351	2–15	Hanifin [52] and Rajka [53]	Moderate to severe	0.03% tacrolimus and 0.1% twice daily; vehicle	23 centers in the United States, 12 weeks	PGE, EASI
Kempers, 2004 [36]	560	2–15	Hanifin [52] and Rajka [53]	Moderate to severe	0.03% tacrolimus and 0.1% twice daily; hydrocortisone acetate 1%	Multicenter, 3 weeks	IGA, mEASI
Liu, 2005 [37]	139	2–17	Williams [55] and Rajka [53]	Moderate to severe	0.03% tacrolimus once or twice daily; hydrocortisone acetate 1%	42 centers in 11 European countries, 3 weeks	PGE, mEASI
Schachner, 2005 [38]	317	2–15	Hanifin [52] IGA	Mild to moderate	0.03% tacrolimus twice daily; placebo	19 centers in the United States, 6 weeks	IGA
Paller, 2005 [39]	425	2–15	Hanifin [52] IGA	Mild	0.03% tacrolimus twice daily; vehicle	Five centers in China, 3 weeks	PGE, EASI
Paller, 2005 [39]	225	2–15	Hanifin [52] IGA	Moderate to severe	0.1% tacrolimus twice daily; 1% pimecrolimus	Multicenter, 6 weeks	IGA, EASI
Dou, 2006 [40]	21	2–4	Williams [55] and Rajka [53]	Moderate to severe	0.03% tacrolimus twice daily; vehicle	19 centers in Germany, Italy and Spain	IGA, EASI, QoL
Bieber, 2007 [41]	104	5–17	Williams [55] and Rajka [53]	Moderate to severe	0.03% tacrolimus twice daily; vehicle	Six centers in China, 3 weeks	QoL
Eichenfield, 2002 [42] and Whalley, 2002 [43]	265	2–15	IGA	Moderate to severe	0.03% tacrolimus twice daily; 0.1% methylprednisolone acetopone	25 centers in Germany, Italy and Spain	IGA, EASI, QoL, pruritus, sleep
Wahn, 2002 [44]	403	1–17	Williams [55] IGA	Mild to moderate	1% pimecrolimus twice daily; vehicle	11 centers in the United States, 6 weeks	IGA, EASI, QoL, pruritus
Kapp, 2002 [45]	713/711 ^a	2–17	Williams [55] IGA	Mild to severe	1% pimecrolimus twice daily; corticosteroids	53 centers in 13 countries, 1 year	IGA, EASI, pruritus
Ho, 2002 [46]	3–23 months	Seymour [56] IGA	Severe	1% pimecrolimus twice daily; corticosteroids	41 centers in eight countries, 1 year	IGA, EASI, pruritus	
Breuer, 2004 [47]; Kaufmann, 2004 [48]; Staab, 2005 [49]	186	3–23 months	Seymour [56] IGA	Mild to moderate	1% pimecrolimus twice daily; vehicle	25 centers in Australia, Brazil, Canada, Germany, South Africa, and Spain, 6 weeks	IGA, EASI, pruritus, sleep
Eichenfield, 2005 [50]	196–195 ^a	3–23 months	Seymour [56] IGA	Mild to severe	1% pimecrolimus twice daily; vehicle	19 centers in Germany, 4 weeks	IGA, EASI, QoL, pruritus, sleep
Siegfried, 2006 [51]	589	3 months to 17 years	Williams [55] IGA	Mild to moderate	1% pimecrolimus twice daily; vehicle	Three centers, 6 weeks	IGA, EASI
	275–272 ^a	3 months to 11 years	Williams [55] IGA	Mild to severe	1% pimecrolimus twice daily; vehicle	35 centers in the United States, 6 months	IGA, EASI, flare

^a — Randomized/ITT (intent-to-treat); PGE — physician's global evaluation; EASI = eczema area and severity index; QoL = quality of life; IGA = investigators' global assessment; mEASI = modified EASI.

Table II. Comparison of PGE $\geq 90\%$ or IGA ≤ 1 in RCTs between tacrolimus ointment and controls

IIA

Study or sub-category	Tacrolimus 0.03% n/N	Tacrolimus 0.1% n/N	Weight %	OR (random) 95% CI
01. Tacrolimus 0.03% vs Tacrolimus 0.1% at 3 weeks				
Boguniewicz, 1998	25/43	21/49	22,27	1,85 (0,81; 4,24)
Reitamo, 2002	72/189	89/186	42,20	0,67 (0,44; 1,01)
Subtotal (95% CI)	232	235	64,47	1,04 (0,39; 2,80)
Total events: 97 (Tacrolimus 0.03%), 110 (Tacrolimus 0.1%) Test for heterogeneity: $\chi^2 = 4,63$, df = 1 ($p = 0,03$), $I^2 = 78,4\%$ Test for overall effect: Z = 0,08 ($p = 0,93$)				
02. Tacrolimus 0.03% vs Tacrolimus 0.1% at 12 weeks				
Paller, 2001	42/117	48/118	35,53	0,82 (0,48; 1,38)
Subtotal (95% CI)	117	118	35,53	0,82 (0,48; 1,38)
Total events: 42 (Tacrolimus 0.03%), 48 (Tacrolimus 0.1%) Test for heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z = 0,75 ($p = 0,45$)				
Total (95% CI)	349	353	100,00	0,90 (0,55; 1,48)
Total events: 139 (Tacrolimus 0.03%), 158 (Tacrolimus 0.1%) Test for heterogeneity: $\chi^2 = 4,63$, df = 2 ($p = 0,10$), $I^2 = 56,8\%$ Test for overall effect: Z = 0,41 ($p = 0,68$)				

IIB

Study or sub-category	Tacrolimus n/N	Vehicle n/N	Weight %	OR (random) 95% CI
01. Tacrolimus 0.03% vs vehicle at 3 weeks				
Boguniewicz, 1998	25/43	12/44	14,84	3,70 (1,51; 9,10)
Liu, 2005	28/70	6/69	13,79	7,00 (2,67; 18,36)
Subtotal (95% CI)	113	113	28,63	4,98 (2,58; 9,61)
Total events: 53 (Tacrolimus), 18 (Vehicle) Test for heterogeneity: $\chi^2 = 0,90$, df = 1 ($p = 0,34$), $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: Z = 4,79 ($p < 0,00001$)				
02. Tacrolimus 0.03% vs vehicle at 6 weeks				
Schachner, 2005	80/158	41/159	23,28	2,95 (1,84; 4,74)
Subtotal (95% CI)	158	159	23,28	2,95 (1,84; 4,74)
Total events: 80 (Tacrolimus), 41 (Vehicle) Test for heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z = 4,49 ($p < 0,00001$)				
03. Tacrolimus 0.03% vs vehicle at 12 weeks				
Paller, 2001	42/117	8/116	16,35	7,56 (3,36; 17,02)
Subtotal (95% CI)	117	116	16,35	7,56 (3,36; 17,02)
Total events: 42 (Tacrolimus), 8 (Vehicle) Test for heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z = 4,89 ($p < 0,00001$)				
04. Tacrolimus 0.1% vs vehicle at 3 weeks				
Boguniewicz, 1998	21/49	12/44	15,29	2,00 (0,84; 4,78)
Subtotal (95% CI)	49	44	15,29	2,00 (0,84; 4,781)
Total events: 21 (Tacrolimus), 12 (Vehicle) Test for heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z = 1,56 ($p = 0,12$)				
05. Tacrolimus 0.1% vs vehicle at 12 weeks				
Paller, 2001	48/118	8/116	16,44	9,26 (4,13; 20,74)
Subtotal (95% CI)	118	116	16,44	9,26 (4,13; 20,74)
Total events: 48 (Tacrolimus), 8 (Vehicle) Test for heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z = 5,41 ($p < 0,00001$)				
Total (95% CI)	555	548	100,00	4,56 (2,80; 7,44)
Total events: 244 (Tacrolimus), 87 (Vehicle) Test for heterogeneity: $\chi^2 = 11,86$, df = 5 ($p = 0,04$), $I^2 = 57,9\%$ Test for overall effect: Z = 6,08 ($p < 0,00001$)				

Table II.
IIC

Study or sub-category	Tacrolimus n/N	Glucocorticosteroids n/N	Weight %	OR (fixed) 95% CI
01. 0.03% tacrolimus ointment vs 1% hydrocortisone acetate at 3 weeks				
Reitamo, 2002	72/189	29/185	50,33	3,31 (2,02; 5,42)
Reitamo, 2004	77/210	28/206	49,67	3,68 (2,26; 5,99)
Subtotal (95% CI)	399	391	100,00	3,49 (2,47; 4,94)
Total events: 149 (Tacrolimus), 57 (Glucocorticosteroids) Test for heterogeneity: $\chi^2 = 0.09$, df = 1 ($p = 0.76$), $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: Z = 7.07 ($p < 0.00001$)				
02. 0.1% tacrolimus ointment vs 1% hydrocortisone acetate at 3 weeks				
Reitamo, 2002	89/186	29/185	100,00	4,94 (3,02; 8,05)
Subtotal (95% CI)	186	185	100,00	4,94 (3,02; 8,05)
Total events: 89 (Tacrolimus), 29 (Glucocorticosteroids) Test for heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z = 6.39 ($p < 0.00001$)				
03. 0.03% tacrolimus ointment vs 0.1% methylprednisolone aceponate at 3 weeks				
Bieber, 2007	40/136	48/129	100,00	0,70 (0,42; 1,17)
Subtotal (95% CI)	136	129	100,00	0,70 (0,42; 1,17)
Total events: 40 (Tacrolimus), 48 (Glucocorticosteroids) Test for heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z = 1.34 ($p = 0.18$)				

66

Table III. Eczema area and severity index (EASI) of RCTs

Study	Intervention	EASI (%)	p
Boguniewicz, 1998 [31]	0,03% tacrolimus 0,1% tacrolimus Vehicle	72 ^a 77 ^a 26 ^a	< 0,001
Paller, 2001 [33]	0,03% tacrolimus 0,1% tacrolimus Vehicle	/ / /	< 0,001
Liu, 2005 [37]	0,03% tacrolimus Placebo	/ /	< 0,001
Schachner, 2005 [38]	0,03% tacrolimus Vehicle	54,8 20,8	< 0,001
Reitamo, 2002 [34]	0,03% tacrolimus 0,1% tacrolimus 1% hydrocortisone acetate	55,2 ^a 60,2 ^a 36,0 ^a	< 0,001
Reitamo, 2004 [35]	0,03% tacrolimus 1% hydrocortisone acetate	76,7 ^a 47,2 ^a	< 0,001
Bieber, 2007 [41]	0,03% tacrolimus 0,1% methylprednisolone aceponate	85,3 89,7	= 0,0667
Paller, 2005 [39]	0,1% tacrolimus 1% pimecrolimus	67,2 56,4	= 0,04
Eichenfield, 2002 [42]	1% pimecrolimus Vehicle	47 -1	< 0,001
Ho, 2003 [46]	1% pimecrolimus Vehicle	81,6 25	< 0,001
Kaufmann, 2004 [48]	1% pimecrolimus Vehicle	71,5 19,4	< 0,001
Eichenfield, 2005 [50]	1% pimecrolimus Vehicle	/ /	< 0,001
Siegfried, 2006 (1 w) [51]	1% pimecrolimus Vehicle	34 3	< 0,001

^a — Modified EASI; / — No reported data.

for all QoL scales ($p < 0.05$), and among toddlers there was no significant improvement in the tacrolimus ointment group in the QoL scale compared to the vehicle group ($p > 0.05$) [40].

Tacrolimus ointment versus mild topical corticosteroids. Table IIC shows two trials comparing tacrolimus ointment with 1% hydrocortisone acetate in 1161 children with moderate to severe atopic dermatitis [34, 35]. Both 0.03% and 0.1% tacrolimus ointments were significantly more effective than 1% hydrocortisone acetate on the basis of the proportion of patients with a PGE $\geq 90\%$ or an IGA ≤ 1 at 3 weeks; the corresponding OR were 3.49 (95% CI: 2.47 to 4.94) and 4.94 (95% CI: 3.02 to 8.05). Two articles reported that the improvement percentage from baseline (by reduction in EASI score) was significantly greater for the tacrolimus ointment-treated groups than for the 1% hydrocortisone acetate group ($p < 0.001$) [34, 35].

1% pimecrolimus cream versus vehicle. Table IVA shows six trials (1645 children) directly comparing pimecrolimus cream with a vehicle. The 1% pimecrolimus cream was significantly more effective than the vehicle (OR 3.21; 95% CI: 2.48 to 4.14). Four trials reported that 1% pimecrolimus cream remained significantly more effective than vehicle after 6 weeks (OR 2.80; 95% CI: 2.11 to 3.73) [42, 46, 50]. Another trial (195 infants) found a significant difference between the proportions of patients IGA ≤ 1 at 4 weeks (OR 9.69; 95% CI: 4.12 to 22.83) [47]. The latest vehicle-controlled trials (272 children) found a significant difference between the proportions of patients with an IGA ≤ 1 at 1 week (OR 2.78; 95% CI: 1.18 to 6.54), and pimecrolimus cream resulted in significantly fewer children with a flare of AD at 6 months

(51.9%) [51]. Five articles reported that the improvement percentage from baseline (by reduction in EASI score) was significantly greater for the 1% pimecrolimus cream-treated groups than for the vehicle ($p < 0.001$) (shown in Table III) [42, 46, 48, 50, 51].

Infants ($n = 196$) with mild to severe atopic eczema were randomized 2:1, double-blind, to receive either 1% pimecrolimus cream or the corresponding vehicle (bid) for 4 weeks, followed by a 12-week open-label phase and a 4-week treatment-free follow-up period. The parents' QoL was measured at baseline and at the end of the double-blind phase, using the QoL questionnaire for parents of children with AD; thus data presented here refers to the initial 4-week treatment phase only. After 4 weeks of double-blind treatment, an increase in the mean percentage change from baseline in the eczema area and severity index of 71.5% was observed with 1% pimecrolimus cream compared with 19.4% with the vehicle. The increase in efficacy was paralleled by the following mean percentage changes from baseline in the five domains of the questionnaire in 1% pimecrolimus cream and vehicle, respectively: psychosomatic well-being: 14.6% vs 6.2%; effects on social life: 6.7% vs 2.3%; confidence in medical treatment: 10.0% vs 3.7%; emotional coping: 16.1% vs 6.5%; acceptance of disease: 19.6% vs 7.0%. Analysis of the dependent variable difference from baseline and the covariate baseline value revealed values of $p < 0.05$ for all five domains, despite the very short duration of the study. It is concluded that improvements in atopic eczema in infants achieved by treatment with 1% pimecrolimus cream have a significant beneficial effect on the QoL of parents [49].

Table IV. Comparison of PGE $\geq 90\%$ or IGA ≤ 1 in RCTs between pimecrolimus cream and controls

IVA

Study or sub-category	Pimecrolimus n/N	Vehicle n/N	Weight %	OR (fixed) 95% CI
01. Pimecrolimus 1% vs vehicle in infants and children at 1 weeks				
Siegfried, 2006	34/181	7/91	10,34	2,78 (1,18; 6,54)
Subtotal (95% CI)	181	91	10,34	2,78 (1,18; 6,54)
Total events: 34 (Pimecrolimus), 7 (Vehicle) Test for heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z = 2.34 ($p = 0.02$)				
02. Pimecrolimus 1% vs vehicle in infants at 4 weeks				
Breuer, 2004	69/129	7/66	5,89	9,69 (4,12; 22,83)
Subtotal (95% CI)	129	66	5,89	9,69 (4,12; 22,83)
Total events: 69 (Pimecrolimus), 7 (Vehicle) Test for heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z = 5.20 ($p < 0.00001$)				
03. Pimecrolimus 1% vs vehicle in infants and children at 6 weeks				
Eichenfield, 2002	93/267	25/136	29,49	2,37 (1,44; 3,92)
Ho, 2003	67/123	15/63	12,34	3,83 (1,94; 7,56)
Eichenfield, 2005 (1)	95/211	26/110	25,67	2,65 (1,58; 4,44)
Eichenfield, 2005 (2)	65/179	14/89	16,27	3,05 (1,60; 5,83)
Subtotal (95% CI)	780	398	83,78	2,80 (2,11; 3,73)
Total events: 320 (Pimecrolimus), 80 (Vehicle) Test for heterogeneity: $\chi^2 = 1.35$, df = 3 ($p = 0.72$), $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: Z = 7.08 ($p < 0.00001$)				
Total (95% CI)	555	353	100,00	3,21 (2,48; 4,14)
Total events: 423 (Pimecrolimus), 94 (Vehicle) Test for heterogeneity: $\chi^2 = 8.71$, df = 5 ($p = 0.12$), $I^2 = 42.6\%$ Test for overall effect: Z = 8.92 ($p < 0.00001$)				

Table IV.**IVB**

Study or sub-category	Pimecrolimus n/N	Corticosteroids n/N	Weight %	OR (fixed) 95% CI
01. Pimecrolimus 1% vs corticosteroids in 6 months				
Kapp, 2002	108/204	17/46	17,29	1,92 (0,99; 3,71)
Wahn, 2002	289/474	120/237	82,71	1,52 (1,11; 2,09)
Subtotal (95% CI)	678	283	100,00	1,59 (1,20; 2,11)
Total events: 397 (Pimecrolimus), 137 (Corticosteroids) Test for heterogeneity: $\chi^2 = 0.39$, df = 1 ($p = 0.53$), $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: Z = 3.21 ($p = 0.001$)				
02. Pimecrolimus 1% vs corticosteroids in 12 months				
Kapp, 2002	110/204	22/46	21,96	1,28 (0,67; 2,42)
Wahn, 2002	162/474	67/237	78,04	1,32 (0,94; 1,85)
Subtotal (95% CI)	678	283	100,00	1,31 (0,97; 1,77)
Total events: 272 (Pimecrolimus), 89 (Corticosteroids) Test for heterogeneity: $\chi^2 = 0.01$, df = 1 ($p = 0.93$), $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: Z = 1.75 ($p = 0.08$)				

68

1% pimecrolimus cream versus potent corticosteroid (trunk) and mild corticosteroid (face). Table IVB shows two trials (711 children, aged 2–17 years; 250 infants, aged 3–23 months) comparing 1% pimecrolimus cream with a combined treatment regimen of 0.1% triamcinolone acetonide (trunk and limbs) and 1% hydrocortisone acetate (face, neck and intertriginous areas). The 1% pimecrolimus cream was no more significantly effective than 1% hydrocortisone acetate on the basis of the proportion of patients with an IGA ≤ 1 at 6 months and at 12 months the

corresponding OR were 1.59 (95% CI: 1.20 to 2.11) and 1.31 (95% CI: 0.97 to 1.77) [44, 45].

1% pimecrolimus cream versus 0.03% or 0.1% tacrolimus ointments. Table V shows one trial comparing 0.03% tacrolimus ointment against 1% pimecrolimus cream (425 children with mild AD); no significant difference was found in the proportion of children with an IGA ≤ 1 at 4 weeks (OR 1.28; 95% CI: 0.78 to 1.88) [39]. The other trial compared 0.03% tacrolimus ointment against 1% pimecrolimus cream (141 children with moderate AD);

Table V. Comparison of PGE $\geq 90\%$ or IGA ≤ 1 in RCTs between tacrolimus ointment and pimecrolimus cream

Исследование или подкатегория	Tacrolimus n/N	Pimecrolimus n/N	Weight %	OR (fixed) 95% CI
01. Tacrolimus 0.03% vs pimecrolimus 1% at 4 weeks				
Paller, 2005	97/208	88/217	64,39	1,28 (0,87; 1,88)
Subtotal (95% CI)	208	217	64,39	1,28 (0,87; 1,88)
Total events: 97 (Tacrolimus), 88 (Pimecrolimus) Test for heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z = 1.26 ($p = 0.21$)				
02. Tacrolimus 0.03% vs pimecrolimus 1% at 6 weeks				
Kempers, 2004	42/70	30/71	16,69	2,05 (1,05; 4,01)
Subtotal (95% CI)	70	71	16,69	2,05 (1,05; 4,01)
Total events: 42 (Tacrolimus), 30 (Pimecrolimus) Test for heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z = 2.10 ($p = 0.04$)				
03. Tacrolimus 0.1% vs pimecrolimus 1% at 4 weeks				
Paller, 2005	36/112	20/113	18,92	2,20 (1,18; 4,12)
Subtotal (95% CI)	112	113	18,92	2,20 (1,18; 4,12)
Total events: 36 (Tacrolimus), 20 (Pimecrolimus) Test for heterogeneity: not applicable Test for overall effect: Z = 2.48 ($P = 0.01$)				
Total (95% CI)	390	401	100,00	1,58 (1,18; 2,12)
Total events: 175 (Tacrolimus), 138 (Pimecrolimus) Test for heterogeneity: $\chi^2 = 2.81$, df = 2 ($p = 0.25$), $I^2 = 28.8\%$ Test for overall effect: Z = 3.08 ($p = 0.002$)				

a significant difference was found in the proportion of children with an IGA ≤ 1 at 6 weeks (OR 2.05; 95% CI: 1.05 to 4.01) [36]. The latest trial in comparing 0.03% tacrolimus ointment against 1% pimecrolimus cream (225 children with moderate to severe AD) showed a significant difference in the proportion of children with an IGA ≤ 1 at 6 weeks (OR 2.20; 95% CI: 1.18 to 4.12) too [39]. One article reported that the improvement percentage from baseline (by reduction in EASI score) was significantly greater for the tacrolimus ointment-treated groups than for the 1% pimecrolimus cream group ($p = 0.04$) (shown in Table III) [39].

Safety

The safety data are summarized in Table VI, with incidence rates of common adverse events presented as reported in the original studies. The incidence of adverse events of 0.03% tacrolimus ointment was 15–84%; 29 cases withdrew because of adverse events (eight trials) [31, 33–39, 41]. The incidence of adverse events of 0.1% tacrolimus ointment was 13–39%; 11 cases withdrew (four trials) [31, 33, 34, 39]. The incidence of adverse events of 1% imecrolimus cream was 5–86%; 27 cases withdrew because of adverse

events (seven trials) [36, 39, 42, 47, 48, 50, 51]. The major adverse events included burning and pruritus.

Discussion

Four earlier reviews (11,58–60) in RCTs gathered from 1998 to 2004 had no distinct adult and child to carry out the pooling analysis. However, these studies were not adequately powered to detect a significant difference in the efficacy and safety for pediatric patients. To our knowledge, this study represents the most comprehensive evidence-based review of topical tacrolimus and pimecrolimus in the treatment of pediatric AD to date, with data on 2056 pediatric patients (between 2 and 17 years of age) treated with tacrolimus from nine RCTs (eight articles) and 2169 pediatric patients (between 3 months and 17 years of age) treated with pimecrolimus from 10 RCTs (nine articles). In general, significantly more patients in 0.03% or 0.1% tacrolimus have a PGE $\geq 90\%$ or an IGA ≤ 1 response than control groups, including vehicle (OR = 4.56; 95% CI: 2.80 to 7.44), 1% hydrocortisone acetate (OR = 3.92; 95% CI: 2.96 to 5.20) and 1% pimecrolimus (OR = 1.58; 95% CI: 1.18 to 2.12), which was statistically significant. The effect difference between 0.03% tacrolimus and 0.1% tacrolimus ointments

Table VI. Adverse events and withdrawn RCTs

Study	Intervention	AE/% (n/N)	Withdrawn		
			AE	LE	Other
Boguniewicz, 1998 [31]	0,03% tacrolimus	49 (21/43)	0	1	1
	0,1% tacrolimus	33 (16/49)	1	0	4
	Vehicle	27 (12/44)	2	4	1
Paller, 2001 [33]	0,03% tacrolimus	/	6	4	13
	0,1% tacrolimus	/	3	5	9
	Vehicle	/	9	46	10
Liu, 2005 [37]	0,03% tacrolimus	33 (23/70)	7 ^a	–	–
	Placebo	38 (26/69)	6 ^a	–	–
Schachner, 2005 [38]	0,03% tacrolimus	37 (58/158)	7	4	18
	Vehicle	45 (72/159)	12	20	29
Reitamo, 2002 [34]	0,03% tacrolimus	43 (81/189)	3	0	0
	0,1% tacrolimus	39 (72/186)	3	0	0
	1% Hydrocortisone acetate	21 (39/185)	4	0	0
Reitamo, 2004 [35]	0,03% tacrolimus	73 (153/210)	8	4	9
	1% Hydrocortisone acetate	52 (107/207)	6	17	18
Kempers, 2004 [36]	0,03% tacrolimus	84 (59/70)	1	0	2
	1% pimecrolimus	86 (61/71)	5	3	5
Paller, 2005 [39]	0,03% tacrolimus	15 (32/208)	0	4	43
	1% pimecrolimus	17 (36/217)	10	13	33
Paller, 2005 [39]	0,1% tacrolimus	13 (14/112)	4	6	26
	1% pimecrolimus	20 (23/113)	5	11	27
Bieber, 2007 [41]	0,03% tacrolimus	17 (23/136)	4	0	2
	0,1% methylprednisolone aceponate	12 (16/129)	0	0	2
Wahn, 2002 [44]	1% pimecrolimus: 6 m	25 (117/474)	/	42	72
	12 m	8 (39/474)		59	91
	Corticosteroids: 6 m	19 (44/237)	/	65	49
	12 m	5 (12/237)		72	50
Kapp, 2002 [45]	1% pimecrolimus: 6 m	/	/	19	13
	12 m	–	–	21	29
	Corticosteroids: 6 m	/	/	14	2
	12 m	–	–	15	3

Table VI.

Eichenfield, 2002 [42]	1% pimecrolimus	44 (117/267)	5	7	18
	Vehicle	43 (58/136)	4	21	9
Ho, 2003 [46]	1% pimecrolimus	75 (92/123)	/	8	6
	Vehicle	65 (41/63)	/	26	4
Breuer, 2004 [47] and Kaufmann, 2004 [48]	1% pimecrolimus	64 (83/130)	2	5	6
	Vehicle	61 (40/66)	1	23	1
Eichenfield, 2005 [50]	1% pimecrolimus	9 (19/211) Caucasian	0	0	0
		6 (10/179) non-Caucasian	—	—	—
	Vehicle	9 (10/110) Caucasian	0	0	0
		10 (9/89) non-Caucasian	—	—	—
Siegfried, 2006 [51]	1% pimecrolimus	10 (18/183)	0	7	28
	Vehicle	2 (2/92)	0	13	13

^a — No described reason; AE — Adverse events; LE — lack of efficacy; / — No reported data.

70
was not statistically significant for PGE $\geq 90\%$ or IGA ≤ 1 (OR = 0.90; 95% CI: 0.55 to 1.48). Overall, tacrolimus ointment or pimecrolimus cream had a significantly greater relative reduction in the EASI score than the vehicle and 1% hydrocortisone acetate ($p < 0.001$). Only one trial had the comparison between 0.1% tacrolimus and 1% pimecrolimus, showing a significant difference in favor of 0.1% tacrolimus over 1% pimecrolimus ($p = 0.04$). The incidence of adverse events of tacrolimus ointment or pimecrolimus cream was similar to vehicle. The major adverse events were burning and pruritus. Clinical data about the application of tacrolimus ointment in infants were not found.

AD primarily occurred in infants and children. In those patients, onset was more frequent and clinical symptoms were more severe compared with adult patients. Therefore the clinical data from the childhood stage and adult stage may have some heterogeneity. To avoid bias, we collected the data specially aimed at pediatric patients, and searched more widely than the earlier studies (11,57–59). At last, 18 RCTs between 1998 and 2006 were identified, pooling analysis was

carried out and a dependable result was acquired. The 0.03% tacrolimus ointment appeared to be as effective as 0.1% tacrolimus. The tacrolimus ointments (0.03% and 0.1%) were superior to 1% hydrocortisone acetate and 1% pimecrolimus, and 1% pimecrolimus was superior to triamcinolone acetonide 0.1% (trunk and limbs) and hydrocortisone acetate 1% (face, neck, and intertriginous areas).

The 19 RCTs were of high quality and were all sponsored by Fujisawa or Novartis, so there is a possibility of positive bias of remittive effects in the original literature, which could result in evaluation bias of remittive effects in this systematic review. Therefore, the results of this systematic review should be integrated with doctors' experiences and actual clinical conditions as a guide to clinical practice after careful thinking. The results should now be tested by more large-scale clinical trials.

Declaration of interest. The authors and this study were autonomous and had no conflict of interest with Fujisawa or Novartis.

REFERENCES

1. Boguniewicz M., Leung D.Y. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: S475–S480.
2. Akdis C.A., Akdis M., Bieber T., Bindslev-Jensen C., Boguniewicz M., Eigenmann P., et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / PRACTALL Consensus Report. *Allergy.* 2006; 61: 969–987.
3. Wollenberg A., Sharma S., von Bubnoff D., Geiger E., Haberstok J., Bieber T. Topical tacrolimus (FK506) leads to profound phenotypic and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 519–525.
4. Hoare C., Li Wan Po A., Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess.* 2000; 4: 1–191.
5. Gianni L.M., Sulli M.M. Topical tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis. *Ann Pharmacother.* 2001; 35: 943–946.
6. Boguniewicz M., Schmid-Grendelmeier P., Leung D.Y. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 40–43.
7. Leung D.Y., Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2003; 361: 151–160.
8. Novak N., Bieber T., Leung D.Y. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112: S128–S139.
9. Charman C.R., Morris A.D., Williams H.C. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2000; 142: 931–936.
10. Beattie P.E., Lewis-Jones M.S. Parental knowledge of topical therapies in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28: 549–553.
11. Ashcroft D.M., Dimmock P., Garside R., Stein K., Williams H.C. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2005; 330: 516.
12. Moher D., Cook D.J., Eastwood S., Olkin I., Rennie D., Stroup D.F. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: The QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses.* *Lancet.* 1999; 354: 1896–1900.
13. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D., Jenkinson C., Reynolds D.J., Gavaghan D.J., et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996; 17: 1–12.
14. Langley R.G., Eichenfield L.F., Lucky A.W., Boguniewicz M., Barbier N., Cherill R. Sustained efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% when used long-term (up to 26 weeks) to treat children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2008; 25: 301–307.
15. Neumann E., Amtage D., Bruckner-Tuderman L., Mockenhaupt M. A single-center open-label long-term comparison of tacrolimus ointment and topical corticosteroids for treatment of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008; 6: 548–553.
16. Fowler J., Johnson A., Chen M., Abrams K. Improvement in pruritus in children with atopic dermatitis using pimecrolimus cream 1%. *Cutis.* 2007; 79: 65–72.
17. Papp K.A., Werfel T., Folster-Holst R., Ortonne J.P., Potter P.C., de Prost Y., et al. Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: A two-year study. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52: 240–246.
18. Papp K., Staab D., Harper J., Potter P., Puig L., Ortonne J.P., et al. Effect of pimecrolimus cream 1% on the long-term course of pediatric atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2004; 43: 978–983.
19. Leo H.L., Bender B.G., Leung S.B., Tran Z.V., Leung D.Y. Effect of pimecrolimus cream 1% on skin condition and sleep disturbance in

- children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 691–693.
20. Barbier N., Paul C., Luger T., Allen R., De Prost Y., Papp K. et al. Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme. *Br J Dermatol.* 2004; 150: 96–102.
21. Kang S., Paller A., Soter N., Satoi Y., Rico M.J., Hanifin J.M. Safe treatment of head/neck AD with tacrolimus ointment. *J Dermatol Treat.* 2003; 14: 86–94.
22. Luger T., Van Leent E.J., Graeber M., Hedgecock S., Thurston M., Kandra A. et al. SDZ ASM 981: An emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2001; 144: 788–794.
23. Granlund H., Remitz A., Kyllonen H., Lauerma A.I., Reitamo S. Treatment of lichenified atopic eczema with tacrolimus ointment. *Acta Derm Venereol.* 2001; 81: 314–315.
24. Liu L.L., Wen W.J., Wang B.X., Ma D.L., Li H.J., Qi J. et al. Pimecrolimus cream 1% for the treatment of atopic dermatitis in Chinese children and adults: A multicenter randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trial. *Chin J Dermatol.* 2007; 40: 34–37.
25. Jia H., Lin L., Gong J.Q., Feng S.Y., Chen M., Cui P.G. A randomized study of the safety and efficacy of pimecrolimus cream 1% in patients with atopic dermatitis. *China J Lepr Skin Dis.* 2006; 22: 215–216.
26. Wei M.H., Yu B.E., Chen L.J., Zhu M., Yang Q.P., Fu W.W. et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment in treatment of atopic dermatitis of child and adult in 51 patients. *Chin J New Drugs Clin Rem.* 2005; 24: 704–708.
27. Wei M.H., Yu B.E., Chen L.J., Zhu M., Yang Q.P., Fu W.W. et al. A clinical trial of 0.03% tacrolimus ointment in the treatment of atopic dermatitis in children and the investigation of DLQI. *J Clin Dermatol.* 2005; 34: 547–549.
28. Wei M.H., Yu B.E., Chen L.J., Zhu M., Yang Q.P., Fu W.W. et al. Double blind randomized controlled clinical trial of tacrolimus ointment in the treatment of atopic dermatitis in children and adults. *Chin J Clin Pharmacol.* 2006; 22: 11–14.
29. Gong J.Q., Lin L., Yang X.Y., Jia H., Feng S.Y., Chen M. et al. Clinical trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *Chin J Derm Venereol.* 2005; 19: 21–23.
30. Ma D.L., Wang B.X., Li L., Yan Y., Sun Q.N., Li H.C. Randomized controlled double blind clinical trial of tacrolimus ointment in children with moderate to severe atopic dermatitis. *Chin J Clin Pharmacol.* 2005; 21: 243–247.
31. Boguniewicz M., Fiedler V.C., Raimer S., Lawrence I.D., Leung D.Y., Hanifin J.M. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102: 637–644.
32. Drake L., Prendergast M., Maher R., Breneman D., Korman N., Satoi Y. et al. The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44: S65–S72.
33. Paller A., Eichenfield L.F., Leung D.Y., Stewart D., Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44: S47–S57.
34. Reitamo S., Van Leent E.J., Ho V., Harper J., Ruzicka T., Kalimo K., et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 539–546.
35. Reitamo S., Harper J., Bos J.D., Cambazard F., Bruijnzeel-Koomen C., Valk P. et al. 0.03% Tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: Results of a randomized double-blind controlled trial. *Br J Dermatol.* 2004; 150: 554–562.
36. Kempers S., Boguniewicz M., Carter E., Jarratt M., Pariser D., Stewart D. et al. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 515–525.
37. Liu L.L., Dou X., Xie Z.Q., Wang D., Zheng Z.Z., Wei M.H. et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in Chinese children. *Chin J Dermatol.* 2005; 38: 608–611.
38. Schachner L.A., Lamerson C., Sheehan M.P., Boguniewicz M., Mosser J., Raimer S. et al. Tacrolimus ointment 0.03% is safe and effective for the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in pediatric patients: Results from a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Pediatrics.* 2005; 116: e334–e342.
39. Paller A.S., Lebwohl M., Fleischer A.B. Jr, Antaya R., Langley R.G., Kirsner R.S. et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: Results from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52: 810–822.
40. Dou X., Liu L.L., Xie Z.Q., Chen L.J., Li L., Feng S.Y. et al. The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of Chinese adult and pediatric patients with atopic dermatitis. *J Clin Dermatol.* 2006; 35: 50–52.
41. Bieber T., Vick K., Folster-Holst R., Belloni-Fortina A., Stadtler G., Worm M. et al. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy.* 2007; 62: 184–189.
42. Eichenfield L.F., Lucky A.W., Boguniewicz M., Langley R.G., Cherill R., Marshall K. et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 495–504.
43. Whalley D., Huels J., McKenna S.P., Van Assche D. The benefit of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) on parents' quality of life in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Pediatrics.* 2002; 110: 1133–1136.
44. Wahn U., Bos J.D., Goodfield M., Caputo R., Papp K., Manjra A. et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the longterm management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics.* 2002; 110: e2.
45. Kapp A., Papp K., Bingham A., Folster-Holst R., Ortonne J.P., Potter P.C. et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110: 277–284.
46. Ho V.C., Gupta A., Kaufmann R., Todd G., Vanaclocha F., Takaoka R. et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr.* 2003; 142: 155–162.
47. Breuer K., Braeutigam M., Kapp A., Werfel T. Influence of pimecrolimus cream 1% on different morphological signs of eczema in infants with atopic dermatitis. *Dermatology.* 2004; 209: 314–320.
48. Kaufmann R., Folster-Holst R., Hoger P., Thaci D., Loffler H., Staab D. et al. Onset of action of pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic eczema in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 1183–1188.
49. Staab D., Kaufmann R., Braeutigam M., Wahn U. CASM981CDE04-Study Group. Treatment of infants with atopic eczema with pimecrolimus cream 1% improves parents' quality of life: A multicenter, randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005; 16: 527–533.
50. Eichenfield L.F., Lucky A.W., Langley R.G., Lynde C., Kaufmann R., Todd G. et al. Use of pimecrolimus cream 1% (Elidel) in the treatment of atopic dermatitis in infants and children: The effects of ethnic origin and baseline disease severity on treatment outcome. *Int J Dermatol.* 2005; 44: 70–75.
51. Siegfried E., Korman N., Molina C., Kianifard F., Abrams K. Safety and efficacy of early intervention with pimecrolimus cream 1% combined with corticosteroids for major flares in infants and children with atopic dermatitis. *J Dermatol Treat.* 2006; 17: 143–150.
52. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1980; 92: S44–S47.
53. Rajka G., Langeland T. Grading of the severity of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1989; 144: S13–S14.
54. Bernard L.A., Eichenfield L.F. Topical immunomodulators for atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr.* 2002; 14: 414–418.
55. Williams H.C., Burney P.G., Hay R.J., Archer C.B., Shipley M.J., Hunter J.J. et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994; 131: 383–396.
56. Williams H.C., Burney P.G., Pembroke A.C., Hay R.J. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol.* 1994; 131: 406–416.
57. Seymour J.L., Keswick B.H., Hanifin J.M., Jordan W.P., Milligan M.C. Clinical effects of diaper types on the skin of normal infants and infants with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 17: 988–997.
58. Deng W., Guo Z.P., Liu H.J. Topical tacrolimus for atopic dermatitis: A systematic review. *Chin J Evid Based Med.* 2004; 4: 293–299.
59. Iskedjian M., Piwko C., Shear N.H., Langley R.G., Einarson T.R. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: A meta-analysis of current evidence. *Am J Clin Dermatol.* 2004; 5: 267–279.
60. Garside R., Stein K., Castelnovo E., Pitt M., Ashcroft D., Dimmock P. et al. The effectiveness and cost-effectiveness of pimecrolimus and tacrolimus for atopic eczema: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2005; 9: 1–230.

Ю.Л. Солдатский¹, Е.К. Онуфриева², Е.К. Исаева², С.Ф. Гаспaryan², И.Е. Погосова¹, А.М. Стеклов²,
Н.В. Щепин²

¹ Научная группа при кафедре болезней уха, горла и носа Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

² Детская городская клиническая больница Св. Владимира, Москва

Эффективность и безопасность применения ирригационного спрея для горла в комплексной терапии воспалительных заболеваний ротовоглотки в детском возрасте

Контактная информация:

Солдатский Юрий Львович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научной группы, профессор кафедры болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 107014, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3, ДГКБ Св. Владимира, тел.: (499) 268-83-81, e-mail: ysoldatsky@mail.ru

Статья поступила: 12.10.2010 г., принята к печати: 16.12.2010 г.

72

Воспалительные заболевания ротовоглотки, проявляющиеся болью или дискомфортом в горле — частая патология детского возраста. Традиционно пациентам с острым и обострением хронического тонзиллита и фарингита назначают полоскание горла разнообразными растворами. В последние годы разрешены к применению для ирригационной терапии спреи для горла на основе морской воды. Их применение в комплексном лечении воспалительных заболеваний ротовоглотки статистически достоверно уменьшает выраженность болевой реакции на 10–24-е сут лечения по сравнению с традиционным полосканием горла и сопоставимо с традиционной терапией при оценке других клинических симптомов. Таким образом, можно рекомендовать применение препарата на основе морской воды в качестве стартового препарата ирригационной терапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний ротовоглотки у детей.

Ключевые слова: фарингит, тонзиллит, боль в горле, ирригационная терапия, дети.

Частое развитие респираторных инфекций у детей — до сих пор актуальная проблема педиатрии. По данным Роспотребнадзора, за период эпидемии ОРВИ и гриппа (октябрь–декабрь 2009 г.) в России отмечено

13,26 млн случаев респираторной инфекции. За эпидемический сезон заболеваемости острыми респираторными инфекциями (сентябрь 2009 — февраль 2010 гг.) только в Москве зарегистрировано более 1,88 млн

Yu.L. Soldatsky¹, E.K. Onufrieva², E.K. Isaeva², S.F. Gasparyan², I.E. Pogosova¹, A.M. Steklov², N.V. Schepin²

¹ Research Group of Ear, Throat and Nose Diseases Department of the First State Medical University named after I.M. Sechenov

² Saint Vladimir's Children's City Clinical Hospital, Moscow

Efficacy and safety of irrigation spray application for the throat in complex therapy of inflammatory oropharynx diseases in children

Inflammatory diseases of the oropharynx manifested with pain or discomfort in the throat, is a frequent pathology in children. Traditionally, patients with acute and exacerbation of chronic tonsillitis and pharyngitis are prescribed gargarism. In recent years, the use of sea water-based throat sprays have been allowed for irrigation therapy. Their use as part of the complex treatment of inflammatory oropharynx diseases statistically reliably decreases the intensity of pain reaction on the 10th–24th day of treatment compared to conventional gargarism and is comparable with conventional therapy when assessing other clinical symptoms. It is therefore possible to recommend using sea water-based substance as a initial means of irrigation therapy in the complex treatment of inflammatory oropharynx diseases in children.

Key words: pharyngitis, tonsillitis, throat pain, irrigation therapy, children.

больных гриппом и ОРВИ, причем половина из них приходится на детское население. В большинстве случаев эти болезни сопровождаются болью в горле, которая для многих пациентов становится доминирующей проблемой [1]. По данным NAMCS (Национального Передвижного Обзора Медицинского обслуживания), в США в 2000 г. острый фарингит явился причиной 1,1% всех посещений врачей; он входит в число 20 наиболее часто диагностируемых болезней [2]. Острые фарингиты у детей являются причиной 6% всех обращений к педиатру [3]; тонзиллофарингиты на фоне респираторной вирусной инфекции развиваются у 21,6% школьников [4]. В 1999–2000 гг. в США зарегистрировано более 140 визитов, связанных с острым фарингитом, на 1000 детей в возрасте до 15 лет [5].

В большинстве случаев острые фарингиты у детей вызваны риновирусами, коронавирусами и аденонарвусами, иногда в ассоциации с условно-патогенной микрофлорой, колонизирующей верхние дыхательные пути [6]. Основным бактериальным агентом, вызывающим острые тонзиллиты и фарингиты является β -гемолитический стрептококк группы А, который обнаруживают у 15–36% детей с болью в горле. Другими частыми причинами бактериальных тонзиллофарингитов являются иные стрептококки, стафилококки, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и др. [7, 8].

Принципы лечения воспалительных болезней ротовоглотки сводятся к следующему. В случае подтверждения бактериальной этиологии показана системная антибактериальная терапия. В случае вирусной этиологии и при отсутствии выраженной общей реакции организма можно ограничиться симптоматической терапией, не прибегая к использованию антибиотиков. Вне зависимости от предполагаемой этиологии показана щадящая диета, отвлекающая и ирригационная терапия, местные антисептики [9–12].

Традиционно для ирригационной терапии фарингитов и тонзиллитов используются растворы антисептиков, щелочные растворы, настои трав и др. Однако у детей, особенно младшего возраста, во многих случаях применение этого метода лечения невозможно или крайне затруднено в связи с «неумением» полоскать горло. Кроме того, приготовленные в домашних условиях растворы для полоскания могут быть нестерильными и содержать потенциально токсичные вещества. Поэтому несомненно важным является возможность использовать для ирригационной терапии официально приготовленные препараты.

В последние годы на российском фармацевтическом рынке широко представлены спреи и капли для интраназальной ирригационной терапии, приготовленные из натуральной морской воды. Недавно разрешены к применению подобные спреи и для горла. Одним из таких препаратов является Аквалор для горла с алоэ и ромашкой (YS Lab, Франция), приготовленный из натуральной стерильной гипертонической морской воды. Препарат содержит все активные вещества и микроэлементы (K, Mg, Na, Cl, Se, I, Ca, Zn, Cu, Fe и др.) морской воды; дополнительно в состав препарата входят природные экстракти алоэ вера и римской ромашки. Препарат

не содержит консервантов и этианола, показан к применению с 6-месячного возраста.

В связи с крайне скучными данными использования подобных препаратов в клинической практике, нами произведено изучение эффективности и безопасности применения у детей препарата из морской воды для горла с алоэ и ромашкой в комплексной терапии заболеваний, проявляющихся синдромом боли в горле.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Критериями включения в исследование служили жалобы на боль или ощущение дискомфорта в горле; наличие клинических симптомов острого или обострения хронического фарингита или тонзиллита; возраст от 3 до 16 лет; информированное согласие ребенка или его родителей на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: необходимость в удалении миндалин или ином хирургическом вмешательстве в данную госпитализацию; неявка на контрольный осмотр, нарушение кратности приема или самостоятельное прекращение приема препарата; клинически подтвержденные первичные или вторичные иммунодефициты, онкологические заболевания; индивидуальная чувствительность к любому из компонентов исследуемого препарата.

В исследование были включены 100 детей (53 мальчика, 47 девочек) в возрасте от 3 до 16 лет (в среднем $9,9 \pm 3,11$ лет), обратившиеся в клинику по поводу боли в горле, связанной с воспалительным заболеванием ротовоглотки. В соответствие с процедурой рандомизации пациентов распределили в 2 группы. Больные 1-й группы наряду со стандартной терапией получали ирригационную терапию препаратом Аквалор для горла с алоэ и ромашкой. Больные 2-й группы в дополнение к стандартной терапии использовали полоскание горла раствором фурацилина.

В 1-ю группу вошли 25 мальчиков и 25 девочек в возрасте от 3 до 16 лет (в среднем $9,6 \pm 3,19$ лет); во 2-ю группу — 28 мальчиков и 22 девочки в возрасте от 4 до 16 лет (в среднем $10,2 \pm 3,03$ лет). Группы были статистически сопоставимы по полу ($p = 0,276$) и возрасту ($p = 0,177$). Причиной обращения в клинику среди больных 1-й группы явились: острый фарингит — 24 (48%), острый тонзиллит — 10 (20%), обострение хронического фарингита — 10 (20%), обострение хронического тонзиллита — 6 (12%) пациентов. Во 2-й группе острый фарингит был диагностирован у 22 (44%), острый тонзиллит — у 7 (14%), обострение хронического фарингита — у 13 (26%), обострение хронического тонзиллита — у 8 (16%) больных. По нозологической структуре группы между собой также были статистически сопоставимы ($p = 0,212$). Пациенты обращались в клинику на 1–7 сут от момента появления симптомов острого или обострения хронического заболевания: в 1-й группе сроки обращения в клинику составили в среднем $1,9 \pm 1,45$ сут, во 2-й — $1,9 \pm 1,48$ сут (сроки обращения в клинику статистически сопоставимы; $p = 0,44$).

В связи с неявкой на контрольный осмотр из исследования были исключены 7 больных из 1-й и 9 — из 2-й группы. Таким образом, 1-ю группу составили 43 ребенка (24 девочки, 19 мальчиков; средний возраст

9,7 ± 3,24 года), в том числе: с острым фарингитом — 21 (48,8%), острым тонзиллитом — 9 (20,9%), обострением хронического фарингита — 9 (20,9%), обострением хронического тонзиллита — 4 (9,3%). Срок от начала заболевания до обращения в клинику составил в среднем 2 ± 1,51 сут. Во 2-ю группу вошли 41 больной (16 девочек, 25 мальчиков; средний возраст 9,9 ± 3,12 года), в том числе: с острым фарингитом — 19 (46,3%), острым тонзиллитом — 5 (12,2%), обострением хронического фарингита — 10 (24,4%), обострением хронического тонзиллита — 7 (17,1%). Срок от начала заболевания до обращения в клинику у детей 2-й группы составил в среднем 1,8 ± 1,14 сут. Несмотря на преобладание девочек среди больных 1-й группы и мальчиков среди пациентов 2-й группы, по половому составу группы больных были статистически сопоставимы ($p = 0,06$). Статистически достоверных различий между группами по критериям «возраст», «диагноз» и «срок обращения в клинику» также не получено ($p > 0,05$).

Осмотр детей, госпитализированных в стационар, проводился ежедневно; дети, получавшие лечение амбулаторно, осматривались при обращении, а также на 5, 10 и 24-е сут. При обращении, а также на 5, 10 и 24-е сут проводилась субъективная оценка выраженности симптомов (10-балльная визуально-аналоговая шкала (ВАШ), где максимальная выраженность симптома принималась за 10 баллов, а отсутствие симптома — 0 баллов). Оценивались симптомы заболевания (боль в горле, першение/ощущение инородного тела в горле, желание «прочистить горло») и результат лечения. Объективная оценка включала данные фарингоскопии и микробиологического исследования. Фарингоскопическая картина оценивалась исследователем по 5-балльной шкале (5 баллов — максимальная выраженная симптомов, 0 баллов — нормализация фарингоскопической картины). Посев на флору с поверхности задней стенки ротоглотки/небной миндалины брали до начала лечения и повторяли на 24-е сут.

Согласно протоколу исследования, пациентам 1-й группы производили орошение задней стенки глотки и небных миндалин изучаемым препаратом из морской воды с алоэ и ромашкой не менее 5–6 раз в сут в течение 10 дней; больные 2-й группы ежедневно полоскали горло раствором фурацилина с такой же частотой и продолжительностью лечения. Всем больным назначали местные антисептики. Пациентам с острым и обострением хронического тонзиллита дополнительно к местным антисептикам назначали системную антибактериальную терапию (препараты группы пенициллинов, цефалоспорины; при аллергии на пенициллины — макролиды). При необходимости допускалось применение других препаратов, выбор которых зависел от конкретного клинического наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В день включения в исследование выраженная болевого синдрома, по данным ВАШ, у детей основной и контрольной групп была статистически сопоставима ($p > 0,05$) и составила в среднем, соответственно, 4,8 ± 2,03 и 5,1 ± 2,41 баллов. Оценка пациентами обеих групп таких клинических симптомов, как «першение», «ощущение инородного тела в горле», «упорное сухое покашливание», на момент обращения также статистически достоверно не различалась и составила в среднем, соответственно, 3,0 ± 2,94 и 3,1 ± 2,35 баллов ВАШ. Выраженность фарингоскопических признаков заболевания показала аналогичные результаты — соответственно, 3,1 ± 1,14 и 3,4 ± 1,28 баллов ВАШ. Таким образом, на момент обращения в клинику группы были сопоставимы не только по основным демографическим, но и клиническим признакам.

Результаты микробиологического исследования детей с острым и обострением хронического тонзиллита показали следующие результаты. Среди 13 больных с этой патологией в 1-й группеmonoфлора была выявлена у 4 детей, у остальных 9 — ассоциации 2–3 микроорганизмов; во 2-й группе среди 12 пациентов monoфлора выделена у 6 больных, у остальных 6 — ассоциации. Частота выявления α -гемолитических стрептококков (10^4 – 10^8 КОЕ/мл) составила в 1-й группе 53,8% (у 7 из 13); во 2-й группе — 50% (у 6 из 12); β -гемолитический стрептококк (10^3 – 10^6 КОЕ/мл) дал рост, соответственно, у 30,8% (4) и 25% (3); *Staphylococcus aureus* (10^3 – 10^7 КОЕ/мл) — у 30,8% (4) и 25% (3); *Neisseria* sp. (10^3 – 10^8 КОЕ/мл) — у 30,8% (4) и 25% (3); грибы рода *Candida* (10^2 – 10^4 КОЕ/мл) — у 23,1% (3) и 16,7% (2) пациентов с указанной патологией.

Микробиологическое исследование у детей с острым и обострением хронического фарингита показало следующие результаты. Среди 30 больных с этой патологией в 1-й группе monoфлора была выявлена у 10 детей, у остальных 20 — ассоциации 2–3 микроорганизмов; во 2-й группе среди 29 пациентов monoфлора выделена у 11 больных, у остальных 18 — ассоциации. Частота выявления α -гемолитических стрептококков (10^4 – 10^8 КОЕ/мл) составила в 1-й группе 60% (у 18 из 30); во 2-й группе — 55,2% (у 16 из 29); *Streptococcus pneumoniae* (10^3 – 10^5 КОЕ/мл) дал рост, соответственно, у 33,3% (10) и 27,6% (8); *S. aureus* (10^3 – 10^5 КОЕ/мл) — у 13,3% (4) и 17,2% (5); *Neisseria* sp. (10^3 – 10^6 КОЕ/мл) — у 33,3% (10) и 34,5% (10); грибы рода *Candida* (10^2 – 10^4 КОЕ/мл) — у 20% (6) и 20,7% (6) пациентов с указанной патологией.

При контрольном осмотре на 5-е сут все больные отмечали значительное уменьшение болевого синдрома и дискомфорта в горле: в обеих группах выраженность этих симптомов по шкале ВАШ уменьшилась более чем в 2 раза; при этом на фоне терапии у всех больных отмечено значительное улучшение фарингоскопической картины (табл.).

На 10-е сут пациенты 1-й группы отмечали статистически достоверно меньшую ($p = 0,03$) выраженную болевого синдрома по сравнению с больными 2-й группы: незначительные болевые ощущения сохранялись, соответственно, у 18,6 (до 2 баллов по ВАШ) и 34,1% (до 3 баллов по ВАШ). Выраженность дискомфорта в горле у пациентов обеих групп была сопоставима. Эти симптомы сохранялись у 23,6% больных в 1-й группе (до 2 баллов ВАШ) и 24,3% — во 2-й (до 3 баллов ВАШ). Изменения фарингоскопической картины в 1-й группе больных также были несколько лучшими, хотя и статистически недостоверно

Таблица. Динамика оценки симптомов пациентами по шкале ВАШ и изменений фарингоскопической картины (в баллах)

Сутки	I группа $M \pm s$ диапазон	II группа $M \pm s$ диапазон	t-тест
Выраженность болевой реакции в горле (в баллах)			
При обращении	$4,8 \pm 2,03$ 1–9	$5,1 \pm 2,41$ 1–10	0,28
5	$2,1 \pm 1,35$ 0–5	$2,1 \pm 1,53$ 0–5	0,45
10	$0,2 \pm 0,46$ 0–2	$0,5 \pm 0,75$ 0–3	0,03
24	$0,1 \pm 0,26$ 0–1	$0,2 \pm 0,40$ 0–1	0,047
Выраженность дискомфорта в горле (в баллах)			
При обращении	$3,0 \pm 2,94$ 0–9	$3,1 \pm 2,35$ 0–8	0,45
5	$1,1 \pm 1,57$ 0–5	$1,2 \pm 1,45$ 0–5	0,46
10	$0,3 \pm 0,60$ 0–2	$0,3 \pm 0,69$ 0–3	0,39
24	$0,1 \pm 0,41$ 0–2	$0,2 \pm 0,40$ 0–1	0,27
Динамика фарингоскопической картины (в баллах)			
При обращении	$3,1 \pm 1,14$ 1–5	$3,4 \pm 1,28$ 1–5	0,07
5	$1,1 \pm 1,02$ 0–3	$1,3 \pm 1,21$ 0–4	0,20
10	$0,4 \pm 0,62$ 0–2	$0,6 \pm 0,63$ 0–2	0,058
24	$0,1 \pm 0,36$ 0–1	$0,2 \pm 0,37$ 0–1	0,42

($p = 0,058$): полная нормализация фарингоскопической картины произошла у 70,7% детей 1-й группы по сравнению с 48,8% — во 2-й.

Следует отметить, что сходная динамика показателей получена и при осмотре на 24 сут. Пациенты 1-й группы статистически достоверно реже ($p = 0,047$) отмечали незначительные болевые ощущения (в обеих группах — до 1 балла ВАШ): соответственно, в 7 и 19,5% наблюдений, хотя частота и выраженность дискомфорта в горле статистически не различалась ($p = 0,27$) — до 2 баллов ВАШ у 11,6% детей 1-й группы по сравнению с 19,5% (до 1 балла ВАШ) — во 2-й. При этом фарингоскопические признаки заболевания сохранялись у 16,3% больных 1-й группы и 14,6% — 2-й группы; у всех этих больных на момент включения в исследование было диагностировано обострение хронического фарингита или тонзиллита.

Повторное микробиологическое исследование, проведенное на 24-е сут, показало следующие результаты. Посевы мазка из ротоглотки не дали роста у 9,3% (4 ребенка) в 1-й группе и 14,6% (6 пациентов) — во 2-й. Среди остальных 39 детей в 1-й группеmonoфлора была выявлена у 27 (62,8%) детей, у остальных 12 (27,9%) — ассоциации 2–3 микроорганизмов; во 2-й группе monoфлора была выделена у 19 (46,3%) больных,

у остальных 16 (39%) — ассоциации. Индигенная микрофлора (α -гемолитические стрептококки (10^3 – 10^6 КОЕ/мл), *Neisseria* sp. (10^2 – 10^6 КОЕ/мл)) была выделена в подавляющем большинстве наблюдений среди пациентов обеих групп, соответственно, у 74,4% (32) и 63,4% (26) пациентов. Сочетание индигенной и аллохтонной микрофлоры — *S. aureus* (10^1 – 10^3 КОЕ/мл) выявили у 11,6% (5) в 1-й группе и 17,1% (7) — во 2-й. Сочетание индигенной и транзиторной микрофлоры — грибы рода *Candida* (10^1 – 10^3 КОЕ/мл) диагностировали у 4,6% (2) в 1-й группе и 7,3% (3) пациентов — во 2-й.

Динамика микробиоценоза ротоглотки у больных обеих групп до и после лечения представлена на рис. 1.

Согласно протоколу исследования, пациенты (их родители) оценивали эффективность и удобство применения препаратов ирригационной терапии на 5, 10 и 24-е сут лечения. В течение всего периода наблюдения (5, 10 и 24-е сут) пациенты 1-й группы оценивали удобство применения препарата статистически достоверно выше, чем пациенты 2-й группы, соответственно, $p = 0,003$; $p = 0,006$; $p = 0,033$. Динамика оценки переносимости ирригационной терапии представлена на рис. 2.

Оценка безопасности проводилась на основании учета нежелательных побочных явлений на протяжении всего периода исследования; анализировались степень их

Рис. 1. Динамика микробиоценоза ротоглотки в обеих группах больных

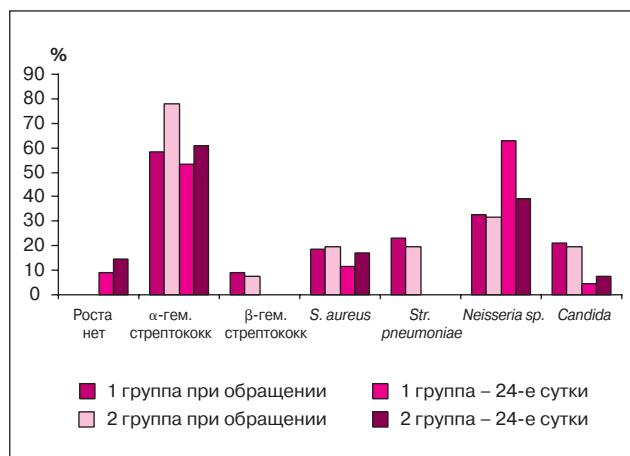
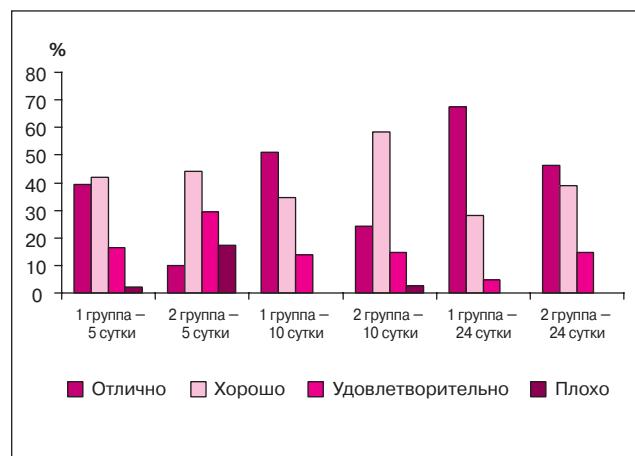


Рис. 2. Оценка пациентами переносимости ирригационной терапии



выраженности, серьезность, длительность и возможная связь с исследуемым препаратом. Ни в одном наблюдении среди пациентов 1-й группы нежелательных побочных явлений не выявлено.

76

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов можно утверждать, что применение изучаемого препарата в комплексном лечении воспалительных заболеваний ротоглотки является эффективным методом ирригационной

терапии. Оценка пациентами (их родителями) эффективности и удобства применения исследуемого препарата статистически достоверно выше по сравнению с традиционным полосканием горла раствором фурацилина.

Таким образом, можно рекомендовать применение препарата Аквалор для горла с алоэ и ромашкой в качестве стартового препарата ирригационной терапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний ротоглотки у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабияк В.И., Говорухин М.И., Митрофанов В.В. Некоторые психологические аспекты проблемы «качества жизни» человека // Российская оториноларингология. — 2004; 1 (8): 3–6.
2. Cherry D.K., Woodwell D.A. National Ambulatory Medical Care Survey: 2000 summary // Adv. Data. — 2002; 328: 1–32.
3. Nash D.R., Harman J., Wald E.R., Kelleher K.J. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2002; 156 (11): 1114–19.
4. Karevold G., Kvestad E., Nafstad P., Kvarner K.J. Respiratory infections in schoolchildren: co-morbidity and risk factors // Arch. Dis. Child. — 2006; 91 (5): 391–5.
5. McCaig L.F., Besser R.E., Hughes J.M. Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents // JAMA. — 2002; 287: 3096–102.
6. Bisno A.L., Gerber M.A., Gwaltney J.M. et al. Practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis // Clin. Infect. Dis. — 2002; 35 (2): 113–25.
7. Лопатин А.С. Лечение острого и хронического фарингита // РМЖ. — 2001; 9 (16–17): 765–769.
8. Linder J.A., Bates D.W., Lee G.M., Finkelstein J.A. Antibiotic treatment of children with sore throat // JAMA. — 2005; 294 (18): 2315–22.
9. Гаращенко Т.И., Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия ЛОР-заболеваний в детском возрасте. В кн.: Детская оториноларингология. Руководство для врачей / под ред. М.Р. Богомильского, В.Р. Чистяковой. — М.: Медицина. — 2005; 2: 275–317.
10. Рымша М.А., Чайкина В.А. Хронические воспалительные заболевания глотки у детей. В кн.: Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство / под ред. М.Р. Богомильского, В.Р. Чистяковой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 336–343.
11. Лучихин Л.А. Острый и хронический фарингит. В кн.: Оториноларингология: национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчуна. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 673–682.
12. McIsaac W.J., Kellner J.D., Aufrecht P. et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults // JAMA. — 2004; 291 (13): 1587–95.

ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА от простуды и насморка



Укрепление детского иммунитета
изнутри и снаружи

А.Ю. Петруничев¹, Г.А. Новик², Э.А. Цветков²

¹ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

² Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Врожденный стридор гортани: диагностика и лечение

Контактная информация:

Петруничев Алексей Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской генетики СПбМАПО

Адрес: 195279, Санкт-Петербург, Заневский проспект, д. 1, тел.: (812) 303-50-94, (921) 355-01-45, e-mail: a245a@rambler.ru

Статья поступила: 17.09.2010 г., принята к печати: 16.12.2010 г.

Заболевание «врожденный стридор гортани» известно более полутора веков. В настоящее время тактика его диагностики и лечения затруднена вследствие отсутствия обязательного обследования из-за преобладания легких случаев, а также дороговизны и труднодоступности имеющихся диагностических методов. В настоящей статье изложены результаты обследования и лечения 369 детей с врожденным стридором. Обнаружена широкая распространенность болезни (не менее 4% в популяции, более 40% всех случаев шумного дыхания в первые годы жизни). Предложены новые методики (клинические, лабораторные, рентгенологические, морфологические) и новая схема обследования, которая является доступной, экономически выгодной и эффективной.

Ключевые слова: врожденный стридор, ларингомаляция, диагностика, лечение, дети.

78

ВВЕДЕНИЕ

Шумное дыхание с первых дней или недель жизни (врожденный стридор) может являться признаком широкого спектра болезней [1–3], начиная от грубых врожденных пороков развития верхних дыхательных путей, заканчивая острыми респираторными инфекциями. Поэтому диагностическая ценность этого симптома сама по себе невысока. Характер стридора также не является показателем тяжести заболевания. По этим причинам врачи больше обращают внимание на такие симптомы, как одышка, цианоз, общее состояние ребенка, что вполне оправдано на первых этапах диагностики основного заболевания. Проблема в том, что при отсутствии явных признаков поражения дыхательных путей ребенок остается недообследованным, так как сам стридор пациенту не вредит.

Совсем другим термином является «Врожденный стридор гортани», который отражен как самостоятельная нозология в МКБ-10 под кодом Q31.4. Этот синдром

описан немецкими педиатрами еще в середине XIX в. [4]. Отличается отсутствием пороков развития со стороны дыхательных путей, преимущественно (около 70% и больше) доброкачественным течением и временным (до 1–3 лет) характером с самопроизвольным исчезновением. Хирурги в конце XIX в. обнаружили, что гортань при этом не является интактной [4]. Более того, прижизненная диагностика на спонтанном дыхании показала, что шум обусловлен спаданием на вдохе верхнего отдела (преддверия) гортани.

К настоящему времени известно, что клапанный (патологический) механизм работы преддверия гортани при врожденном стридоре гортани создает дополнительное отрицательное давление в грудной клетке на вдохе и влияет на состояние пищеварительного тракта, сердечно-сосудистой системы, рост и развитие ребенка [5–8]. Поэтому в большинстве развитых стран пациента с врожденным стридором всесторонне обследуют даже при отсутствии врожденных пороков дыхатель-

А.Ю. Petrunichev¹, Г.А. Novik², Е.А. Tsvetkov²

¹ Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy

Congenital laryngeal stridor: diagnostics and treatment

Congenital laryngeal stridor is known as a separate disorder for 1,5 centuries. Its diagnostics presents difficulties because of its absense (over prevalence of mild cases) or very expensive and hard-to-reach diagnostic methods. This article represents the results of investigation and treatment of 369 patients with congenital noisy breathing. High frequency in population is revealed (4% totally and more than 40% of all cases of congenital stridor). We offer some new approaches (clinical, lab, X-ray and morphologic) and modified design of diagnostics that appears to be available, inexpensive and effective.

Key words: congenital stridor, laryngomalacia, diagnostics, treatment, children.

ных путей. К сожалению, план обследования включает преимущественно сложную аппаратную диагностику [9–12]: фиброларингоскопию, фибробронхоскопию, допплерографию сердца, оценку функции внешнего дыхания, полисомнографию, рН-метрию пищевода (суточное мониторирование), компьютерную томографию шеи и грудной клетки и т.д.

С середины XX в. эндоскопический феномен спадания преддверия гортани на вдохе получил название ларингомаляция. Доступность, быстрота и безопасность фиброларингоскопии в любом возрасте, а также простота диагностики коллапса преддверия гортани (его ни с чем не спутаешь) [2, 9] сыграла отрицательную роль в странах, где принято подробно обследовать детей с врожденным стридором. Проблема в том, что ларингомаляция является признаком не только врожденного стридора гортани, но и ряда прочих, преимущественно неврологических расстройств [13]. И все-таки в настоящее время большинство англоязычных литературных источников оба термина отождествляют [2, 3, 6–8, 10, 12]. Это не позволяет оптимизировать диагностическую схему для данной патологии и стандартизировать показания для хирургического лечения (так называемой супраглottопластики) [8, 12, 14].

В российской медицине клиническая диагностика преобладает над аппаратной. Поэтому термин «ларингомаляция» стал приживаться в России с начала XXI века и только в последние годы детей с тяжелыми формами врожденного стридора гортани стали оперировать [14]. Назрела необходимость разработки диагностической схемы, приемлемой в нашей стране, т.е. доступной и экономически выгодной. Это возможно только при выделении синдрома «врожденный стридор гортани» из всех случаев врожденного стридора и ларингомаляции.

Целью нашего исследования стала разработка критерии синдрома врожденного стридора гортани и оптимизация диагностики и лечения данной патологии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты (369 детей в возрасте от 2 мес до 5 лет, средний возраст — 11 мес), направленные на обследование по поводу стридора с 2004 по 2010 гг., обследовались клинически, также оценивалась медицинская документация. Исключались из исследования дети с очевидным транзиторным стридором за счет катаральных явлений со стороны дыхательных путей. Эндофиброларингоскопия — основной метод диагностики ларингомаляции — выполнялась под местной анестезией. Кислотно-щелочное равновесие (КЩР) крови исследовалось на биохимическом анализаторе Nova Biomedical Stat Profile pH/Ox Plus. Рентгенография шеи в боковой проекции (мягкотканый режим) выполнялась на аппарате Dira-RG. Детям с подтвержденной ларингомаляцией проводилось медико-генетическое консультирование для установления критерии синдрома врожденного стридора гортани. По ранее разработанным показаниям детям с тяжелой формой заболевания выполнялось хирургическое лечение — супраглottопластика. Затем оценивались результаты операции, гистологические находки в биопсийном материале. Контрольную группу для патоморфологического исследования составили 30 целых гортаней, полученных в ходе аутопсии детей первого года жизни без заболеваний и травм гортани в анамнезе жизни.

К 2004 г. родители 11 неоперированных детей с эндоскопически подтвержденной ларингомаляцией согласились на постоянное наблюдение в СПбГПМА. В ходе настоящего исследования (более 5 лет) они составили

«группу длительного наблюдения». Оценивались структура и подвижность преддверия гортани каждые 6–12 мес. Наблюдение продолжалось до исчезновения коллапса преддверия гортани, после чего оценивалась остаточная деформация гортани. Новые данные были использованы для коррекции предложенных нами ранее теоретических моделей остаточных деформаций гортани при ларингомаляции [14] и популяционного исследования. Был выполнен поиск аналогичных изменений преддверия гортани у 300 взрослых (18–64 лет), анамнез которых не включал хронических или тяжелых острых заболеваний гортани. Исследование выполнялось на базе СПбГПМА им. И.И. Мечникова.

В 50 детских городских поликлиниках Санкт-Петербурга проводилось анкетирование участковых педиатров по 3 разделам: 1) новизна и субъективная полезность отдельных вопросов по врожденному стридору гортани, 2) частота встречаемости явных случаев врожденного стридора у детей до 2 лет на участках, 3) тактика ведения пациентов с этим симптомом. Информация собиралась после прочтения специально разработанной лекции о современном состоянии проблемы. Данное исследование можно считать популяционным, так как проведено на уровне мегаполиса — Санкт-Петербурга.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам клинического обследования из дальнейшего участия были исключены 72 ребенка (из 369), у которых, вероятнее всего, отмечался транзиторный стридор (выделения из носа, влажный кашель и др.). Оставшимся 297 пациентам была рекомендована фиброларингоскопия, однако она показалась многим родителям процедурой слишком инвазивной, поэтому была выполнена лишь у 161 ребенка. Объективные находки присутствовали в 136 случаях. Ларингомаляция обнаружена у 109 детей (изолированная — у 100 пациентов). Нетрудно подсчитать (учитывая однородность группы), что при 100%-й явке на эндоскопическое исследование в нашей выборке оказалось бы 202 ребенка с ларингомаляцией ($[109 : 161] \times 297 = 202$). Таким образом, доля ларингомаляции среди абсолютно всех причин врожденного стридора, вероятно, составляет ~55%.

При подробном обследовании детей с изолированной ларингомаляцией были выявлены следующие патологические состояния:

- 1) стридор (100%), так как он являлся критерием отбора;
- 2) ГЭР (80%) — по клиническим признакам;
- 3) воронкообразная грудная клетка (46%);
- 4) неврологическая патология (19%) — по данным медицинской документации. Учитывались только отчетливо-манифестирующие случаи: судорожный синдром, гипертензивно-гидроцефальный синдром, детский церебральный паралич и пр.;
- 5) задержка физического развития (14%) — антропометрия и использование центильных таблиц;
- 6) обструктивное апноэ во сне (12%). Для его оценки был разработан следующий простой, но эффективный клинический метод. В отличие от здоровых детей прохождение воздуха через гортань ребенка с ларингомаляцией характеризуется шумом (стридором) и может быть про контролировано на слух. В части случаев стридор даже усиливается во время сна за счет расслабления мышц глотки и гортани. Родители пациентов были обучены отмечать эпизоды внезапного обрыва и восстановления стридора во время сна ребенка, фиксируя длительность и частоту;

- 7) поперхивание (9%);
- 8) инспираторная одышка (10%);
- 9) эпизоды острого стеноза гортани (7%);
- 10) задержка психомоторного развития (6%) — по таблицам навыков;
- 11) отчетливый цианоз (6%);
- 12) аспирационная пневмония (3%).

Рентгенологический метод считался крайне малоэффективным в диагностике ларингомаляции, т. к. он сложен для оценки и сомнителен в интерпретации. Регулярное выявление в нашей выборке при эндоскопии расширения гортаноглотки заставило нас пересмотреть этот вопрос. Боковая рентгенография шеи была выполнена 50 пациентам с изолированной ларингомаляцией, у 49 из них выявлены отчетливые деформации контуров глотки.

В норме просвет глотки плавно переходит в просвет гортани, а затем — трахеи. Патологический «воздушный треугольник глотки» был обнаружен у 49 (98%) пациентов, а патологический «передний карман» глотки — у 23 (46%). Последний симптом, вероятно, определяется лишь в том случае, когда момент снимка совпадает с фазой вдоха у ребенка. Таким образом, рентгенография шеи в боковой проекции оказывается простым, доступным, малоинвазивным и высокоеффективным (98%) методом диагностики ларингомаляции.

Как известно, норма парциального давления газов крови при исследовании капиллярной крови составляет 80–105 мм рт. ст. для кислорода (pO_2) и менее 40 мм рт. ст. — для углекислого газа (pCO_2). В нашей выборке из 47 обследованных пациентов с ларингомаляцией первого года жизни гипоксия была установлена у 46 (98%). Средний уровень pO_2 составил $63,3 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($\sigma = 7,9$). Незначительная гиперкапния установлена лишь в единичных тяжелых случаях. Таким образом, хроническая гипоксия, нередко скрытая внешним благополучием, имеется у подавляющего большинства детей первого года с ларингомаляцией.

При медико-генетическом консультировании за основу для дифференциального диагноза синдрома был принят факт, что примерно в 3/4 случаев ларингомаляции при эндоскопическом исследовании обнаруживались кроме спадания еще дополнительные анатомические аномалии преддверия гортани: укорочение черпалонадгортанных складок, увеличение клиновидных хрящей, деформация надгортанника или избыток слизистой оболочки в черпаловидных областях. Было решено проверить гипотезу

о наличии 2 разных форм болезни, которым дали рабочие названия «диспластическая» и «нейрогенная». Одних эндоскопических критериев оказалось недостаточно из-за их неоднозначности. Сравнивая характеристики стридора и других патологических состояний, а также характер наследования болезни у детей в 2 рабочих группах удалось доказать их различие на клиническом уровне. Признаки со статистически достоверным отличием ($p < 0,001$) представлены в табл.

У каждого пациента в нашей выборке совпадали минимум 5 из 7 критериев, что позволило достаточно уверенно относить его к той или иной группе. По своим характеристикам группа диспластической ларингомаляции (77% в нашей выборке) соответствует диагнозу «Врожденный стридор гортани», т. е. является самостоятельной нозологией. Зная долю ларингомаляции среди всех причин врожденного стридора (55%), можно подсчитать, что доля диспластической ларингомаляции составит 42% ($55\% \times 0,77 = 42\%$). Исследование 4 пар близнецов, оценка родословных и анализ действия мутагенов в семьях с диспластической ларингомаляцией позволяет говорить о генетическом характере этой патологии, вероятно моногенной форме с аутосомно-доминантным типом наследования.

Использовались собственные разработанные абсолютные показания к хирургическому лечению (супраглottопластике) [2]:

- тяжелая гипоксия ($pO_2 < 63$ мм рт. ст.) при ларингомаляции на первом году жизни;
- гиперкапния ($pCO_2 > 40$ мм рт. ст.);
- продолжительные (более 15 с) эпизоды обструктивного апноэ;
- рецидивирующие (более 3 раз за год) тяжелые стенозы гортани (II и более степени);
- поперхивание с каждым приемом пищи;
- более 1 случая аспирационной пневмонии;
- ежедневное обильное срыгивание с задержкой физического развития.

Полная эффективность операции заключалась в немедленном исчезновении стридора, одышки, поперхивания и апноэ. Срыгивание исчезало или значительно уменьшалось. Постепенно нормализовалось насыщение крови кислородом (в среднем + 20% через 1 мес), значительно ускорялось физическое развитие. Данный результат достигнут в 16 (76%) случаях из 21. Неполная эффективность с сохранением части симптомов констатирована

Таблица. Дифференциальные критерии диспластической и нейрогенной форм ларингомаляции

Признак	Диспластическая ларингомаляция	Нейрогенная ларингомаляция
Характер стридора во сне	Ослабление	Усиление
Условия усиления стридора	Физическая нагрузка	Эмоциональная нагрузка
Измененная анатомия преддверия гортани (эндоскопически)	Имеется	Нет
Гипоксия в родах, неврологические симптомы	Нет	Да
Дополнительные симптомы	Срыгивания, задержка физического развития	Поперхивание, эпизоды апноэ во сне
Показания к хирургическому лечению	Да	Нет
Семейный характер	Да	Нет

у 4 (20%) детей. Двусторонняя поперечная диссекция оказалась неэффективна у единственного (4% случаев) пациента с синдромом Робена. Развившаяся в области вмешательства стойкая инфильтрация не позволила избежать трахеотомии. Таким образом, при отсутствии противопоказаний (сопутствующие аномалии и врожденные пороки развития) супраглottопластика является безопасной и эффективной (9%).

В мировой литературе не удалось обнаружить упоминаний о ларингомаляции. При исследовании 15 биоптатов в нашей выборке (диспластическая ларингомаляция) были выявлены следующие особенности: вакуолизация эпителиоцитов слизистой оболочки (93%), выраженное разрыхление соединительной ткани (93%), безъядерные участки (87%), а также лимфангиектазия (80%). В контрольной группе (автопсийный материал детей без патологии гортани, умерших на первом году жизни) из этих находок присутствовала лишь лимфангиектазия (7%), разница статистически достоверна.

Оценка динамики эндоскопической картины у 11 неоперированных детей в «группе длительного наблюдения» дала следующие результаты. К 3 годам гортань выглядела нормальной у обоих детей с нейрогенной и 2 детей с диспластической формой болезни. У оставшихся 7 детей с диспластической ларингомаляцией западание стенок гортани также исчезало, но анатомические изменения сохранялись (несколько видоизменившись) весь срок наблюдения. К настоящему времени возраст этих детей составляет от 7 до 10 лет. Поиск таких остаточных деформаций среди 300 здоровых взрослых дал положительный

результат в 13 (4%) случаях. Данная цифра отражает минимальную популяционную частоту синдрома врожденного стридора гортани.

По результатам анализа анкет участковых педиатров, современные представления о ведении пациентов с врожденным стридором оказались для них новыми. Расчет частоты ларингомаляции среди детей первых 2 лет жизни, по данным о распространенности врожденного стридора, дал результат 1,5%. Если сравнить эту цифру с объективной частотой, полученной при исследовании у взрослых (более 4%), становится ясно, что в большинстве случаев синдрома врожденного стридора гортани шумное дыхание отсутствует или же не привлекает к себе внимания (шум тихий, эпизодический и т.д.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопреки своему названию синдром врожденный стридор гортани может протекать без своего основного симптома — шумного дыхания. Звук возникает лишь в случае, когда западающие структуры гортани колеблются в потоке воздуха со звуковой частотой. Это не означает бессимптомную форму. На рис. представлена разработанная нами схема патогенеза врожденного стридора гортани. Она базируется на собственных находках и выводах и не противоречит литературным данным. Как видно, стридор является лишь «верхушкой айсберга». Его наличие должно заставить врача обследовать ребенка независимо от наличия или отсутствия объективных тяжелых симптомов, а также имеющихся или отсутствующих диагнозов врожденных пороков развития дыхательных

Рис. Патогенез врожденного стридора гортани. Собственная концепция «Айсберг». Верхний уровень — стридор, средний уровень — непосредственные эффекты коллапса гортани, нижний уровень — опосредованные его эффекты



путей. Каждый ребенок в силу своей генетической предрасположенности и сопутствующих заболеваний будет иметь разной степени выраженность того или иного направления патогенеза.

Таким образом, пациентов с врожденным стридором гортани следует выявлять среди шумно или бесшумно дышащих детей с обструктивным апноэ во сне, задержкой физического или психомоторного развития, рецидивирующими острыми стенозами гортани, упорным срыгиванием, симптомами аспирации и пр.

Отбор детей, нуждающихся в хирургическом лечении, не прост и не ограничивается оценкой функции дыхания. Однако результат операции стоит затраченных усилий. В обычных условиях операция занимает меньше 1 ч (с учетом наркоза), выполняется только эндоскопически, объем вмешательства минимальный. Ребенок в тот же день сам дышит, ест и пьет, при отсутствии осложнений может быть выписан через 1–3 дня после операции. Этиотропного консервативного лечения не существует. Можно использовать антирефлюксную терапию, общекрепляющие средства, оксигенотерапию.

Использование таких простых, доступных, малоинвазивных и недорогих методов исследования, как рентгенография шеи в боковой проекции и КТР крови на ранних этапах обследования детей со стридором, дает хороший результат в понимании наличия и тяжести синдрома врожденного стридора гортани. Объективные находки усиливают комплаенс и настраивают родителей на соблюдение рекомендаций лечащего доктора, особенно в плане эндоскопического исследования. Медико-генетическое консультирование помогает выбрать случаи синдрома врожденного стридора гортани среди всех находок ларингомаляции. Объективное решение вопроса хирургического лечения оториноларингологом возможно только на основании заключений педиатра и врача-генетика.

ВЫВОДЫ

1. Синдром врожденного стридора гортани является самостоятельным генетически обусловленным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования. Его частота в популяции составляет более 4%, а доля среди абсолютно всех случаев врожденного стридора — более 40%.
2. Тяжесть течения врожденного стридора гортани должна оцениваться объективно и комплексно с учетом роста и развития ребенка, состояния дыхательной, сердечно-сосудистой систем и начального отдела пищеварительного тракта. Около 98% детей с этой патологией находятся в состоянии хронической гипоксии. На первом году жизни среднее pO_2 крови $63,3 \pm 1,1$ мм рт. ст., $\sigma = 7,9$ (при норме > 80 мм рт. ст.).
3. Оптимальная последовательность исследований при диагностике врожденного стридора гортани представляется следующей: анамнез и клиническое обследование, рентгенография шеи в боковой проекции, оценка кислотно-щелочного равновесия крови, фиброларингоскопия, медико-генетическое консультирование.
4. Эффективность хирургического лечения тяжелых случаев врожденного стридора гортани составляет 98%. Основные показания — гипоксия с $pO_2 < 63$ мм рт. ст., гиперкарпния с $pCO_2 > 40$ мм рт. ст., задержка физического и/или психомоторного развития, обильные срыгивания, тяжелое поперхивание, аспирации, рецидивирующие стенозы гортани, случаи апноэ. Противопоказание — комплекс врожденных пороков и аномалий развития.
5. При синдроме врожденного стридора гортани присутствуют гистологические изменения: вакуолизация эпителиоцитов слизистой оболочки (93%), выраженное разрыхление соединительной ткани (93%), безъядерные участки (87%), а также лимфангиектазия (80%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Солдатский Ю.Л. СтRIDор у новорожденных и детей первого года жизни // Лечаший врач. — 2000; 1: 11–18.
2. Moumouidis I., Wilson T. et al. Outpatient fibre-optic laryngoscopy for stridor in children and infants // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. — 2005; 262 (3): 204–207.
3. Zoumalan R., Maddalozzo J., Holinger L.D. Etiology of stridor in infants // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. — 2007; 116 (5): 329–334.
4. Sutherland G.A., Lack H.L. Congenital laryngeal obstruction // Lancet. — 1897; 2: 653–655.
5. Yao T.C., Chiu C.Y., Wo K.C. et al. Failure to thrive caused by the coexistence of vallecular cyst, laryngomalacia and gastroesophageal reflux in an infant // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. — 2004; 68 (11): 1459–1464.
6. Unal E., Oran B., Baysal T. et al. Pulmonary arterial pressure in infants with laryngomalacia // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. — 2006; 70 (12): 2067–2071.
7. Bibi H., Khvolis E., Shoseyov D. et al. The prevalence of gastroesophageal reflux in children with tracheomalacia and laryngomalacia // Chest. — 2001; 119 (2): 409–413.
8. Zafereo M. E., Taylor R.J., Pereira K.D. Supraglottoplasty for laryngomalacia with obstructive sleep apnea // Laryngoscope. — 2008; 118 (10): 1873–1877.
9. Sivan Y., Ben-Ari J., Soferman R., DeRowe A. Diagnosis of laryngomalacia by fiberoptic endoscopy: awake compared with anesthesia-aided technique // Chest. — 2006; 130 (5): 1412–1418.
10. O'Connor T.E., Bumbak P., Vijayasekaran S. Objective assessment of supraglottoplasty outcomes using polysomnography // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. — 2009; 73 (9): 1211–1216.
11. Matthews B.L., Little J.P., McGuire W.E. et al. Reflux in infants with laryngomalacia: results of 24-hour double-probe pH monitoring // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1999; 120 (6): 860–864.
12. Richter G.T., Thompson D.M. The surgical management of laryngomalacia // Otolaryngol. Clin. North Am. — 2008; 41 (5): 837–864.
13. Thompson D.M. Abnormal sensorimotor integrative function of the larynx in congenital laryngomalacia: a new theory of etiology // Laryngoscope. — 2007; 117 (6, pt 2, suppl. 114): 1–33.
14. Цветков Э.А., Петруничев А.Ю., Зайцев В.С. Хирургическое лечение ларингомаляции // Российская оториноларингология. — 2010; 1: 230–235.



Ремикейд® ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНИЯ БУДУЩЕЕ



 MSD

От редакции

Уважаемые коллеги! Мы начинаем публиковать серию материалов, посвященных выбору лекарственных препаратов во время беременности. В этом номере представляем вашему вниманию статью о фармакотерапии инфекционных процессов.

С.А. Шер, А.В. Островская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Выбор антибактериальных препаратов при беременности

Контактная информация:

Шер Степла Абельевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела социальной педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-15-71

Статья поступила: 02.08.2010 г., принята к печати: 16.12.2010 г.

84

Статья посвящена проблемам выбора лекарственных средств (ЛС) при инфекционных процессах во время беременности. Для исключения фетального риска или его минимизации требуется рациональный выбор ЛС, их оптимальная дозировка. Представлены основные группы антимикробных ЛС по степени их безопасности для плода в соответствии с классификацией Американского управления по контролю над безопасностью продуктов и лекарств (FDA). Для выбора безопасных для организма беременной женщины схем лечения антибактериальными ЛС лечащий врач должен располагать достоверной и своевременно обновляемой информацией о фетальном риске их применения. Несмотря на существование множества различных антибиотиков, рост устойчивой бактериальной флоры требует разработки и внедрения новых антимикробных средств.

Ключевые слова: лекарственные средства, антимикробные препараты, антибиотики, беременность, эмбрион, плод, фетальный риск.

При выборе лекарственного средства (ЛС) во время беременности одним из важнейших принципов следует считать соблюдение безопасности эмбриона и плода. Среди общепринятых правил назначения ЛС в период беременности, направленных на исключение фетального риска, обычно называют снижение дозировки препарата до нижней границы терапевтического коридора. Однако, необходимо учитывать, что во время беременности повышается масса тела женщины, объем циркулирующей плазмы, и нередко, особенно в 3-м триместре, наблюдается ускорение выведения (повышенный кли-

ренс) ЛС, что требует, наоборот, увеличения дозировок отдельных препаратов для сохранения терапевтической эффективности. Кроме того, каждой будущей матери надо напоминать о необходимости консультироваться с доктором даже по поводу употребления безрецептурного ЛС [1].

Результаты ретроспективного исследования на большой когорте беременных и мета-анализ, проведенный зарубежными коллегами, позволили разделить фармакотерапевтические препараты по степени их фетального риска на ЛС 1 и 2-го выбора [1, 2].

S.A. Sher, A.V. Ostrovskaya

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

Selection of antibacterial preparations in pregnancy

The article focuses on issues related to the selection of drugs in infection processes during pregnancy. To eliminate fetal risk or mitigate it a rational selection of drugs and their optimal dosage are required. It provides key groups of antimicrobial drugs ranked by their safety for the fetus under US FDA classification. To select treatment courses using antibacterial drugs that are safe to pregnant women, the attending physician should have reliable and up-to-date information on fetal risk posed by their application. Despite the existence of many various antibiotics, growth of sustainable bacterial flora requires the development and introduction of new antimicrobial drugs.

Key words: drugs, antimicrobial substances, antibiotics, pregnancy, embryo, fetus, fetal risk.

Приоритет имеют препараты 1-го выбора — более надежные и проверенные, используемые в течение длительного времени, безопасность которых для беременной женщины и плода доказана. Лекарственные вещества, относительно недавно вышедшие на рынок, чьи тератогенные риски менее изучены в силу отсутствия опыта применения у будущих матерей, относятся к ЛС 2-го выбора. Если ЛС 1-го выбора по тем или иным причинам использовать нет возможности или они не дают должного эффекта, то прибегают к препаратам 2-го выбора, которые менее апробированы у беременных. Отдельно выделяют группу ЛС, применяемых только однократно или в течение не более 1–3 дней в низких дозировках [2].

Антибактериальные препараты

По данным исследований, частота назначения антимикробных препаратов беременным женщинам составляет 12,3%. Большинство антибактериальных препаратов имеют низкую молекулярную массу и легко проникают через плаценту, создавая терапевтические концентрации в крови плода, сопоставимые с концентрацией препарата у матери. Вопрос безопасности воздействия антибиотиков разных групп на плод исследован не окончательно. Общепринятое подразделение антимикробных препаратов по степени их безопасности для плода в соответствии с классификацией Американского управления по контролю за безопасностью продуктов и лекарств (FDA) [3] представлено в табл.

Антибиотиками выбора во время беременности являются **пенициллины**, которые наряду с цефалоспоринами, монобактамами и карбапенемами относятся к группе β-лактамных антибиотиков, обладающих бактерицидными свойствами, благодаря разрушению пептидогликана — мукопептида клеточной стенки бактерий [4].

Пенициллины в обычных терапевтических дозах не оказывают токсического воздействия на плод и наиболее безопасны для него [2]. Данные различных исследований подтверждают отсутствие тератогенных, эмбрио- и фетотоксических свойств пенициллинов [3, 5].

Пенициллины, особенно полусинтетические, проникают через плаценту, определяются в амниотической жидкости и тканях плода в терапевтической концентрации, не оказывая при этом токсического воздействия на плод. Способность пенициллинов проникать через плацентарный барьер находится в обратной зависимости от степени связывания с белками плазмы [6]. Единственная проблема, которая может возникнуть при лечении пенициллинами — развитие аллергических реакций у беременных [2].

Цефалоспорины, как и пенициллины, относятся к категории «В» по классификации FDA и считаются антибиотиками выбора для лечения беременных [2, 3].

В настоящее время в арсенале врачей 4 поколения цефалоспоринов, при необходимости их назначения следует выбирать те, которые давно используются в клинической практике, в частности относящиеся к 1 и 2-му поколению цефалексин и цефуроксим.

Представителем **монобактамов** является азtreонам — моноциклический β-лактамный антибиотик, устойчивый к β-лактазам и активный в отношении узкого спектра аэробных грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas, Serratia spp.*), резистентных ко многим антибиотикам. У младенцев, чьи матери получали во время беременности азtreонам, не обнаружено повышенной частоты врожденных аномалий, однако, окончательно риск их развития не может быть исключен [7] в связи с ограниченностью накопленных данных.

Карбапенемы — это синтетические антибиотики из группы β-лактамов, отличающиеся структурно от пенициллинов и цефалоспоринов. Представители этой группы antimикробных препаратов проявляют высокую активность в отношении грамотрицательных возбудителей, особенно энтеробактерий, а также грамположительных микроорганизмов и анаэробов. Карбапенемы имеют более широкий спектр действия по сравнению с другими β-лактамными антибиотиками, в частности к ним чувствительны гонококки и штаммы *Haemophilus influenzae*, резистентные к пенициллину и ампициллину. Карбапенемы являются антибиотиками резерва, применение которых должно ограничиваться жизнеугрожающими состояниями [5, 7]. К этой группе антибиотиков относятся меропенем и имипенем. Репродуктивные риски меропенема изучены недостаточно. Его небольшой молекулярный вес (около 438) позволяет предположить, что он проникает через плаценту в фетальные ткани. Несмотря на недостаточность публикаций и опыта использования, меропенем по классификации FDA относится к категории «В», и его использование считается безопасным с 28-й нед гестационного возраста, фетальный риск в более ранний период не известен [4].

Имипенем относится к категории «С» по классификации FDA. Пересекая плаценту, он проникает в ткани плода. Экспериментальные исследования на крысах и обезьянах не выявили повышения частоты врожденных аномалий развития. Эпидемиологических исследований по изучению врожденных пороков у младенцев, матери которых получали лечение имипенемом, в литературе нет [8]. В настоящее время созданы специфические ингибиторы β-лактамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам), применение которых в сочетании с антибиотиками повышает устойчивость и активность последних. Сами ингибиторы β-лактамаз обладают довольно слабой antimикробной активностью, но на их основе создан ряд высокоэффективных комбинированных антибактериальных препаратов (сультамициллин, Амоксициллин, Тазоцин, Тиментин) [4, 7].

Ингибиторы β-лактамаз также, как β-лактамные антибиотики, проникают через плаценту и определяются в высоких концентрациях в тканях плода. Свидетельства их тератогенного или фетотоксического действия не выявлены [2].

Резюмируя, следует отметить, что монобактамы, карбапенемы и ингибиторы β-лактамаз могут быть использованы во время беременности в тех случаях, когда пенициллины или цефалоспорины неэффективны.

Макролиды — антибиотики, ингибирующие синтез бактериальных протеинов и обладающие бактериостатической активностью. Основным преимуществом макролидов является их активность в отношении внутриклеточных возбудителей — микоплазм, хламидий, легионелл, а также уреаплазм, спирохет, риккетсий и др. Макролиды активны также в отношении грамположительных кокков, некоторых анаэробов [4]. Макролиды плохо проникают через плаценту и создают низкие концентрации в системе кровообращения плода; могут применяться в качестве альтернативных средств при наличии аллергической реакции на пенициллин [2].

Эритромицин, который всегда считался безопасным и эффективным антибиотиком, остается препаратом выбора среди макролидов при назначении лечения во время беременности. Данные эпидемиологических исследований более 7000 пациенток, получавших в I триместре беременности эритромицин, выявили отсутствие ассоциации между его приемом и развитием врожден-

Таблица. Классификация антимикробных препаратов по степени их безопасности для плода

Группы антимикробных препаратов	Категории лекарственного риска по классификации FDA			
	A B	C	D	X
Пенициллины	Пенициллин G Пенициллин V Ампициллин Амоксициллин Клоксациллин Пиперациллин	–	–	–
Цефалоспорины	Цефалексин Цефазолин Цефаклор Цефуроксим Цефокситин Цефоцид Цефиксим Цефтриаксон Цефотаксим Цефтазидим Цефепим	–	–	–
Монобактамы	Азtreонам			
Карбапенемы	Дорипенем Эртапенем Меропенем	Имипенем-цилистатин	–	–
Ингибиторы β -лактамазы	Клавулановая кислота Сульбактам Тазобактам			
Макролиды	Эритромицин Азитромицин	Кларитромицин Диритромицин Эспирамицин Телитромицин	–	–
Линкозамиды	Линкомицин Клиндамицин			
Хинолоны		Налидиксовая кислота		
Фторхинолоны	–	Ципрофлоксацин Норфлоксацин Левофлоксацин Офлоксацин Моксифлоксацин	–	–
Аминогликозиды	–	Амикацин Гентамицин Тобрамицин Неомицин	Стрептомицин Канамицин	–
Тетрациклины	–	–	II и III триместры: Тетрациклин Окситетрациклин Хлортетрациклин Доксициклин Метациклин Миноциклин	–
Противотуберкулезные препараты	Этамбутол Рифабутин	Изониазид Рифампицин Рифапентин Пиразинамид Этионамид	–	–
Амфениколы		Хлорамфеникол		
Полипептидные антибиотики	Ванкомицин Полимиксин В	Колистин	–	–
Оксазолидиноны		Линезолид		
Сульфонамиды и триметоприм	–	Сульфадиазин Сульфадоксин Сульфаметоксазол Дапсон Триметоприм	–	–
Нитроimidазолы	Метронидазол		–	–
Нитрофураны	Нитрофурантоин	Фуразолидон	–	–

ных пороков. В III триместре беременности отмечается замедление всасывания эритромицина, что приводит к субтерапевтическим концентрациям препарата в плазме крови и снижению эффективности терапии [2, 9]. Не следует назначать во II и III триместрах беременности эритромицин в форме пропионильного эфира (эритромицина эсталат), поскольку литературные данные свидетельствуют о повышении риска поражения печени у женщин, получавших такое лечение во 2-й половине беременности, при этом нет данных о нарушении развития плода [2].

Такие макролиды нового поколения, как кларитромицин, азитромицин, джозамицин и рокситромицин, являются препаратами 2-го выбора.

Проспективные контролируемые исследования 157 беременных женщин, получавших в I триместре структурно схожий с эритромицином кларитромицин, не выявили достоверных различий в количестве врожденных пороков у плодов, подвергшихся воздействию данного антибиотика (2,3%) по сравнению с контрольной группой (1,4%) [10]. Вместе с тем требуется определенная настороженность при применении кларитромицина, поскольку, по данным некоторых исследователей, у экспериментальных животных, в частности крыс, в ряде опытов выявлены кардио-васкулярные дефекты [9].

Использование азитромицина, как показывают результаты экспериментов на животных и клинических исследований, не ассоциировано с повышенным риском врожденных пороков, но данные о безопасности препарата в период беременности лимитированы.

Джозамицин, который используют при хламидийной инфекции у беременных, также не вызывает врожденных аномалий развития ни в лабораторных экспериментах, ни при анализе данных о лечении женщин в период гестации, однако, для абсолютной уверенности опубликованных данных еще недостаточно [3].

Спирацин — препарат выбора в лечении токсоплазмоза в I триместре гестационного периода [2].

В группу **линкозамидов** входят природный антибиотик линкомицин и его производное — полусинтетический аналог клиндамицин. Они обладают не только бактериостатическим, но и бактерицидным действием в зависимости от концентрации в организме и чувствительности микроорганизмов. Используются при инфекциях, вызванных грамположительными кокками, некоторыми грамотрицательными и внутриклеточными микроорганизмами, а также анаэробной флорой. Клиндамицин вытесняет линкомицин из клинической практики в связи с его лучшей переносимостью, более высокой активностью и сродством к тканям [4, 7]. Хотя ни тератогенный, ни фетотоксический эффекты не описаны, клиндамицин имеет ограниченное применение у беременных из-за вызываемого им осложнения — псевдомемброзного колита, который наблюдается в 2–10% случаев лечения препаратом. Линкомицин и клиндамицин желательно применять лишь в тех случаях, когда отсутствует эффект от приема пенициллинов, цефалоспоринов или макролидов [2].

Класс хинолонов включает две основные группы: нефторированные **хинолоны** и **фторхинолоны**. В связи с быстрым развитием резистентности микробов к хинолонам (налидиксовая кислота, оксолиновая кислота) их применение достаточно ограничено, в основном инфекциями мочевыводящих путей. Фторхинолоны, синтезированные путем введения в молекулу хинолона атомов фтора, принципиально отличаются по своей структуре от хинолонов. Для фторхинолонов характерна высокая биодоступность, низкая токсичность, что позволяет широ-

ко применять их в терапии бактериальных инфекций различной этиологии [7].

Фторхинолоны нарушают метаболизм бактериальной ДНК, ингибируя ДНК-гиразу — фермент, необходимый для обмена нуклеиновых кислот бактерий. Фторхинолоны обладают высокой тропностью к хрящевой и костной тканям, особенно незрелым, с чем в частности связано их возможное негативное влияние на развитие плода, доказанное у животных [2]. Фторхинолоны проникают через плаценту и определяются в небольших концентрациях в амниотической жидкости. В умбрикальной крови их уровень ниже, чем в материнской плазме [3].

Из этой группы антибиотиков наиболее изучены ципрофлоксацин и норфлоксацин. Относительно возможного побочного фетального эффекта этих и других фторхинолонов на экспериментальных животных продемонстрировано повреждение хрящевой ткани у щенков, подвергшихся внутриутробному воздействию этих антибиотиков [1]. Однако, последующий анализ результатов использования фторхинолоновых антибиотиков у человека не выявил аналогичных проблем. Использование фторхинолонов в I триместре беременности не ассоциируется с повышенным риском врожденных аномалий или нарушений костно-мышечной системы, хотя эти исследования проводились на небольшой группе беременных (35 женщин) [11].

По данным канадской программы Motherisk, проспективное контролируемое исследование 200 беременных женщин, подвергшихся воздействию фторхинолонов, не выявило различий в количестве больших врожденных пороков в испытуемой (2,2%) и контрольной группах (2,6%) [10]. По данным C. Schaefer с соавт., фторхинолоны следует использовать лишь в случаях осложненной инфекции при резистентности к антибиотикам выбора. Среди фторхинолонов предпочтение отдается ципрофлоксацину и норфлоксацину как наиболее изученным ЛС. Использование антибиотиков этой группы в I триместре беременности не является показанием для ее прерывания, однако рекомендуется детализированное УЗИ плода [2].

Аминогликозиды — антибиотики, ингибирующие синтез протеинов грамнегативных бактерий, обладающие бактериостатической активностью. К ним относятся амикацин, гентамицин, канамицин, фрамицетин, неомицин, нетилмицин, паромомицин, спектиномицин, стрептомицин и тобрамицин. Аминогликозиды быстро проникают через плаценту и могут накапливаться в плазме плода, в амниотической жидкости и почках. Гастроинтестинальная абсорбция минимальная. Почекная элиминация аминогликозидов у беременных женщин происходит быстрее по сравнению с другими пациентами [2].

Исследования показывают, что аминогликозиды не обладают тератогенным действием, но известна их ото- и нефротоксичность. Пренатальное воздействие стрептомицина и канамицина ассоциируется с ототоксическим действием — врожденной потерей слуха, но при использовании гентамицина и тобрамицина аналогично го побочного эффекта не выявлено. В литературе описан случай потери слуха младенцем, матери которого был введен гентамицин. Считается, что наиболее чувствительными к побочным эффектам аминогликозидов является плод первых 4 мес гестации. Опыт клинического использования аминогликозидов во время беременности ограничен [12].

Экспериментальные исследования на животных выявили также нефротоксический эффект аминогликозидов, накапливающихся в почках плода. Теоретически возможен эмбрионефротоксический эффект у человека, но кли-

ническими данными он не подтверждается, хотя описан 1 случай развития гидронефроза у плода, мать которого получала лечение гентамицином и ципрофлоксацином на 4–5-й нед беременности, и 1 случай врожденной дисплазии почки после пренатального воздействия гентамицином и кортикостероидом [2, 8].

Таким образом, парентеральное введение аминогликозидов во время беременности не рекомендуется. К нему следует прибегать только при инфекциях, угрожающих жизни пациентки, когда антибиотики выбора не эффективны. При этом важно проведение мониторинга концентрации антибиотиков в плазме крови беременной и коррекция дозировки при необходимости. Если пациентке во время беременности вводились высокие дозы аминогликозидов, то необходимо проведение аудиотеста новорожденного и контроль его ренальной функции. Местное и пероральное использование аминогликозидов допустимо, поскольку их системная абсорбция минимальная [2].

Тетрациклины — антибиотики широкого спектра действия, обладающие бактериостатической активностью. Они связываются с 30s- и 50s-субъединицами рибосом, ингибируя синтез микробных протеинов [4].

Тетрациклины проникают через плаценту и попадают в ткани плода. Применение препаратов этой группы в I триместре не ассоциируется с повышенным риском врожденных пороков развития [9].

Образуя прочные связи с ионами кальция, тетрациклины с 16-й нед беременности накапливаются в закладке зубов плода и костных структурах, придавая коричневатый оттенок молочным зубам и ингибируя рост костной ткани [5, 9, 13]. По этой причине тетрациклины противопоказаны начиная с 15-й нед гестационного периода; в I триместре они считаются антибиотиками 2-го выбора, причем предпочтение отдается доксициклину [2, 5].

Из **противотуберкулезных антибиотиков** наиболее эффективными и активными в отношении *Mycobacterium tuberculosis* считаются рифампицин и изониазид.

Рифампицин проникает через плаценту, однако, не вызывает повышенного риска врожденных аномалий. Он является препаратом выбора при лечении туберкулеза во время беременности. Если терапия рифампицином проводится незадолго до родов, то для профилактики геморрагических осложнений назначают витамин К матери, и новорожденному [2, 8, 14].

Изониазид высокоэффективен против многих разновидностей микобактерий для профилактики и лечения активных форм туберкулеза в течение беременности. Хотя он проникает через плаценту, но не проявляет тератогенного действия. Изониазид повышает метаболизм пиридоксина, что влечет за собой его дефицит и токсическое воздействие на ЦНС, которое устраняется комбинированной терапией изониазида с пиридоксином (витамином B₆). Кроме того, в литературе встречаются сообщения о повышении риска гепатотоксичности изониазида, поэтому рекомендуется ежемесячно контролировать функцию печени при лечении беременной женщины этим препаратом [2].

Хлорамфеникол (Левомицетин) — первый антибиотик широкого спектра действия, полученный синтетически; активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (пневмококков, менингококков, *H. influenzae*, кишечной палочки, анаэробов).

Хлорамфеникол проникает через плаценту, достигая терапевтических концентраций в тканях плода до 30–106% от уровня материнской плазмы [3]. Он относительно токсичен, но при этом нет доказательств, что этот препарат вызывает повышение частоты врожденных аномалий.

Левомицетин не должен использоваться в последние недели беременности из-за опасности развития у новорожденного агранулоцитоза и «синдрома серого ребенка», проявляющегося пепельно-серой окраской кожных покровов, рвотой, проблемами кормления, угнетением дыхания и кардиоваскулярным коллапсом, который может привести к летальному исходу. Поэтому системное лечение хлорамфениколом противопоказано на протяжении всей беременности, за исключением случаев, когда инфекционное заболевание матери угрожает ее жизни, и антибиотики выбора не эффективны [3, 9, 12].

Гликопептид **ванкомицин** используется как резервное средство при серьезных инфекциях, вызванных полирезистентными стафилококками, устойчивыми к пенициллину пневмококками, а также энтерококками [4].

В экспериментах *ex vivo* ванкомицин проникает через плаценту в незначительных количествах и не накапливается в ней. И хотя ни пороки развития, ни нефротоксичность не выявлялись, во время беременности этот антибиотик используется редко, только при инфекциях, угрожающих жизни женщины. Описан один случай, когда во время быстрого внутривенного введения ванкомицина в родах у матери наблюдалось резкое снижение артериального давления, а у новорожденного угрожающая брадикардия [9].

Несмотря на то, что тератогенное действие колистина и полимиксина В из той же группы полипептидных антибиотиков не доказано, в связи с ограниченным числом наблюдений их назначение беременным не рекомендуется [2].

Представителем нового класса антибиотиков **оксазолидинонов**, действующих преимущественно на грамположительные кокки, резистентные к пенициллину, и энтерококки, резистентные к ванкомицину, является линезолид [4].

Репродуктивные исследования, проводимые на беременных мышах и крысах, не выявили тератогенных свойств линезолида. Клинических данных о проникновении этого лекарственного вещества через плаценту нет, однако небольшой молекулярный вес (около 337) позволяет предположить возможность его проникновения к плоду. В связи с отсутствием информации, линезолид можно применять в терапии беременных женщин только при угрозе жизни, превышающей неизвестный фетальный риск [3].

Сульфонамиды практически потеряли свою эффективность ввиду увеличившейся частоты резистентности бактерий [4]. Однако в ряде случаев прибегают к их назначению, преимущественно в комбинации с другими антимикробными препаратами. Так, сульфасалазин, состоящий из комбинации сульфапирицина и 5-аминосалициловой кислоты, давно испытанное во время беременности средство, которое используется как противоревматическое, применяемое также в противовоспалительной терапии при язвенном колите. Сульфадиазин в сочетании с пираметамином используют для лечения токсоплазмоза. Сульфален и сульфадоксин вместе с пираметамином применяют для профилактики и лечения малярии. Сульфадикрамид используется в офтальмологической практике в составе глазных препаратов [2].

К сульфонамидам принадлежит также препарат дапсон, который можно использовать в течение гестационного периода только в качестве поддерживающей терапии при лепре, малярии, герпетиформном дерматите Дюринга, а также в лечении туберкулеза, поскольку адекватных и строго контролируемых исследований в достаточном количестве не описано ни у экспериментальных животных, ни у человека [7]. При использовании дапсона

с пириметамином (антагонистом фолиевой кислоты) для профилактики малярии беременной следует назначать фолиевую кислоту в дозе 5 мг в сут [3].

Сульфонамиды, ингибирующие метаболизм бактерий и обладающие бактериостатическими свойствами, проникают через плаценту в ткани плода на всех стадиях гестационного периода, через 2–3 ч после введения их концентрация в пуповинной и материнской крови выравнивается, достигая в дальнейшем в организме 70–90% уровня материнской [3].

Сульфонамиды не ассоциируются с повышенной частотой врожденных аномалий, однако в последнем триместре беременности их не следует назначать (особенно препараты пролонгированного действия), так как они интенсивно связываются с белками плазмы, вытесняют билирубин и могут вызывать желтуху новорожденных [5].

Кроме того, сульфаниламиды, а также нитрофураны могут вызывать гемолитическую анемию у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [5, 6].

Триметоприм назначается как альтернативное антибактериальное средство в терапии инфекций мочевыводящих путей при неэффективности пенициллинов и цефалоспоринов. Следует учесть, если лечение проводится в I триместре, то рекомендуется прием фолиевой кислоты в дозе 5 мг ежедневно, поскольку триметоприм является антагонистом фолиевой кислоты у бактерий, и хотя он не воздействует подобным образом на энзимную систему человека, но может нарушить обмен фолиевой кислоты как у матери, так и у ребенка. Подобным эффектом обладает ко-тритомексазол. По сведениям российских исследователей, триметоприм не применяют в I триместре беременности из-за высокого эмбриотоксического действия [6], связанного, по-видимому, с нарушением метаболизма фолатов.

По мнению немецких коллег, сульфонамиды, триметоприм и ко-тритомексазол являются антибактериальными препаратами 2-го выбора при беременности при наличии соответствующих показаний. В случае необходимости применения высоких доз ко-тритомексазола в I триместре беременности для лечения пневмонии, обусловленной *Pneumocystis carinii*, у пациенток со СПИДом, назначают заместительную терапию фолиевой кислотой и УЗИ высокого разрешения для контролирования нормального развития плода [9].

Женщинам репродуктивного возраста по-прежнему широко назначается **метронидазол** как представитель

нитроимидазолов, используемых при трихомониазе, амебиазе, лямблиозе, бактериальном вагините и анаэробных инфекциях. Вопросы использования этого препарата в течение беременности остаются противоречивыми. По данным российских исследователей, метронидазол не следует применять в I триместре беременности из-за высокой эмбриотоксичности [6]. По результатам канадских ученых, проведенный мета-анализ и проспективные контролируемые исследования не продемонстрировали связи между приемом метронидазола и повышенным риском врожденных пороков развития [10, 13]. Согласно рекомендациям немецких докторов, метронидазол назначается во время беременности только по строгим показаниям [2].

Нитрофурантоин и другие препараты этой группы можно использовать для длительного лечения беременных с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей, когда не показаны антибиотики выбора при беременности, в частности цефалоспорины. Нитрофурантоин, согласно результатам мета-анализа, не ассоциируется с врожденными аномалиями [14]. При этом следует иметь в виду опасность развития гипербилирубинемии у недоношенных новорожденных [9].

Таким образом, для выбора безопасных схем лекарственного воздействия на организм беременной женщины, лечащий врач должен располагать достоверной и своевременно обновляемой информацией о риске применения тех или иных препаратов. Несмотря на существование множества различных антибиотиков, рост устойчивой бактериальной флоры требует разработки и внедрения новых антимикробных средств. Сталкиваясь с необходимостью их применения в гестационный период, медицинские работники испытывают обоснованные опасения в связи с отсутствием достаточного количества информации. Хочется закончить данную публикацию словами, что в любой ситуации возможен подбор оптимальной фармакотерапии, эффективной для матери и безопасной для плода. Если же по стечению обстоятельств состоялся прием потенциально тератогенного вещества, это не является поводом рекомендовать женщине прервать беременность или подвергнуться дополнительным диагностическим тестам. Рутинный ультразвуковой скрининг, проведенный опытным специалистом на аппаратуре экспертного уровня, позволит с высокой степенью достоверности исключить морфологические отклонения в развитии плода и сохранить желанную беременность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koren G., Pastuszak A., Ito S. Drugs in Pregnancy. — New York-Basel, 2001. — P. 49–56.
2. Schaefer C., Peters P., Miller R. K. Drugs during Pregnancy and Lactation. Treatment options and risk assessment. — UK–USA, 2007. — 875 p.
3. Briggs G. G., Freeman R. K., Yaffe S. J. Drugs in Pregnancy and Lactation. — Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2005. — 1858 р.
4. Таточенко В. К. Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей. — М.: Контент-пресс, 2008. — 253 с.
5. Matsui D., Reider M., Bologa M. et al. Drugs and Chemicals Most Commonly Used by Pregnant Women. In: Maternal-fetal Toxicology. — USA, 2001. — P. 115–117.
6. Кукес В. Г. Особенности клинической фармакологии у беременных, кормящих матерей, новорожденных и пожилых. В кн.: Клиническая фармакология. — Москва, 2008. — С. 186–209.
7. Яковлева В. П., Яковлева С. В. Рациональная антимикробная фармакотерапия. — М.: Литтерра, 2007. — 783 с.
8. Friedman J. M., Polifka J. E. Teratogenic Effects of Drugs: a Resource for Children. — USA, 2000. — 793 p.
9. Шефер К., Шпильман Х., Феттер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации. — Москва: Логосфера, 2010. — С. 43–44.
10. Matsui D., Knoppert D. Drugs and Chemicals most commonly used by Pregnant Women. In: Medication Safety in Pregnancy and Breastfeeding. — McGraw-Hill Companies, Inc., New York–Toronto, 2007. — С. 75–83.
11. Berkovitch M., Pastuszak A., Gazarian M. et al. Safety of new quinolones in pregnancy // Obstet. Gynecol. — 1994; 84: 535–538.
12. URL: <http://www.reprotox.org/Members/AgentList.aspx>
13. Nulman I., Izmaylov Y., Staroselsky A., Koren G. Teratogenic Drugs and Chemicals in Humans. In: Medication Safety in Pregnancy and Breastfeeding. — McGraw-Hill Companies, Inc., New York–Toronto, 2007. — P. 21–30.
14. Koren G. Medication safety in pregnancy and breastfeeding. The Evidence-Based A-to-Z Clinician's pocket Guide. — McGraw-Hill Medical, New York–Toronto, 2007. — 336 p.

О.В. Решетко, К.А. Луцевич, Н.В. Горшкова, О.В. Яковлева

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава

Систематизированный обзор использования лекарственных средств растительного происхождения при беременности

Контактная информация:

Решетко Ольга Вилоровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

Адрес: 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112., тел.: (845) 266-98-40, e-mail: Reshetko@yandex.ru

Статья поступила: 06.04.2010 г., принята к печати: 16.12.2010 г.

90

Приведены результаты систематизированного обзора 25 эпидемиологических исследований распространенности использования лекарственных средств растительного происхождения в популяции беременных. Широкое использование растительных препаратов указывает на возросшую необходимость обратить внимание на их безопасность при беременности. Врачам и фармацевтам необходимо обсуждать использование растительных продуктов с беременными пациентками. Существуют нерешенные проблемы, например лекарственные взаимодействия растительных продуктов и необходимость мониторинга репродуктивной безопасности с целью управления рисками фармакотерапии в акушерской практике.

Ключевые слова: растительные препараты, безопасность, беременность, обзор.

В последние годы глобальное значение приобрело использование средств комплементарной и альтернативной медицины (complementary and alternative medicines, CAM), к которым относится и применение растительных продуктов. В эпидемиологических исследованиях обращается внимание на то, что женщины по сравнению с мужчинами в большей степени привержены траволечению (11,5 против 7,1%, соответственно) [1]. В различных странах мира почти половина женщин во время беременности использует лекарственные средства (ЛС) растительного происхождения [2–10]. Следует отметить, что регуляторные органы при выдаче регистрационного разрешения на маркетинг ЛС рас-

тительного происхождения не оказывают должного внимания к их качеству, эффективности, безопасности и тератогенности [11–13]. Немногочисленные исследования о распространенности и безопасности применения растительных препаратов во время беременности также указывают на отсутствие систематизации и неубедительные методы доказательной медицины. В предлагаемом систематизированном обзоре поставлены следующие цели:

- 1) определение степени распространенности использования ЛС растительного происхождения при беременности как при сопутствующей фармакотерапии, так и отдельно;

О.В. Reshetko, К.А. Lutsevich, Н.В. Gorshkova, О.В. Yakovleva

Saratov State Medical University, Russia

Systematic review of herbal medicines use in pregnancy

Data on the prevalence use of herbal remedies during pregnancy were obtained from systematic review of 25 epidemiological studies. The widespread use of herbal drugs during pregnancy indicates an increased need for documentation about its safety in pregnancy. It is necessary for healthcare personnel to discuss the use of herbal drugs with their pregnant patients. In addition, the prevalence of concomitant herbal medicines and prescribed medications use during pregnancy, and the most frequent adverse interactions suggest monitoring of reproductively safety and management risks of pharmacotherapy at obstetrics practice.

Key words: herbal medicines, pregnancy, safety, review.

- 2) характеристика типичного профиля пользователей и определение факторов, ответственных за применение растительных препаратов в различные периоды гестации;
- 3) идентификация наиболее употребляемых растительных продуктов, показаний для их применения и возможного влияния на исход беременности.

Методы сбора данных и дизайн исследований

Поиск опубликованных исследований проводили в электронных базах данных PubMed, EMBASE и Cochrane Reviews (с момента первых публикаций в указанных базах по декабрь 2009 г.) с использованием ключевых слов: «MeSH (Medical Subjects Headings)», «herbal medicines», «use» и «pregnancy». В электронных базах, главным образом PubMed, по теме обзора обнаружено 97 литературных источников. После просмотра заголовков и аннотаций для дальнейшей оценки отобраны 59 статей. Только в 25 эпидемиологических работах изучалась распространность использования ЛС растительного происхождения в популяции беременных (табл.) [2–9, 14–30]. В странах с западной культурой проведено 17 исследований, из которых семь — в Северной Америке, по пять — в Европе и Австралии. Остальные исследования проведены в африканских странах, Малайзии и на Тайване. До 2001 г. опубликовано 5 исследований, с 2007 по 2009 гг. — 8. Планирование работ (включающих не только описательные эпидемиологические подходы), выбор анализируемых данных и представление результатов значительно варьируют между исследованиями, т. к. при этом используются различные дополняющие друг друга источники, медицинская и административная документация, интервьюирование или анкетирование пациентов. Одно исследование включало анализ баз данных регистра рождаемости [29], в другом — отбор респондентов проводили на основе базы данных регистра беременных [30]. В 2 исследованиях респонденты отбирались из участвующих в проспективном продольном когортном исследовании рождаемости [6, 28]. В антенатальных клиниках проведено 11 исследований, по два — в дородовом и послеродовом отделениях стационаров, два — посредством рассылки анкет почтой, остальные исследования проводились в разных лечебных учреждениях. В 12 публикациях интервьюирование беременных или женщин после родов проводили специально подготовленные лица, а в 11 — анкеты заполняли сами женщины в различные сроки гестации. Анкеты разрабатывались и планировались согласно общепринятой методологии, чаще включали не более 20 пунктов, представленные в трех разделах: 1) демографические и социально-экономические данные респондентов; 2) использование ими ЛС растительного происхождения; 3) исследование предоставленных беременным источниками информации о растительных продуктах [5]. Только в 7 [3, 4, 6, 8, 28–30] статьях обсуждалось применение лекарственных трав при беременности. В других работах дополнительно анализировалось использование альтернативных методов лечения, а также рецептурных или безрецептурных ЛС.

В ряде включенных в систематизированный обзор публикаций перед исследователями стояли и другие задачи. Например, был охарактеризован типичный профиль женщин, использующих растительные препараты на ранней стадии беременности, и возможное влияние этого на исход беременности [29]. Кроме того, исследовались причины и мотивация приверженности беременных траволечению [4, 7, 31], изучалось распространение сопутствующего применения ЛС и возможность лекарственных взаимодействий [5, 8, 20, 29, 30], определялись источники информации о растительных препаратах [3, 5, 8], а также факторы риска экспозиции лечебными травами во время беременности [16, 29]. Важное место заняли исследования этнических особенностей траволечения [7, 14, 16, 32, 33] и использования китайских трав во время беременности [4, 6, 23, 27, 28].

В структуру работ последних лет включено рассмотрение методических особенностей и ограничений, заслуживающих внимания и обсуждения [5, 8, 30]. Так, проведение опросов по использованию ЛС растительного происхождения предполагает систематическое, структурированное анкетирование/интервьюирование статистически валидной выборки беременных, которая по расчетам ряда авторов должна составлять не менее 600 человек [8]. В противном случае такие исследования оцениваются как предварительные с невозможностью переноса результатов на всю популяцию [5]. Вместе с тем относительно невысокий уровень возврата ответов респондентов по почте (39%) может объясняться структурой анкеты [30]. Следует помнить, что данные, полученные путем самостоятельного заполнения беременными анкет, не могут исключать вероятность ошибки, связанной с воспоминанием о течении гестационного периода (recall bias). Полученные результаты также могутискажаться вследствие так называемой информационной ошибки (information bias), когда у матерей, осознающих безопасность трав для плода, рождаются дети с врожденными уродствами. Наконец, поднимается вопрос о включении лекарственных трав в обычную диету (например, зеленый чай или петрушка), что также может затруднять интерпретацию данных [30]. С целью расширения понимания взглядов, опыта, приоритетов и объяснения поведения беременных в выборе использования ЛС растительного происхождения имеется пилотное исследование дополнительного обсуждения в группе женщин (фокус-группа) [31].

Распространенность использования ЛС растительного происхождения среди беременных

Распространенность использования растительных препаратов в популяции беременных женщин в зависимости от страны, где проводилось исследование, варьирует от 0,9 до 67,5% (см. табл.). При этом на одну беременную могло приходиться до десяти наименований трав [5, 8, 29, 30]. Следует отметить значительную разницу между беременными разных стран в отношении к лекарственным растениям, и их вере в выздоровление, благодаря травам. Различие в использовании считающихся безопасными растительных продуктов до и во время беременности указывает на обеспокоенность их потен-

Таблица. Основные характеристики женщин, включенных в систематизированный обзор исследований использования ЛС растительного происхождения при беременности

Авторы	Год	Страна	Место проведения	Дизайн	Число пациентов (n)	Число использующих растительные продукты (%)
Mbura et al. [14]	1985	Танзания	Антенатальная клиника	Проспективное исследование	214	42
Hemminki et al. [15]	1991	Финляндия	Родильный дом	Анкетирование	2912	3,6
Mabina et al. [16]	1997	Южная Африка	Антенатальная клиника	Интервьюирование	229	55
Gharoro & Igbase [17]	2000	Нигерия	Антенатальная клиника	Анкетирование	1200	12,08
Henry & Crowther [18]	2000	Австралия	Антенатальная клиника	Интервьюирование	140/161 (88%)	10
Gibson et al. [19]	2001	США	Антенатальная клиника	Анкетирование	250	9,1
Tsui et al. [20]	2001	США	Антенатальная клиника	Анкетирование	150/629 (24%)	13
Byrne et al. [21]	2002	Австралия	Дородовое отделение	Интервьюирование	48	56
Maats & Crowther [22]	2002	Австралия	Антенатальная клиника	Интервьюирование	211	33,6 — в 1-м триместре; 20,4 — во 2-м триместре; 23,2 — в 3-м триместре
Pinn & Pallett [23]	2002	Австралия	Антенатальная клиника	Анкетирование	305	12
Herpner et al. [24]	2002	США	По почте	Анкетирование	734/1203 (61%)	7,1
Glover et al. [2]	2003	США	Сельский акушерский стационар	Интервьюирование	578	45,2
Westfall [25]	2003	Канада	Разное	Интервьюирование	27	96
Nordeng & Havnen [3]	2004	Норвегия	Послеродовое отделение	Интервьюирование	400	36
Refuerzo et al. [26]	2005	США	Послеродовое отделение	Анкетирование	418	4,1
Chuang et al. [27]	2005	Тайвань	Госпиталь охраны здоровья матери и ребенка	Интервьюирование	10756	42,3
Forster et al. [4]	2006	Австралия	Антенатальная клиника	Анкетирование	588	36
Chuang et al. [28]	2007	Тайвань	Госпиталь охраны здоровья матери и ребенка	Интервьюирование	1783/2048 (87%)	24,1
Lapi et al. [5]	2008	Италия	Дородовое отделение	Интервьюирование	150/172 (87,2%)	48
Holst et al. [29]	2008	Швеция	—	Регистр рождаемости	860215	0,9
Holst et al. [8]	2009	Великобритания	Университетский госпиталь	Анкетирование	578/1037 (55,7%)	57,8
Fakeye et al. [7]	2009	Нигерия	Антенатальная клиника	Анкетирование	595	67,5
Ab Rahman et al. [9]	2009	Малайзия	Разное	Интервьюирование	210	52,4
Chuang et al. [6]	2009	Тайвань	Госпиталь охраны здоровья матери и ребенка	Интервьюирование	21248/24200 (87,8%)	33,6
Moussally et al. [30]	2009	Канада	По почте	Анкетирование	3354/8505 (39%)	9

циальной тератогенностью и ведет к прекращению применения лечебных трав во время гестации [30]. В отличие от широкомасштабных, небольшие исследования демонстрируют более высокий уровень распространения использования растительных препаратов. Опрашивая беременных только в определенный период — в середине гестации, авторы исследования сообщили относительно низкий процент (12%) распространения [23]. В то же время наблюдения других, по мере увеличения срока беременности, отмечали рост [3, 15] или, наоборот, уменьшение [22] использования лечебных трав. Обращает внимание, что единственное исследование, анализирующее регистр рождаемости, иллюстрирует очень низкий уровень (0,9%) использования растительных препаратов беременными женщинами. Это может объясняться несколькими причинами: во-первых, эти данные, в отличие от результатов других работ, относятся к использованию траволечения в первом триместре гестации; во-вторых, не известны в деталях вопросы, задаваемые женщинам при постановке на учет или при поступлении в перинатальную клинику [29]. Также следует обратить внимание, что дизайн лишь некоторых работ включал в анкеты вопросы о специфических растительных продуктах, позволяя беременным правильно понять значение термина «растительные препараты» [5]. В одном из ранних исследований отмечается, что лечебные травы при отсутствии адекватной информации об их безопасности использовали 18–28% беременных [15], в других, более поздних работах — 39 [3] и 41,2% [8]. Известны 2 исследования по распространенности совместного использования обычных и растительных ЛС [29, 30], когда 69% беременных наряду с траволечением принимали, по крайней мере, один рецептурный или безрецептурный препарат [30].

Таким образом, несоответствия между полученными результатами частично объясняются методологическими различиями исследований. Например, собственноручным заполнением анкет респондентами по сравнению с их интервьюированием [3, 4]; информацией, собранной в антенатальных клиниках, где женщины могут быть больны [20, 23]; включением женщин в исследование в родильных домах, где они, возможно, подвержены общему влиянию окружающей обстановки [3, 4, 16]. Особенности влияния метода сбора данных на результаты исследования отмечены в одной из ранних работ E. Hemminki и соавт., когда в 2 исследованиях недооценили использование растительных продуктов при беременности (распространенность использования — 3,6 и 14%, соответственно) [15]. В ранних работах анкетирование охватывало не более 1200 пациенток [24], методологические ограничения включали ретроспективный дизайн: спустя 1–3 дня после родов интервьюировали только женщин, родивших здоровых детей [3]. При этом наблюдали низкий уровень ответов (24%) [20] и отсутствие репрезентативности исследуемой популяции [25]. Важно отметить различия между исследованиями, сфокусированными только на фитопрепаратах (отождествляемые с обычными ЛС), и изучающими так называемые растительные продукты (биологически активные добавки к пище) [5].

Демографическая и социально-экономическая характеристика женщин, использующих растительные продукты при беременности

Общей целью 12 исследований была характеристика типичного профиля беременных, использующих траволечение [3–6, 9, 15, 19, 22, 27–30]. Опросы, проведенные в странах с западной культурой, выявили, что по одним данным, растительные продукты более охотно используют беременные моложе 36 лет [3], по другим — старше 35 лет [29] или в возрасте 41–50 лет [24]. Их чаще применяют первородящие, замужние или состоящие в гражданском браке, высокообразованные [22]; либо — малообразованные женщины европеоидной расы, для которых возраст не является значимым фактором, с предыдущим опытом траволечения [19]. В одном из австралийских исследований — ЛС растительного происхождения охотнее используют женщины старшего возраста, с университетским образованием, англоязычные, некурящие, впервые беременные [4]. Таким образом, в большинстве исследований прослеживается тенденция использования растительных препаратов беременными с более высоким уровнем образования [4, 15, 19, 29]. С другой стороны, не было обнаружено значимой взаимосвязи между материальным положением и использованием растительных продуктов при беременности [19, 34]. Одним из объяснений отсутствия в ряде исследований значимых различий демографических и социально-экономических вариабельных между беременными (как использующими, так и не использующими растительные продукты) может быть средний или высокий материальный статус включенных в исследование женщин [5, 30]. В проведенном в Малайзии исследовании отмечается, что ни возраст матери, ни образование, ни принадлежность к какой-либо расе, ни общий семейный доход не связаны с использованием растительных препаратов [9]. На Тайване факторами, связанными с предпочтительным использованием трав во время гестации, были возраст женщин от 20 до 34 лет (отношение шансов (ОШ) 1,15; 95% доверительный интервал (ДИ) — 1,05–1,26), хронические заболевания (ОШ = 1,12; 95% ДИ 1,04–1,20) и университетское образование (ОШ = 1,52; 95% ДИ 1,34–1,68). Причем последнее противоречит данным аналогичных исследований 1980-х гг. Возможным объяснением такого различия служит современное предпочтение более дорогих растительных продуктов, что присуще образованным и материально состоятельным женщинам [6, 27, 28]. Однако, в ретроспективном исследовании, проведенном в Гонконге, траволечение предпочитали женщины с низким социально-экономическим статусом [35]. Результаты вышеприведенных исследований указывают на трудность описания типичного профиля беременных, использующих растительные продукты, исходя из демографических данных, и требуют интервьюирования каждой женщины. В ряде исследований не прослеживается связь между индексом массы тела и использованием лекарственных трав в начале беременности [29, 30]. Не оказывала влияние на использование лечебных трав, по-видимому, и субфертильность женщины, которая оценивалась ее возрастом [29]. В качестве факторов риска использо-

вания растительных продуктов во время гестации рассматривают их применение ранее и курение до планирования беременности [4, 30]. Необходимо отметить, что женщины, предпочитающие поливитамины до наступления беременности, также с большей вероятностью склонны к траволечению в начале беременности [30].

Склонность к траволечению и знания женщин о безопасности и эффективности использования растительных продуктов при беременности

В 7 исследованиях изучались позиция беременных по отношению к растительным препаратам, их вера в эффективность этих средств, а также объем знаний о них [5–7, 9, 25, 31, 34]. По мнению F. Lapi и соавт., существуют два наиболее важных показателя, предсказывающих склонность женщин к приему растительных продуктов при беременности. Они идентифицированы как (1) текущее использование обычных ЛС и (2) привычка к использованию средств CAM (других, нежели при настоящей беременности). Последний показатель представляет более интересный фактор, так как определение ОШ обнаружило 10,8-кратное (95% ДИ 4,7–25,0) увеличение рассматриваемого риска использования пищевых добавок при беременности, если у женщин отмечалась склонность к этому виду терапии [5]. При этом часто единственной причиной использования ими растительных препаратов во время беременности были тошнота и рвота [36]. Вместе с тем беременные широко используют траволечение с целью предотвращения выкидыша [28] или облегчения течения и обезболивания родового акта [22]. Получены свидетельства большей склонности к использованию китайских трав у беременных с симптомами угрожающего выкидыша (ОШ = 1,61; 95% ДИ 1,51–1,72) и первородящих (ОШ = 1,25; 95% ДИ 1,13–1,38) [6]. Причины прекращения применения лекарственных трав во время беременности включали как опасение за здоровье плода/новорожденного [20, 22, 24], так и улучшение состояния женщины или, наоборот, отсутствие эффекта от приема пищевых добавок, а также мнение лечащего врача [22, 24]. В ранних исследованиях было показано, что беременные предпочитали альтернативные средства, в частности лекарственные травы, по собственной инициативе (78%) и только в качестве пищевых добавок [15]. Однако, исследования последних лет свидетельствуют об использовании растительных продуктов, по мнению большинства женщин, в качестве безопасных и эффективных ЛС, что может быть связано с их прошлым опытом использования до наступления беременности [9]. Проведенное в Нигерии исследование ($n = 595$) показало, что почти 30% женщин, использующих траволечение, верят в безопасность применения трав во время беременности. Доводы респондентов варьировали и включали, например, по сравнению с обычными ЛС, большую эффективность (22,4%) и безопасность (21,1%) трав как натуральных продуктов. Наряду с этим отмечались низкая эффективность обычных ЛС (19,7%), вера в традиции и культуру излечения многих болезней с помощью трав (12,5%), их большая доступность (11,2%) и сравнительно низкая стоимость (5,9%). Более половины респондентов (56,6%) не поддержали совместное

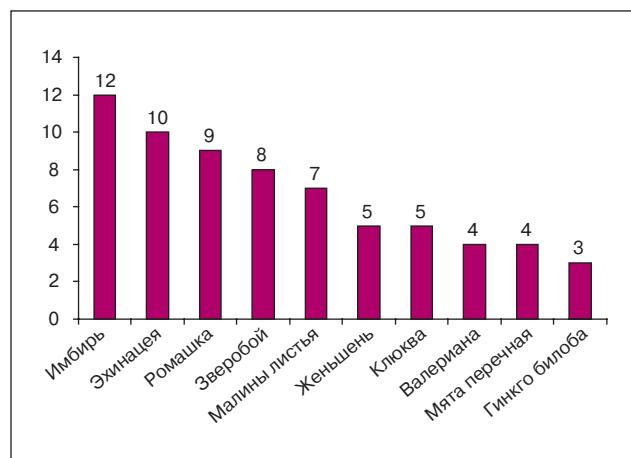
применение обычных ЛС и лекарственных растений, обращая внимание на опасность возможных лекарственных взаимодействий. Около 33,4% респондентов верили, что растительные продукты не обладают нежелательными эффектами, хотя 30,4% беременных были убеждены в опасности нежелательных или побочных эффектов трав [7]. Следовательно, негативная позиция в отношении траволечения может вести к менее вероятному его использованию при беременности (ОШ = 0,51; 95% ДИ 0,29–0,92), защищая плод от неоправданного риска применения растительного продукта [9]. С другой стороны, не было обнаружено значимой ассоциации между отношением к травам и использованием растительных препаратов при беременности среди женщин в Норвегии. Так, 56% включенных в исследование женщин после родов ($n = 400$) позитивно относились к траволечению при беременности, 18,2% — негативно, а 25,8% — нейтрально [34]. Результаты исследования в Италии, свидетельствуя о широком распространении среди популяции беременных использования CAM (48%), демонстрируют, что более половины женщин (59,1%) ошибочно классифицировали используемые ими натуральные или растительные продукты. Большинство беременных, принимая растительные препараты, считали их безопасными гомеопатическими средствами, вследствие чего они подвергали свое и/или плода здоровье дополнительному риску [5]. Брачный статус, географическое положение места проживания и образовательный уровень женщин в Нигерии оказывали статистически значимое влияние на взгляды респондентов относительно побочных эффектов растительных препаратов ($p < 0,05$). Однако, только место проживания и уровень образования влияли на мнение беременных о нежелательных эффектах траволечения на плод ($p < 0,05$) [7]. Таким образом, беременные часто выбирают растительные продукты, рассматривая их использование в отличие от ЛС более безопасным. Позиция женщин относительно возможных побочных эффектов на плод нуждается в расширении их знаний для осознанного использования растительных препаратов. Необходимо преодолеть существующее представление, что растительные препараты имеют меньше побочных эффектов, чем обычные ЛС [5, 25, 36]. D. L. Нернер и соавт. обнаружили, что только 14% респондентов рассматривали травы в качестве «мединаментов», при этом значительно больше женщин из этой группы при подтверждении беременности прекращали принимать ЛС растительного происхождения [24].

Обсуждение в фокус-группе подтвердило убежденность беременных о травах как натуральных и, таким образом, безопасных продуктах. Признавая отсутствие научных свидетельств о безопасности трав, возможность побочных эффектов наряду с эффективностью, уверенность в безопасности трав все-таки преобладала. При этом женщины считали, что врачи и другие специалисты здравоохранения не заинтересованы в применении трав беременными или имеют ограниченные знания о фитотерапии. С другой стороны, женщины не могли найти дипломированных натуropатов для безопасного альтернативного лечения [31].

Травы для индивидуального использования: показания, эффективность, безопасность и факторы риска их использования

Количественное определение уровня использования трав для индивидуального применения проводилось не во всех работах и ограничивалось только перечислением применяемых трав (до 50 наименований) [2–5, 19–26, 29, 30, 36]. Заметные расхождения между исследованиями могут объясняться маркетинговыми различиями стран-участников, характеристиками изучаемой популяции и частым отсутствием данных по безопасности большинства используемых во время беременности растительных продуктов [3–5, 20, 30]. В 9 исследованиях [2–5, 8, 20–22, 36] приведены показания для использования растительных препаратов, связанные с многочисленными физиологическими изменениями при беременности, например тошнотой и рвотой [8, 20, 22, 36], гастроэзофагеальным рефлюксом [18], нарушением сна и тревожным состоянием [8], инфекцией мочевого тракта [8], проблемами с пищеварением [3] или подготовкой к родам [22]. Однако, показания не всегда связаны с текущей беременностью, например при простуде/гриппе или проявлении дерматологических проблем [3]. Наиболее часто при тошноте и рвоте беременными в качестве средства первого выбора используется имбирь (*Zingiber officinalis*), чаи из мяты (*Mentha piperita*) и ромашки (*Matricaria chamomilla*, *Chamaemelum nobile*, *Matricaria recutita*), но научного подтверждения их эффективности и безопасности нет [37]. При бессоннице беременными применяются чай из ромашки, валериана (*Valeriana officinalis*) и мелисса лимонная (*Melissa officinalis*), о безопасности которых достоверная информация также отсутствует. Имбирь, ромашка, семена укропа (*Foeniculum vulgare*) и тмина (*Carum carvi*) устраняют изжогу и нарушение пищеварения, но не рекомендованы при запорах во время беременности. Семена конского каштана (*Aesculus hippocastanum*) уменьшают симптомы хронической венозной недостаточности, однако их безопасность при беременности не установлена. Что касается инфекции мочевого тракта, во время беременности ее пытаются лечить с помощью клюквы (*Vaccinium macrocarpon*), одуванчика (*Taraxacum officinale*), хвоща (*Equisetum arvense*) или толокнянки (*Arctostaphylos uva-ursi*), часто игнорируя антибактериальные препараты. H. Nordeng и G. Havnen классифицировали лекарственные растения, используемые во время беременности: 1) как безопасные, 2) с недостаточным профилем безопасности, 3) потенциально опасные. К последним отнесены: зверобой (*Hypericum perforatum*), шалфей (*Salvia officinalis*), гinkго билоба (*Ginkgo biloba*), женьшень (*Panax ginseng*), петрушка огородная (*Petroselinum sativum*), мелисса лимонная, толокнянка (медвежье ушко). При беременности также нежелателен прием китайских трав, трав с мочегонным действием, сложных травяных чаев неизвестного состава. Длительное применение ромашки, клюквы, листьев малины обыкновенной (*Rubus idaeus folio*), используемой в первом или втором триместре, некоторых эфирных масел и фитопрепаратов, используемых для снижения массы тела, также может быть

Рис. Топ-10 используемых беременными лекарственных трав по частоте встречаемости в опубликованных исследованиях



небезопасно. Авторы обнаружили, что потенциально опасные травы использовали 13,2% женщин, причем 86,9% беременных принимали растительные продукты внутрь, а 13,2% — наружно, что могло минимизировать экспозицию плода. Большинство женщин использовали кратковременное траволечение, не более 3 недель, и только немногие — длительно, что могло увеличить риск побочных эффектов на плод [3].

Анализ включенных в систематизированный обзор исследований позволяет определить по количеству упоминаний 10 наиболее популярных трав (Топ-10), используемых при беременности (рис.). Для большинства из них в рамках канадской программы по мониторингу безопасности ЛС при беременности и лактации Motherisk Program опубликованы систематизированные обзоры [38–45].

Имбирь. Получаемые из высушенных корней растения *Zingiber officinalis* препараты в акушерской практике традиционно используются в качестве противорвотного средства. В рекомендованных дозах имбирь считается безопасным, эффективнее плацебо, и таким же эффективным, как витамин B₆. Безопасность применения имбиря у беременных при токсикозе доказана в девяти рандомизированных и одном проспективном клинических исследованиях, ни в одном из которых не отмечено роста риска неблагоприятного исхода беременности [46–55]. Дозы и режим назначения, тестированные в клинических исследованиях, варьировали от 0,5 до 1,5 г в сут в течение 3–21 дней [46–49, 51–55]. С другой стороны, в одном из исследований женщины принимали имбирь в дозе 6 г/сут в течение 4 дней [50]. Однако, исследования были небольшими и включали не более 14–146 женщин в основной группе. Предполагается, что применение имбиря может влиять на метаболизм тестостерона у плода, хотя клинические и экспериментальные данные *pro et contra* отсутствуют [56]. Таким образом, несмотря на то, что теоретически риск применения имбиря во время беременности рассматривается как весьма низкий, предлагается избегать приема препаратов имбиря беременными в дозах более 1 г/сут.

Эхинацея. Препараты на основе трех видов эхинацеи — пурпурной, узколистной и бледной (*Echinacea: E. purpurea, E. angustifolia, E. pallida*) — используют без убедительных доказательств эффективности для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ, а также в качестве иммуномодуляторов. Во время беременности безопасность эхинацеи определяется, главным образом, из клинического опыта и результатами 1 проспективного исследования [57]. Всего в исследование были включены 206 беременных женщин, из которых 112 принимали препараты эхинацеи узколистной или пурпурной в первом триместре, а 17 — в третьем; остальные женщины получали плацебо. Дозы и режим назначения варьировали: таблетки — 250–1000 мг/сут, настойка — по 5–30 капель/сут в течение 5–7 дней. Не выявлено влияния использования эхинацеи на органогенез и состояние новорожденных по шкале Апгар. Однако, ограничения исследования, включавшие небольшую выборку испытуемых и отсутствие применения стандартных доз препаратов эхинацеи, требуют дальнейшего доказательства безопасности эхинацеи при беременности [44].

Ромашка. Чай из ромашки традиционно используется в качестве мягкого седативного средства или при расстройствах пищеварения, однако, во время беременности препараты ромашки (до получения более достоверной информации об их безопасности) рекомендуется избегать [3]. Сообщается о новорожденном, умершем на 2-й день от сильной асфиксии, у 35-летней матери с угрожающей жизни анафилаксией после медицинской клизмы, содержащей экстракт ромашки [58].

Зверобой. Рекомендуется избегать во время беременности применения зверобоя продырявленного, используемого для лечения мягкой и умеренной депрессии, нарушений сна и вирусных инфекций. Однако, в опубликованном случае у 38-летней женщины не было обнаружено отрицательного влияния зверобоя (900 мг/сут, начало приема — с 24-й недели гестации, окончание — за сутки до родов) на исход беременности [59]. Следует учитывать, что при высокой частоте использования в общей популяции можно ожидать ненамеренную экспозицию зверобоем женщин во время непланируемой беременности. В проспективном клиническом исследовании, включавшем экспозицию зверобоем 54 беременных (49 из которых — в первом триместре), сравнивали исходы с группой беременных ($n = 54$), использовавших терапию обычными антидепрессантами, либо у беременных ($n = 54$) без депрессии и приема каких-либо тератогенных препаратов. Доли основных пороков развития (в процентном отношении) значительно не различались между группами: не превышали ожидаемый в общей популяции 3–5% риск ($p = 0,26$). Сходным образом, не наблюдалось значительного различия между группами относительно рождения живых детей ($p = 0,28$), преждевременных родов ($p = 0,10$) или массы тела новорожденного ($p = 0,51$), что свидетельствует о безопасном применении зверобоя во время беременности [60].

Малины листья. Во время беременности при утренней тошноте, а также для сокращения и облегчения течения родов широко распространено употребление чая из листьев малины. Однако, эффективность использова-

ния листьев малины не получило подтверждения в одном проспективном двойном слепом рандомизированном контролируемом и одном ретроспективном клинических исследованиях [61, 62]. Режим дозирования, протестированный в контролируемом исследовании, включал таблетки по 1,2 г 2 раза в день, начиная с 32-й недели гестации вплоть до родов. В небольшой исследуемой группе ($n = 96$) не наблюдалось каких-либо побочных эффектов. В ретроспективном исследовании ($n = 57$) также отсутствовали побочные эффекты, дозы варьировали от 1 до 8 чашек чая или таблеток в день, а продолжительность использования — от 1 до 32 недель, начиная с 8-й недели гестации. Тем не менее, не рекомендуется использование листьев малины в самом начале беременности.

Женьшень. Безопасность женьшеня у человека во время беременности не установлена и рекомендуется избегать его применения, о чем свидетельствует тератогенный эффект одного из его активных компонентов на эмбрионы крыс [63]. Использование женьшеня не рекомендовано во время беременности также в связи с возможными эстрогеноподобными свойствами [45]. Однако, в исследовании с участием 88 женщин, принимавших женьшень во время беременности, и 88 беременных в контроле не обнаружено значительных различий в перинатальных исходах между группами, без упоминания о врожденных уродствах [64]. Сообщается исход беременности для 149 случаев экспозиции женьшенем во время первого триместра гестации [65]. При этом в 116 случаях экспозиция плода была только одним женьшенем, и у 6 новорожденных наблюдались врожденные уродства, однако это не свидетельствовало об отсутствии риска в контрольной группе беременных, не принимавших растительные препараты. Необходимо отметить, что использование женьшеня беременными противопоказано в традиционной китайской медицине, за исключением лечения специфических состояний.

Клюква. Надежная научная информация об использовании клюквы во время беременности отсутствует. Препараты клюквы (сок, таблетки, капсулы) используются для профилактики и лечения инфекций мочевого тракта. При этом в дозах, обычно присутствующих в пищевых продуктах, клюква не вызывает никаких проблем у беременных, однако, в лечебных дозах ее применение должно быть ограничено. В одном из рандомизированных исследований беременные с бессимптомной бактериуреей со сроком гестации не менее 16 недель ($n = 188$) применяли сок клюквы или плацебо (240 мл 2–3 раза в день) вплоть до родов. При этом не отмечено различий в отношении акушерских осложнений и перинатальных исходов между испытуемой и контрольной группами женщин [66]. Однако, частые случаи прекращения приема беременными сока клюквы свидетельствуют о неэффективности или невозможности его длительного применения.

Что касается других трав, в частности **валерианы лекарственной, мяты перечной, гинкго билоба, первоцвета, льна и зеленого чая**, отсутствуют научные доказательства их безопасного использования во время беременности. Опыт разных стран в длительном применении беременными валерианы и мяты свидетельствует о незначительном риске их влияния на плод. Также,

считая достаточно безопасными препараты гинкго, необходимо учитывать возможное присутствие в них колхицина, обладающего тератогенными свойствами [67]. Кроме того, следует соблюдать осторожность при применении гинкго в поздние сроки гестации, так как он обладает антиагрегационными свойствами и может удлинять время кровотечения [38]. Несмотря на то, что с целью укорочения родового акта акушерками часто рекомендуется масло первоцвета (*Primula gen.*), это не нашло подтверждения в одном из исследований у беременных, принимавших внутрь масло первоцвета с 37-й недели гестации [68]. Предполагается ингибирующий эффект масла первоцвета на функцию тромбоцитов у новорожденного, когда наблюдались без каких-либо других симптомов подкожные и мелкие кровоизлияния на туловище, конечностях и лице девочки спустя 17 ч после рождения. Установлено, что за неделю до родов мать принимала чай из листьев малины и 13 (в общей сложности) капсул по 500 мг масла первоцвета как вагинально, так и внутрь для улучшения течения родового акта [69]. Не рекомендуется беременным употреблять и большие количества зеленого чая (*Camellia sinensis*) вследствие высокого содержания кофеина, способствующего преждевременным родам или рождению детей с низкой массой тела. Использование препаратов льна (*Linum usitatissimum*) во время двух последних триместров гестации также может быть связано с риском преждевременных родов [30].

В европейских исследованиях отмечается, что во время беременности женщинами используется более 40 наименований различных трав [3, 8]. В шведском исследовании — до трети (34,7%), а в норвежском и британском — соответственно, 11,8 и 12,8% беременных использовали растительный продукт под торговой маркой *Floradix* [3, 8, 29]. Производимый в Германии и содержащий экстракты 20 трав и фруктовые концентраты, обогащенный железом (7,5 мг/10 мл) и витаминами продукт считается безопасным в рекомендуемой суточной дозе 20 мл. В США 8–18% женщин также принимают чай для беременных (состав не приводится) [2, 20]. Кроме Тайваня [6, 27, 28], только в австралийских исследованиях беременные использовали китайские травы [4, 23]. Следует отметить значительную вариабельность между исследованиями использования беременными индивидуальных трав. В каждом из трех исследований чаще других принимали эхинацею (8,9–37%) [3, 20, 24], листья малины (14–23,7%) [4, 8, 23] и имбирь (33,3–50,7%) [8, 21, 36]. По крайней мере, хотя бы в одном из исследований наряду с другими травами более 10% опрашиваемых беременных использовали мяту [2, 21, 30], ромашку [4, 8, 21, 22, 30], клюкву [2, 8] и зверобой [24]. Кроме того, наиболее часто в Европе беременные использовали женшень (19%) по сравнению с исследованиями на других континентах (1–10%) [2, 19, 21, 24, 26]. В двух исследованиях с целью профилактики растяжения рубцов 27,8% беременных использовали масло миндальное [5], 4,9% — масло пшеничных ростков [3]. Особо следует отметить, что беременные, использующие валериану, отличаются по своим характеристикам от таковых, использующих другие травы. Так, среди них больше курящих (ОШ = 1,98; 95% ДИ 1,2–3,27) и рожденных не в скандинавских стра-

нах (ОШ = 1,74; 95% ДИ 1,06–2,86). Кроме того, у них чаще наблюдается сопутствующее применение психолептиков (ОШ = 6,54; 95% ДИ 4,22–10,13), что требует дальнейшего изучения [29]. О возможных лекарственных взаимодействиях растительных продуктов в популяции беременных женщин коротко упоминается в 5 работах [5, 8, 20, 29, 30]. Отмечается, что беременные, использующие лекарственные травы, часто принимают поливитамины, препараты фолиевой кислоты, сердечно-сосудистые средства (главным образом антигипертензивные препараты), нестероидные противовоспалительные средства, анальгетики, психолептики и антидепрессанты [29].

Этнические особенности траволечения и использование китайских трав во время беременности

Особый интерес представляют исследования использования лекарственных трав беременными в этнических группах или использующих средства традиционной китайской медицины. Так, опрос беременных в Нигерии показал, что более 2/3 респондентов (67,5%) предпочитали растительные средства в необработанном виде, а 74,3% — сами готовили лекарственные формы [7]. В Танзании в проспективном продольном исследовании J. S. Mbura и соавт. сообщили, что приблизительно половина женщин, использующих траволечение, принимала растительные препараты с целью облегчить связанные с беременностью болезненные симптомы, в то время как другая половина — вследствие культурных традиций верования в улучшение исхода родов. Авторы приводят обширный перечень используемых трав, которые практически недоступны в развитых странах. При этом уровень использования растительных продуктов среди городских и сельских жительниц был примерно одинаков, повышаясь к концу первого триместра гестации и во время родов [14]. Вместе с тем, в исследовании методом случай-контроль с участием 316 малазийских матерей применение как традиционно приготовленных местными акушерками растительных препаратов, так и других типов растительных продуктов на ранних сроках беременности ассоциировалось с повышенной перинатальной смертностью (ОШ = 5,24; 95% ДИ 1,13–24,23 и ОШ = 8,90; 95% ДИ 1,35–58,53, соответственно). В то же время было обнаружено, что использование в популяции беременных некоторых неидентифицированных трав (*Orang Asli*) и кокосового масла в конце гестации служило защитным фактором против перинатальной смертности. Объяснение этому факту пока не найдено [32]. Следует подчеркнуть, что если в данном исследовании перинатальную смертность измеряли в качестве исхода родов, то другие работы сфокусированы на перинатальной заболеваемости, которая может вести к перинатальной смертности. Обнаружено, что растительные препараты, применяемые для облегчения процесса родов, служат причиной нежелательных эффектов на плод/новорожденного. Отмечается, что использование экзотических растений Южной Африки и Северной Америки при ведении родов ведет к росту степени слабости родовой деятельности и недомоганию плода [2, 16, 33]. Одно из первых таких исследований, описывающих эффект растительных

препаратов на исход беременности, было проведено в Южной Африке в 1997 г. среди 229 женщин, 55% которых сообщили об использовании траволечения во время беременности. Последствия такого использования включали рост уровня кесарева сечения (38,5%) и высокую частоту окрашенных меконием околоплодных вод (55,6%), свидетельствуя о стрессовом состоянии плода [16]. Качественное исследование в Южной Африке, в котором оценивалось понимание женщинами использования растительных препаратов, обнаружило их убежденность в небезопасности традиционных трав во время беременности [70].

Использование растительных средств во время перинатального периода является обычным как в самом Китае, так и в китайских общинах разных стран [4, 6, 23, 27, 28, 71]. В проведенных на Тайване исследованиях китайские растительные средства, используемые при беременности и после родов, были сгруппированы как сложные прописи: An-Tai-Yin, Szu-Wu-Tang, Ba-Zhen-Tang, Dang-Gui-Saho-Yao-San, а также в виде прописей, содержащих одно растение Huang Lian (*Coptidis Rhizoma*), женьшень (*Ginseng Radix*) и т.п. [27]. Часто во время беременности женщины использовали пропись An-Tai-Yin из трав в виде отвара (13,5%), около 4–10% беременных — капсулы с Pearl powder (порошок жемчуга) или Huang Lian, содержащего в качестве активного компонента берберин. Причем 7,5% женщин в первом триместре гестации использовали An-Tai-Yin — пропись, как традиционно считается, предотвращающую спонтанный аборт. Тем не менее, более половины беременных, участвующих в исследовании, не сообщали о симптомах угрожающего выкидыша [6, 28]. В то же время, согласно древним китайским рекомендациям, главной целью комбинации трав An-Tai-Yin является помочь женщинам в родах и, следовательно, эта пропись должна использоваться в третьем триместре гестации. Более того, около 2% женщин принимали в первом триместре другие травы без каких-либо показаний, хотя информации об их употреблении и безопасности немного.

Несмотря на обеспокоенность проблемой безопасности, исследования использования китайских трав при беременности почти не проводились [35, 65, 72]. При этом по сравнению с беременными, принимавшими обычные лекарственные препараты, не было обнаружено значимых различий в тератогенности китайских трав (0,8 против 3,3%) [35]. В большом фармакоэпидемиологическом исследовании, проанализировавшем 14 551 беременность, закончившуюся рождением живых детей, продемонстрировано, что у беременных, принимавших в первом триместре гестации Huang Lian (*Coptidis Rhizoma*), имеется связь с увеличением риска врожденных аномалий нервной системы (ОШ = 8,62; 95% ДИ 2,54–29,24). Использование прописи из трав An-Tai-Yin ассоциировалось с повышенным риском врожденных уродств опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани (ОШ = 1,61; 95% ДИ 1,10–2,36), а также аномалий глаз (ОШ = 7,30; 95% ДИ 1,47–36,18) [65]. Однако, следует отметить, что рутинное использование Huang Lian во время беременности, по-видимому, не ведет к увеличению нежелательного риска на развитие плода, что требует

дополнительных исследований [72]. Таким образом, можно предположить, что использование ряда трав вредно для развития плода, хотя для некоторых из них характерен защитный эффект. Вместе с тем обнаруженные факты должны быть подтверждены проведением дальнейших исследований, позволяющих идентифицировать фармакологически активные соединения этих трав и оценить их влияние на безопасность плода.

Источники информации о ЛС растительного происхождения и их использовании

Использование растительных продуктов как в общей популяции женщин, так и среди беременных характеризуется, главным образом, самолечением и отсутствием врачебного надзора за их применением. Известно, что средства массовой информации [20], друзья и члены семьи оказывают существенное влияние на выбор женщины способа лечения небольших недомоганий [73]. Рекомендация траволечения не является исключением [3, 20, 22, 24, 36]. При этом женщинам во время беременности рекомендации по использованию растительных продуктов даются также врачами [20, 24], натуropатами и травниками [20, 36] или фармацевтами [36]. В исследовании F. Lapi и соавт. большинство беременных ($n = 150$) за информацией, как использовать САМ, обращались к врачам-гинекологам (32,6%) и акушеркам (19,5%), хотя вне беременности они предпочитали советы травников (50,4%) [5]. В ряде исследований в США установлено, что женщинам во время беременности, родов и лактации рекомендации принимать пищевые добавки из трав давались акушерками [74–77]. В проведенном национальном опросе акушерок почти половина вернувших анкеты не использовали в профессиональной практике растительные продукты, ссылаясь на отсутствие научных данных относительно их эффективности и безопасности. При этом другая половина респондентов предпочитала рекомендовать беременным травы традиционной медицины индейцев (*Cimicifuga racemosa* и *Caulophyllum thalictroides*), касторовое масло, листья малины и масло первоцвета. Отмечается вариабельность рекомендуемых доз этих растительных продуктов, когда, например, доза касторового масла ранжировалась от 5 до 120 мл [74]. По данным другого опроса, 90% практикующих акушерок использовали или рекомендовали использовать своим пациенткам растительные продукты [77]. Сходным образом, еще один опрос показал, что 73,2% акушерок рекомендовали, по крайней мере, одной беременной в течение последнего года траволечение, включая имбирь, мяту, малину и ромашку [76]. Акушерки отметили, что первичным источником информации об использовании растительных продуктов являются их коллеги, но не научные публикации или литературные источники [78]. При этом парадоксальным образом беременные часто не могут получить адекватный совет по траволечению при обращении к своим лечащим врачам [3, 10]. С другой стороны, отмечается нежелание беременных, большинство из которых не осознает возрастающий риск траволечения в первом и втором периодах гестации, сообщать своим лечащим врачам об использовании ими растительных продуктов [5].

Заключение

Широкая распространность использования и положительное отношение к траволечению при беременности указывают на возросшую необходимость исследований как безопасности, так и эффективности ЛС растительного происхождения. Часто выбор использования растительных препаратов при беременности продиктован убежденностью женщин в их большей безопасности

по сравнению с обычными медикаментами. Вместе с тем вызывает тревогу, что в большинстве случаев беременные не сообщают о траволечении своим лечащим врачам. Здесь выходит на передний план проблема лекарственных взаимодействий растительных продуктов, когда необходимо предусмотреть мониторинг репродуктивной безопасности с целью управления рисками фармакотерапии в акушерской практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singh S.R., Levine M.A.H. Natural health product use in Canada: analysis of the National Population Health Survey // Can. J. Clin. Pharmacol. — 2006; 13: 240–250.
2. Glover D.D., Amonkar M., Rybeck B.F., Tracy T.S. Prescription, over-the-counter, and herbal medicine use in a rural, obstetric population // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003; 188: 1039–1045.
3. Nordeng H., Havnen G.C. Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women // Pharmacoepidemiol. Drug. Saf. — 2004; 13: 371–380.
4. Forster D.A., Denning A., Wills G. et al. Herbal medicine use during pregnancy in a group of Australian women // BMC Preg. Childbirth. — 2006; 19: 21.
5. Lapi F., Vannacci A., Moschini M. et al. Use, attitudes and knowledge of complementary and alternative drugs (CADs) among pregnant women: a preliminary survey in Tuscany // Evid. Based. Complement. Altern. Med. — 2008; 5: 1–16.
6. Chuang C.H., Chang P.J., Hsieh W.S. et al. Chinese herbal medicine use in Taiwan during pregnancy and the postpartum period: A population-based cohort study // Int. J. Nurs. Stud. — 2009; 46: 787–795.
7. Fakaye T.O., Adisa R., Musa I.E. Attitude and use of herbal medicines among pregnant women in Nigeria // BMC Complement. Altern. Med. — 2009; 9: 53.
8. Holst L., Wright D., Haavik S., Nordeng H. The use and the user of herbal remedies during pregnancy // J. Altern. Complement. Med. — 2009; 15: 787–792.
9. Rahman A.A., Sulaiman S.A., Ahmad Z. et al. Women's attitude and sociodemographic characteristics influencing usage of herbal medicines during pregnancy in Tumpat District, Kelantan. Southeast Asian // J. Trop. Med. Public. Health. — 2009; 40: 330–337.
10. Zaffani S., Cuzzolin L., Benoni G. Herbal products: behaviors and beliefs among Italian women // Pharmacoepidemiol. Drug. Saf. — 2006; 15: 354–359.
11. Einarson A., Lawrimore T., Brand P. et al. Attitudes and practices of physicians and naturopaths toward herbal products, including use during pregnancy and lactation // Can. J. Clin. Pharmacol. — 2000; 7: 45–49.
12. Rousseaux C.G., Schachter H. Regulatory issues concerning the safety, efficacy and quality of herbal remedies // Birth. Defects. Res. B Dev. Reprod. Toxicol. — 2003; 68: 505–510.
13. Tiran D. Complementary therapies in pregnancy: midwives' and obstetricians' appreciation of risk // Complement. Ther. Clin. Pract. — 2006; 12: 126–131.
14. Mbura J.S., Mgaya H.N., Heggenhougen H.K. The use of oral herbal medicine by women attending antenatal clinics in urban and rural Tanga District in Tanzania // East. Afr. Med. J. — 1985; 62: 540–550.
15. Hemminki E., Mantyranta T., Malin M., Koponen P. A survey on the use of alternative drugs during pregnancy // Scand. J. Soc. Med. — 1991; 19: 199–204.
16. Mabina M.N., Pitsoe S.B., Mood L.J. The effect of traditional medicines on pregnancy outcome. The King Edward VIII Hospital experience // S. Afr. Med. J. — 1997; 87: 1008–1010.
17. Gharoro E.P., Igbafe A.A. Pattern of drug use amongst antenatal patients in Benin City, Nigeria // Med. Sci. Monit. — 2000; 6: 84–87.
18. Henry A., Crowther C. Patterns of medication use during and prior to pregnancy: the MAP study // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. — 2000; 40: 165–172.
19. Gibson P.S., Powrie R., Star J. Herbal and alternative medicine use during pregnancy: a cross-sectional survey // Obstet. Gynecol. — 2001; 97: 44–45.
20. Tsui B., Dennehy C.E., Tsourounis C. A survey of dietary supplement use during pregnancy at an academic medical center // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2001; 185: 433–437.
21. Byrne M., Semple S., Coulthard K. Complementary medicine use during pregnancy // Aust. Pharm. — 2002; 21: 954–959.
22. Maats F., Crowther C. Patterns of vitamin, mineral and herbal supplement use prior to and during pregnancy // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. — 2002; 42: 494–496.
23. Pinn G., Pallett L. Herbal medicine in pregnancy // Complement. Ther. Nurs. Midwifery. — 2002; 8: 77–80.
24. Hepner D.L., Harnett M., Segal S. et al. Herbal medicine use in parturients // Anesth. Analg. — 2002; 94: 690–693.
25. Westfall R.E. Herbal healing in pregnancy: women's experiences // J. Herb. Pharmacother. — 2003; 3: 17–39.
26. Refuerzo J.S., Blackwell S.C., Sokol R.J. et al. Use of over-the-counter medications and herbal remedies in pregnancy // Am. J. Perinatol. — 2005; 22: 321–324.
27. Chuang C.H., Lai J.N., Wang J.D. et al. Prevalence and related factors of Chinese herbal medicine use in pregnant women of Taipei 1985–1987, Taiwan // J. Public. Health. — 2005; 24: 335–347.
28. Chuang C.H., Hsieh W.S., Guo Y.L. et al. Chinese herbal medicines used in pregnancy: a population-based survey in Taiwan // Pharmacoepidemiol. Drug. Saf. — 2007; 16: 464–468.
29. Holst L., Nordeng H., Haavik S. Use of herbal drugs during early pregnancy in relation to maternal characteristics and pregnancy outcome // Pharmacoepidemiol. Drug. Saf. — 2008; 17: 151–159.
30. Moussally K., Oraichi D., Berard A. Herbal products use during pregnancy: prevalence and predictors // Pharmacoepidemiol. Drug. Saf. — 2009; 18: 454–461.
31. Holst L., Wright D., Nordeng H., Haavik S. Use of herbal preparations during pregnancy: focus group discussion among expectant mothers attending a hospital antenatal clinic in Norwich, UK // Complement. Ther. Clin. Pract. — 2009. — P. 225–229.
32. Rahman A.A., Ahmad Z., Naing L. et al. The use of herbal medicines during pregnancy and perinatal mortality in Tumpat District, Kelantan, Malaysia. Southeast Asian // J. Trop. Med. Public Health. — 2007. — P. 1150–1157.
33. Varga C.A., Veale D.J.H. Isihlambezo: utilization patterns and potential health effects of pregnancy related traditional herbal medicine // Soc. Sci. Med. — 1997; 44: 911–924.
34. Nordeng H., Havnen G.C. Impact of socio-demographic factors, knowledge and attitude on the use of herbal drugs in pregnancy // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. — 2005; 84: 26–33.
35. Leung K.Y., Lee Y.P., Chan H.Y. et al. Are herbal medicinal products less teratogenic than Western pharmaceutical products? // Acta. Pharmacol. Sin. — 2002; 23: 1169–1172.
36. Hollyer T., Boon H., Georgousis A. et al. The use of CAM by women suffering from nausea and vomiting during pregnancy // BMC Complement. Altern. Med. — 2002; 2: 5.
37. Wills G., Forster D. Nausea and vomiting in pregnancy: what advice do midwives give? // Midwifery. — 2008; 24: 390–398.

38. Dugoua J.J., Mills E., Perri D., Koren G. Safety and efficacy of ginkgo (*Ginkgo biloba*) during pregnancy and lactation // *Can. J. Clin. Pharmacol.* — 2006; 13: 277–284.
39. Dugoua J.J., Mills E., Perri D., Koren G. Safety and efficacy of St John's wort (*Hypericum*) during pregnancy and lactation // *Can. J. Clin. Pharmacol.* — 2006; 13: 268–276.
40. Dugoua J.J., Perri D., Seely D. et al. Safety and efficacy of blue cohosh (*Caulophyllum thalictroides*) during pregnancy and lactation // *Can. J. Clin. Pharmacol.* — 2008; 15: 66–73.
41. Dugoua J.J., Seely D., Perri D. et al. Safety and efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) during pregnancy and lactation // *Can. J. Clin. Pharmacol.* — 2006; 13: 257–261.
42. Dugoua J.J., Seely D., Perri D. et al. Safety and efficacy of chastetree (*Vitex Agnus-Castus*) during pregnancy and lactation // *Can. J. Clin. Pharmacol.* — 2008; 15: 74–79.
43. Dugoua J.J., Seely D., Perri D. et al. Safety and efficacy of cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation // *Can. J. Clin. Pharmacol.* — 2008; 15: 80–86.
44. Perri D., Dugoua J.J., Mills E. et al. Safety and efficacy of echinacea (*Echinacea angustifolia*, *e. purpurea* and *e. pallida*) during pregnancy and lactation // *Can. J. Clin. Pharmacol.* — 2006; 13: 262–267.
45. Seely D., Dugoua J., Perri D. et al. Safety and efficacy of Panax ginseng during pregnancy and lactation // *Can. J. Clin. Pharmacol.* — 2008; 15: 87–94.
46. Fischer-Rasmussen W., Kjaer S.K., Dahl C., Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum // *Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol.* — 1990; 38: 19–24.
47. Vutyavanich T., Kraisarin T., Ruangsri R.A. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial // *Obstet. Gynecol.* — 2001; 97: 577–582.
48. Keating A., Chez R.A. Ginger syrup as an antiemetic in early pregnancy // *Altern. Ther. Health. Med.* — 2002; 8: 89–91.
49. Sripramote M., Lekhyananda N. A randomized comparison of ginger and vitamin B6 in the treatment of nausea and vomiting in pregnancy // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2003; 86: 846–853.
50. Willetts K., Akangaki A., Eden J.A. Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: A randomised controlled trial // *Aust. N.Z.J. Obstet. Gyn.* — 2003; 43: 139–144.
51. Portnoi G., Chng L.A., Karimi-Tabesh L. et al. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003; 189: 1374–1377.
52. Smith C., Crowther C., Willson K. et al. A randomised controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 2004; 103: 639–645.
53. Chittumma P., Kaewkiattikun K., Wiriyasiriwach B. Comparison of the effectiveness of ginger and vitamin B6 for treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized double-blind controlled trial // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2007; 90: 15–20.
54. Pongrojpaw D., Somprasit C., Chanthasenanont A. A randomized comparison of ginger and dimenhydrinate in the treatment of nausea and vomiting in pregnancy // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2007; 90: 1703–1709.
55. Ensiyeh J., Sakineh M.A. Comparing ginger and vitamin B6 for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy // *Midwifery.* — 2009; 25: 649–653.
56. Backon J. Ginger in preventing nausea and vomiting of pregnancy: a caveat due to its tromboxane synthetase activity and effect on testosterone binding // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1991; 42: 163.
57. Gallo M., Sarkar M., Au W. et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to *Echinacea*: a prospective controlled study // *Arch. Int. Med.* — 2000; 160: 3141–3143.
58. Jensen-Jarolim E., Reider N., Fritsch R., Breiteneder H. Fatal outcome of anaphylaxis to chamomile-containing enema during labor: a case study // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 1998; 102: 1041–1042.
59. Grush L.R., Nierenberg A., Keefe B., Cohen L.S. St. John's wort during pregnancy // *JAMA.* — 1998; 280: 1566.
60. Moretti M.E., Maxson A., Hanna F., Koren G. Evaluating the safety of St. John's Wort in human pregnancy // *Reprod. Toxicol.* — 2009; 28: 96–99.
61. Parsons M., Simpson M., Ponton T. Raspberry leaf and its effect on labour: safety and efficacy // *Aust. Coll. Midwives Inc. J.* — 1999; 12: 20–25.
62. Simpson M., Parsons M., Greenwood J., Wade K. Raspberry leaf in pregnancy: its safety and efficacy in labor // *J. Midwifery Womens Health.* — 2001; 46: 51–59.
63. Chan L.Y., Chiu P.Y., Lau T.K. An in-vitro study of ginsenoside Rb1-induced teratogenecity using a whole rat embryo culture model // *Hum. Reprod.* — 2003; 18: 2166–2168.
64. Chin R.K.H. Ginseng and common pregnancy disorders. Asia Oceania // *J. Obstet. Gynaecol.* — 1991; 17: 379–380.
65. Chuang C.H., Doyle P., Wang J.D. et al. Herbal medicines used during the first trimester and major congenital malformations — An analysis of data from a pregnancy cohort study // *Drug. Saf.* — 2006; 29: 537–548.
66. Wing D.A., Rumney P.J., Preslicka C.W., Chung J.H. Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study // *The Journal of Urology.* — 2008; 180 (4): 1367–1372.
67. Petty H., Fernando M., Kindzelskii A. et al. Identification of colchicine in placental blood from patients using herbal medicines // *Chem. Res. Toxicol.* — 2001; 14: 1254–1258.
68. Dove D., Johnson P. Oral evening primrose oil: its effect on length of pregnancy and selected intrapartum outcomes in low-risk nulliparous women // *J. Nurse. Midwifery.* — 1999; 44: 320–324.
69. Wedig K.E., Whitsett J.A. Down the primrose path: petechiae in a neonate exposed to herbal remedy for parturition // *J. Pediatr.* — 2008; 152: 140.
70. Van der Kooi R., Theobald S. Traditional medicine in late pregnancy and labour: perceptions of kgaba remedies amongst the Tswana in South Africa // *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* — 2006; 3: 11–22.
71. Chen L.L., Wang C.C. Attitude and behavior towards postpartum recuperation in traditional Chinese medicines // *J. Nursing Res.* — 2000; 8: 49–58.
72. Chuang C.H., Lai J.N., Wang J.D. et al. Use of *Coptidis Rhizoma* and fetal growth: a follow-up study of 9895 pregnancies // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* — 2006; 15: 185–192.
73. Chao M.T., Wade C., Kronenberg F. et al. Women's reasons for complementary and alternative medicine use: racial/ethnic differences // *J. Altern. Complement. Med.* — 2006; 12: 719–720.
74. McFarlin B.L., Gibson M.H., O'Rear J., Harman P. A national survey of herbal preparation use by nurse-midwives for labor stimulation. Review of the literature and recommendations for practice // *J. Nurse Midwifery.* — 1999; 44: 205–216.
75. Garry D., Figueiroa R., Guillaume J., Cucco V. Use of castor oil in pregnancies at term // *Altern. Ther. Health. Med.* — 2000; 6: 77–79.
76. Allaire A.D., Wells S.R. Complementary and alternative medicine in pregnancy: A Survey of North Carolina Certified Nurse-Midwives // *Obstet. Gynecol.* — 2000; 95: 19–23.
77. Bayles B.P. Herbal and other complementary medicine use by Texas midwives // *J. Midwifery Womens Health.* — 2007; 52: 473–478.
78. Ernst E., Schmidt K. Health risks over the Internet: advice offered by «medical herbalists» to a pregnant woman // *Wien. Med. Wochenschr.* — 2002; 152: 190–192.

**Е.А. Вишнева¹, Р.М. Торшхоеva^{1, 2}, В.А. Баранник¹, Ю.Г. Левина^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2},
А.А. Алексеева^{1, 2}**

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Коррекция витаминно-дефицитных состояний у детей с атопией

Контактная информация:

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

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-03-92

Статья поступила: 06.09.2010 г., принята к печати: 16.12.2010 г.

101

Важнейшие биохимические процессы в организме человека осуществляются с участием витаминов и микроэлементов. Витамины, выступая в качестве биологических катализаторов, оказывают влияние на обмен веществ и обеспечивают защиту от неблагоприятных факторов окружающей среды. Основным источником витаминов и микроэлементов для человека является пища. Содержание витаминов в пищевом рационе изменяется и зависит от ряда различных причин. Однако, в настоящее время рацион не может в полной мере восполнить витаминную и микроэлементную потребность. Результатом становится повсеместная распространенность субклинического дефицита витаминов и микроэлементов. Особенно этому состоянию подвержены пациенты одной из групп риска — дети с атопией. Гипоаллергенная диета, назначаемая в комплексе терапевтических мероприятий, зачастую становится причиной несбалансированного и иррационального питания. Современные витаминные комплексы могут решить проблему субнормальной обеспеченности витаминами и выраженных гиповитаминозов у детей с аллергическими болезнями.

Ключевые слова: поливитаминные комплексы, дети, атопия, аллергические болезни, субнормальная обеспеченность витаминами.

Витамины — низкомолекулярные органические соединения относительно простого строения и разнообразной химической природы, абсолютно необходимые для жизнедеятельности человека. Хорошо известны свойства витаминов как биологических катализаторов, оказывающих влияние на обмен веществ и обеспечи-

вающих защиту от неблагоприятных факторов окружающей среды [1].

Витамины обладают особыми качествами: проявляют выраженную биологическую активность в малых дозах и при этом не являются источником энергии или пластического материала. Витамины содержатся в пище

Е.А. Vishneva¹, Р.М. Torshkhoeva^{1, 2}, В.А. Barannik¹, Yu.G. Levina^{1, 2}, К.Е. Efendieva^{1, 2}, А.А. Alekseeva^{1, 2}

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

² I.M. Sechenov 1st Moscow State Medical University

Correction of vitamin-deficient conditions in children with atopy

The most important biochemical processes in human organism are carried out with vitamins and microelements involved. Acting as biological catalysts, vitamins have an impact on metabolism and provide protection against unfavourable environmental factors. The key source of vitamins and microelements for a person is food. The content of vitamins in a diet varies and depends on a range of various reasons. However, now the diet may not fully meet vitamin and microelement requirements. The result of this is widespread prevalence of sub-clinical deficiency of vitamins and microelements. Patients from one of the risk groups, children with atopy, are especially susceptible to this condition. Hypoallergenic diet prescribed as part of the therapeutic measures, is often the cause of imbalanced and irrational nutrition. Modern vitamin complexes may solve the issue of subnormal supply of vitamins and apparent hypovitaminosis in children with allergic diseases.

Key words: polyvitamin complexes, atopy, allergic diseases, subnormal supply of vitamins, children.

в очень малых количествах, и поэтому относятся к микроэлементам.

Осуществление важнейших биохимических процессов в организме невозможно без минералов — микроэлементов. По современным данным, более 30 микроэлементов считаются необходимыми для жизнедеятельности человека. Среди них (в алфавитном порядке): бром, железо, йод, кобальт, марганец, медь, молибден, селен, фтор, хром, цинк.

Основным источником витаминов и микроэлементов для человека является пища. Однако, в настоящее время остро стоит вопрос: может ли рацион в полной мере восполнить витаминную и микроэлементную потребность? Конечно, содержание витаминов в пищевом рационе изменяется и зависит от разных причин: сорта и видов продуктов, способов и сроков их хранения, характера технологической обработки пищи, от выбора блюд и привычек в питании.

Огромное значение имеет состав пищи. При преобладании в пищевом рационе углеводов организму требуется больше витаминов В₁, В₂ и С. При недостатке в пище белка снижается усвоение витамина В₂, никотиновой кислоты, витамина С, нарушается преобразование каротина в витамин А. Из высокорафинированных продуктов (просеянная белая мука, белый рис, сахар и др.) все витамины удаляются в процессе обработки.

Высушивание, термическая обработка, хранение в металлической посуде, пастеризация, замораживание снижают содержание витаминов в исходных продуктах. Термическая обработка пищи приводит к потере от 25 до 90–100% витаминов: почти полностью разрушается витамин С, наполовину — витамин Е и витамины группы В. При термической обработке пищи теряются такие микроэлементы, как йод и фтор, при этом качественные характеристики остальных минералов практически не меняются.

После 3 дней хранения продуктов в холодильнике теряется 30% витамина С (при комнатной температуре этот показатель составляет 50%). Хранение на свету губительно для витамина Е и А, контакт с кислородом не приемлем для витамина В₆.

Содержание витаминов в овощах и фруктах очень широко варьирует в разные сезоны. Количество витаминов в шпинате одного урожая может быть в 30 раз меньше того, что содержится в зелени другого урожая.

Огромной проблемой питания людей, особенно жителей мегаполисов, является употребление в пищу консервированных продуктов. Большинство россиян почти 9 мес в году употребляют в пищу овощи, выращенные в теплицах или после длительного хранения. Методы культивирования овощей и фруктов, применяемые в настоящее время в коммерческом сельском хозяйстве, привели к тому, что количество витаминов А, В₁, В₂ и С сократилось во многих овощных культурах на 30%. Например, витамин Е почти полностью исчез из салата латук, горошка, яблок, петрушки.

Таким образом, даже строго сбалансированный рацион питания не всегда может обеспечить потребность организма в витаминах. Никакая диета не может восполнить витаминные потребности во время критических периодов в году, когда нужда в витаминах становится особенно ощутимой [1, 2].

Витаминная недостаточность — патологическое состояние, обусловленное сниженной обеспеченностью организма тем или иным витамином или нарушением его функционирования в организме. Различают первичные — в связи с неадекватным поступлением витаминов

с пищей, и вторичные причины дефицита витаминов, обусловленные различными процессами, в том числе патологическими. В зависимости от глубины и тяжести витаминной недостаточности выделяют: авитаминоз, гиповитаминоз и субнормальную обеспеченность витаминами.

Авитаминоз — состояние практически полного истощения витаминных ресурсов организма, сопровождающееся возникновением симптомокомплекса, характерного и специфичного для дефицита того или иного витамина (например, цинга, пеллагра и др.); в настоящее время отмечается крайне редко.

Гиповитаминоз — снижение обеспеченности витаминами организма, часто вызывает появление малоспецифических и невыраженных клинических симптомов (например, снижение аппетита и работоспособности, быстрая утомляемость и др.), а также некоторых более специфических микросимптомов.

Субнормальная обеспеченность витаминами — доклиническая стадия дефицита витаминов. Это состояние проявляется, как правило, нарушениями метаболических и физиологических реакций, в которых участвует витамин, а также отдельными клиническими микросимптомами. Субклинический дефицит витаминов — первая ступень к гиповитаминозу, крайне редко диагностируется педиатрами и врачами общей практики в связи с наличием неспецифической симптоматики. Состояние субнормальной обеспеченности витаминами зачастую становится предрасполагающим фактором к увеличению частоты обострений хронических соматических болезней и снижению неспецифической резистентности организма к респираторным инфекциям.

Одну из групп риска по возникновению витаминно-дефицитных состояний составляют дети с атопией. В последние годы отмечается значительный рост частоты аллергических болезней, особенно пищевой аллергии и атопического дерматита (АтД) [3]. Рост заболеваемости связан с ухудшением экологии, низкой адаптацией детского организма к длительному воздействию стрессорных факторов. АтД существенно снижает качество жизни пациента и его семьи, поэтому проблема своевременной и адекватной терапии болезни имеет не только медицинскую, но и социальную значимость. Ведение пациентов с атопией является сложной клинической задачей. Современная терапия АтД является патогенетической и направлена на устранение патологических нарушений в органах и системах, а также предупреждение обострений болезни [3]. Безусловно, лечение должно быть комплексным, индивидуальным и зависеть от возраста ребенка, формы и стадии болезни. Одной из важнейших составляющих комплекса индивидуальных лечебных мероприятий для пациентов как с пищевой аллергией, так и АтД является строгая элиминационная диета. Доказано, что при АтД адекватно подобранная гипоаллергенная диета ускоряет клиническое выздоровление, способствует улучшению прогноза и исхода заболевания [2]. Основными принципами гипоаллергенной диеты является индивидуальный подход и исключение из питания:

- причинно-значимых и перекрестно реагирующих аллергенов;
- продуктов, содержащих гистамин и гистаминолибераторы, продуктов с высокой сенсибилизирующей активностью;
- продуктов, раздражающих слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта;
- продуктов, содержащих консерванты, красители, эмульгаторы, стабилизаторы, усилители вкуса и др.

Я ТОЧНО ЗНДЮ

«Достаточно помыться
один раз летом,
зимой не стоит
делать это так часто»

Петр, будущий профессиональный пловец



Витамины и минералы
для успеха Вашего ребенка.

Пиковит®

Союз Педиатров России рекомендует

www.krka.ru

 KRKA

Наши инновации и опыт –
залог эффективных
и безопасных препаратов
высочайшего качества.

Препарат отпускается в аптеках без рецепта врача. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

123022, Москва, ул. 2-ая Звенигородская, д.13, стр. 41, 5 этаж, стр. 43, 6 этаж. Тел.: (495) 739 6600. Факс: (495) 739 6601. E-mail: info@krka.ru

Длительность элиминационной диеты зачастую достигает 10–12 мес. Однако неправильное трактование рекомендаций врача, отсутствие адекватной замены исключенных веществ натуральными и специализированными продуктами, длительный период жестких пищевых ограничений становится не только причиной несбалансированного питания и возникновения гиповитаминоза, но может привести к пищевой недостаточности, нарушению физического развития ребенка, а также серьезным психологическим проблемам в семье.

У пациентов с аллергией, особенно с атопическим дерматитом, отмечается дисбаланс микрофлоры кишечника, обуславливающий нарушение усвоения витаминов, поступающих с пищей, а также эндогенный синтез витаминов группы В, что усугубляет проявления гиповитаминоза.

Последние исследования свидетельствуют о том, что дефицит витамина D увеличивает риск инфекций дыхательных путей. Антимикробный протеин — кателицидин (hCAP-18), вырабатывающийся под действием данного витамина, играет важную роль в защите респираторного тракта. Витамин D модулирует функцию регуляторных Т клеток и продукцию интерлейкина (IL) 10, увеличивая таким образом терапевтический эффект ингаляционных глюкокортикоидов при бронхиальной астме [4, 5]. Исследование, проведенное в США, выявило у детей со среднетяжелой персистирующей астмой недостаточность витамина D, с которой, по данным наблюдения, был связан высокий риск возникновения тяжелого обострения на протяжении 4-летнего периода [6].

Необходимость витаминотерапии у пациентов с аллергическими болезнями очевидна. Однако, возможный риск возникновения аллергических реакций к вспомогательным компонентам поливитаминных комплексов и самим витаминам затрудняет назначение препаратов данной группы. Зачастую это становится причиной необоснованного отказа от назначения поливитаминных препаратов пациентам с атопией и, как следствие, усугубления гиповитаминоза.

Огромный выбор поливитаминных комплексов, которыми наполнен в настоящее время фармацевтический рынок, затрудняет выбор препарата, оптимального по профилю «эффективность–безопасность». Аллергические проявления при применении витаминно-минеральных комплексов встречаются достаточно

часто. Возможны псевдоаллергические реакции при высокой концентрации витаминов. Возникновение нежелательных реакций возможно и в ответ на потенциальные комплексы витаминов с реактогенными микроэлементами (особенно с медью и железом), солями металлов, красителями, пищевыми подсластителями, ароматизаторами, которые, как известно, могут привести к образованию в тканях необычных хелатных метаболитов и конъюгатов.

Компанией KRKA разработана целая линейка витаминных препаратов и витаминно-минеральных комплексов. Различия в составе и формах выпуска позволяют сделать врачу целенаправленный выбор.

Эффективность и хорошая переносимость препаратов подтверждена отечественными специалистами. В 2010 г. на базе НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН было проведено открытое рандомизированное контролируемое наблюдение безопасности и переносимости витаминного комплекса Пиковит Сироп у детей с аллергическими болезнями. В исследовании приняли участие 60 детей в возрасте от 4 до 14 лет. В ходе наблюдения дети были рандомизированы на 2 группы — основную и контрольную. 30 пациентов основной группы на фоне проводимой базисной терапии по поводу основного заболевания получали поливитаминный комплекс, пациенты контрольной группы получали сироп шиповника.

Нежелательные явления в виде умеренно выраженных кожных высыпаний, четко связанных с приемом препарата, отмечались у 1 пациента основной группы (3,3%), и купировались самостоятельно после отмены препарата. По данным исследования, поливитаминный комплекс не вызывал обострения основного заболевания, все дети принимали его с удовольствием; в 90% случаев уменьшились симптомы субклинической недостаточности витаминов, улучшилось общее самочувствие детей.

Таким образом, данный препарат можно рекомендовать к применению детям с атопией для коррекции субклинического дефицита витаминов и лечения гиповитаминоза. На фоне назначения элиминационной диеты, при невозможности создания сбалансированного рациона и адекватной замены причинно-значимых веществ натуральными, гипоаллергенными и специализированными продуктами это особенно актуально.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Витамины и минералы в современной клинической медицине. Возможности лечебных и профилактических технологий / под ред. О. А. Громовой, Л. С. Намазовой. — М., 2003. — 56 с.
2. Конь И. Я. Дефицит витаминов у детей: основные причины, формы и пути профилактики у детей раннего и дошкольного возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2002; 1 (2): 62–66.
3. Аллергология и иммунология / под ред. А. А. Баранова, Р. М. Хайтова. — М.: М-Студио, 2008. — 246 с.
4. Ginde A. A., Mansbach J. M., Camargo C. A. Vitamin D, respiratory infections, and asthma // Jr. Curr. Allergy. Asthma. Rep. — 2009; 9 (1): 81–87.
5. Clifford R. L., Knox A. J. Vitamin D — a new treatment for airway remodelling in asthma? // Br. J. Pharmacol. — 2009; 158 (6): 1426–8.
6. Brehm J. M., Schuemann B., Fuhlbrigge A. L. et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study // J. Allergy. Clin. Immunol. — 2010; 126 (1): 52–58.

В.М. Студеникин, Л.М. Кузенкова, С.Ш. Турсунхужаева, В.И. Шелковский, Л.А. Пак

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Нейропедиатрические аспекты применения седативного препарата в лечении детей и подростков

Контактная информация:

Студеникин Владимир Митрофанович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **телефон:** (499) 134-04-09, **e-mail:** studenikin@nczdu.ru

Статья поступила: 26.09.2010 г., **принята к печати:** 16.12.2010 г.

В статье рассматриваются возможности применения растительного препарата в детской неврологии и различных областях педиатрии. Приводятся данные основных публикаций в медицинской периодике по проблемам применения фитопрепарата седативного действия за период 2000–2010 гг.

Ключевые слова: психосоматические расстройства, тревога, депрессия, нарушения сна, дети, подростки.

Седативные средства растительного происхождения отличаются от большинства синтетических препаратов отсутствием феномена привыкания, а также психической и физической зависимости. Во многих странах фитотерапия является традиционным компонентом лечения некоторых форм неврологической и соматоневрологической патологии [1]. В этой связи внимания заслуживает препарат Персен — современное натуральное седативное средство [2], который быстро и эффективно снимает такие проявления стресса, как нервное напряжение, раздражительность, беспокойство, тревогу и волнение. Его бесспорное преимущество в том, что он не вызывает дневной сонливости и не снижает концентрации внимания, поэтому подходит не только детям, но и подросткам, ведущим активный образ жизни [2]. Немаловажно и то, что он один из немногочисленных растительных препаратов седативного действия, включенных в справочник О. С. Левина «Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии» [3]. О применении этого и других фитопрепаратов в нейропедиатрии выпущена серия публикаций [4, 5].

В представленной статье прежде всего рассмотрим основные компоненты препарата, среди которых фигурируют валериана и мята (лимонная и перечная).

Валериана лекарственная (лат. *Valeriana officinalis*). Препараты на основе этого растения снижают рефлекторную возбудимость в центральных отделах нервной системы, усиливая тормозные процессы в нейронах корковых и подкорковых структур головного мозга [5]. Следует обратить внимание, что валериана не угнетает ЦНС, а является антиневротическим средством с проти-

войственными и общеукрепляющими свойствами [1]. Среди основных фитохимических веществ валерианы лекарственной Р.А. Balch [6] выделяет азулен, β -каротин, β -ионон, β -ситостерол, борнеол, кверцетин, валеренон, лимонен, кумаровую, валериановую и изовалериановую кислоты, а среди питательных компонентов растения (микронутриентов) — кальций, холин, железо, магний, марганец, фосфор, калий, селен, цинк, витамины B_1 (тиамин), B_2 (рибофлавин), B_3 (ниацин) и аскорбиновую кислоту. С XVIII в. валериана лекарственная включена во все европейские фармакопеи, а в России заготовка валерианы промышленным способом (с выращиванием в аптекарских садах) осуществляется со времен Петра I.

Мелисса лекарственная, или мята лимонная (лат. *Melissa officinalis*). Эфиромасличное растение, успешно используемое в медицине больше 2000 лет. Среди фитохимических веществ, входящих в состав мелиссы лекарственной, следует отметить: β -каротин, монотерпены (цирталь, гераниол, нерол, цитронеллол, цитронелль), линалоол, геранилацетат, мирцен, β -кариофиллен, фенилпропаноиды (розмариновая, кофейная, хлорогеновая, α -кумаровая, феруловая и синаповая кислоты), флавоноиды (апигенин, космосин, лютеолин, цинаро-зид), фенолкарбоновые кислоты (гентизиновая, салициловая, α -гидроксибензойная, ванилиновая, сиреневая, протокатеховая) и др. Условные микронутриенты мяты лимонной включают витамины B_1 , B_2 , калий, кальций, железо, магний, марганец, медь, цинк, молибден, хром, селен, никель и др. [6].

Мелисса лекарственная обладает анксиолитическим, антидепрессивным, спазмолитическим, иммуномодули-

V.M. Studenikin, L.M. Kuzenkova, S.Sh. Tursunhuzhaeva, V.I. Shelkovskiy, L.A. Pak

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

Neuropediatric aspects of sedative medicines using in the treatment of children and adolescents

Authors consider the possibilities of using phytomedicine Persen in child neurology and in various fields of pediatrics. Publications from medical periodic press dating from 2000-s and associated with problems of Persen application are cited.

Key words: psychosomatic disorders, anxiety, depression, sleep disorders, Persen, infants, children, adolescents.

рующим, антиоксидантным и другими эффектами. Как указывают О.Д. Барнаулов и М.Л. Поспелова [1], мята лимонная — это стресс-протектор, признанный модулятор настроения, показанный при негативизме, конфликтности, агрессивности, сниженном настроении, а также при депрессии. Считается, что мелисса лекарственная влияет на коронарное и мозговое кровообращение, а также обладает спазмолитическим, умеренным седативным и анальгетическим свойствами.

Мята перечная (лат. *Mentha piperita*) относится к эфиромасличным растениям, как и мелисса лекарственная. Экстракти из этого растения обладают успокаивающим, спазмолитическим, болеутоляющим, антисептическим и желчегонным эффектами, а также рефлекторным коронародилатирующим действием. В составе мяты перечной фигурируют фитохимические вещества (α - и β -каротин, α -пинен, азулен, β -ионон, бетаин, карвакрол, карвон, кумарин, гесперидин, лимонен, линалоол, лютеолин, ментол, р-кумаровая кислота, 1,8-цинеол, пектин, рутин, танин и др.) и ряд нутриентов (кальций, железо, магний, марганец, фосфор, калий, селен, цинк, холин, витамины B_1 , B_2 , и B_3 , токоферол) [6].

По мнению О.В. Воробьевой [7], основными показаниями к применению Персена являются стресс и расстройства адаптации. Л.В. Квашнина и И.С. Майдан [8] среди показаний для использования препарата в клинической практике называют повышенную возбудимость, неврозы и легкую бессонницу, хроническую тревогу, а также стрессовые и фобические расстройства. Авторы считают, что данный седативный препарат показан детям при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), т.к. обеспечивает седативное и анксиолитическое действие, а благодаря входящей в состав валериане благоприятно влияет на процесс засыпания и качество сна ребенка [9]. Поскольку валериана, мята лимонная и перечная относятся к съедобным растениям, то их применение (как и использование препаратов на их основе) является одним из инструментов нейродиетологии [10]. Этому способствует и наличие в составе описываемых лекарственных растений многочисленных нутриентов (микронутриентов).

В психоневрологии препарат получил распространение в первую очередь при тревожных и депрессивных нарушениях, психосоматических расстройствах и нарушениях сна. В.Э. Медведев, Э.Ю. Соловьева, Т.И. Авдеева и М.А. Кинкулькина акцентируют внимание на роли средств растительного происхождения (в первую очередь описываемого фитопрепарата) в лечении тревожных расстройств [11–13]. С.А. Мальмберг и Е.А. Огурцова [14, 15] подчеркивают его эффективность при лечении субпороговых тревожных расстройств у подростков. При общих тревожных расстройствах авторы выделяют психические (чувство беспокойства и нервозности; раздражительность, возбуждение, нетерпеливость, снижение концентрации внимания, нарушения сна и т.д.) и вегетативные симптомы (тахикардия, потливость, головокружение, трепор и др.), отмечая эффективность препарата в отношении обеих групп проявлений тревожности.

При обсуждении проблемы расстройств депрессивного спектра Н.А. Корнетов и Е.В. Шмунк [16] среди седативных средств, принимаемых пациентами на догоспитальном этапе, особенно выделяют данный фитопрепаратор и настойку валерианы. А.П. Рачин и А.В. Сергеев в своих работах указывают, что применение этого препарата является эффективным не только при тревожных расстройствах, но и при нарушениях сна, а Э.Ю. Соловьева рекомендует использовать этот фитопрепаратор при смешанных тревожных и депрессивных расстройствах [17–19].

Другие авторы отмечают значимость психосоматических расстройств и необходимость их коррекции при бронхиальной астме, врожденных пороках сердца, функциональной патологии органов пищеварительного тракта и прочих клинических ситуациях [8, 9, 14, 15]. При этом основное значение придается сомнолетному, седативному и вегетостабилизирующему (вегетотропному) эффектам препарата.

В работе А.В. Пекониди и Н.В. Вострокнутова [20] рассматриваются особенности применения фитопрепарата при психосоматических расстройствах в детском возрасте. В информационно-методическом письме, составленном Д.В. Марушкиным и Н.Л. Тонконоженко, данный фитопрепаратор занимает одно из ведущих мест в терапии неврозов у детей и подростков [21].

По мнению А.Н. Давыдовой, в зависимости от направленности вегетативных изменений, выявленных у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), рекомендуется к использованию описываемый вегетотропный препарат, а также экстракт валерианы и другие адаптогены растительного происхождения [22].

На Межкафедральной научно-практической конференции РМАПО «Актуальные проблемы нейропедиатрии раннего и дошкольного возраста», прошедшей в Москве в ноябре 2010 г., в ряде выступлений была отмечена роль данного препарата в лечении различных неврологических расстройств, включая состояния, сопутствующие пищевой непереносимости (цилиакия, лактазная недостаточность и т.д.).

Напомним, что в соответствии с требованиями Европейского агентства по лекарственным препаратам (ЕМЕА) натуральные лекарственные средства должны содержать не более трех компонентов. Этим требованиям в полной мере соответствуют обе лекарственные формы фитопрепарата.

Для их подробного описания воспользуемся форматом формуллярной системы, применяемой в «Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств» [23].

Персен (ЗАО Сандоз) — таблетки, покрытые оболочкой, содержащие экстракта валерианы — 50 мг, экстракта мяты перечной — 25 мг, экстракта мелиссы лимонной — 25 мг; изготовлен на основе экстрактов съедобных лекарственных растений (валериана лекарственная, мята перечная, мелисса лекарственная). Детям в возрасте от 3 до 12 лет назначается только в виде таблеток, покрытых оболочкой: по 1 таблетке 1–3 раза в сутки (доза зависит от массы тела пациента). Детям старше 12 лет: по 2–3 таблетки или по 1–2 капсулы 2–3 раза в сутки. При бессоннице: по 2–3 таблетки или по 1–2 капсулы за 1 час до сна (с учетом возраста пациента). Ограничений по длительности применения препарата не предусмотрено. При прекращении лечения синдрома отмены не возникает. Необходимо учитывать, что препарат усиливает действие гипотензивных, обезболивающих и снотворных средств, а также других лекарственных препаратов, угнетающих ЦНС. Он несовместим с ингибиторами МАО, α - и β -адреномиметиками, гормонами коры надпочечников, антиаритмическими препаратами (хинидиновыми).

Персен форте (ЗАО Сандоз) — капсулы, содержащие экстракта валерианы — 125 мг, экстракта мяты перечной — 25 мг, экстракта мелиссы лимонной — 25 мг [23, 24].

С учетом приведенных в статье данных, основанных на публикациях российских и украинских авторов, можно заключить, что фитопрепаратор является ценным дополнением к арсеналу лекарственных средств, используемых в ряде психоневрологических и соматоневрологических заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барнаулов О.Д., Постепова М.Л. Фитотерапия в неврологии. — СПб.: Изд-во Н-Л., 2009. — 320 с.
2. Шпудейко Л. Препараты с активной рекламной поддержкой производителей в марте–апреле 2010 г. // Фармацевтический вестник. — 2010; 10 (584): 12.
3. Левин О.С. Основные лекарственные препараты, применяемые в неврологии: Справочник. — М.: Медпресс-информ, 2006. — С. 219–220.
4. Студеникин В. М. Беспокойный ребенок // Лечебный врач. — 2002; 9: 10–12.
5. Студеникин В. М., Балканская С. В., Шелковский В. И. Беспокойные дети и применение препаратов растительного происхождения // Лечебный врач. — 2007; 8: 92–93.
6. Balch P.A. Prescription for nutritional healing (A practical A-to-Z reference to drug-free remedies using vitamins, minerals, herbs & food supplements). — 4th ed. — New York. Avery / A member of Penguin Group (USA) Inc., 2006. — 872 p.
7. Воробьев О. В. Стress и расстройства адаптации // Русский медицинский журнал. — 2009; 11: 789–793.
8. Квашнина Л.В., Майдан И.С. Возможности использования комплексного фитопрепарата Персен в клинической практике // Здоров'я України. — 2010; 6: 27.
9. Квашнина Л. В., Майдан И. С. Гиперактивные дети: подходы к коррекции в педиатрической практике // Здоров'я України. — 2010; 1: 6–7.
10. Лечение заболеваний нервной системы у детей / под ред. В. П. Зыкова. — М: Триада-Х, 2009. — 256 с.
11. Медведев В. Э. Тактика ведения пациента с тревожными расстройствами в амбулаторной практике // Consilium medicum. — 2007; 9 (8): 96–97.
12. Авдеева Т.И., Кинкулькина М.А. Препараты растительного происхождения в терапии тревожных расстройств // Врач. — 2008; 11: 49–52.
13. Соловьева Э.Ю. Диагностика и лечение тревожных расстройств врачом общей практики // Справочник поликлинического врача. — 2008; 6: 34–38.
14. Мальмберг С. А., Огурцова Е. А. Эффективность препарата Персен при субпороговых тревожных расстройствах у подростков // Педиатрия. — 2008; 19: 1221–1225.
15. Мальмберг С. А., Огурцова Е. А. Опыт применения препарата Персен при субпороговых расстройствах тревожного спектра у подростков // РМЖ. — 2008; 12: 1728–1732.
16. Корнетов Н. А., Шмунк Е. В. Проблемы диагностики и терапии расстройств депрессивного спектра в амбулаторно-поликлинической сети // Успехи современного естествознания. — 2010; 9: 134–136.
17. Рачин А. П., Сергеев А. В. Персен: возможности применения при тревожных расстройствах и нарушениях сна // Фарматека. — 2008; 8: 29–32.
18. Соловьева Э.Ю. Смешанное тревожное и депрессивное расстройство в общей медицинской практике // Consilium medicum. — 2009; 11 (2): 61–67.
19. Егоров И. В. Терапевт и психосоматика: per aspera ad astra // Медицинский вестник. — 2010; 11 (516): 12–14.
20. Пекониди А. В., Вострокнутов Н. В. Применение Персена при психосоматических расстройствах у детей // Врач. — 2009; 7: 54–56.
21. Марушкин Д. В., Тонконоженко Н. Л. Применение растительных препаратов в терапии неврозов у детей и подростков / Информационно-методическое письмо. — Волгоград, 2007. — 8 с.
22. Давыдова А. Н. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей школьного возраста при различных вегетативных нарушениях и пути их коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 2008. — 24 с.
23. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярное руководство) / под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова. — М.: Эхо, 2010. — 944 с.
24. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М: АстрафармСервис, 2010.

107

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. О ВОЗМОЖНЫХ ПРОТИВОКАЗАНИЯХ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

РЕКЛАМА Рег. уд. П №013803/01

Из-за стресса
перестаете
быть собой?

Персен®

• Натуральное успокоительное средство

• Помогает быстро снять симптомы стресса

• Не вызывает побочных эффектов и привыкания

Персен® – быстрая помощь при стрессе

a Novartis company

SANDOZ

Ю.М. Ахмедов¹, Д.Д. Курбанов², Ф.Ш. Мавлянов³

¹ Самаркандский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи

² Самаркандский государственный медицинский институт

³ Самаркандский областной детский многопрофильный медицинский центр

Прогноз исхода врожденного гидронефроза у детей

Контактная информация:

Ахмедов Юсуфжон Махмудович, профессор, доктор медицинских наук, директор Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи

Адрес: Самарканд, ул. Мирзо Улугбека, д. 70, тел.: +998 (66) 223-66-54, e-mail: yusufa57@googlemail.com

Статья поступила: 17.08.2010 г., принята к печати: 16.12.2010 г.

108

Обследовано 173 ребенка с врожденным гидронефрозом в возрасте от 2 мес до 15 лет, из них мальчиков — 128, девочек — 45. Из 123 больных, которым были проведены реконструктивно-пластиические операции на лоханочно-мочеточниковом сегменте (ЛМС), контрольное обследование в катамнестический период проведено у 115 пациентов (90 мальчиков, 25 девочек) в сроки от 6 мес до 16 лет. Проведены цветное допплеровское картирование почечных сосудов, импульсно-волновая допплерография мочеточников-пузырного выброса, морфологические исследования ЛМС и биоптатов пораженной почки. Для определения сохранности почечной паренхимы и мониторинга за ее ростом и развитием в послеоперационном периоде целесообразно применение вышеуказанных методов диагностики с целью прогнозирования течения и исхода врожденного гидронефроза.

Ключевые слова: врожденный гидронефроз, лоханочно-мочеточниковый сегмент, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, диагностика, лечение, исход, прогноз, мониторинг эффективности лечения, дети.

Характерная особенность врожденного гидронефроза (ВГ) у детей — наличие сопутствующих пороков развития почечной паренхимы, проявляющихся нарушением строения и отставанием морфологической зрелости почечной ткани от паспортного возраста больного [1–3]. Успешный опыт использования цветного допплеровского картирования и импульсно-волновой допплерометрии для оценки состояния почечной паренхимы у детей при острой и хронической почечной недостаточности, гемолитико-уреомическом синдроме, воспа-

лительных заболеваниях почек подтверждает его диагностическую значимость в плане информативности и достоверности [4–6].

Вопрос изучения ренального периферического сопротивления остается дискутабельным, несмотря на достаточное количество работ в этой области. Изучая почечную гемодинамику у детей с обструктивными процессами в лоханочно-мочеточниковом сегменте (ЛМС), одни авторы демонстрируют отсутствие достоверной разницы между индексом резистентности Пурселота

Yu.M. Akhmedov¹, D.D. Kurbanov², F.M. Mavlyanov³

¹ Samarkand Branch of the Republic's Research Centre of Emergency Medical Aid

² Samarkand State Medical Institute

³ Samarkand Regional Children's Multi-Field Medical Centre

Prognosis of condental hyrdonephrosis outcome in children

173 children with hereditary hydronephrosis aged 2 months to 15 years (128 boys and 45 girls) were observed. Out of 123 patients who had reconstruction-plastic surgeries on the pelvis-ureter segment (PUS), the control examination of 115 patients (90 boys, 25 girls) was conducted in the follow-up period at 6 months to 16 years. Conducted were colour Doppler imaging of kidney vessels, impulse-wave Doppler sonography of ureters and cystic emissions, morphological research of PUS and biopsy samples of the affected kidney. To determine the preservation of kidney parenchyma and monitor its growth and development in the post-operation period, the use of the above methods of diagnostics to prognosticate the course and outcome of hereditary hydronephrosis is viable.

Key words: hereditary hydronephrosis, pelvis-ureter segment, vesicoureteral reflux, diagnostics, treatment, outcome, prognosis, monitoring, treatment efficacy, children.

(RI) и пульсативным индексом (PI), другие отдают предпочтение RI, считая этот параметр более ценным в связи с существенной разницей его показателей в норме и при обструкции [6, 7].

В отечественной и иностранной литературе мало информации об изменениях допплерографических характеристик почечного кровотока и мочеточниковых выбросов мочи у детей с врожденным гидронефрозом до и после операции в различные сроки. Отсутствуют также данные о сопоставлении морфологических характеристик почечной ткани и резецированных ЛМС с результатами допплерографических исследований кровотока почечных артерий и мочеточниково-пузырного выброса мочи [8, 9].

В связи с этим, на наш взгляд, является актуальным детальное изучение почечного кровотока и мочеточниково-пузырного выброса мочи и сопоставление данных параметров с морфологической картиной для выявления критериев оценки функционального состояния почек, ЛМС до и после операции, сохранности и роста почечной паренхимы, а также для прогнозирования течения и исхода ВГ у детей.

В период с 1991 по 2009 гг. на лечении находилось 173 ребенка с врожденным гидронефрозом в возрасте от 2 мес до 15 лет. Мальчиков было 128, девочек — 45 (табл. 1).

В зависимости от стадии болезни дети были разделены на три группы: I стадия — 18, II стадия — 53, III стадия — 102 ребенка. Левосторонний гидронефроз наблюдался у 102 детей, правосторонний — у 49, двусторонний — у 22; гидронефроз единственной почки отмечен у 5 детей.

Из 123 больных, которым были проведены реконструктивно-пластиические операции на ЛМС, контроль-

ное обследование в катамнестический период прошли 115 пациентов (90 мальчиков, 25 девочек) в сроки от 6 мес до 16 лет (табл. 2).

Как видно из табл. 2, из 115 обследованных пациентов 26 — дети дошкольного возраста, 53 — до 15 лет, 36 больных — старше 15 лет.

С целью уточнения диагноза и оценки эффективности хирургической коррекции применяли клинические, лабораторные, рентгенорадиологические, рентгенопланиметрические, ультразвуковые методы исследования, а также цветное допплеровское картирование почечных сосудов, импульсно-волновую допплерографию мочеточниково-пузырного выброса, морфологические исследования ЛМС и биоптатов пораженной почки.

Определение мочеточниково-пузырного выброса мочи путем импульсно-волновой допплерографии (ИВДГ) проводилось у 151 больного (у 70 детей — до операции и у 81 — на разных сроках после операции) при помощи ультразвуковой диагностической установки US6 134 A с допплеровской приставкой Toshiba (Japan), с использованием линейных датчиков 3,75 и 8 МГц. Цветное допплеровское картирование почечных артерий проводилось у 60 больных (30 детей до и 30 — после операции) при помощи ультразвукового аппарата Sono Scape SSI-5000 с допплеровской приставкой и использованием конвенсных датчиков с частотой 3,5–5 МГц.

Морфологические исследования биоптатов почек и резецированных ЛМС, полученных во время операции, проводились 48 больным. Биоптаты почек получали пункционным путем, ЛМС резецировали в пределах здоровых тканей, которые определялись визуально интраоперационно.

Таблица 1. Распределение детей с гидронефрозом в зависимости от пола и возраста

Пол ребенка	Возраст, годы					Абс. (%)
	до 1 года	1–3	3–7	7–11	12–15	
Мальчики	19	25	26	36	22	128 (74)
Девочки	—	7	16	9	13	45 (26)
Абс. (%)	19 (11)	32 (18,5)	42 (24,3)	45 (26)	35 (20,2)	173 (100)

Таблица 2. Сроки наблюдения за больными после операции

Возраст, годы	Число детей	Число почек	Сроки наблюдения за больными					
			6 мес – 1 год	до 2 лет	до 3 лет	до 5 лет	до 10 лет	до 16 лет
1–3	5	5	3	1	1	—	—	—
3–7	21	26	7	6	4	3	1	—
7–11	24	31	9	5	4	4	2	—
11–15	29	33	5	5	4	2	11	2
Старше 15 лет	36	41	7	1	1	3	13	11
Всего (%)	115 (100)	136	31 (27)	18 (15,6)	14 (12,2)	12 (10,4)	27 (23,5)	13 (11,3)

Таблица 3. Показатели мочеточниково-пузырного выброса у детей с гидронефрозом до и после операции в катамнезе

Период исследования	Показатели мочеточниково-пузырного выброса				
	V_{\max}	V_{\min}	$V_{\text{ср}}$	Количество выбросов в мин	Продолжительность одного выброса
До операции ($n = 70$)	$0,13 \pm 0,02$	$0,07 \pm 0,02$	$0,10 \pm 0,02$	$2,5 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,3$
От 6 мес до 3 лет после операции ($n = 36$)	$0,24 \pm 0,03^{****}$	$0,14 \pm 0,02^{**}$	$0,19 \pm 0,02^{****}$	$4,4 \pm 0,4^{***}$	$4,2 \pm 0,3^{****}$
Свыше 3 лет после операции ($n = 45$)	$0,28 \pm 0,02^{****}$	$0,16 \pm 0,02^{****}$	$0,22 \pm 0,02^{****}$	$4,5 \pm 0,5^{***}$	$4,5 \pm 0,2^{****}$

Примечание. V — объем; $**$ — $p < 0,05$; $***$ — $p < 0,01$; $****$ — $p < 0,003$; $*****$ — $p < 0,001$.

Таблица 4. Показатели импульсно-волновой допплерографии у детей с ВГ в зависимости от морфологических изменений в ЛМС после операции

Изменения в ЛМС	Показатель мочеточниково-пузырного выброса				
	V_{\max}	V_{\min}	$V_{\text{ср}}$	Количество выбросов	Продолжительность выброса, сек
Гипо-диспластические	$0,27 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,02$	$4,0 \pm 0,5$	$4 \pm 0,3$
Склеротические, атрофические	$0,21 \pm 0,02^{*}$	$0,13 \pm 0,02^{*}$	$0,17 \pm 0,02^{*}$	$3,0 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,2^{*}$

Примечание. $*$ — $p < 0,01$.

Статистическую обработку полученных результатов проводили общепринятыми методами (Г. В. Лакин, 1980).

Анализ сопоставления данных ИВДГ и морфологической картины резецированных ЛМС показал: чем больше выражена обструкция, тем меньше значения показателей мочеточниково-пузырного выброса.

При сравнении допплерограмм в послеоперационном периоде наибольшую значимость имели показатели за период от 6 мес до 3 лет и свыше 3 лет. Поэтому для удобства интерпретации данных детей, обследованных в различные сроки катамнеза, объединили в две группы. При сравнительном анализе показателей мочеточниково-пузырного выброса у детей с ВГ до операции и после нее в сроки от 6 мес до 3 лет и свыше 3 лет выявилось достоверное увеличение всех показателей импульсно-волновой допплерографии в катамнестическом периоде после реконструктивно-пластиках операций ($p < 0,003$; $p < 0,001$) (табл. 3).

После реконструктивно-пластиках операций при катамнестическом обследовании сопоставление данных ИВДГ в зависимости от морфологической картины резецированного ЛМС показало: отсутствие склеротических и декомпенсаторно-атрофических изменений в стенке мочеточника приводит к более раннему восстановлению уродинамики и благоприятному исходу болезни.

Регистрируемые выбросы отмечались в виде непрерывной остроконечной волны, имеющей двухволновой характер, допплерограмма была схожей с нормальным мочеточниково-пузырным выбросом.

До операции было установлено, что признаки прогрессирующего склероза и атрофии усугубили нарушенную уродинамику, привели к дискинетическим явлениям в мочеточнике и прогрессированию гидронефроза. Поэтому у детей со склеротическими и атрофическими изменениями в ЛМС в послеоперационном периоде характерной была допплерограмма в виде одноволнового прерывистого выброса.

Значения допплерограммы после операции у детей со склеротическими и атрофическими изменениями в ЛМС, в зависимости от выраженности изменений, как и до операции оставались достоверно ниже ($p < 0,01$), чем показатели мочеточниково-пузырного выброса у детей с гипо-диспластическими изменениями (табл. 4), но выше их же показателей до операции.

Цветное допплеровское картирование почечных артерий было изучено у 30 больных с врожденным гидронефрозом после операции в сроки от 6 мес до 3 лет и свыше 3 лет.

При обследовании выявилось достоверное увеличение RI в магистральной почечной артерии по сравнению с дооперационным. В сегментарных артериях существенных различий не обнаружено. RI до и после реконструктивно-пластиках операций не различался. После пластики ЛМС при катамнестическом обследовании сопоставление данных цветного допплеровского картирования в зависимости от морфологической картины биопсийного материала паренхимы пораженной почки показало следующее (табл. 5). Там, где по данным мор-

Таблица 5. Показатели цветного допплеровского картирования у детей с врожденным гидронефрозом в зависимости от морфологических изменений пораженной почки

Изменения в паренхиме почки	Показатели цветного допплеровского картирования			
	Магистральная артерия		Сегментарная артерия	
	RI	PI	RI	PI
Инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами и лимфоцитами	0,78 ± 0,02*	0,92 ± 0,02	0,74 ± 0,02	0,94 ± 0,02
Белковая дистрофия и очаговый некроз	0,89 ± 0,03	0,98 ± 0,03	0,79 ± 0,02	0,97 ± 0,03

Примечание. * — $p < 0,001$.

фологического исследования в межуточной ткани почки определялась инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами и лимфоцитами, при цветном допплеровском картировании отмечалось значительное улучшение почечного кровотока, что указывает на сохранность и развитие почечной паренхимы. Если в эпителии извитых канальцев отмечались белковая дистрофия и очаговый некроз, то восстановление почечной гемодинамики в послеоперационном периоде было незначительным.

Заключение

Таким образом, данные комплексного УЗИ позволяют судить о состоянии паренхимы почки, а главное — охарактеризовать микроциркуляцию почки и составить впечатление о состоянии уродинамики. Для оценки уродинамики с целью дифференциальной диагностики пиелоэктазии и гидронефроза при динамическом наблюдении детей целесообразно проводить ультразвуковое исследование мочеточниковых выбросов. Уменьшение всех показателей мочеточниково-пузырного выброса зависит от степени ВГ, наличия в стенке ЛМС и мочеточника склеротических и атрофических изменений. Данные импульсно-волновой допплерографии являются

ся диагностическим критерием, позволяющим определить степень уродинамических нарушений при ВГ у детей, что немаловажно при выборе хирургической тактики и прогнозировании результатов оперативного лечения ВГ.

Прогрессирующее повышение индекса резистентности на уровне магистральных и сегментарных почечных артерий при гидронефрозе свидетельствует об ухудшении функции почек и служит показанием для оперативного вмешательства.

Сопоставление параметров почечного кровотока и потоков мочи с данными гистологического обследования показало, что, чем меньше выражены склероз и атрофия ЛМС и дистрофия с очаговым некрозом почечной паренхимы, тем быстрее и лучше происходит восстановление как уродинамики на уровне вновь созданного пиелоуретерального соустья, так и ангиоархитектоники пораженной почки в послеоперационном периоде. Для определения сохранности почечной паренхимы и мониторинга ее роста и развития в послеоперационном периоде целесообразно применение вышеуказанных методов диагностики с целью прогнозирования течения и исхода врожденного гидронефроза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Шарков С.М., Ахмедов Ю.М., Зоркин С.Н. Способ пластики лоханочно-мочеточникового сегмента у детей при гидронефрозе. Новые технологии в педиатрии и детской хирургии / Материалы научно-практической конференции, посвященной 25-летию Республиканской детской клинической больницы Республики Башкортостан. — Уфа, 1997. — 215 с.
- Catalano O., De Sena G., Nunziata A. The color Doppler US evaluation of the ureteral jet in patients with urinary colic // Radiol. Med. — 1998; 95 (6): 614–617.
- Gilbert R., Garra B., Gibbons M. D. Renal duplex Doppler ultrasound: an adjunct in the evaluation of hydronephrosis in the child // J. Urol. — 1993; 150 (4): 1192–1194.
- Дыбунов А.Г., Дворяковский И.В. и др. Оценка мочеточниково-пузырного выброса у здоровых детей методом допплерографии // Ультразвуковая диагностика. — 2000; 1: 73–77.
- Митьков В.В., Хитрова А.Н., Насникова И.Ю. и др. Цветовое картирование и импульсная допплерография в диагностике уролитиаза и сопутствующих нарушений уродинамики // Ультразвуковая диагностика. — 1998; 1: 63–74.
- Эргашев Б.Б. Допплеровская оценка состояния ренальной гемодинамики при врожденном гидронефрозе у новорожденных и детей грудного возраста // Вестник врача общей практики. — 2004; 1: 37–39.
- Platt J. F., Rubin J. M., Ellis J. H. Role of renal Doppler imaging in the evaluation of acute renal obstruction // Am. J. Roentgenol. — 1995; 164 (2): 379–380.
- Усачева Ю.А., Филиппов Ю.В., Горемыкин И.В. и др. Роль допплерографии в диагностике гидронефроза у детей // Детская хирургия. — 2002; 3: 48–50.
- Яцык С.П., Сенцова Т.Б., Фомин Д.К., Шарков С.М. Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — С. 28–57.

А.А. Камалова, Г.А. Хуснуллина

Казанский государственный медицинский университет

Опыт применения синбиотического комплекса при хронической гастродуodenальной патологии у детей

Контактная информация:

Хуснуллина Гульнара Азатовна, врач-педиатр Детской городской клинической больницы № 2 г. Казани, аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсами ПП и ПДО ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Адрес: 420140, Казань, ул. Проспект Победы д. 78 кв. 418, тел.: (843) 275-36-14, e-mail: husnullinagulnara@yandex.ru

Статья поступила: 17.05.2010 г., принята к печати: 16.12.2010 г.

112

Хроническая патология желудочно-кишечного тракта нередко сопровождается нарушениями микробиоценоза кишечника, на фоне которых возникает недостаточность местных и системных механизмов защиты. В данной статье представлены результаты изучения влияния синбиотического комплекса на клинические проявления, а также показатели системной эндотоксемии и антиэндотоксичного иммунитета детей с хроническими гастродуоденитами. Показано, что включение синбиотика, содержащего *Lactobacillus GG (LGG)*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, инулин, в состав традиционной терапии детей с хроническими гастродуоденитами приводило к более раннему купированию абдоминального болевого, диспептического синдромов, пузирных симптомов и сопровождалось повышением уровня IgA, IgM-антиэндотоксичных антител.

Ключевые слова: антиэндотоксичные антитела, дети, эндотоксин, дисбактериоз кишечника, синбиотик.

Известно, что кишечная микрофлора имеет прямое отношение к формированию и поддержанию активности как системного, так и местного иммунитета слизистой оболочки кишечника. Представители нормального микробиоценоза оказывают влияние на неспецифическую резистентность, специфический клеточный и гуморальный иммунитет [1, 2]. Реализация иммуномодулирующего эффекта кишечной микрофлоры обусловлена влиянием на дифференцировку Т супрессоров в пейеровых бляшках. Стимуляция лимфатического аппарата с воздействием на различные звенья тканевой и гумо-

ральной иммунной системы, включая синтез иммуноглобулинов, интерферона, а также поддержание функциональной активности неспецифических факторов защиты (комплемент, пропердин, лизоцим и др.), обеспечивают иммунологическую защиту макроорганизма [3]. В условиях дисбактериоза кишечника, нередко сопровождающего хроническую патологию желудочно-кишечного тракта, возможно формирование недостаточности местных и системных механизмов защиты. Кроме того, при развитии дисбактериоза барьерная функция слизистой оболочки кишечника неизбежно нарушает-

А.А. Kamalova, Г.А. Khusnullina

SEI HVE «Kazan State Medical University of the Federal Agency for Healthcare and Social Development»

Case study of applying a symbiotic complex in children with chronic gastroduodenal pathology

Chronic pathology of the gastrointestinal tract is frequently accompanied with microbiocenosis of intestines, which results in the deficiency of local and systemic protection mechanisms. This article illustrates a case study to examine the impact of a symbiotic complex on clinical manifestations, as well as characteristics of systemic endotoxinemia and antiendotoxical immunity of children with chronic gastroduodenitis. The article demonstrates that inclusion of a symbiotic containing *Lactobacillus GG (LGG)*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, inulin, into the conventional therapy for children with chronic gastroduodenitis resulted to an earlier end of abdominal pain, dyspepsia syndrome, cystic symptoms and was accompanied with an increased level of IgA, IgM-antiendotoxin antibodies.

Key words: antiendotoxin antibodies, children, endotoxin, intestinal dysbacteriosis, symbiotic.

ся и происходит повышенное поступление в системный кровоток эндотоксина — компонента клеточной стеники грамотрицательных бактерий. Эндотоксины грамотрицательной флоры кишечника в условиях патологии являются мощным фактором, поддерживающим хроническое воспаление. Являясь биологически активным соединением, эндотоксин обладает чрезвычайно широким спектром биологических свойств, вектор действия которого — адаптивный или патогенный — определяется его концентрацией в крови и активностью антиэндотоксического иммунитета [4]. Основное значение последнего заключается не в абсолютной защите организма от эндотоксина, а в ограничении его концентрации и биологической активности до уровня, необходимого для реализации нормального рабочего функционирования иммунной системы [5].

Возможное участие эндотоксина в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта диктуют необходимость оптимизировать схемы лечения изучаемой патологии. На наш взгляд одним из таких путей является необходимость использования «антиэндотоксиновой терапии», одними из главных звеньев которой являются мероприятия, направленные на нормализацию состава кишечной микрофлоры и укрепление «кишечного» барьера, а также уменьшение концентрации эндотоксина в кишечнике.

К антиэндотоксиковым средствам можно отнести и пробиотические препараты, действие которых не сводится к простому заселению кишечника, как это зачастую представляется. Их влияние более сложно и многогранно: конкуренция с патогенной и условно-патогенной микрофлорой; адгезия к слизистой оболочке кишечника и взаимодействие с эпителиоцитами. Применение пробиотиков также усиливает барьерную функцию слизистой оболочки за счет увеличения продукции секретируемых антител [6]. В экспериментальных исследованиях было установлено, что бифидобактерии обладают эндотоксинсвязывающей способностью и снижают эндотоксин-зависимую индукцию и высвобождение IL 8 [7].

Особого внимания заслуживает иммуномодулирующий эффект индигенной микрофлоры в составе пробиотического препарата. Так, выявлено достоверное повышение уровня сывороточного IgA на фоне приема *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) по сравнению с плацебо [8]. В другом исследовании авторы доказали иммуномодулирующее действие *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) и *Bifidobacterium lactis* (BB-12), которое заключалось в усилении фагоцитарной активности и выработки sIgA, подавлении провоспалительных цитокинов и снижении уровня IgE [9].

Одним из наиболее перспективных «антиэндотоксиновых» препаратов является биологически активный комплекс (БАК) Бифиформ Комплекс (Ферросан А/С, Дания). Он представляет собой комбинацию *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) — 10⁹ КОЕ, *Lactobacillus acidophilus* LA-5 — 10⁸ КОЕ, *Bifidobacterium lactis* (BB-12) — 10⁹ КОЕ, инулина не менее 720 мг. Согласно инструкции производителя, рекомендуется принимать детям старше 11 лет по 2 таблетки в день во время приема пищи в течение 5 и более дней.

Данному БАК мы отдали предпочтение по нескольким причинам. Во-первых, входящие в его состав микроорганизмы имеют генетический сертификат качества. Во-вторых, индигенная микрофлора, содержащаяся в БАК, обладает доказанным иммуномодулирующим эффектом. В-третьих, исследуемый препарат относится к поликом-

понентным комбинированным синбиотикам и включает в себя, помимо бактерий, инулин, стимулирующий рост полезных бифидо- и лактобактерий. Интересно отметить, что инулин также обладает иммуномодулирующим эффектом [10]. Было установлено, что регулярное употребление фруктанов, к которым относится инулин, влияет на активность Т лимфоцитов и NK клеток, фагоцитарную активность макрофагов, профиль цитокинов. Механизм этого действия, скорее всего, связан как с позитивным влиянием на состав кишечной микрофлоры и повышением ее иммуномодулирующей роли, так и с нормализацией продукции микрофлорой летучих жирных кислот, которые сами по себе участвуют в регуляции иммунного ответа. Кроме того, исследования *in vitro* [11] показали, что профилактическое применение инулина в условиях индуцированного энтероколита обладает противовоспалительным эффектом, увеличивая при этом концентрацию IgA и муцина в кишечнике, препятствуя транслокации условно-патогенной микрофлоры, тем самым предупреждая развитие высокой эндотоксинемии.

Цель исследования: оценить влияние синбиотика, содержащего *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, инулин, на клиническую симптоматику, показатели эндотоксинемии и антиэндотоксического иммунитета (IgA, IgM, IgG) у детей с хронической гастроуденальной патологией.

Пациенты и методы. В исследование вошло 65 детей в возрасте от 12 до 17 лет с хронической гастроуденальной патологией. У всех пациентов диагностировалась сопутствующая билиарная патология (дисфункция желчного пузыря по гипомоторному типу или хронический холецистит).

В зависимости от проводимого лечения дети были разделены на две клинические группы — основную (34 пациента) и группу сравнения (31 больной). Основную группу составили 19 детей с неэрозивными и 15 детей с эрозивными гастродуоденитами, а группу сравнения — 17 детей с неэрозивными и 14 детей с эрозивными гастродуоденитами. В основную группу были включены пациенты, которым дополнительно к стандартной, общепринятой терапии на 2 день пребывания в стационаре назначался синбиотический препарат курсом 10 дней, в дозе по 2 таблетки один раз в день во время приема пищи.

Все дети, вошедшие в исследование, также получали традиционную терапию, которая включала в себя соблюдение диеты и режима, антацидные, антисекреторные, желчегонные препараты, ферменты, спазмолитики по показаниям, седативные средства, физиолечение. Детям с эрозивным поражением гастроуденальной зоны назначались эрадикационные схемы.

Всем больным проводилось комплексное обследование, включающее сбор жалоб, анамнез заболевания, физикальные данные, лабораторное обследование, фиброзэзофагогастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Концентрацию эндотоксина в сыворотке крови определяли с помощью «Микро-ЛАЛ-теста» [12] и выражали в EU/ml (международная единица активности). «Микро-ЛАЛ-тест» основан на способности гемолимфы рака *Limulus polyphemus* коагулировать при контакте с липополисахаридами любого происхождения, определять интегральные показатели концентрации эндотоксина (бактериальных липополисахаридов). Уровни антиэндотоксиновых антител классов A, M, G определяли методом иммуноферментного анализа и выражали в мкг/мл.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы BIOSTATISTICA (S.A. Glantz, McGraw Hill), табличного редактора Microsoft Excel 2003. Нормальность распределения признака в вариационном ряду оценивалась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, представляли в виде медианы и крайних значений вариационного ряда. При сравнении количественных признаков двух совокупностей, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали критерий Манна–Уитни. Поскольку в нашем исследовании распределение признаков в вариационном ряду отличалось от нормального, для сравнения показателей до и после приема препарата использовался критерий Уилкоксона (Pw). Уровень статистической значимости p считали менее 0,05.

Первоначально было изучено влияние выбранного нами препарата на клинические критерии: время купирования абдоминального болевого, диспептического синдромов и пузирных симптомов.

Боли в животе отмечали все дети, вошедшие в исследование. Среди них преобладали жалобы на тупые ноющие боли в животе. Для детей с эрозивными гастродуоденитами наиболее характерны боли длительностью более часа на голодный желудок, в то время как дети с неэрозивными гастродуоденитами чаще отмечали боли в животе во время еды или на протяжении 30–40 минут после нее. В основной пациенты отмечали взаимосвязь возникновения абдоминального болевого синдрома с погрешностью в диете. Сравнивая динамику купирования абдоминального болевого, диспептического синдромов, пузирных симптомов у детей основной группы и группы сравнения, мы выявили следующие данные. Как в группе детей с неэрозивными гастродуоденитами на фоне приема синбиотического препарата абдоминальный болевой (3,78 (2–6) и 6,06 (3–9) дней, соответственно; $p < 0,0001$), диспептический синдромы (3,1 (1–4) и 6 (2–6) дней; $p < 0,009$), а также пузирные симптомы (4 (2–5) и 5,71 (3–9); $p < 0,003$) купировались раньше, чем у детей, получающих стандартную терапию. Такие же результаты у детей с эрозивными гастродуоденитами — при применении синбиотического препарата симптомы купировались статистически значимо быстрее. Необходимо добавить, что у двух детей основной группы, имеющих в анамнезе склонность к запорам, на фоне терапии отмечался ежедневный самостоятельный стул. Также детям, вошедшим в исследование, до и после лечения определяли уровни эндотоксина и антиэндотоксичных антител (IgA, IgM, IgG) в сыворотке крови.

При сравнении уровней эндотоксина в крови у детей с различными вариантами гастродуоденальной патологии на фоне проводимой терапии статистически значимые различия как в основной, так и группе сравнения

нами не обнаружены, что позволило проводить дальнейший сравнительный анализ в объединенных группах (эррозивные + неэррозивные гастродуодениты). В ходе исследования изучаемого показателя в объединенных группах нами также не получены достоверные результаты как у детей на традиционной терапии, так и в сочетании с синбиотическим комплексом.

Отсутствие различий в уровнях эндотоксемии на данном этапе исследования побудило нас разделить детей следующим образом. В зависимости от исходного уровня эндотоксина в крови все дети (основной группы и группы сравнения) были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили дети, имеющие исходно физиологические значения эндотоксина в крови (от 0 до 1,0 EU/ml), вторую — превышающие показатели физиологической эндотоксемии (более 1,0 EU/ml).

На основании проведенного исследования нами обнаружены интересные данные. Так, в подгруппах детей, исходно имеющих физиологический уровень эндотоксемии (до 1,0 EU/ml), как после курса синбиотика, так и на фоне стандартной терапии выявлено статистически значимое повышение концентрации эндотоксина в крови, однако, он не превышал показатели эндотоксемии условно-здоровых детей. В подгруппах детей, исходно имеющих уровень эндотоксина более 1,0 EU/ml, на фоне приема синбиотического препарата достоверных различий не обнаружено. Повышение уровня эндотоксина в крови мы связываем с негативным влиянием антибиотиков в составе сопутствующей антхиеликобактерной терапии, поскольку в данные группы вошли дети не только с неэррозивными, но и с эрозивными гастродуоденитами, получившие эрадикационную терапию.

Следующим этапом нашего исследования явилась оценка влияния изучаемого биологически активного комплекса на показатели антиэндотоксичного иммунитета у наблюдаемых детей. Уровень антиэндотоксичных антител был представлен иммуноглобулинами основных классов — IgA, IgM, IgG (табл.).

Нами выявлено, что у детей основной группы после курса биологически активного комплекса статистически значимо повышался уровень антиэндотоксичных IgA и IgM-антител. Достоверные различия в отношении концентрации IgG к эндотоксину у детей данной группы нами не обнаружены. Уровни антиэндотоксичных антител в сыворотке крови детей, получивших традиционную терапию, статистически значимо не изменились.

Далее мы оценили влияние терапии на состояние антиэндотоксичного иммунитета в зависимости от уровня эндотоксемии до начала лечения. Сравнительный анализ показал, что у детей с исходным уровнем эндотоксина в крови более 1,0 EU/ml после курса синбиотического препарата отмечалось достоверное ($Pw = 0,03$)

Таблица. Концентрация антиэндотоксичных антител в сыворотке крови у детей с хроническими гастродуоденитами (мкг/мл)

Концентрация антител к эндотоксину	Основная группа		Значение p	Группа сравнения		Значение p
	до лечения $n = 34$	после лечения $n = 34$		до лечения $n = 31$	после лечения $n = 31$	
IgA	0,01 (0,006–2,1)	0,02 (0,006–2,2)	$Pw < 0,05$	0,02 (0–0,7)	0,01 (0,006–0,8)	$Pw = 0,3$
IgM	7,37 (5,6)	10,55 (9,4)	$Pw = 0,014$	14,32 (12,4)	17,43 (22,7)	$Pw = 0,52$
IgG	3,64 (0,7–746,9)	2,91 (0,9–342,6)	$Pw = 0,076$	5,82 (1,2–726,1)	5,82 (1,9–763,3)	$Pw = 0,97$

Примечание. Pw — критерий Уилкоксона.

повышение уровня IgA к эндотоксину. Содержание антиэндотоксикновых IgM и IgG-антител в данной группе достоверно не различались. У детей с исходным физиологическим уровнем эндотоксикемии на фоне приема синбиотика достоверные различия в концентрации антиэндотоксикновых антител всех классов до и после лечения не наблюдались.

Таким образом, мы установили, что на фоне приема синбиотического препарата у детей с хроническими гастродуоденитами происходит раннее купирование абдоминального болевого, диспептического, пузирных симптомов, что связано, на наш взгляд, с положительным влиянием синбиотика на состав кишечной микрофлоры и устранением расстройств системы пищеварения, вызванных дисбактериозом кишечника. По нашему мнению, повышение IgA, IgM к эндотоксину, вероятно, отражает адекватную реакцию иммунной системы, направленную на поддержание уровня эндотоксина в безопасных для организма пределах. Положительный эффект, скорее всего, реализуется за счет хорошо известной иммуностимулирующей способности содержащихся в препарате бифидо- и лактобактерий. Полученные результаты исследования позволяют включать синбиотический препарат в схему комплексного лечения детей с хронической гастродуоденальной патологией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз кишечника. — СПб.: Питер, 2008. — С. 240.
- Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // Русский медицинский журнал. Детская гастроэнтерология и нутрициология. — 2003; 11 (3): 122–125.
- Феклисова Л.В., Полевой С.В., Ушакова А.Ю. Пробиотики в лечении детей с хронической гастроэнтерологической патологией // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002; 4: 42–45.
- Мешков М.В., Гатауллин Ю.К., Иванов В.Б. и др. Эндотоксиновая агрессия как причина послеоперационных осложнений в детской хирургии (новые перспективы профилактики). — М.: КДО-ТЕСТ, 2007. — С. 142.
- Лиходед В.Г., Бондаренко В.М. Антиэндотоксиновый иммунитет в регуляции численности эшерихиозной микрофлоры кишечника. — М.: Медицина, 2007. — С. 215.
- Gill H.S. Probiotic to enhance anti-infective defenses in the gastrointestinal tract // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2003; 17: 755–773.
- Park M.S., Kim M.J., Ji G.E. Assessment of Lipopolysaccharide-binding activity of Bifidobacterium and its relationship with cell surface hydrophobicity, autoaggregation and inhibition of interleukin-8 production // J. Microbiol. Biotechnol. — 2007; 17 (7): 1120–1126.
- Fang H., Elina T. et al. Modulation of humoral immune response through probiotic intake // FEMS Immunol. Med. Microbiol. — 2000; 29: 47–52.
- Корниенко Е.А., Дроздова С.Н., Серебряная Н.Б. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у детей // Фарматека. — 2005; 7; 68–70.
- Малкоч А.В., Бельмер С.В. Пребиотики и их роль в формировании кишечной микрофлоры // Педиатрия. — 2009; 87 (4): 111–115.
- Ito H., Tanabe H., Kawagishi H. et. al. Short-chain inulin-like fructans reduce endotoxin and bacterial translocations and attenuate development of TNBS-induced colitis in rats // Dig Dis Sci. — 2009; 54 (10): 2100–2108.
- Зинкевич О.Д., Аниховская И.А., Яковлев М.Ю. и др. Патент РФ № 2169367 («Микро-ЛАЛ-тест»). Способ определения активности эндотоксина.

Железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс

Мальтофер®

Вкусное и полезное железо

Мальтофер капли



Мальтофер сироп

- Эффективно восполняет дефицит железа
- Формы, специально разработанные для детей
- Может применяться с первых дней жизни (капли)
- Высокий профиль безопасности
- Простота и удобство применения

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.

Мальтофер капли ПН:011981/01. Мальтофер сироп ПН:011981/04.

Имеются противопоказания.

Полная информация в инструкции по применению.

ООО «Никомед Дистрибуишн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.nuscomed.ru.

В.А. Дударев¹, Э.В. Портнягина¹, А.Г. Тимофеева^{2, 3}, И.В. Киргизов^{2, 3}

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Нарушения в системе гемостаза при гидронефрозе у детей и пути медикаментозной коррекции

Контактная информация:

Дударев Вадим Александрович, доцент кафедры детской хирургии с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета

Адрес: 660014, Красноярск, Инструментальная, д. 12, тел.: (392) 264-28-21

Статья поступила: 08.07.2010 г., принята к печати: 16.12.2010 г.

116

При гидронефрозе в результате дисплазии соединительной ткани развиваются нарушения в системе гемостаза, проявляющиеся как геморрагические мезенхимальные дисплазии. В статье проведен анализ коагулограмм 63 детей дошкольного возраста с гидронефрозом почки в дошкольном возрасте. В работе рассматриваются методы диагностики гемостатических нарушений при умеренной и выраженной форме дисплазии почечной паренхимы и способы современной, адекватной медикаментозной коррекции данных расстройств. Данный метод делает прогноз болезни более предсказуемым и управляемым.

Ключевые слова: гидронефроз, мезенхимальная дисплазия, почки, дети.

У детей с геморрагической мезенхимальной дисплазией нередко имеется хирургическая патология, требующая оперативного вмешательства [1]. Однако вплоть до настоящего времени патогенез указанных состояний не всегда расшифровывается, а связывается преимущественно с наследственными дефектами в сосудисто-тромбоцитарном звене системы гемостаза. Следствием этого становится расстройство гемостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, что сопровождается различными морфофункциональными нарушениями висцеральных и локомоторных систем с проградиентным течением.

Группа врожденных заболеваний соединительной ткани, связанных с недостаточным или аномальным развити-

ем коллагеновых структур, приводящих к неполноценности сосудистой стенки, связочного аппарата, клапанов сердца, скелета и других стромальных образований, часто сочетающихся с неполноценностью иммунитета и гемостаза, относится к геморрагической мезенхимальной дисплазии (ГМД) [2–5]. Нарушения в разных звеньях системы гемостаза при ГМД характеризуются не только сосудистыми и тромбоцитарными, но и коагуляционными сдвигами [6].

Исследование показателей системы гемостаза у детей с гидронефрозом имеет важное практическое значение не только для своевременного предупреждения возможных геморрагических и тромботических осложнений при проведении хирургической коррекции поро-

V.A. Dudarev¹, E.V. Portnyagina¹, A.G. Timofeeva^{2, 3}, I.V. Kirgizov^{2, 3}

¹ V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

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

³ I.M. Sechenov 1st Moscow State Medical University

Hemostatic system disorders in children with hydronephrosis and ways of drug therapy

In hydronephrosis, dysplasia of connective tissue results in hemostatic system disorders manifesting themselves as hemorrhagic mesenchimal dysplasia. The article analyses the coagulograms of 63 children with renal hydronephrosis in pre-school age. The work reviews the methods of diagnosing hemostatic disorders in moderate and severe dysplasia of renal parenchyma and ways of modern adequate drug therapy for these conditions. This method makes a prognosis of the disease more predictable and manageable.

Key words: hydronephrosis, dysplasia, kidneys, children.

ка, но и для прогноза болезни и отдаленных результатов лечения.

Целью настоящего исследования явилось изучение нарушений гемостаза у детей с гидронефрозом.

Пациенты и методы. Исследование проводилось на базах детского хирургического стационара ГКБ № 20 Красноярска, НЦЗД РАМН с 2000 по 2009 гг. Обследовано 63 пациента с гидронефрозом. Средний возраст исследуемых детей составил $5,9 \pm 1,4$ лет. Показатели системы гемостаза изучены у больных гидронефрозом, которые были разделены на 2 группы. Группу сравнения составили 27 детей, которым не проводили коррекцию гемостаза; из них 12 детей с умеренной дисплазией почечной паренхимы и 15 — с выраженной. В исследуемую группу вошли 36 детей с коррекцией выявленных нарушений в системе гемостаза (17 детей — подгруппа 1а (с умеренной дисплазией), 19–16 (с выраженной дисплазией).

Контрольную группу составили условно здоровые дети без патологии почек ($n = 30$).

Исследование коагуляционного гемостаза проводили с помощью следующих тестов: каолинового времени рекальцификации плазмы (КВРП) по Hattersley в модификации З. С. Баркагана (2002); активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) по Gaen и др.; тромбинового времени по Quic; тромбинового времени плазмы по Biggs и Haefarlane и концентрации фибриногена по Р. А. Рутбергу. Прямая активность AT-III оценивалась по методике Abildard и др. в модификации К. М. Бишевского.

Функциональная активность тромбоцитов оценивали проведением следующих тестов: агрегацией тромбоцитов с АДФ по Born и др. с графической регистрацией процесса и определением радиуса агрегации. Содержание фактора Виллебранда определяли по Weiss и др. в модификации О. А. Цигулевой.

Для выявления внутрисосудистого свертывания крови и определения интенсивности фибринолиза при-

менялись следующие методики: определение внутреннего (XII-зависимого) фибринолиза по Г. Ф. Еремину, А. Г. Архипову; этанолового теста по Godal и др.; ортофенандролиновый тест по В. А. Елыкову и А. П. Момоту.

Дифференциальную диагностику дисфибриногенемий проводили по следующим методикам: исследование системы гемостаза с применением коагулаз по З. С. Баркагану; лебетоксовый тест (с ядом горызы обыкновенной) (ЛЕТ); эхитоксовый тест (с ядом эфиры мночечешуйчатой) (ЭХТ).

Морфологические исследования почечной ткани проведены у 72 детей на 74 почках. Для изучения морфоархитектоники и морфометрии нами изучены фрагменты почечной ткани, полученные путем биопсии во время проведения оперативного вмешательства (72 почки), или препаратов при нефрэктомии (2 почки). Морфологическое исследование проводилось с использованием световой микроскопии при окраске препаратов гематоксилин-эозином при толщине срезов до 5 мкм.

В своей работе мы основывались на классификации дисплазии паренхимы почек, предложенной R. A. Risdon в модификации И. В. Казанской [3], в которой выделяется умеренная дисплазия (фокусы недостаточно развитой паренхимы, наличие фетальных клубочков, канальцев, аномальных сосудов, диспропорции тканевых элементов) и выраженная (обширные участки дисплазии с дезорганизацией почечной паренхимы и персистированием эмбриофетальных структур, кисты, склероз).

Все полученные данные обработаны статистически с вычислением среднего арифметического, ошибки среднего арифметического, среднего квадратического отклонения, коэффициента корреляции, ошибки достоверности коэффициента корреляции.

Результаты обследования. Как видно из табл. 1, у больных с умеренной формой дисплазии в группе сравнения и исследуемой группе отмечается повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) до $12,1 \pm 1,5$ мг% ($p < 0,001$; $N = 1,75 \pm 0,2$ мг%), что

Таблица 1. Показатели системы гемостаза у детей с гидронефрозом при умеренной форме дисплазии почечной паренхимы

Показатель	Контрольная группа ($n = 30$)	Умеренная форма дисплазии до лечения ($n = 29$)	Исследуемая группа (1а) после лечения ($n = 17$)
АКТ, МА %	$97 \pm 2,1$	$93 \pm 1,1$	$97,1 \pm 1,3$
АЧТВ, с	$39 \pm 1,6$	$34,5 \pm 1,2$	$38,8 \pm 1,4^{**}$
ПИ, %	$98,5 \pm 2,2$	$90,5 \pm 1,1^*$	$97,5 \pm 1,6^{**}$
ТВ, с	$14,2 \pm 0,2$	$15,3 \pm 0,2$	$14,3 \pm 0,3$
Эхитоксное время, с	$26,9 \pm 1,1$	$34,0 \pm 0,6^*$	$27,2 \pm 0,8^{**}$
Лебетоксное время, с	$28,5 \pm 0,9$	$28,6 \pm 0,4$	$28,1 \pm 0,5$
КВРП, с	$57 \pm 2,2$	$60,1 \pm 2,0$	$57,2 \pm 1,7$
ОФТ, мг%	$1,75 \pm 0,5$	$12,1 \pm 1,5^*$	$1,95 \pm 0,7$
Фибриноген, г/л	$3,0 \pm 0,2$	$4,69 \pm 0,2^*$	$3,2 \pm 0,4^{**}$
Тромбоциты, $\times 10^9$ л	243 ± 21	$249 \pm 19,9$	$247 \pm 20,1$
СА тромбоцитов с АДФ	$44 \pm 3,1$	$41,7 \pm 3,5$	$45 \pm 2,4$
AT-III, %	$100,8 \pm 1,3$	$106,1 \pm 2,4$	$103,6 \pm 1,2$
XIIa-3Ф, мин	$9,6 \pm 0,25$	$39 \pm 3,7^*$	$9,8 \pm 0,35^{**}$

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$ при сравнении с контролем; ** — $p < 0,05$ при сравнении с группой до лечения.

указывало на наличие тромбинемии. Внешний механизм свертывания крови, оцениваемый по протромбиновому времени (ПВ) с расчетом протромбинового индекса (ПИ), показал, что активность факторов протромбинового комплекса умеренно снижена с контролем $90,5 \pm 1,6\%$ ($N = 98,5 \pm 2,2\%$). Конечный этап свертывания не различался с контролем — $15,3 \pm 0,2$ с ($N = 14,2 \pm 0,2$ с). Однако результаты эхитоксowego теста были достоверно увеличены по сравнению с контролем — $34,0 \pm 0,6$ с ($p < 0,05$; $N = 26,9 \pm 1,1$ с). Показатели лебетоксового времени укладывались в норму — $29,4 \pm 1,1$ с ($N = 28,5 \pm 0,9$ с). Концентрация фибриногена в плазме у детей в 1,56 раза превышала нормативные показатели, что характеризовало высокую активность воспалительного процесса — $4,69 \pm 0,2$ г/л ($p < 0,01$; $N = 3,0 \pm 0,2$ г/л). Количество тромбоцитов было в норме. При изучении фибринолитической активности крови у больных: фибринолиз угнетен в 4 раза и составил $39 \pm 3,7$ мин ($p < 0,001$; $N = 9,6 \pm 0,25$ мин). При сопоставлении клинических и лабораторных данных в анамнезе больных установлены частые атаки пиелонефрита. Выявлены лейкоцитурия (в общем анализе мочи — лейкоциты в большом количестве, по Нечипоренко — 35–40 тыс.), в анализе крови — умеренный лейкоцитоз (до 9×10^9 /л), сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

У пациентов выявлено легкое снижение активности протромбинового комплекса (по ПИ), характеризующее наличие легкого дефицита витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, X факторов). Это подтверждалось и удлинением эхитоксового времени — свидетеля легкого дефицита II фактора свертывания (протромбина) при нормальном конечном этапе свертывания — фибринообразовании. У всех детей данной группы отмечалось угнетение фибринолитической активности крови, при этом степень угнетения у пациентов с признаками воспалительных изменений была более выражена (в 4 раза), чем больных с признаками легкого дефицита протромбина. Это связано с участием плазмина не только в его

потреблении при обеспечении адекватной микроциркуляции, но и его использовании в процессах воспаления. Показатели АЧТВ, КВП, АКТ, степень агрегации тромбоцитов с АДФ, гепарин-кофакторная активность AT-III у детей соответствовали нормативным.

Исследование коагуляционного звена гемостаза у 34 детей с выраженной формой дисплазии в группе сравнения и исследуемой группе выявило достоверно значимую хронометрическую гипокоагуляцию в следующих тестах: снижение на 13% максимальной активности в АКТ до $85 \pm 2,2\%$, удлинение КВП до $67 \pm 2,4$ с, снижение ПИ до $87,0 \pm 2,1\%$ (табл. 2).

Отмечено так же легкое удлинение конечного этапа свертывания по промбиновому времени (ТВ) $18 \pm 0,2$ с. Показатель эхитоксового теста был удлинен до $43,5 \pm 0,4$ с.

Остальные показатели, отражающие активность факторов свертывания, не выявили достоверных различий с контролем. Показатель АЧТВ составил $44,4 \pm 1,2$ с, лебетоксное время — $30,0 \pm 0,6$ с.

Концентрация фибриногена не отличалась от нормы $3,2 \pm 0,2$ г/л, уровень РФМК по ОФТ составил $4,33 \pm 0,5$ мг%.

Исследование тромбоцитарного звена гемостаза показало, что у детей данной группы количество тромбоцитов соответствовало норме $258 \pm 22,7 \times 10^9$ л. Выявлено значительное снижение первичной СА тромбоцитов стимулированных АДФ — до $29,14 \pm 3,2\%$ ($N = 44 \pm 3,1\%$), что в 1,51 раза ниже физиологической нормы и соответствовало тромбоцитопатии.

Отмечалась депрессия Хагеман-зависимого лизиса до $23,11 \pm 3,9$ мин, при нормальной активности физиологического антикоагулянта AT-III — $97 \pm 3,2\%$.

Анализ полученных результатов показал, что у детей с выраженной формой дисплазии имело место комбинированное нарушение коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза, проявившееся сочетанием тромбоцитопатии с низкой АДФ-агрегацией тромбоцитов и нарушением

Таблица 2. Состояние системы гемостаза у детей с выраженной формой дисплазии почечной паренхимы

Показатель	Контрольная группа ($n = 30$)	Группа с выраженной формой дисплазии ($n = 34$)	Исследуемая группа (16) ($n = 19$)
АКТ, МА %	$97 \pm 2,1$	$85 \pm 2,2^*$	$95 \pm 1,7^{**}$
АЧТВ, с	$39 \pm 1,6$	$47,4 \pm 1,2^*$	$39,4 \pm 1,7^{**}$
ПИ, %	$98,5 \pm 2,2$	$82,0 \pm 2,1^*$	$93,5 \pm 1,9^{**}$
ТВ, с	$14,2 \pm 0,2$	$18 \pm 0,2^*$	$14 \pm 0,1^{**}$
Эхитоксное время, с	$26,9 \pm 1,1$	$43,5 \pm 0,4^*$	$27,1 \pm 0,3^{**}$
Лебетоксное время, с	$28,5 \pm 0,9$	$30,0 \pm 0,6$	$29,3 \pm 0,5$
КВП, с	$57 \pm 2,2$	$69 \pm 2,4^*$	$58 \pm 1,2^{**}$
ОФТ, мг%	$1,75 \pm 0,5$	$4,33 \pm 0,1^*$	
Фибриноген, г/л	$3,0 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,3$
Тромбоциты, $\times 10^9$ л	243 ± 21	$258 \pm 22,7$	$248 \pm 21,2$
СА тромбоцитов с АДФ	$44 \pm 3,1$	$29,14 \pm 3,2^*$	$42,84 \pm 3,3^{**}$
AT-III, %	$100,8 \pm 1,3$	$97 \pm 3,2$	$100,8 \pm 1,3$
XIIa-3Ф, мин	$9,6 \pm 0,25$	$23,11 \pm 3,9^*$	$10,1 \pm 1,8^{**}$

конечного этапа свертывания (по эхитоксовому тесту и ТВ), удлинением КВП, ПВ.

Удлинение конечного этапа свертывания в вышеперечисленных методиках при нормальных показателях ОФТ, нормальной концентрации фибриногена трактуются современными исследователями как нарушение процесса эффективной полимеризационной активности мономеров фибрина или дисфибриногенемия — аномалия фибриногена, связанная с нарушением отщепления от последнего фибринопептида А.

Нами выявлено, что дети, имевшие дисплазию мочевыделительной системы (несиндромный вариант мезенхимальной дисплазии с нарушением структуры коллагена), страдали геморрагической мезенхимальной дисплазией; это подтверждалось и клинически. При проведении оперативного лечения у этих детей отмечалась склонность к кровоточивости по микроциркуляторному типу в 70% случаях, замедление заживления послеоперационной раны ($13,3 \pm 1,1$ день).

С учетом этого коррекцию нарушений гемостаза, включавшей ряд особенностей, проводили в зависимости от степени выраженности диспластических изменений почечной ткани. Больные с данной патологией нуждаются в профилактических мероприятиях кровотечений вплоть до оперативного лечения. С умеренными признаками мезенхимальной дисплазии в исследуемой группе (1а) назначали: Викасол 1% — по 1,0 мл 1 раз в сут в/м, Контрикал — в дозе 1,4 Атр Ед/кг с введением в 2 приема в/в.

В группе больных с выраженным признаками мезенхимальной дисплазии в исследуемой группе (1б) мы проводили следующую профилактику кровоточивости в преди и послеоперационном периоде: Викасол при МНО $< 1,3$; препарат НовоСзен; Контрикал в/в в дозе 1,4 Атр Ед/кг с введением в 2 приема; Дицинон по 2,0 мл 1 раз в сут в/м; свежезамороженная плазма с заместительной целью по 100–150 мл 1 раз в день.

После проведенной коррекции нарушений гемостаза в группе детей с гидронефрозом при умеренной форме дисплазии почечной паренхимы в исследуемой группе (1а) выявлено улучшение показателей протромбинового комплекса по сравнению с контролем $97,9 \pm 1,6\%$

($N = 98,5 \pm 2,2\%$). Конечный этап свертывания не различался с контролем — $14,3 \pm 0,2$ с ($N = 14,2 \pm 0,2$ с). Результаты эхитоксowego теста были в пределах нормы — $27,0 \pm 0,6$ с ($N = 26,9 \pm 1,1$ с). Показатели лебетоксового времени укладывались в норму — $28,9 \pm 1,1$ с ($N = 28,5 \pm 0,9$ с).

Концентрация фибриногена в плазме у детей была в пределах нормативных показателей — $3,19 \pm 0,2$ г/л ($N = 3,0 \pm 0,2$ г/л). Количество тромбоцитов — в норме. При изучении фибринолитической активности крови у больных фибринолиз составил $9,9 \pm 0,33$ мин ($p < 0,001$; $N = 9,6 \pm 0,25$ мин).

При выраженной форме дисплазии в исследуемой группе (1б) выявлена нормализация следующих показателей: в тесте АКТ — до $95 \pm 1,7$, удлинение КВП — до $58 \pm 1,2$ с, снижение ПИ — до $93,0 \pm 1,6\%$.

Отмечено также легкое удлинение конечного этапа свертывания по ТВ — $14 \pm 0,1$ с. Показатель эхитоксового теста был удлинен до $27,1 \pm 0,3$ с.

Концентрация фибриногена не отличалась от нормы — $3,2 \pm 0,2$ г/л, уровень РФМК по ОФТ составил $1,93 \pm 0,6$ мг%.

Исследование тромбоцитарного звена гемостаза показало, что у детей данной группы количество тромбоцитов соответствовало норме — $248 \pm 21,2 \times 10^9$ л. Выявлена нормализация первичной СА тромбоцитов стимулированных АДФ — до $42,84 \pm 3,3\%$ ($N = 44 \pm 3,1\%$), Хагеман-зависимого лизиса — до $10,1 \pm 1,8$ мин при нормальной активности физиологического антикоагулянта AT-III — $100 \pm 2,9\%$.

Заключение

Таким образом, динамический контроль системы гемостаза до операции у детей с гидронефрозом должен быть обязательным, что позволяет выявлять пациентов с риском развития осложнений и своевременно вносить необходимые корректизы в лечение. Использование в клинике предложенного нами способа профилактики нарушений гемостаза при гидронефрозе позволило полностью избежать риска развития кровотечений и других осложнений во всех случаях как до, так и в послеоперационном периоде по сравнению с группой сравнения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стров В.Г., Чупрова А.В., Антонов А. Р. Конечный этап свертывания крови в норме и при патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2007; 2: 26–29.
2. Баркаган З.С. Диагностика нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях с геморрагическим синдромом. Лабораторная диагностика / Тезисы III Всесоюзного съезда врачей-лаборантов. Клиническая биохимия. Коагулология. — М., 1985. — С. 183–184.
3. Чупрова А.В., Антонов А.Р., Ахмут С.Я. Наследственные дисфибриногенемии: современное состояние проблемы клинико-лабораторной диагностики и направленной терапии // Гематология и трансфузиология. — 2005; 5: 35–40.
4. Чупрова А.В., Антонов А.Р., Ахмут С.Я. Конечный этап свертывания крови: физиологические аспекты, патофизиология нарушений эффективного функционирования (обзор литературы) // Гематология и трансфузиология. — 2006; 1: 36–41.
5. Суворова А.В. Наследственные тромбоцитопатии у детей и их связь с дисплазиями соединительной ткани: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Барнаул, 2000. — 38 с.
6. Doolittle R.E. Structural aspects of the fibrinogen to fibrin conversion // Adv. Protein. Chem. Ed. C. B. Anfinsen, J. T. Edsall, F. M. Richards. — NY & London: Acad. Press. — 1983; 27: 1–109.

Школа ESPGHAN в России

В ноябре 2010 года Компания NUTRICIA организовала обучающий семинар для педиатров России в рамках образовательной работы Европейского общества педиатров- гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN).

Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) — международное научное общество, основанное в 1968 году. С момента основания ESPGHAN пропагандирует медицинские и научные знания по детской гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии. Научная деятельность ESPGHAN направлена на стандартизацию подходов питания и лечения заболеваний у детей на основании принципов доказательной медицины, экспертного мнения ведущих специалистов, объединенных в рабочие группы по изучению соответствующих проблем.

Общество ведет активную образовательную деятельность во всем мире — ежегодно проводятся летние школы, исследовательские семинары и конференции для молодых ученых.

Компания NUTRICIA сотрудничает с крупнейшими международными научными организациями по всему миру. В России, как и в других странах, у компании NUTRICIA есть свои образовательные программы для медицинских работников и родителей малышей.

Впервые в России компания NUTRICIA организовала обучающий семинар для педиатров в рамках образовательной работы, проводимой ESPGHAN. Школа ESPGHAN прошла 25–27 ноября 2010 г. Партнерами школы выступили Союз педиатров России и Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов.

Согласно отчету Министерства здравоохранения и социального развития РФ¹, **более 60%** детей в возрасте до 3-х лет в России страдают различными заболеваниями пищеварительной системы. На сегодняшний день это самая распространенная патология среди детей. Поэтому инициатива компании NUTRICIA в организации международной школы ESPGHAN в России была с энтузиазмом встречена как практикующими педиатрами, так и научным сообществом.

В первый день занятий состоялась пресс-конференция, посвященная вопросам питания и заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей, в которой приняли участие журналисты различных медицинских и детских журналов. На конференции подробно обсуждались видеовопросы, заданные мамами детей разного возраста. В дискуссии приняли участие ведущие специалисты в области педиатрии и питания: профессор J. Dias, действующий член Совета госпиталя Св. Хоао (Португалия); Александр Сергеевич Потапов, профессор, доктор медицинских наук, член исполкома Союза педиатров России, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии Научного центра здоровья детей РАМН; Анатолий Ильич Хавкин, профессор, доктор медицинских наук, руководитель отделения гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, член Российской



Профессор J. Dias на пресс-конференции, посвященной проведению Школы ESPGHAN в России



Профессор R. Shamir читает лекцию, посвященную проблеме целиакии у детей

* Здравоохранение в России. 2009: Стат. сб. / Росстат. — М., 3–46, 2009. — 365 с.



Участники Школы ESPGHAN на лекции



Профессор D. Kelly читает лекцию, посвященную проблеме вирусных гепатитов

ассоциации гастроэнтерологов; г-н Тасин Ясин, доктор медицинских наук, медицинский директор компании NUTRICIA в России и Казахстане.

Дискуссия затрагивала самые острые вопросы питания и болезней пищеварительной системы у детей. Так, отвечая на вопросы матерей, докладчики обсуждали принципы вскармливания детей первого года жизни, несбалансированность питания, болезни печени, распространенные проблемы желудочно-кишечного тракта детей раннего возраста, проблему пищевой аллергии. В начале работы школы с приветственной речью к участникам обратился генеральный директор компании NUTRICIA в России и Казахстане г-н Кристофер Стреттон.

Программа школы ESPGHAN включала цикл лекций ведущих специалистов, а также работу в небольших группах с разбором клинических случаев. Во время лекций проводилось интерактивное голосование по вопросам, сформулированным лектором, что позволяло каждому слушателю участвовать в обсуждении проблемы, а лектору получать «обратную связь».

Работа школы началась лекцией профессора детского медицинского центра Шнайдера (Израиль), председателя Комитета по питанию ESPGHAN г-на R. Shamir. Он представил точку зрения Комитета по питанию ESPGHAN на проблему грудного вскармливания (ГВ). Изложив современные данные о распространенности ГВ, профессор R. Shamir остановился на составе грудного молока, рекомендуемых сроках исключительно ГВ, показателях роста и развития детей на ГВ, влиянии ГВ на здоровье ребенка, а также на противопоказаниях к ГВ. В докладе подчеркивалась роль педиатров и государственных органов здравоохранения в пропаганде ГВ, а также важность разработанных рекомендаций ESPGHAN, в которых ГВ рассматривается как естественный и единственно целесообразный способ обеспечения оптимального роста и развития ребенка, благодаря которому достоверно снижается риск развития инфекционной диареи, острого отита.

Свою следующую лекцию профессор R. Shamir посвятил нутритивной поддержке, энтеральному и парентеральному питанию.

Он подчеркнул, что распространенность неадекватного питания у госпитализированных детей составляет 6–50%, что увеличивает продолжительность пребывания в стационаре. Рассматривались основные варианты, принципы, показания и противопоказания нутритивной поддержки. Особое внимание в докладе уделялось питательным смесям, обеспечивающим адекватное восполнение потребностей ребенка в питательных веществах в зависимости от тяжести болезни, а также осложнениям продолжительного парентерального питания.

Одну из лекций профессор R. Shamir посвятил целиакии, которая в настоящее время рассматривается как системное аутоиммунное заболевание у лиц с генетической предрасположенностью. Лектор обратил внимание коллег на важность своевременной морфологической диагностики болезни на фоне диеты без ограничения глютена в рационе ребенка, современные методы иммуноферментного анализа, позволяющие контролировать соблюдение безглютеновой диеты, а также генетические исследования HLA DQ2/DQ8 фенотипа, играющие важную роль в диагностике болезни. Доклад вызвал большой интерес слушателей. Взгляды российских гастроэнтерологов и диетологов на эту проблему представила в своем докладе к.м.н. Е. А. Рославцева (НЦЗД РАМН).

С циклом лекций выступил профессор J. Dias, представивший международный согласительный документ по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. В докладе рассматривались современные методы диагностики и лечения, систематизированные данные литературных обзоров с позиций доказательной медицины.

Свое выступление профессор J. Dias продолжил лекцией по проблемам пищевой аллергии. В выступлении рассматривались вопросы формирования толерантности и гиперчувствительности к пище; IgE, Т клеточно-опосредованные и смешанные механизмы, клинические проявления пищевой аллергии. Были представлены интересные данные о сочетании этой патологии с нарушениями моторики ЖКТ. Золотым стандартом

диагностики пищевой аллергии признаны двойные слепые плацебоконтролируемые пробы с пищевыми аллергенами. Докладчик особо подчеркнул необходимость стандартизации этого метода диагностики, а также важность его проведения в условиях специализированного отделения. В докладе рассматривались принципы стратегии иммунотерапии пищевой аллергии: применения анти-IgE препаратов, модифицированных пептидов и иммуностимулирующих последовательностей, индукция специфической оральной толерантности, а также эффективные диетологические методы терапии пищевой аллергии.

Лекция профессора J. Dias, посвященная функциональным нарушениям желудочно-кишечного тракта, также вызвала большой интерес у слушателей. Как известно, данная патология у детей диагностируются при наличии клинических симптомов и отсутствии органических изменений со стороны желудочно-кишечного тракта: структурных аномалий, воспалительных изменений, опухолей и инфекций. Для решения проблем диагностики и лечения функциональных нарушений была создана Римская организация, разработавшая Римские критерии функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. В докладе рассматривались критерии диагностики функциональной рвоты, болей в животе, руминации, запоров и недержания кала, функциональной диспепсии, синдрома раздраженной кишки. Взгляд российских коллег представила к.м.н. М.Л. Бабаян (Институт педиатрии и детской хирургии МЗ РФ).

Одну из лекций профессор J. Dias посвятил воспалительным заболеваниям кишечника — болезни Крона и неспециальному язвенному колиту. В лекции рассматривались патогенетические механизмы, роль генетической предрасположенности в возникновении заболеваний, критерии диагностики Porto, особенности течения и лечения, а также возможности диетотерапии. Так, были представлены данные о том, что энтеральное питание также эффективно индуцирует ремиссию болезни, как и применение глюкокортикоидов.

Свой цикл лекций профессор педиатрического отделения медицинского университета Варшавы, ученый секретарь г-жа H. Szajewska начала с обсуждения проблемы острого гастроэнтерита (ОГЭ) у детей. В настоящее время распространенность ОГЭ у детей в Европе составляет 0,5–1,9 случаев в год на 1 ребенка младше 3 лет. Наиболее часто ОГЭ развивается в результате ротавирусной инфекции, наиболее распространенными бактериальными возбудителями в странах Европы являются *Campylobacter* или *Salmonella*. В докладе рассматривались диагностика и основные принципы лечения, отмечено, что особое значение в настоящее время отводится пероральной регидратации. Докладчик уделил внимание и показаниям к проведению антибиотикотерапии, назначению противорвотных средств, сорбентов, антисекреторных препаратов, цинка, про- и пре-

биотиков, средств, угнетающих моторику, с позиций доказательной медицины.

Свою вторую лекцию профессор H. Szajewska посвятила вопросам введения прикорма. В докладе была отражена точка зрения ESPGHAN на эту проблему и представлены оптимальные сроки введения прикормов, определенные в результате исследований, проведенных с позиций доказательной медицины. В докладе указывалось, что как раннее введение прикорма (ранее 4 месяцев жизни), так и позднее (позже 7 месяцев жизни) связано с увеличением риска развития аллергических, аутоиммунных болезней (сахарного диабета I типа и целиакии). Основываясь на результатах мировых исследований, ESPGHAN разработал рекомендации по оптимальному сроку введения прикормов: с 17 по 26 неделю жизни ребенка.

Российский взгляд на проблему представил профессор, д.м.н. И.Я. Конь (Институт питания РАМН).

Курс лекций г-жи D. Kelly, профессора отделения детской гепатологии из Бирмингема, был посвящен вопросам заболевания печени. На первой лекции профессор D. Kelly говорила о проблеме вирусных гепатитов В и С у детей. Так, она указала на проблему вертикальной передачи заболевания, важность специфической иммунопрофилактики гепатита В, проблемы прогрессирования болезни и социальной адаптации детей с хроническими болезнями печени. В настоящее время эффективность интерферонотерапии гепатита В отмечается только у 30% детей, что обуславливает необходимость поиска новых препаратов для лечения и важность выделения подгрупп в зависимости от генотипа. Большую проблему представляет первично асимптомное течение гепатита С и увеличение частоты формирования фиброза печени. В лекции обсуждалась эффективность лечения различными препаратами интерферона.

Поражение печени при муковисцидозе, осложнения болезни и их терапия рассматривались во второй лекции профессора D. Kelly. Большое внимание она уделила особым диетическим потребностям больных муковисцидозом детей и возможностям диетотерапии. В лекции также рассматривались показания, виды и исходы трансплантации печени при муковисцидозе у детей.

Заключительной темой цикла стало обсуждение диагностики и лечения неонатальной желтухи. Поражение печени у новорожденных встречается при наследственных, метаболических, инфекционных заболеваниях и пороках развития печени. В лекции рассматривался алгоритм обследования и лечения таких детей.

Продолжением научной программы стал разбор клинических случаев в рамках практических семинаров.

Три дня школы ESPGHAN в России прошли в теплой и дружественной атмосфере. Участники расстались хорошими друзьями, высказали пожелания дальнейшего сотрудничества и слова благодарности в адрес компании NUTRICIA.

Пре



СООТВЕТСТВУЕТ
РЕКОМЕНДАЦИЯМ
ESPGHAN
2009

Раннее рождение требует особой заботы



Тщательно подобранный состав полностью удовлетворяет потребности новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела

Nutrilon Pre, с уникальным комплексом пребиотиков Immunofortis, оказывает двойное положительное влияние на здоровье детей:

- способствует формированию нормальной микрофлоры кишечника, увеличивает количество бифидобактерий и снижает число патогенных бактерий
- улучшает переносимость пищевой нагрузки

Состав Nutrilon Pre отвечает рекомендациям 2009 года Комитета по питанию ESPGHAN*



Для питания детей раннего возраста предпочтительнее грудное вскармливание. Врачу следует объяснить матери преимущества грудного вскармливания, обучить способам сохранения лактации, а также предупредить, что перед применением смеси необходимо проконсультироваться с врачом.

Пре Nutrilon используется как заменитель грудного молока, если грудное вскармливание невозможно. Пре Nutrilon может использоваться для удовлетворения дополнительных потребностей недоношенного ребенка в дополнение к грудному молоку.

Количество смеси для недоношенного ребенка должен определять врач. Несоблюдение инструкций по приготовлению смеси может нанести вред здоровью ребенка.

* C. Agostoni et al, Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee in Nutrition, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (2010)

Современный взгляд на применение антигистаминных препаратов

19 октября 2010 г. в Москве состоялся симпозиум «Антигистаминные препараты: вчера, сегодня, завтра в лечении аллергии. Позиция GA² LEN», посвященный современным представлениям об антигистаминных препаратах, необходимости ответственного подхода при их применении не только у взрослых, но в большей степени у детей.

Симпозиум посетили более 150 педиатров со всей России. И это не удивительно — ведь тема, которую организаторы вынесли на обсуждение, более чем актуальна в современной педиатрии.

С докладом «Аспекты безопасности применения антигистаминных препаратов» выступил профессор-иммuno-фармаколог Martin K. Church (Медицинский университет Шарите, Берлин) (рис. 1).

В выступлении была продемонстрирована хронологическая последовательность совершенствования антигистаминных средств в зависимости от углубления знаний и патогенеза аллергической реакции: еще «вчера» считалось большим достижением науки получение лекарственных средств, блокирующих действие гистамина; «сегодня» — при накоплении ужасающих фактов последствий седативного эффекта созданы препараты, лишенные этого побочного действия; «завтра» предстоит создать средства, обладающие наряду с антигистаминным (без седативного) еще и противовоспалительным действием. Martin K. Church привел несколько примеров последствий седативного действия антигистаминных препаратов 1-го поколения (АГПП). В исследовании Warren и соавт. (1981) среди препаратов, выявленных у смертельно травмированных водителей на территории провинции Онтарио, наряду с алкоголем (87%) в 72% случаев в крови обнаружены антигистаминные препараты. По данным A. Sen и соавт., антигистаминные препараты у пилотов были выявлены при 103 авиакатастрофах, у 11% водителей/пилотов — участников всех аварий и авиакатастроф 2004 г. Как оказалось, потери (материальные и чело-

веческие), вызываемые АГПП, сопоставимы со всеми потерями, связанными с оказанием медицинской помощи при заболеваниях дыхательных путей в США (от 12,1 до 31,3 миллионов долларов США).

M. K. Church и T. Zuberbier проанализировали прессу США 1996–2008 гг. и нашли 58 статей, описывающих 127 смертельных случаев, в большинстве из них причиной было применение прометазина или дифенгидрамина, вызывающих различные нарушения, обусловленные седативным эффектом антигистаминных препаратов, у водителей автомобилей, автобусов и лиц, управляющих лодками или самолетами. Также сообщалось о смертельных случаях от передозировки (случайной и преднамеренной). Поиск производился по следующим препаратам: дифенгидрамин, бромфенирамин, хлорфенирамин, клемастин, ципрогептадин, прометазин, трипролидин.

С 1979 г. на фармацевтическом рынке стали появляться антигистаминные средства, лишенные седативного эффекта — препараты второго поколения: терфенадин, астемизол, лоратадин и цетиризин, фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин.

Докладчик привел данные, полученные Simons и соавт. (2007): фармакокинетический период полувыведения левоцетиризина составляет 8 часов, даже по прошествии 24 часов препарат сохраняет более 80% своей эффективности. Даже при падении плазменных концентраций левоцетиризина остается в тканях. Антигистаминные препараты второго поколения имеют значительно лучший профиль переносимости, чем препараты первого поколения. Профессор Черч привел пример ребенка, который

Рис. 1. Презентация профессора Мартина К. Черча



Рис. 2. Антигистаминные препараты и детская смертность





**Средство к H1-гистаминовым рецепторам в 2 раза выше, чем у цетиризина
(См. инструкцию по применению)**

3 из 4 пациентов выбирают Ксизал®

(среди 17 638 взрослых пациентов с респираторной и кожной аллергией, получавших до Ксизала другую противоаллергическую терапию)

Klimek L. et al Clin Drug Investig 2005; 25(9):609-14

Краткая инструкция

Состав: 1 таблетка или 1 мл раствора содержат 5 мг левоцетиризина. **Фармакодинамика:** Левоцетиризин – активное вещество препарата Ксизал® – это R-энантиомер цетиризина, который относится к группе конкурентных антагонистов гистамина и блокирует H1-гистаминовые рецепторы. Средство к H1-рецепторам у левоцетиризина в 2 раза выше, чем у цетиризина. Левоцетиризин оказывает влияние на гистаминозависимую стадию аллергических реакций, а также уменьшает миграцию эозинофилов, уменьшает проницаемость сосудов, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов (VCAM-1 и др.). Левоцетиризин предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает противоэксудативным, противоздушным действием, практически не оказывает антихолинергического и антисеротонинового действия. В терапевтических дозах практически не оказывает седативного эффекта. **Показания к применению:** Лечение симптомов круглогодичного и сезонного аллергического ринита (включая персистирующий аллергический ринит) и аллергического конъюнктивита, таких как зуд, чихание, заложенность носа, ринорея, слезотечение, гиперемия конъюнктивы; поллиноз (сенная лихорадка); крапивница, в том числе хроническая идиопатическая крапивница, отек Квинке; другие аллергические дерматозы, сопровождающиеся зудом и высыпаниями. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к левоцетиризину или производным пиперазина, а также другим компонентам препарата; терминальная стадия почечной недостаточности ($KK < 10$ мл/мин.); детский возраст до 2 лет; беременность.

Способ применения и дозы: Взрослые и дети старше 6 лет: суточная доза составляет 5 мг (= 20 капель или 1 таблетка). Дети от 2 до 6 лет: по 1,25 мг (= 5 капель) 2 раза в день; суточная доза – 2,5 мг (10 капель). Подробную информацию по препарату смотрите в инструкции по медицинскому применению.

Рис. 3. Доклад профессора вызвал живой интерес слушателей



Рис. 4. Профессор Черч отвечает на многочисленные вопросы



в возрасте 18 месяцев (13 кг) выпил 180 мг цетиризина (50-кратная передозировка) и выжил без каких-либо осложнений. В то же время известен факт смертельных исходов, когда антигистамины первого поколения добавлялись в небольших дозах в еду, чтобы ребенок успокоился или заснул. Профессор Черч рассказал о девочке Грейс в возрасте 3,5 месяцев, которой ее няня, чтобы успокоить, добавила в бутылочку с молоком Бенадрил (дифенгидрамин) — и девочка погибла (рис. 2).

de Blic J. и соавт. (2004) при изучении безопасности левоцетиризина (в дозе 5 мг в сут) у 89 детей с персистирующим аллергическим ринитом не получили клинически значимых отличий от плацебо ($n = 88$).

Симптомы аллергического ринита и крапивницы значительно ухудшают качество жизни ребенка и его семьи. И если зуд кожи, ринорея и чихание обусловлены непосредственным влиянием гистамина на H1-рецепторы, то заложенность носа развивается в результате аллергического воспаления в ответ на выработку провоспалительных цитокинов под действием гистамина. Таким образом, считает докладчик, от современных препаратов мы ждем не только антигистаминного, но и противовоспалительного эффекта. В настоящее время ведется разработка новой группы антигистаминных препаратов — блокаторов H4-гистаминовых рецепторов. H4-рецептор преимущественно представлен на гемопоэтических клетках, эозинофилах, тучных клетках, дендритных клетках. H4-рецептор участвует в системной воспалительной реакции, их блокада уменьшает Th2-зависимое воспаление кожи, а также зуд.

Доклад вызвал большой интерес у слушателей и, конечно, многочисленные вопросы наших российских коллег. Ниже приводим некоторые из них, а также ответы профессора Черча (рис. 3, 4).

Вопрос: Как длительно можно применять левоцетиризин?

Ответ: Есть исследование EPAAC*, в котором левоцетиризин применялся в течение 18 месяцев у детей 1–2 лет (Simons FER, 2007).

Вопрос: Существует ли индивидуальная чувствительность (в плане эффективности) к антигистаминным средствам?

Ответ: Рецепторы одинаковы у всех людей, но ряд факторов, влияющих на метаболизм препарата, различен у разных индивидуумов: активность ферментных систем, скорость выведения почками и т.д.

Вопрос: При хронической крапивнице рекомендуется длительная терапия. Но при этом, как правило, снижается комплаентность. Как вы думаете, какой должна быть длительность терапии?

Ответ: Длительность терапии определяется персистированием симптомов — продолжать лечение нужно так долго, как это необходимо.

Вопрос: Можно ли назначать антигистаминные средства с профилактической целью?

Ответ: Говорят, что лучше предотвратить, чем лечить последствия. В ближайшем будущем будет опубликована статья, где приводятся данные, свидетельствующие об эффективности назначения профилактического лечения за 3 недели до цветения при поллинозе.

Вопрос: Какова роль антигистаминных средств в лечении бронхиальной астмы?

Ответ: Их роль очень мала, но если у пациента одновременно отмечается и аллергический ринит, то эффективное применение антигистаминного препарата может снизить тяжесть бронхиальной астмы.

Вопрос: Как вы относитесь к комбинации антигистаминных средств с другими препаратами базисной терапии аллергических болезней?

Ответ: В первую очередь нужно думать об эффективности и безопасности лечения. Комбинация с топическими глюкокортикоидами при аллергическом рините эффективна для контроля симптомов болезни.

* The Early Prevention of Asthma in Atopic Children — программа по ранней профилактике астмы у детей с атопией.

Законодательные аспекты иммунопрофилактики инфекционных заболеваний

На сегодняшний день одним из приоритетных направлений отечественной медицины должна стать профилактика заболеваемости и смертности, прежде всего, детского населения. В структуре детской смертности на долю инфекционных заболеваний приходится до 40% общего числа умерших детей в возрасте до 1 года. Наиболее эффективным средством предупреждения социально значимых и инфекционных заболеваний в мире признана вакцинопрофилактика. Достигнутые успехи иммунизации за последние 200 лет ее существования (элиминация натуральной оспы, многократное снижение заболеваемости корью, дифтерией, коклюшем, паротитом, краснухой и т.д.) способствовали повышению качества и продолжительности жизни общества. Значительными достоинствами специфической иммунизации населения считается ее высокая эпидемиологическая и экономическая эффективность. В большинстве развитых стран рассчитывается фармакоэкономическая эффективность профилактических мероприятий и учитывается значительная экономия средств системы здравоохранения при проведении универсальной вакцинации. Ежегодно пересматривается и расширяется Национальная программа иммунизации. Например, внедрение в 2000 г. в США обязательной вакцинации младенцев против пневмококковой инфекции позволило сократить ежегодные национальные расходы на медицинское обслуживание на 32,3%.

В настоящее время Российской календарь профилактических прививок предусматривает формирование защиты лишь против 11 инфекционных заболеваний, в то время как во многих развитых странах, не говоря о некоторых государствах СНГ (Украина и страны Балтии), программы иммунизации включают защиту от 11–16 видов инфекций. Таким образом, в вопросах предупреждения инфекционной заболеваемости наша страна пока еще отстает от большинства стран Европы. Это еще раз объясняет высокий уровень инфекционной заболеваемости и смертности, что влечет за собой значительные расходы государственного бюджета.

Учитывая сложившуюся ситуацию, необходимость совершенствования законодательства, регулирующего иммунопрофилактику в Российской Федерации, и Национального календаря профилактических прививок становится как никогда актуальной. Отрадно, что огромная работа в этом направлении проводится Минздравсоцразвития России. Однако, эта тема также серьезно волнует и всех детских врачей страны. Так, в адрес Председателя Исполкома Союза педиатров России, директора Научного центра здоровья детей РАМН, академика А.А. Баранова в прошедшем году поступили замечания и предложения от руководителей 40 региональных отделений Союза педиатров России по совершенствованию законодательства, регулирующего вопрос иммунопрофилактики инфекционных заболеваний в РФ. В частности, ответы на запрос были получены из Астраханской, Белгородской, Брянской, Вологодской, Ивановской,

Калининградской, Кировской, Костромской, Курской, Ленинградской, Нижегородской, Омской, Оренбургской, Пензенской, Ростовской, Саратовской, Свердловской, Тамбовской, Тульской, Ульяновской, Челябинской и Ярославской областей, Алтайского, Забайкальского, Краснодарского, Красноярского, Пермского, Приморского, Ставропольского и Хабаровского краев, Ханты-Мансийского автономного округа, республик Башкирия, Бурятия, Кабардино-Балкария, Мордовия, Северная Осетия-Алания, Татарстан, Тыва, Удмуртия и Чувашия.

В каждом сообщении подчеркивается актуальность профилактики инфекционных болезней с использованием вакцинации. Регионы отчитываются о высоком охвате иммунизацией детского населения. Приводятся данные о достигнутых успехах вакцинопрофилактики за последние годы, позволивших значительно снизить уровень заболеваемости инфекциями, входящими в обязательный календарь профилактических прививок. В частности, об отсутствии регистрации за последний год случаев полиомиелита, единичных случаях или отсутствии кори, эпидемического паротита и дифтерии, а также значительном падении уровня заболеваемости коклюшем и краснухой доложили представители департамента здравоохранения Белгородской, Тульской областей, Красноярского края, республик Татарстан и Мордовия. В результате реализации программы «Ликвидация кори к 2010 г.» частота встречаемости этого заболевания на территории практически всех регионов РФ за последние годы снизилась до спорадической, а в некоторых — и вовсе не регистрируется. Так, в республиках Татарстан и Мордовия, Красноярском крае, Ленинградской области уже готовятся документы для сертификации территории, свободной от кори. После введения в Национальный календарь профилактических прививок вакцинации против гепатита В в 2000 г. на всей территории РФ практически на 1/3 сократился общий уровень заболеваемости этой грозной инфекцией. Внесение в обязательный календарь вакцинации сезонной прививки против гриппа среди организованных детей и подростков и успешно проведенная прививочная кампания на некоторых территориях страны (Белгород и Санкт-Петербург) привели к многократному снижению заболеваемости гриппом.

Однако, во многих докладах подчеркивается серьезная озабоченность проблемой распространенности инфекций, характеризующихся тяжелым течением, высоким уровнем смертности и инвалидности, которые при повсеместном применении современных вакцин среди детского населения могут быть предотвращены. Несмотря на проводимую профилактическую работу, инфекционная заболеваемость среди детей растет и в основном за счет острых респираторных инфекций, причиной которых чаще всего являются такие бактериальные патогены, как гемофильная палочка типа b, пневмококк и менингококк. К примеру, в Оренбургской области и республике Татарстан за последние годы менингококковая инфек-

ция заняла лидирующую позицию среди причин детской смертности от инфекционных заболеваний. Основная доля тяжелых форм кишечных инфекций у детей раннего возраста представлена ротавирусной инфекцией, которые зачастую приобретают характер неуправляемых эпидемий. Кроме того, вакцинация против ветряной оспы позволит значительно снизить экономические потери государственного бюджета, связанные с лечением этих пациентов, оплатой листков временной нетрудоспособности и т. д. С каждым годом в стране все хуже складывается эпидемиологическая ситуация с вирусным гепатитом А, учитывая низкую иммунную прослойку населения и постоянно растущую миграцию. Результатом становятся крупные неконтролируемые вспышки гепатита А в разных регионах РФ. Актуальной проблемой остается и папилломавирусная инфекция, обуславливающая развитие рака шейки матки, признанной 2-й по частоте злокачественной опухоли среди женщин и одной из основных причин смертности среди женщин моложе 45 лет. Наиболее эффективным средством предупреждения этой инфекции признана своевременная (до начала половой жизни) вакцинация девочек-подростков, что позволит увеличить среднюю продолжительность жизни и улучшить ее качество.

Требует совершенствования и вакцинопрофилактика коклюша, поскольку без повторной ревакцинации перед школой у детей к этому возрасту иммунитет уже угасает и, как следствие, начинает расти заболеваемость. Кроме того, заболевшие подростки и взрослые становятся основным источником заражения грудных младенцев, еще не успевших получить законченную схему вакцинации. Ведь для них коклюш смертельно опасная инфекция.

В некоторых областях РФ помимо Национального календаря профилактических прививок сформированы и реализуются региональные программы вакцинации, включающие дополнительную иммунизацию против некоторых социально значимых инфекций. Наилучшим образом ситуация складывается в Свердловской области, где в рамках подпрограммы «Вакцинопрофилактика» реализуется Региональный календарь профилактических прививок, который позволяет предупредить 17 инфекционных заболеваний. Благодаря этому, в 2008 г. удалось достичь снижения заболеваемости, а предотвращенный экономический ущерб от инфекционных заболеваний составил 2427,5 млн рублей. В Пензенской области в рамках реализации областной программы проводится дополнительная вакцинация против папилломавирусной инфекции девочек-подростков из закрытых учреждений, а также иммунизация против вирусного гепатита А. В Приморском и Красноярском краях, Ивановской области и Татарстане проводится дополнительная иммунизация в условиях эпидемической ситуации против гепатита А и менингококковой инфекции, в Алтайском и Красноярском краях, Челябинской области — против клещевого энцефалита и туляремии, в Удмуртии — против клещевого энцефалита, в Ярославской области — против ветряной оспы. Экстренная иммунизация населения против бешенства, туляремии, лептоспироза, вирусного гепатита А и дизентерии Зонне обеспечивается по эпидемиологическим показаниям в Ставропольском крае. **Вакцинация против ветряной оспы, пневмококковой и гемофильной инфекций проводится отдельным группам пациентов, имеющим высокий риск их развития в Бурятии, Чувашии, Ивановской, Нижегородской, Хабаровской,**

Челябинской, Ярославской областях, Приморском и Ставропольском краях, республике Татарстан.

Вакцинация девочек-подростков против папилломавирусной инфекции проводится в рамках pilotных проектов на некоторых территориях Московской области, Ханты-Мансийского округа и Ставропольского края, а также в отдельных закрытых учреждениях Курской области.

Некоторые регионы (Башкирия, Забайкальский, Пермский край, Свердловская и Челябинская области) даже представили свой проект регионального Календаря профилактических прививок.

В настоящее время предусмотренное финансирование региональных программ вакцинопрофилактики осуществляется за счет средств областного и муниципального бюджетов. При этом довольно редко привлекаются средства работодателей, страховых компаний и самих граждан. Например, в Ярославской области совместно с благотворительным фондом Вишневской-Ростроповича «Во имя здоровья и будущего детей» проводится программа дополнительной вакцинопрофилактики против гемофильной инфекции. Однако, чаще всего из-за нехватки обеспечения разработанные программы остаются только на бумаге.

Основными проблемами отечественной вакцинопрофилактики, по мнению региональных отделений Союза педиатров России, можно считать следующие:

- широкая «антипрививочная» кампания, являющаяся угрозой Национальной безопасности государства;
- низкий уровень мониторинга за многими инфекционными заболеваниями;
- ограниченность Национального календаря профилактических прививок;
- недостаточный арсенал зарегистрированных в России современных вакцинальных препаратов;
- отсутствие определения нормативной базы регионального календаря профилактических прививок;
- отсутствие определения ответственности работодателей за обеспечение иммунизации работников;
- отсутствие сформированных фондов по борьбе с эпидемиями, горячей линии мониторинга за ходом вакцинации.

Таким образом, в целях совершенствования эффективности профилактических мероприятий при инфекциях, управляемых средствами специфической вакцинопрофилактики, предлагаются следующие шаги:

1. Совершенствование системы контроля и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний с использованием современных методов. Создание единой системы оперативного и профессионального мониторинга вакцинопрофилактики на территории страны, а также государственного сайта, посвященного проблемам иммунизации.
2. Пересмотр и расширение Национального календаря профилактических прививок прежде всего за счет включения в него вакцинации детей раннего возраста против пневмококковой, гемофильной, ротавирусной инфекций, ветряной оспы и гепатита А детей предшкольного и школьного возраста, а также девочек-подростков против папилломавирусной инфекции. Введение обязательной вакцинации против клещевого энцефалита на высокоэндемичных территориях страны. Кроме этого, рекомендуется ввести дополнительную универсальную ревакцинацию против коклюша в возрасте 6–7 лет с использованием ацеллюлярной вакцины. Преимущество в проведении

вакцинации детям в современных условиях должно отдаваться комбинированным вакцинам, которые позволяют проводить одновременную профилактику сразу нескольких значимых инфекционных заболеваний. При этом снижается количество посещений детьми ЛПУ, сокращается, таким образом, объем средств, затрачиваемых на иммунизацию, и увеличивается охват вакцинацией. Отдельные регионы (Астраханская, Ростовская, Саратовская области) для профилактики полиомиелита предлагают в последующем использовать всегда только инактивированную вакцину с целью исключения риска развития вакциноассоциированного полиомиелита, в том числе среди контактных лиц. Многие руководители отделений Союза педиатров (Алтайский, Башкирский, Бурятский, Ростовский, республики Северная Осетия) высказали пожелание заменить цельноклеточную АКДС вакцину в связи с более высоким уровнем побочных реакций на бесклеточный ее аналог.

3. Определение периодичности пересмотра Национального календаря профилактических прививок.
4. Законодательно закрепить возможность разработки регионального календаря профилактических прививок и программ дополнительной иммунизации с учетом эпидемиологической ситуации; а также особенностей календаря для пациентов с различными формами хронических заболеваний. Создание рабочей группы по разработке и совершенствованию Национального календаря профилактических прививок с привлечением ведущих российских специалистов, в том числе использованием новых фармакоэкономических программ вакцинопрофилактики.
5. Упрощение процесса лицензирования вакцинных препаратов зарубежного производства и поддержание отечественной отрасли разработки иммунобиологических средств. Определение нормативной базы для проведения клинических исследований иммунобиологических препаратов, применяемых у детей.
6. Создание в каждом регионе центра регионального филиала Федеративного центра вакцинопрофилактики, что позволит координировать и совершенствовать прививочную работу среди детей с серьезными отклонениями в состоянии здоровья.
7. Развитие системы информирования населения о мерах предупреждения инфекций и возможностях вакцинопрофилактики с привлечением средств массовой информации, Интернет-сайтов и других с целью пропаганды среди населения достижений вакцинопрофилактики и основ здорового образа жизни. Запрещение агитации, направленной на повышение процента отказов родителей от вакцинации, и привлечение к ответственности за распространение ложной информации в отношении проблемы специфической иммунизации. Обеспечение мероприятий, направленных на повышение профессиональной квалификации медицинских работников в области вакцинопрофилактики в форме обязательных циклов по иммунизации для врачей, проходящих переподготовку, обучение для повышения квалификации, а также внедрение унифицированных образовательных программ для медицинских работников, учителей, муниципальных служащих и др.
8. Внесение изменений в Федеральный закон об иммунопрофилактике инфекционных болезней № 157 ФЗ

с целью утверждения более гибкой системы финансирования программы «Вакцинопрофилактики» с возможным привлечением альтернативных источников финансирования, а также для уточнения регулирования вакцинации вне государственных и муниципальных учреждений.

9. Предоставление родителям возможности выбора медицинского учреждения для проведения вакцинопрофилактики.

Практически в каждом сообщении звучит призыв обеспечить достойное противостояние «антипрививочному движению», активно процветающему в настоящее время на территории России.

Представители здравоохранения Краснодарского и Ставропольского краев предлагают внести изменения в Федеральный закон «Об иммунопрофилактике», ужесточающие ответственность за его невыполнение, а именно «в случае развития инфекционного заболевания при отказе от проведения иммунопрофилактики, за распространение недостоверной информации о вреде вакцинопрофилактики, уклонение работодателей от обеспечения вакцинации лиц, принимаемых на работу, связанную с высоким риском инфекционного заболевания, также о временном отказе в приеме в образовательное учреждение при необоснованном отказе от вакцинации».

Кроме того, некоторые регионы (такие как Алтайский край, республика Северная Осетия-Алания и Белгородская область) просят отрегулировать бесперебойное снабжение вакцинами, так как в связи с недоставками тех или иных препаратов недовыполняется план по реализации национального проекта «Вакцинопрофилактика». В частности, во Владикавказе с ноября 2009 г. были перебои с поставками туберкулина, а трудности с поступлением инактивированной полиовакцины и вакцины против гепатита В испытывает Белгородская область.

У руководителей региональных отделений Брянской, Костромской и Курской областей предложений по вакцинопрофилактике нет.

На наш взгляд, решения, касающиеся совершенствования закона «Об иммунопрофилактике» и пересмотра Календаря профилактических прививок РФ, должны приниматься в соответствии с принципами доказательной медицины и при активном участии медицинского сообщества — педиатров, иммунологов, инфекционистов, эпидемиологов. Значительная актуальность этого вопроса требует создания в России легитимного Экспертного совета по вопросам вакцинопрофилактики по аналогии с таковыми в Германии, Великобритании и США.

Под эгидой Союза педиатров России в настоящее время выработан **Национальный план расширения календаря профилактических прививок РФ**:

- введение с 2011 г. вакцинации против пневмококковой и Hib-инфекции детей первого года жизни и подростков женского пола против папилломавирусной инфекции;
- введение с 2012 г. вакцинации детей раннего возраста против пневмококковой, гемофильной инфекции типа b и ротавирусной инфекции, детей групп риска против ветряной оспы, ревакцинация детей дошкольного возраста против коклюша;
- введение с 2013 г. вакцинации всех детей против ветряной оспы, гепатита А и менингококковой инфекции.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРИКАЗ

31 января 2011 г.

№ 5/Н

Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям

В соответствии со статьями 9 и 10 Федерального закона от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1998, № 38, ст. 4736; 2000, № 33, ст. 3348; 2003, № 2, ст. 167; 2004, № 35, ст. 3607; 2005, № 1 (часть 1), ст. 25; 2006, № 27, ст. 2879; 2007, № 43, ст. 5084; № 49, ст. 6070; 2008, № 30 (ч. 2), ст. 3616; № 52 (ч. 1), ст. 6236; 2009, № 1, ст. 21; № 30, ст. 3739; 2010, № 50, ст. 6599) с целью обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации по инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики, приказываю:

130

1. Утвердить:
 - национальный календарь профилактических прививок согласно приложению № 1;
 - календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям согласно приложению № 2.
2. Признать утратившими силу:
 - приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 июня 2001 г. № 229 «О Национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (в соответствии с письмом Министерства Российской Федерации от 31 июля 2001 г. № 07/7800-ЮД в государственной регистрации не нуждается).
 - приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 30 октября 2007 г. № 673 «О внесении изменений и дополнений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 июня 2001 г. № 229 «О Национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (в соответствии с письмом Министерства Российской Федерации от 20 ноября 2007 г. № 01/11905-АБ в государственной регистрации не нуждается).

Министр
Т.А. ГОЛИКОВА

Приложение № 1 к приказу Минздравсоцразвития России от 31 января 2011 г. № 5/Н

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

Категории и возраст граждан, подлежащих профилактическим прививкам	Наименование прививки	Порядок проведения профилактических прививок
Новорожденные в первые 24 часа жизни	Первая вакцинация против вирусного гепатита В	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин новорожденным, в том числе из групп риска: родившихся от матерей — носителей HBsAg; больных вирусным гепатитом В или перенесших вирусный гепатит В в третьем триместре беременности; не имеющих результатов обследования на маркеры гепатита В; наркозависимых, в семьях, в которых есть носитель HBsAg или большой острым вирусным гепатитом В и хроническими вирусными гепатитами (далее — группы риска)

Новорожденные на 3–7 день жизни	Вакцинация против туберкулеза	Проводится новорожденным вакцинами для профилактики туберкулеза (для щадящей первичной иммунизации) в соответствии с инструкциями по их применению. В субъектах Российской Федерации с показателями заболеваемости, превышающими 80 на 100 тыс. населения, а также при наличии в окружении новорожденного больных туберкулезом — вакциной для профилактики туберкулеза
Дети в 1 месяц	Вторая вакцинация против вирусного гепатита В	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы, в том числе из групп риска
Дети в 2 месяца	Третья вакцинация против вирусного гепатита В	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям из групп риска
	Первая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы
Дети в 3 месяца	Первая вакцинация против гемофильной инфекции	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям, относящимся к группам риска: с иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности заболевания Hib-инфекцией; с онкогематологическими заболеваниями и/или длительно получающие иммуносупрессивную терапию; ВИЧ-инфицированным или рожденным от ВИЧ-инфицированных матерей; находящимся в закрытых детских дошкольных учреждениях (дома ребенка, детские дома, специализированные интернаты (для детей с психоневрологическими заболеваниями и др.), противотуберкулезные санитарно-оздоровительные учреждения).
		<i>Примечание.</i> Курс вакцинации против гемофильной инфекции для детей в возрасте от 3 до 6 месяцев состоит из 3 инъекций по 0,5 мл с интервалом 1–1,5 месяца. Для детей, не получивших первую вакцинацию в 3 месяца, иммунизация проводится по следующей схеме: — для детей в возрасте от 6 до 12 месяцев из 2 инъекций по 0,5 мл с интервалом в 1–1,5 месяца, — для детей от 1 года до 5 лет однократная инъекция 0,5 мл
	Первая вакцинация против полиомиелита	Проводится вакцинами для профилактики полиомиелита (инактивированными) в соответствии с инструкциями по их применению
Дети в 4,5 месяцев	Вторая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы, получившим первую вакцинацию в 3 месяца
	Вторая вакцинация против гемофильной инфекции	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы, получившим первую вакцинацию в 3 месяца
	Вторая вакцинация против полиомиелита	Проводится вакцинами для профилактики полиомиелита (инактивированными) в соответствии с инструкциями по их применению
Дети в 6 месяцев	Третья вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы, получившим первую и вторую вакцинацию в 3 и 4,5 месяца, соответственно
	Третья вакцинация против вирусного гепатита В	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы, не относящимся к группам риска, получившим первую и вторую вакцинацию в 0 и 1 месяц, соответственно
	Третья вакцинация против гемофильной инфекции	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям, получившим первую и вторую вакцинацию в 3 и 4,5 месяца, соответственно

	Третья вакцинация против полиомиелита	Проводится детям данной возрастной группы вакцинами для профилактики полиомиелита (живыми) в соответствии с инструкциями по их применению. Дети, находящиеся в закрытых детских дошкольных учреждениях (дома ребенка, детские дома, специализированные интернаты (для детей с психоневрологическими заболеваниями и др.), противотуберкулезные санитарно-оздоровительные учреждения), по показаниям вакцинируются трехкратно вакцинами для профилактики полиомиелита (инактивированными)
Дети в 12 месяцев	Вакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы
	Четвертая вакцинация против вирусного гепатита В	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям из групп риска
Дети в 18 месяцев	Первая ревакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы
	Первая ревакцинация против полиомиелита	Проводится детям данной возрастной группы вакцинами для профилактики полиомиелита (живыми) в соответствии с инструкциями по их применению
	Ревакцинация против гемофильной инфекции	Ревакцинация проводят однократно детям, привитым на первом году жизни в соответствии с инструкциями по применению вакцин
Дети в 20 месяцев	Вторая ревакцинация против полиомиелита	Проводится детям данной возрастной группы вакцинами для профилактики полиомиелита (живыми) в соответствии с инструкциями по их применению
Дети в 6 лет	Ревакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям данной возрастной группы, получившим вакцинацию против кори, краснухи, эпидемического паротита
Дети в 6–7 лет	Вторая ревакцинация против дифтерии, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению анатоксинов с уменьшенным содержанием антигенов детям данной возрастной группы
Дети в 7 лет	Ревакцинация против туберкулеза	Проводится не инфицированным микобактериями туберкулеза туберкулиноотрицательным детям данной возрастной группы вакцинами для профилактики туберкулеза в соответствии с инструкциями по их применению
Дети в 14 лет	Третья ревакцинация против дифтерии, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению анатоксинов с уменьшенным содержанием антигенов детям данной возрастной группы
	Третья ревакцинация против полиомиелита	Проводится детям данной возрастной группы вакцинами для профилактики полиомиелита (живыми) в соответствии с инструкциями по их применению.
	Ревакцинация против туберкулеза	Проводится не инфицированным микобактериями туберкулеза туберкулиноотрицательным детям данной возрастной группы вакцинами для профилактики туберкулеза в соответствии с инструкциями по их применению. В субъектах Российской Федерации с показателями заболеваемости туберкулезом, не превышающими 40 на 100 тыс. населения, ревакцинация против туберкулеза в 14 лет проводится туберкулиноотрицательным детям, не получившим прививку в 7 лет

Взрослые от 18 лет	Ревакцинация против дифтерии, столбняка	Проводится в соответствии с инструкциями по применению анатоксинов с уменьшенным содержанием антигенов взрослым от 18 лет каждые 10 лет с момента последней ревакцинации
Дети от 1 года до 18 лет, взрослые от 18 до 55 лет, не привитые ранее	Вакцинация против вирусного гепатита В	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям и взрослым данных возрастных групп по схеме 0–1–6 (1 доза — в момент начала вакцинации, 2 доза — через месяц после 1 прививки, 3 доза — через 6 месяцев от начала иммунизации).
Дети от 1 года до 18 лет, девушки от 18 до 25 лет	Иммунизация против краснухи	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин детям от 1 года до 18 лет не болевшим, не привитым, привитым однократно против краснухи и девушкам от 18 до 25 лет, не болевшим, не привитым ранее
Дети с 6 месяцев, учащиеся 1–11 классов; студенты высших профессиональных и средних профессиональных учебных заведений; взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы и др.); взрослые старше 60 лет	Вакцинация против гриппа	Проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин ежегодно данным категориям граждан
Дети в возрасте 15–17 лет включительно и взрослые в возрасте до 35 лет	Иммунизация против кори	Иммунизация против кори детям в возрасте 15–17 лет включительно и взрослым в возрасте до 35 лет, не привитым ранее, не имеющим сведений о прививках против кори и не болевшим корью ранее проводится в соответствии с инструкциями по применению вакцин двукратно с интервалом не менее 3-х месяцев между прививками. Лица, привитые ранее однократно, подлежат проведению однократной иммунизации с интервалом не менее 3-х месяцев между прививками

Примечания:

1. Иммунизация в рамках Национального календаря профилактических прививок проводится медицинскими иммuno-биологическими препаратами, зарегистрированными в соответствии с законодательством Российской Федерации, согласно инструкциям по применению.
2. При нарушении сроков иммунизации, ее проводят по предусмотренным Национальным календарем профилактических прививок схемам, и в соответствии с инструкциями по применению препаратов. Допускается введение вакцин (кроме вакцин для профилактики туберкулеза), применяемых в рамках Национального календаря профилактических прививок, в один день разными шприцами в разные участки тела.
3. Иммунизация детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, осуществляется в рамках Национального календаря профилактических прививок в соответствии с инструкциями по применению вакцин и анатоксинов. При иммунизации таких детей учитываются: ВИЧ-статус ребенка, вид вакцины, показатели иммунного статуса, возраст ребенка, сопутствующие заболевания.
4. Иммунизация детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями и получавших трехэтапную химиопрофилактику передачи ВИЧ от матери ребенку (во время беременности, родов и в периоде новорожденности), проводится в родильном доме вакцинами для профилактики туберкулеза (для щадящей первичной иммунизации). У детей с ВИЧ-инфекцией, а также при обнаружении у детей нуклеиновых кислот ВИЧ молекулярными методами, вакцинация против туберкулеза не проводится.
5. Детям, рожденным ВИЧ-инфицированными матерями, иммунизация против полиомиелита проводится инактивированной вакциной независимо от их ВИЧ-статуса.
6. Иммунизация живыми вакцинами в рамках Национального календаря профилактических прививок (за исключением вакцин для профилактики туберкулеза) проводится ВИЧ-инфицированным детям с 1-й и 2-й иммунными категориями (отсутствие или умеренный иммунодефицит).

7. При исключении диагноза «ВИЧ-инфекция» детям, рожденным ВИЧ-инфицированными матерями, проводят иммунизацию живыми вакцинами без предварительного иммунологического обследования.
8. Анатоксины, убитые и рекомбинантные вакцины в рамках Национального календаря профилактических прививок вводят всем детям, рожденным инфицированными матерями. ВИЧ-инфицированным детям указанные препараты вводятся при отсутствии выраженного и тяжелого иммунодефицита.
9. При проведении иммунизации против гепатита В детей первого года жизни, против гриппа детей с 6-месячного возраста и учащихся 1–11 классов используются вакцины без ртутьсодержащих консервантов.

Приложение № 2 к приказу Минздравсоцразвития России от 31 января 2011 г. № 5/Н

КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК ПО ЭПИДЕМИЧЕСКИМ ПОКАЗАНИЯМ

Наименование прививки	Категории граждан, подлежащих профилактическим прививкам по эпидемическим показаниям, и порядок их проведения	Сроки проведения профилактических прививок по эпидемическим показаниям
Против туляремии	Население, проживающее на энзоотичных по туляремии территориях, а также прибывшие на эти территории лица, выполняющие следующие работы: сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, другие работы по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератационные и дезинсекционные; по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя туляремии	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против чумы	Население, проживающее на энзоотичных по чуме территориях. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя чумы	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против бруцеллеза	В очагах козье-овечьего типа лицам, выполняющим следующие работы: по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, где регистрируются заболевания скота бруцеллезом; по убою скота, больного бруцеллезом, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов. Животноводы, ветеринарные работники, зоотехники в хозяйствах, энзоотичных по бруцеллезу. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя бруцеллеза	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против сибирской язвы	Лица, выполняющие следующие работы: зооветработники и другие лица, профессионально занятые предубойным содержанием скота, а также убоем, снятием шкур и разделкой туш; сбор, хранение, транспортировка и первичная переработка сырья животного происхождения; сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные на энзоотичных по сибирской язве территориях. Работники лабораторий, работающие с материалом, подозрительным на инфицирование возбудителем сибирской язвы	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против бешенства	С профилактической целью иммунизируют лиц, имеющих высокий риск заражения бешенством: работники лабораторий, работающие с уличным вирусом бешенства; ветеринарные работники; егеря, охотники, лесники; лица, выполняющие работы по отлову и содержанию животных	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против лептоспироза	Лица, выполняющие следующие работы: по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, расположенных на энзоотичных по лептоспирозу территориях; по убою скота, больного лептоспирозом, заготовке и переработке мяса и мясопродуктов полученных от больных лептоспирозом животных; по отлову и содержанию безнадзорных животных. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя лептоспироза	В соответствии с инструкциями по применению вакцин

Против клещевого вирусного энцефалита	Население, проживающее на энзоотичных по клещевому вирусному энцефалиту территориях, а также прибывшие на эти территории лица, выполняющие следующие работы: сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные; по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя клещевого энцефалита. Лица, посещающие энзоотичные по клещевому энцефалиту территории с целью отдыха, туризма, работы на дачных и садовых участках	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против лихорадки Ку	Лица, выполняющие работы по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, где регистрируются заболевания лихорадкой Ку скота. Лица, выполняющие работы по заготовке, хранению и переработке сельскохозяйственной продукции на энзоотичных территориях по лихорадке Ку. Лица, работающие с живыми культурами возбудителей лихорадки Ку	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против желтой лихорадки	Лица, выезжающие за рубеж в энзоотичные по желтой лихорадке районы. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя желтой лихорадки	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против холеры	Лица, выезжающие в неблагополучные по холере страны. Граждане Российской Федерации в случае осложнения санитарно-эпидемиологической обстановки по холере в сопредельных странах, а также на территории Российской Федерации	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против брюшного тифа	Лица, занятые в сфере коммунального благоустройства, (работники, обслуживающие канализационные сети, сооружения и оборудование, а также предприятий по санитарной очистке населенных мест — сбор, транспортировка и утилизация бытовых отходов). Лица, работающие с живыми культурами возбудителей брюшного тифа. Население, проживающее на территориях с хроническими водными эпидемиями брюшного тифа. Лица, выезжающие в гиперэндемичные по брюшному тифу регионы и страны. Контактные в очагах брюшного тифа по эпидпоказаниям. По эпидемическим показаниям прививки проводят при угрозе возникновения эпидемии или вспышки (стихийные бедствия, крупные аварии на водопроводной и канализационной сети), а также в период эпидемии, при этом в угрожаемом районе проводят массовую иммунизацию населения	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против вирусного гепатита А	Лица, подверженные профессиональному риску заражения (врачи, персонал по уходу за больными, работники сферы обслуживания населения, занятые на предприятиях пищевой промышленности, в организациях общественного питания, а также обслуживающие водопроводные и канализационные сооружения, оборудование и сети. Лица, выезжающие в неблагополучные регионы и страны, где регистрируется вспышечная заболеваемость. Контактные в очагах гепатита А	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против шигеллезов	Работники инфекционных стационаров и бактериологических лабораторий. Лица, занятые в сфере общественного питания и коммунального благоустройства. Дети, посещающие детские учреждения и отезжающие в оздоровительные лагеря (по показаниям). По эпидемическим показаниям прививки проводят при угрозе возникновения эпидемии или вспышки (стихийные бедствия, крупные аварии на водопроводной и канализационной сети), а также в период эпидемии, при этом в угрожаемом районе проводят массовую иммунизацию населения. Профилактические прививки предпочтительно проводить перед сезонным подъемом заболеваемости шигеллезами	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против менингококковой инфекции	Дети, подростки, взрослые в очагах менингококковой инфекции, вызванной менингококками серогрупп А или С. Вакцинация проводится в эндемичных регионах, а также в случае эпидемии, вызванной менингококками серогрупп А или С	В соответствии с инструкциями по применению вакцин

Против кори	Контактные лица из очагов заболевания, не болевшие, не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках против кори, однократно привитые без ограничения возраста	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против гепатита В	Контактные лица из очагов заболевания, не болевшие, не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках против гепатита В	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против дифтерии	Контактные лица из очагов заболевания, не болевшие, не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках против дифтерии	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против эпидемического паротита	Контактные лица из очагов заболевания, не болевшие, не привитые и не имеющие сведений о профилактических прививках против эпидемического паротита	В соответствии с инструкциями по применению вакцин
Против полиомиелита	<p>Прививкам подлежат контактные в очагах полиомиелита, в том числе вызванного диким полиовирусом (или при подозрении на заболевание):</p> <p>дети с 3 месяцев до 18 лет; медработники.</p> <p>Дети, прибывшие из эндемичных (неблагополучных) по полиомиелиту стран (территорий) с 3 месяцев до 15 лет.</p> <p>Лица без определенного места жительства (при их выявлении) с 3 месяцев до 15 лет.</p> <p>Лица, контактировавшие с прибывшими из эндемичных (неблагополучных) по полиомиелиту стран (территорий), с 3 месяцев жизни без ограничения возраста.</p> <p>Лица, работающие с живым полиовирусом, с материалами, инфицированными (потенциально инфицированными) диким вирусом полиомиелита без ограничения возраста.</p> <p>Иммунизация против полиомиелита по эпидемическим показаниям проводится оральной полиомиелитной вакциной. Показаниями для проведения иммунизации детей оральной полиомиелитной вакциной по эпидемическим показаниям являются регистрация случая полиомиелита, вызванного диким полиовирусом, выделение дикого полиовируса в биопробных материалах от людей или из объектов окружающей среды. В этих случаях иммунизация проводится в соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача субъекта Российской Федерации, которым определяется возраст детей, подлежащих иммунизации, сроки, порядок и кратность ее проведения.</p>	<p>Однократно Однократно Однократно (при наличии достоверных данных о предшествующих прививках), или трехкратно (при их отсутствии)</p> <p>Однократно (при наличии достоверных данных о предшествующих прививках), или трехкратно (при их отсутствии)</p> <p>Однократно</p> <p>Однократно при приеме на работу</p>

Примечания:

Допускается введение инактивированных вакцин, применяемых в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и Национального календаря профилактических прививок в один день разными шприцами в разные участки тела.

Информационный бюллетень EPA, выпуск 08 декабря 2010 г.

Письмо редактора

Уважаемые коллеги и друзья!

Необходимо отметить большой успех конференции Excellence in pediatrics (Совершенство в педиатрии), которая состоялась в Лондоне в декабре 2010 г. Доказательный образ мышления усилил нашу диагностику и методы лечения. Образовательные программы будут продолжены по ряду курсов, сохраняя устойчивую и твердую направленность, начиная с конца 2011 г. Что касается познавательности и наглядности полностью обновленного веб-сайта (www.epa-unepsa.org), будут предлагаться критическая информация о EPA, а также динамичные разделы, посвященные новым клиническим фактам, при этом особое внимание будет сконцентрировано на концепции «Работа и обучение вместе». Вы увидите это в феврале 2011 г.

Работа Совета сохранит обычный ритм и распорядок: обновление состава членов Совета, создание комитета по этике и новые рамки отношений с нашей организационной компанией, обеспечивающей преемственность Europaediatrics на том же или более высоком структурном уровне, чем в настоящее время. Чтобы непосредственно

связаться с любым членом Совета, достаточно просто отправить e-mail (epa-unepsa@candc-group.com), и Вы получите персональный ответ от него/нее или Совета. Вы можете связаться с нашим Информационным бюллетенем таким же образом.

Пожалуйста, прочтайте раздел в этом выпуске о научно-исследовательском проекте Cochrane Детское здравоохранение. Затем перейдите к примерам и пополните обзор online. Таким образом Вы ближе познакомитесь с результатами, основанными на фактических данных, и внесете свой вклад в определение новых тем, которые могут представлять общий интерес в сфере детского здоровья. Наконец, не забывайте о 5-м съезде Europaediatrics в Вене, программа для которого уже составлена.

137

Мануэль Мойя,
редактор бюллетеня.

P.S. Если Вы хотите получать электронные оповещения по новым выпускам, то все, что нужно сделать — это отправить e-mail по адресу: epa-unepsa@candc-group.com

Новости 5-го Конгресса Europaediatrics

До 5-го Europaediatrics 2011 г. осталось 6 месяцев, и волнение нарастает! Конгресс Europaediatrics является показателем деятельности EPA/UNEPSA и надеется стать местом встречи педиатров не только Европы, но и всего мира. 5-й Europaediatrics — продолжатель съездов EPA/UNEPSA, состоявшихся в Риме (2000), Праге (2003), Стамбуле (2008) и Москве (2009). Мероприятия главного события EPA/UNEPSA направлены на выполнение целей, прописанных в ее уставе:

- Улучшение качества педиатрической помощи во всех европейских странах.
- Стимулирование совместных исследований в области педиатрии в Европе.
- Поощрение сотрудничества между Национальными Детскими обществами в Европе и педиатрами, работающими в сфере первичной, вторичной и третичной педиатрической помощи в Европе.
- Содействие обмену опытом в различных областях медицинской помощи детям.

Важные даты:

Срок подачи тезисов: 10 марта 2011 г.

Крайний срок ранней регистрации: 10 марта 2011 г.

Для регулярного получения новостей о Конгрессе можно воспользоваться сайтом www.europaediatrics2011.org

СОВЕТ ЕВРОПЕЙСКОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ (EPA/UNEPSA)

Президент — проф. Андреас Константопулос
Генеральный секретарь — проф. Массимо Петоэлло-Мантовани

Вице-президент — проф. Александр Баранов

Вице-президент — проф. Мануэль Мойя

Советники — проф. Фьюджан Чулю Коуграш, проф. Ласло Сабо

Казначей — проф. Йохен Эрих

Экс-президент — проф. Армидо Рубино

Президент 5-го Europaediatrics — проф., доктор Вильгельм Каульферш

МЕСТНЫЙ ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Президент — проф. д-р Клаус Шмитт

Вице-президент — проф., д-р Вильгельм Каульферш

Секретарь — проф. Рейнгольд Кербл

НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ

Председатель — Армидо Рубино, Италия

ЧЛЕНЫ НАУЧНОГО КОМИТЕТА

Эррол Элден, США

Дженерозо Андриа, Италия

Шимон Барак, Израиль

Реш Бернхард, Австрия

Сержиу Кабрал Аугусто, Бразилия

Франко Кьярелли, Италия

Джованни Чиони, Италия

Фююджан Чулю Кокуграш, Турция

Стен Дрееборг, Норвегия

Йохен Эрих, Германия

Маргарет Фишер, США

Андреас Гамильшег, Австрия

Захи Гроссман, Израиль

Калле Хоппу, Финляндия

Исидор Нуттегерр, Австрия

Вильгельм Каульферш, Австрия

Рейнгольд Кербл, Австрия

Андреас Константопулос, Греция

Джуゼppe Мазера, Италия

Джули Местрович, Хорватия

Иосиф Милерад, Швеция

Мануэль Мойя, Испания

Лейла Намазова-Баранова, Россия

Людмила Огородова, Россия

Энн Ормиссон, Эстония

Йозеф Ридлер, Австрия

Клаус Шмидт, Австрия

Майк Смит, Великобритания

Ласло Сабо, Венгрия

Джорджио Тамбурини, Италия

Арунас Валиулис, Литва

Николай Володин, Россия

Мехмет Вурал, Турция

Максимилиан Зак, Австрия

Заседание по респираторной медицине, представленное в контексте «Совершенство в педиатрии» (Excellence in Pediatrics)

Доклад из Лондона

Тысяча педиатров со всего мира имели возможность принять участие во 2-й конференции «Совершенство в педиатрии», которая проходила в Лондоне 2–4 декабря 2010 г. Специальные заседания состоялись в субботу, 4 декабря и освещали респираторные проблемы, их профилактику, современные медикаментозные средства и лечение.

Записи наиболее значимых интервью, веб-сайты избранных заседаний, наиболее интересные доклады, а также презентации отдельных заседаний скоро будут доступны на сайте www.era-unepsa.org и на веб-сайте конференции www.excellence-in-paediatrics.org. 3-я конференция «Excellence in Pediatrics» состоится в Стамбуле (Турция) 1–3 декабря 2011.

М. Петоэлло-Мантовани, А. Кампаноцци

Лечение рвоты у детей

Что должен делать врач общей практики и когда нужна консультация специалиста?

Рвота является частым симптомом острых и хронических заболеваний в детском возрасте. Ей обычно предшествует тошнота, сочетающаяся с повышенным слюноотделением, желудочной атонией и рефлюксом содергимого двенадцатиперстной кишки в желудок в результате неперистальтических сокращений тонкой кишки. При диагностике и лечении тошноты и рвоты у детей сроки ее наличия и хроника симптоматики являются важными клиническими признаками для оценки заболевания.

Во многих странах врачи общей практики (ВОП) являются первыми, к кому обращаются члены семьи или опекуны, чтобы проконсультировать ребенка со рвотой.

Поэтому для них важно ответить на несколько ключевых вопросов, имеющих значение как для правильного лечения, так и для принятия решения по поводу того, чтобы ребенка направить к детскому специалисту.

Основные клинические вопросы

Если рвота острая, то врач общей практики сначала должен ответить на вопрос, не является ли причиной рвоты инфекционный гастроэнтерит? Второй важный вопрос касается степени гидратации ребенка и наличия противопоказаний для оральной регидратации, а также показаний для госпитализации ребенка с целью проведения назогастральной или внутривенной регидратации.

При персистировании симптоматики в течение нескольких недель или месяцев ВОП должен рассматривать вопрос о серьезности состояния и направлении ребенка на полное обследование.

У детей с острой персистирующей рвотой в начальном периоде должен рассматриваться как возможный диагноз вирусного гастроэнтерита с наличием рвоты и диареи.

Причиной острой рвоты может быть начало какой-либо инфекции (в том числе недиагностированная инфекция мочеполовых путей, сепсис, аппендицит или менингит), острый живот, требующий хирургического вмешательства (включая инвагинацию, неполный поворот с заворотом средней кишки) или метаболического заболевания, такого как диабетический кетоацидоз.

Причины тошноты и рвоты у детей

Острая рвота в сочетании с диареей

Пищевое отравление:

- инфекционные агенты (вирусы, бактерии, паразиты);
- токсичные вещества (ядовитые грибы, неправильно приготовленные экзотические продукты, наличие пестицидов на фруктах и овощах).

Пищевая аллергия или непереносимость (из-за раннего введения в пищу новых продуктов, обычно в возрасте до 24 мес):

- аллергия на белок коровьего молока;
- заболевания брюшной полости.

Инфекции за пределами желудочно-кишечного тракта:

- инфекции мочевых путей;
- сепсис;
- менингит.

Хирургические:

- аппендицит;
- заворот кишок;
- кишечные инвагинации.

Острая рвота без характерной симптоматики

Хирургическая обструкция:

- менингит;
- аппендицит;
- метаболические заболевания;
- стеноз привратника;
- повышенное внутричерепное давление;
- лекарственное отравление.

Наличие у детей острой рвоты — это предупреждающий знак. Необходимо немедленное обследование ребенка в условиях больницы, если в рвотных массах содержится кровь или желчь, отмечается сильные абдоминальные боли или имеется вздутие живота. Неотложная помощь должна включать в себя обзорную рентгенографию брюшной полости, УЗИ брюшной полости и исключение сепсиса, включая общий анализ крови, посев культур крови, мочи и спинномозговую пунктацию.

Следующие дополнительные симптомы требуют немедленной оценки состояния и лечения в условиях стационара: высокая температура, вздутие живота и/или болезненность, стойкая тахикардия или гипотония, ригидность затылочных мышц и/или светобоязнь.

Особое внимание должно быть удалено детям с рвотой, страдающим хроническими заболеваниями, детям с отставанием роста и младенцам младше 6 мес. У такой категории больных необходима тщательная

оценка дифференциальной диагностики и гидратационного статуса.

Рвота — довольно распространенное явление в раннем детстве. В частности, рвота в сочетании с регургитацией и жеванием являются симптомом, указывающим на гастроэзофагеальный рефлюкс, который может развиваться при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в связи с возможным повреждением ткани (эзофагит, обструктивный апноэ, острое заболевание дыхательных путей, легочная аспирация, или аномалии развития).

В течение первого года жизни могут иметь место врожденные аномалии желудочно-кишечного тракта, такие как неполный поворот кишечника; при первом введении новых продуктов в диету ребенка может проявляться пищевая аллергия на раздражающий антиген. У детей более старшего возраста рвоте часто предшествует тошнота. Дифференциальная диагностика хронических приступов рвоты у ребенка старшего возраста включает гастроэзофагеальный рефлюкс, гастрит и циклические рвоты, поэтому необходимо направить его на консультацию к специалисту для дальнейшего обследования, которое может включать эндоскопическое исследование или исключение негастроинтестинальных причин рвоты, таких как высокое внутричерепное давление, врожденные нарушения метаболизма.

Регургитация у младенцев

Регургитация у младенцев — пассаж рефлюксного желудочного содержимого в ротовую часть глотки; рвота — выталкивание рефлюксного содержимого желудка из рта.

Регургирующие младенцы, даже здоровые, обычно срыгивают 2 раза и более в день на первом году жизни. У детей при рвоте можно выявить и другие признаки, такие как кровь, аспирация, апноэ, нарушение развития, неправильное положение тела, нарушение метаболизма (например, галактоземия). У ребенка, страдающего рвотой в первую неделю жизни, важно предусмотреть вероятность врожденной обструкции желудочно-кишечного тракта, в частности при окрашивании желчью.

Поскольку младенческая регургитация — явление физиологическое и преходящее, возможно, связанное с незрелостью моторики желудочно-кишечного тракта, первостепенное значение для ее лечения имеют информирование, обучение и поддержка родителей. Также важно изменение образа жизни, в том числе приятие правильного положения ребенку после кормления, использование другой формулы кормления: уменьшение объема порций при увеличении частоты кормлений.

Тем не менее, хотя диетическое лечение может считаться первостепенным, следует принять во внимание, что неправильное использование гипоаллергенного и более частого кормления (thickened formula) приводит к проблемам, связанным с питанием. Младенцы, страдающие регургитацией, должны проходить дополнительные обследования.

Гастроэзофагеальный рефлюкс

и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей, страдающих рвотой: когда об этом думать?

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) — это пассаж желудочного содержимого в пищевод с выбросом или без него из рта вследствие регургитации или рвоты.

ГЭР — это нормальный физиологический процесс, который может повторяться до нескольких раз в день у здоровых младенцев, детей более старшего возраста

и у взрослых. Около 50% здоровых 3–4-месячных детей срыгивают по крайней мере один раз в день. У здоровых младенцев ГЭР не требует лечения. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) характеризуется наличием симптомов, доставляющих неудобства, и/или осложненного стойкого ГЭРБ.

10 клинических проявлений ЖПРБ у детей

Симптомы	Признаки
Рецидивирующие регургитации с/без рвоты	Воспаление гортани/глотки
Потеря веса	Стриктура пищевода
Слабый набор веса	Пищевод Барретта
Раздражительность младенцев	Эрозии пищевода
Заторможенность	Рецидивирующая пневмония
Изжога и боли в груди	Анемия
Кровавая рвота	Дентальные эрозии
Дисфагия, одинофагия	Одышка
Одышка	Стридор, свистящее дыхание
Стридор	Отказ от кормления
Отказ от кормления	Дистоническое положение шеи, прогибание спины (синдром Сандифера)
Кашель	Приступ апноэ: редко в связи с ГЭРБ
Охриплость	Явная угроза жизни: редко в связи с ГЭРБ

Диагноз ГЭРБ следует рассматривать при наличии различных симптомов и признаков, в том числе замедленном развитии, кровавой рвоте, крови в кале, анемии или отказе от еды. Необходима консультация специалиста для более тщательного обследования, которое может включать в себя 24-часовой pH-мониторинг и/или гастроскопию.

Аллергия на белок коровьего молока у детей, страдающих рвотой

Рвота и раздражительность могут являться симптомами, связанными с аллергией на белок коровьего молока (АБКМ), что наблюдается у 2–7,5% детей в возрасте до 24 мес в экономически развитых странах и является наиболее распространенной формой пищевой аллергии в этой возрастной группе.

Не всегда легко дифференцировать эту патологию от синдрома доброкачественного срыгивания и колик. Как регургитация, так и колики, по определению, не являются следствием органического заболевания.

Диагностические критерии младенческой колики включают пароксизмы раздражительности или плача, которые начинаются или прекращаются без определенной причины; как правило, они делятся более 3 ч в день и имеют место по меньшей мере три раза в неделю. Колики спонтанно проходят к 4 мес и не вызывают задержку раз-

вития, в то время как регургитации обычно наблюдаются в течение первых 12 мес жизни, и часто улучшение наступает либо к моменту введения твердой пищи, либо когда ребенок начинает ходить [2].

Важно принимать во внимание, что остающиеся интактными белки коровьего молока, такие как β -лактоглобулин и α -лактальбутин вырабатываются в грудном молоке. У детей с аллергией на белок коровьего молока, обычно наблюдается аллергическая реакция, развивающаяся в течение 4 нед от начала приема смесей с коровьим молоком. При подозрении на АБКМ стандартным является попытка изменения формулы питательной смеси. Дети с симптоматикой, но без выраженных тревожных симптомов (от легких для умеренных проявлений) должны получать гидролизированную смесь (eHF) или смесь на аминокислотной основе (AAF), если ребенок отказывается принимать eHF, или по соображениям соотношения затраты/польза — AAF, по крайней мере, в течение 2–4 нед. В случае существенного улучшения состояния или исчезновения симптомов, детям в дальнейшем прикормы должны вводиться под наблюдением врача. Если будут проявляться симптомы АБКМ при поступлении новой пищи, ребенка следует оставить на eHF или на AAF, по крайней мере на 6 мес или до 9–12-месячного возраста. Если улучшения симптоматики на eHF не отмечается, врачи первичного звена и педиатры должны рассматривать вариант отмены диеты с AAF, провести дифференциальную диагностику и/или направить ребенка к аллергологу.

Использование белка сои и других альтернатив молоку

Смесь с соевым белком может быть использована для доношенных детей, но она не имеет преимущества в питательной ценности перед белком коровьего молока, и содержит высокие концентрации фитата, алюминия и фитоэстрогенов (изофлавонов), которые могут оказывать неблагоприятный эффект. Соевый белок не играет никакой роли в профилактике аллергических болезней и не должен использоваться у детей раннего возраста с пищевой аллергией в течение первых 6 мес жизни. До назначения соевого белка у детей с пищевой аллергией в возрасте после 6 мес из-за его низкой стоимости и лучшей усвояемости, сначала должна быть установлена толерантность к соевому белку, поскольку у 30–50% детей, получающих сою при лечении АБКМ, отмечаются аллергические реакции [5]. Нет никаких доказательств в пользу целесообразности использования соевого белка в качестве прикорма для предотвращения или лечения рвоты у детей.

У младенцев старше 6 мес при введении нового прикорма на 2 нед можно ввести соевые молочные смеси. Если после 2-х недель использования соевого прикорма улучшение не отмечено, специалист предписывает использование гидролизованного прикорма.

Следует отметить, что использование для кормления младенцев частично гидролизованной молочной смеси или нетрансформированного белка молока мlekопитающих, включая коровье, овчье, буйволиць, лошадей или козье, немодифицированное рисовое молоко, не рекомендуется. Эти виды молока не имеют надлежащей питательной ценности и не могут служить единственным источником пищи для младенцев. Кроме того, вследствие риска возможных перекрестных реакций аллергенов эти виды молока или молочных смесей, основанные на других видах молочных белков, не рекомендуются для детей с подозреваемым или доказанным АБКМ.

Аллергия на белок коровьего молока может вызывать немедленные реакции (рвота, периоральный или периорбитальный отек, крапивница или анафилаксия), развивающиеся в период от нескольких минут до 2 ч после первого приема белка коровьего молока. Кожные прик-тесты (SPT) и/или измерение уровня специфических IgE антител (RAST testing) обнаруживают IgE-опосредованную реакцию немедленного типа на введение белка коровьего молока. В отличие от этого поздние реакции АБКМ, в том числе рвота, диарея и сильная раздражительность, отмечаются в период от нескольких часов до нескольких дней после вновь введенного белка коровьего молока и часто трудно диагностируются. В этих случаях желательны консультации со специалистом.

Обезвоживание — частое явление у детей, страдающих рвотой.

Для эффективного лечения жизненно важна оценка степени обезвоживания, так как неточная оценка грозит отсрочкой назначения неотложного лечения, либо гиперлечением с ненужными вмешательствами.

Обычно, пациенты делятся на подгруппы с минимальным или отсутствием обезвоживания (< 3% потери веса тела), легкой и умеренной дегидратацией (3–9% потери массы тела) и тяжелым обезвоживанием (> 9% потери массы тела).

Общие направления клинического лечения детей, страдающих рвотой:

- лабораторные исследования должны быть ограничены необходимыми для проведения лечения;
- медикаменты используются только по строгим показаниям;
- противорвотные препараты не показаны (в остром состоянии они бесполезны, а иногда и вредны);
- грудных детей следует продолжать кормить по требованию, а питающихся молочными смесями — по обычной схеме до достижения регидратации, достаточной

для удовлетворения энергетических и питательных потребностей;

- использование молочных смесей без лактозы или со сниженным содержанием лактозы, как правило, не оправдано.

Ключевые моменты наблюдения за ребенком, страдающим рвотой

1. У ребенка с эпизодом острой рвоты всегда рассматривается вероятность наличия других диагнозов, прежде чем будет принята ориентация на вирусный гастроэнтерит, особенно если имеет место кровавая рвота, в рвотных массах содержится желчь, рвота носит острый характер, отмечаются болезненный живот, фебрильная лихорадка, подозрение на менингит.
2. Ребенок с явлениями хронической рвоты должен быть направлен к специалисту для тщательного обследования на предмет наличия замедленного развития, аллергии на коровье молоко, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, или персистирующей симптоматики у ребенка старшего возраста.
3. Лечение обезвоживания легкой степени может осуществляться на дому.
4. При умеренном обезвоживании могут потребоваться направление к специалисту и госпитализация в педиатрическое отделение для назогастральной интубации при непереносимости перорального приема жидкостей.
5. При тяжелом обезвоживании требуется срочная госпитализация в педиатрическое отделение для внутривенной регидратации и интенсивного лечения. При легком и умеренном обезвоживании не всегда удается улучшить состояние растворами для оральной регидратации, поэтому таких детей необходимо постоянно наблюдать до появления положительной динамики. Состояние гидратации должно отслеживаться постоянно, с более частым мониторингом у детей с неустойчивым статусом.

История Хорватского педиатрического общества

Республика Хорватия является страной с населением 4,4 млн, из которых 840 тыс. — дети в возрасте до 18 лет. Показатели детского здравоохранения хорошие: перинатальная смертность 4,6/1000 среди новорожденных с весом при рождении 1000 г, в то время как смертность младенцев составляет 4,5 на 1000 живорожденных младенцев. Все дети в Хорватии до 18 лет имеют государственное страхование здоровья.

Первичная педиатрической помощь охватывает около 75% детей, другие включены в сферу здравоохранения, где медицинская помощь оказывается семейными врачами. В сфере вторичной и третичной помощи существуют 23 детских отделения в рамках больниц общего профиля, 3 детских больницы и 4 детских отделения в университетских больницах.

Первым педиатром Хорватии со специальным образованием был Радован Маркович. В 1904 г. он основал Первое детское отделение в больнице «Сестра мило-

сердия» («Sestre milosrdnice») в Загребе. Уже в 1903 г. он написал очень передовое для того времени руководство «Детское здравоохранение: пособие для молодой мамы». В 1923 г. в Загребе была создана Кафедра педиатрии при медицинской школе. Первым заведующим Кафедры педиатрии был профессор Эрнест Майерхофер. В 1925 г. он написал первое руководство по педиатрии, а в 1939 г. — учебник «Педиатрия». Профессоры Маркович и Майерхофер хорошо известны, благодаря их общественной работе и поддержке, оказываемой преподавателям в области здравоохранения. Педиатрические амбулаторные службы были созданы в 1908 г., когда доктор Жига Сварч основал Детскую клинику в Загребе. С этого дня в Хорватии начали появляться амбулаторные службы для оказания первичной медико-санитарной помощи матери и ребенку, что явилось значительным вкладом в улучшение детского здравоохранения.

Педиатры в Хорватии были официально объединены в 1930 г., когда профессор Майерхойфер создал группу хорватских педиатров в рамках Хорватской медицинской ассоциации. С этого времени и до 1993 г. группа постоянно работала. В 1993 г. было создано Хорватское педиатрическое общество (ХПО), первым президентом которого был Душко Мардешич.

В обязанности ХПО входит: развитие детского здравоохранения, профессиональное и научное совершенствование, организация профессиональных конгрессов, сотрудничество с другими профессиональными обществами, развитие медицинской этики, контроль в области здравоохранения и формирование профессиональных оценок. Кроме ХПО в Хорватии активно действуют 8 педиатрических обществ субспециальностей (неврологии, эндокринологии, гастроэнтерологии, нефрологии, кардиологии, пульмонологии, превентивной/социальной педиатрии и иммунологии) и 3 секции (метаболизма, интенсивной медицины и неонатологии).

Для этого выпуска мы подготовили специальный доклад о конгрессе ХПО, который состоялся в октябре 2010 г. ХПО имеет хорошо организованную веб-страницу (www.hpd.com.hr). Страница содержит различные новости, уведомления о конгрессах в Хорватии и за рубежом, а также рекомендации от ХПО.

ЕРА планирует организовать рабочее совещание в 2011 г. в Сплите, посвященное истории Хорватского педиатрического общества, его групп.

На сегодняшний день имеется 606 работающих педиатров в Хорватии, 236 из которых заняты в сфере первичной

медицинской помощи. В больших городах детское здравоохранение опирается на педиатров, но в небольших населенных пунктах в первичной медицинской помощи их не хватает. Большинство педиатров — женщины (78%). Распределение по возрасту неблагоприятное, только 23% педиатров моложе 44 лет. Тем не менее, численность детских врачей за последние 5 лет возросла с 78 до 165, таким образом, мы ожидаем значительное улучшение возрастной структуры педиатров в течение ближайших нескольких лет.

Журнал «Paediatrica Croatica», который вначале (в 1958 г.) назывался «Arhiv za zastitu majke i djeteta» (Архивы по защите материнства и детства), в значительной мере способствует научной работе. Журнал «Paediatrica Croatica» публикует материалы на хорватском и английском языках, поэтому мы приглашаем всех педиатров Европы к сотрудничеству и просим присыпать нам свои рукописи. «Paediatrica Croatica» внесена в индексы: Thomson Scientific, Embase/Excerpta Medica, Amsterdam, Index Copernicus, Journal Citation Reports/Science Edition, Science Citation Index Expanded (SCIE), Abstracts Journal, All-Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI), Scopus, Google Scholar, and Scientific Commons. Веб-страница журнала www.paedcro.com.

ХПО является членом Европейской педиатрической ассоциации (ЕРА/UNEPSA), Международной педиатрической ассоциации (IPA), Ближневосточного союза и Средиземноморских педиатрических Обществ (UMEMPS) и ассоциированным членом Европейской академии педиатрии (EAP).

Исследовательский проект Cochrane Child Health Field

Уважаемые коллеги, мы проводим тестирование формата подведения итогов и представления доказательств как способа ответа на конкретные клинические вопросы, называемого «Клинический ответ». Приглашаем Вас принять участие (примерно 10 мин): просмотрите 1-ю страницу клинического ответа и составьте после этого краткий обзор.

Ваше участие в данном исследовании поможет нам разработать Клинические ответы, которыми впоследствии могут воспользоваться педиатры.

Шаг 1: Посмотрите пример клинического ответа (5 мин). Стоит сохранить документ клинического ответа открытым,

пока вы завершите обзор. http://www.cochranechildhealth.ualberta.ca/CA_Bronchiolitis.pdf

Шаг 2: Заполните онлайн-обзор (5 мин). https://surveys.aict.ualberta.ca/tsqs/rws5.pl?FORM=Feedback_c

Ваше участие в этом проекте и данные обследования являются анонимными.

Мы будем благодарны вам, если вы поможете нам в пересылке данного приглашения вашим коллегам-педиатрам.

Ива Сето, бакалавр MLIS, координатор исследования,
The Cochrane Child Health Field
(www.cochranechildhealth.org)

Новости со всего мира

Соединенные Штаты Америки

Национальная конференция и выставка (Conference & Exhibition) Американской академии педиатрии (AAP), одно из крупнейших в мире образовательных событий в области педиатрии, состоялось в Сан-Франциско, США, 2–5 октября 2010 г.

Эта ежегодная конференция привлекла около 13 тыс. делегатов. Научная программа охватывала широкий спектр тем и включала несколько интерактивных, практических и сетевых заседаний.

В дополнение к первоклассным примерам программирования СМЕ, предлагаемым AAP, флагман события —

«Педиатрия для XXI века (Peds 21)» перед конференцией, сфокусировал свое внимание в этом году на информационных технологиях (HIT) в области здравоохранения и его качестве.

Новейшие технологии были представлены на дисплее AAP Офиса будущего, чтобы помочь делегатам познакомиться с достижениями в области повышения качества.

В 2011 г. Национальная конференция AAP состоится в Бостоне, 15–18 октября.

Хорватия

9-й Конгресс Хорватского педиатрического общества (CPD) был проведен в г. Пожега 6–9 октября 2010 г. Город Пожега расположен на северо-западе Хорватии и хорошо известен своим замечательным детским отделением. 330 педиатров приняли участие в Конгрессе CPD. Профессор Шимон Барак из Тель-Авива представил настоящее положение дел в сфере первичной педиатрической помощи в Европе. Профессор Фабрицио Симонелли из Флоренции обратил внимание на проблемы, возникающие у детей во время их пребывания в больнице.

Профессор Вильгельм Каульферш рассказал о работе Европейской педиатрической Ассоциации и активном участии CDP в ее работе.

Затем он сообщил о 5-м Конгрессе Europaediatrics, который состоится в Вене в июне 2011 г.

Профессор Джулия Местрович представила текущее положение в хорватской педиатрии, особенно в связи с появлением новых детских болезней.

Португалия

11-й Конгресс Португальского педиатрического общества (SPP) состоялся в Фунхале на острове Мадейра с 6 по 8 октября 2010 г. Внимание Конгресса было сосредоточено на следующих аспектах педиатрической помощи:

- обучение и научные исследования;
- сообщество педиатрии в сообществе;
- неотложная педиатрия.

Эти вопросы были освещены на 11 конференциях, 14 круглых столах, 7 сессиях «Встреча с профессором», 7 семинарах и курсах. 86 португальских докладчиков и 8 ораторов международной значимости выступили на этих сессиях и поделились своими научными знаниями.

В этом году Конгресс собрал 700 делегатов. Было представлено 435 тезисов, 97% из них были приняты и представлены в контексте Конгресса: 49 устных докладов, 102 постера с презентацией и обсуждениями и 272 просмотром постеров. Оценку проводило национальное жюри совместно с директоратом SPP и соответствующими сессиями. Лучшие рефераты были награждены специальными призами.

EPA/UNEPSA присутствовала на выставочной площади этого Конгресса и способствовала реализации будущих мероприятий и инициатив Ассоциации.

В будущем году, с 6 по 8 октября 2011 г., состоится 12-й Конгресс Португальского педиатрического общества в Альбуфейре, Алгарве.

Словения

Словенское педиатрическое общество организует свой национальный Конгресс 1 раз в 4 года. 5-й Конгресс Словенского педиатрического общества состоялся в Раденчи с 16 по 18 сентября 2010 г. Раденчи находится в северо-восточной части страны. Конгресс, ориентированный в первую очередь на педиатров в системе начальной, вторичной и третичной медицинской помощи, привлек 250 делегатов.

Основные доклады были посвящены неотложной педиатрии, хроническим детским болезням, лечению резистентной эпилепсии у детей и подростков. Разнообразные актуальные темы были освещены известными национальными и европейскими специалистами.

Календарь событий 2011 г.

15-й Конгресс педиатров России

«Актуальные проблемы педиатрии»

РОССИЯ, Москва, 14–17 февраля 2011 г.

Первый Всемирный конгресс для консенсуса в педиатрии и детском здравоохранении

ФРАНЦИЯ, Париж, 17–20 февраля 2011 г.

11-е ежегодное заседание

Общества детской спортивной медицины

ГЕРМАНИЯ, Мюнхен, 18–20 февраля 2011 г.

Проведение ультразвукового исследования у новорожденных.

Зачем, как и когда проводить ультразвуковое исследование?

ИТАЛИЯ, Флоренция, 14–17 марта 2011 г.

11-й Конгресс Европейского общества магнитного резонанса в нейропедиатрии (ESMRN)

НИДЕРЛАНДЫ, Амстердам, 24–26 марта 2011 г.

Ежегодная конференция-2011

Королевский колледж педиатрии и детского здоровья ВЕЛИКОБРИТАНИЯ, Уорвик, 5–7 апреля 2011 г.

37-е Ежегодное заседание общества нейропедиатрии

ГЕРМАНИЯ, Мюнхен, 7–10 апреля 2011 г.

33-й Конгресс UMEMPS и 13-й Конгресс Иорданского педиатрического общества

ИОРДАНИЯ, Амман, 4–7 мая 2011 г.

12-й Международный конгресс по Детской лабораторной медицине (ICPLM)

ГЕРМАНИЯ, Берлин, 13–15 мая 2011 г.

22-й Международный конгресс Европейского общества по детской интенсивной терапии (ESPNIC)

ГЕРМАНИЯ, Ганновер, 25–28 мая 2011 г.

29-я ежегодная встреча Европейского общества по детским инфекционным заболеваниям (ESPID)

НИДЕРЛАНДЫ, Гаага, 7–11 июня 2011 г.

16-й Конгресс Европейского союза школьного и университетского здравоохранения и медицины (EUSUHM-2011)
РОССИЯ, Москва, 9–11 июня 2011 г.

49-й Общегреческий Конгресс педиатров
ГРЕЦИЯ, Коста-Наварино, Мессиния, 10–12 июня 2011 г.

Европейское общество развивающей перинатальной и детской фармакологии (ESDP-2011)
НОРВЕГИЯ, Осло, 15–17 июня 2011 г.

12-й Европейский конгресс по детской хирургии (EUPSA)
ИСПАНИЯ, Барселона, 15–18 июня 2011 г.

23-й Конгресс Международной ассоциации детской стоматологии (IAPD)
ГРЕЦИЯ, Афины, 15–18 июня 2011 г.

58-й ежегодный Международный конгресс Британской ассоциации детской хирургии (BAPS)
ВЕЛИКОБРИТАНИЯ, Белфаст, 19–22 июня 2011 г.

5-й Europaediatrics 2011
АВСТРИЯ, Вена 23–26 июня 2011 г.

7-я Европейская встреча Международного общества по неонатальному скринингу (ISNS)
ШВЕЙЦАРИЯ, Женева, 28–30 августа 2011 г.

2-я Международная конференция *Signa Vitae* в педиатрии/неонатальной интенсивной терапии и анестезиологии
ХОРВАТИЯ, Сплит, 2 сентября 2011 г.

Достижения в детском ментальном здравоохранении
ТУРЦИЯ, Стамбул, 1–3 декабря 2011 г.

Список стран — членов ЕРА/UNEPSA

АЛБАНИЯ
Албанское педиатрическое общество

АРМЕНИЯ
Армянская педиатрическая ассоциация

АВСТРИЯ
Австрийское общество детской и подростковой медицины

БЕЛЬГИЯ
Бельгийское общество педиатрии

БОСНИЯ И ГЕРЦЕГОВИНА
Педиатрическое общество Боснии и Герцеговины

БОЛГАРИЯ
Болгарская ассоциация педиатров

ХОРВАТИЯ
Хорватское педиатрическое общество

КИПР
Кипрское педиатрическое общество

ЧЕШСКАЯ РЕСПУБЛИКА
Чешское национальное педиатрическое общество

ДАНИЯ
Датское педиатрическое общество

ЭСТОНИЯ
Эстонская ассоциации педиатров

ФИНЛЯНДИЯ
Финское педиатрическое общество

ФРАНЦИЯ
Французское общество педиатрии

ГРУЗИЯ
Грузинская ассоциация педиатров

ГЕРМАНИЯ
Немецкое общество детской и подростковой медицины

ГРЕЦИЯ
Греческое педиатрическое общество

ВЕНГРИЯ
Венгерская ассоциация педиатров

ИРЛАНДИЯ
Королевский колледж врачей Ирландии/факультет педиатрии

ИЗРАИЛЬ
Израильская ассоциация педиатров

ИТАЛИЯ
Итальянское общество педиатров

ЛАТВИЯ
Ассоциация педиатров Латвии

ЛИТВА
Литовское педиатрическое общество

ЛЮКСЕМБУРГ
Общество педиатрии Люксембурга

МАКЕДОНИЯ
Общество педиатров Македонии

МОЛДОВА
Молдавское общество педиатров

НИДЕРЛАНДЫ
Нидерландская ассоциация педиатров

ПОЛЬША
Польское общество педиатров

ПОРТУГАЛИЯ
Португальское общество педиатров

РУМЫНИЯ
Румынское общество педиатров

Румынское общество социальной педиатрии

РОССИЯ
Союз педиатров России

СЕРБИЯ И ЧЕРНОГОРИЯ
Педиатрическая ассоциация Сербии и Черногории

СЛОВАКИЯ
Словацкое общество педиатров

СЛОВЕНИЯ
Словенское детское общество

ИСПАНИЯ
Испанская ассоциация педиатров

ШВЕДЕЦИЯ
Шведская педиатрическая медицинская ассоциация

ШВЕЙЦАРИЯ
Швейцарское общество педиатров

ТУРЦИЯ
Турецкая ассоциация педиатров

УКРАИНА
Украинская ассоциация педиатров

СОЕДИНЕННОЕ КОРОЛЕВСТВО
Королевский колледж педиатрии и детского здоровья

EPA Newsletter

Issue 08 December 2010

Letter of the Editor

Dear Colleagues and Friends,

The present issue marks two years of the existence of the EPA/UNEPSA newsletter. It has some interesting news for our growing family of European pediatricians.

First, it is necessary to comment on the great success of the Excellence in Pediatrics conference in its London edition a few days ago. The way in which the subjects were treated is the one with proven efficacy to update medical knowledge. Later on I will refer to how the evidence based way of thinking has improved our diagnosis and treatments. However, the educational programme will continue with a steady but firm path through a series of courses starting at the end 2011. In the line of education and visibility the totally renewed website (www.epa-unepsa.org) will offer static information about EPA and also a dynamic section to update clinical facts, focusing on the new concept of «working and learning together». You will see this in February 2011.

The rhythm of the Council continues at the usual pace: renewal of Council members, the creation of an Ethics Committee and a new frame for the relation with our organizational company that ensures a continuity of Europaediatrics at the same or

higher structural level than at present. This also allows the confident support status needed for a scientific society with a real and visible independence as is EPA. To directly reach any member of the Council it is enough to simply send an e-mail (epa-unepsa@candc-group.com) and you will get a personalized answer from him/her or the Council. You can get in touch with the Newsletter in the same way.

Finally, I would like to comment on our liaison with Cochrane. Please, read the section in this issue about the Research Project by Cochrane Child Health Field. Then, go to the examples and complete the on-line survey. In this way you will become more familiar with the evidence-based terms and results and you will have contributed to identify new subjects that can be of general interest in pediatric health. Lastly, do not forget the 5th Europaediatrics congress in Vienna, the programme is cool and so will be the atmosphere there!

*Manuel Moya
Editor of Newsletter*

145

P.S. If you wish to receive an e-alert for new issues, all you have to do is send an e-mail to: epa-unepsa@candc-group.com

Updates on the 5th Europaediatrics Congress

The 5th Europaediatrics 2009 is 6 months away and the excitement is rising! The Europaediatrics congress is the highlight of the activities of EPA/UNEPSA and aspires to be the meeting point of paediatricians not only from Europe but from all over the world. The 5th Europaediatrics follows the past congresses of EPA/UNEPSA held in Rome (2000), Prague (2003), Istanbul (2008) and Moscow (2009).

The activities of the flagship event of EPA/UNEPSA are coherent with and consequent to the following mission points of the Constitution of EPA/UNEPSA:

- To improve the quality of paediatric patient care in all European countries.
- To stimulate collaborative research in paediatrics in Europe.
- To encourage cooperation between National Paediatric Societies in Europe and between paediatricians working in primary, secondary and tertiary paediatric care in Europe.
- To promote the exchange of national experiences in the various fields of patient care and make national practices known to others.

Important Dates

Deadline for abstract submission: 10 March 2011

Deadline for early registration: 10 March 2011

For regular updates about the congress please visit:
www.europaediatrics2011.org

EUROPEAN PAEDIATRIC ASSOCIATION

(EPA/UNEPSA) COUNCIL

President

Prof. Andreas Konstantopoulos

Secretary General

Prof. Massimo Pettoello-Mantovani

Vice President

Prof. Alexander Baranov

Vice President

Prof. Manuel Moya

Councilors

Prof. Fugen Cullu Cokugras

Prof. Laszlo Szabo

Treasurer

Prof. Jochen Ehrich

Past President

Prof. Armido Rubino

President of 5th Europaediatrics

Prof. Dr. Wilhelm Kaulfersch

LOCAL ORGANISING COMMITTEE**President**

Prof. Dr. Klaus Schmitt

Vice President

Prof. Dr. Wilhelm Kaulfersch

Secretary

Prof. Reinhold Kerbl

SCIENTIFIC COMMITTEE**Chairman**

Armido Rubino, ITALY

MEMBERS

Errol Alden, USA

Generoso Andria, ITALY

Shimon Barak, ISRAEL

Resch Bernhard, AUSTRIA

Sergio Augusto Cabral, BRAZIL

Franco Chiarelli, ITALY

Giovanni Cioni, ITALY

Fugen Cullu Cokugras, TURKEY

Sten Dreborg, NORWAY

Jochen Ehrich, GERMANY

Margaret Fisher, USA

Andreas Gamillscheg, AUSTRIA

Zachi Grossman, ISRAEL

Kalle Hoppu, FINLAND

Isidor Huttgger, AUSTRIA

Dr. Wilhelm Kaulfersch, AUSTRIA

Reinhold Kerbl, AUSTRIA

Andreas Konstantopoulos, GREECE

Giuseppe Masera, ITALY

Julije Mestrovic, CROATIA

Joseph Milerad, SWEDEN

Manuel Moya, SPAIN

Leyla Namazova, RUSSIA

Lyudmila Ogorodova, RUSSIA

Anne Ormisson, ESTONIA

Josef Riedler, AUSTRIA

Klaus Schmitt, AUSTRIA

Mike Smith, UK

Laszly Szabo, HUNGARY

Giorgio Tamburlini, ITALY

Arunas Valiulis, LITHUANIA

Nikolay Nikolaevich Volodin, RUSSIA

Mehmet Vural, TURKEY

Maximillian Zach, AUSTRIA

Respiratory Medicine Sessions presented in the context of Excellence in Paediatrics

A report from London

One thousand paediatricians from all over the world had the opportunity to attend the second Excellence in Paediatrics conference in London from 2 till 4 December 2010. Along with selected centres of excellence in paediatric care, EPA/UNEPSA and the Cochrane Child Health Field presented a number of respiratory medicine sessions within the context of Excellence in Paediatrics. These special sessions took place on Saturday, 4 December 2010 in London and focused

on significant respiratory issues and updated delegates upon prevention, medication and treatment.

Special interviews with top notch speakers, webcasts of selected sessions as well as speakers' presentations and snapshots from the entire conference will be available soon through www.epa-unepsa.org and the conference's website www.excellence-in-paediatrics.org. Save the dates for the 3rd edition of Excellence in Paediatrics which will take place in Istanbul, Turkey on 1–3 December 2011.

M. Pettoello-Mantovani and A. Campanozzi

Vomiting management in children

What the general practitioner should do and when to consult with a specialist

Vomiting is a common symptom of acute and chronic illness in childhood. It is a coordinated event usually preceded by nausea in association with increased salivation, gastric atony, and reflux of duodenal contents into the stomach, resulting from nonperistaltic contractions of the small bowel.

In the diagnosis and management of nausea and vomiting in childhood, age of presentation and chronicity of symptoms are both important clinical features to assess.

In many countries it is not unusual that general practitioners (GP) are the first professionals consulted by the families or caregivers to check a vomiting child. Therefore, is important for them to resolve few key questions useful both for a

correct management of the symptom, and for taking the correct decision on whether to refer the vomiting child to a pediatric specialist.

Key clinical questions

Should the presentation of vomiting be acute, the general practitioner needs first to ask himself whether the child have a cause other than infective gastroenteritis. A second important question regards the child hydration and it is whether there is any reason why oral rehydration is not appropriate and also whether the child needs admission to hospital for nasogastric or intravenous rehydration. If symptoms have been present for weeks or months, the GP needs to consider whether the child is failing to thrive and conclusively whether the child requires referral for specialist investigation.

Viral gastroenteritis commonly presents with acute vomiting and diarrhea. However, other conditions should always be taken in consideration in exploring the cause of these clinical features. In fact, an acute presentation of vomiting may be the onset mark of a different kind of infection (including undiagnosed urinary tract infection, septicaemia, appendicitis or meningitis), an acutely evolving surgical abdomen (including intussusception, malrotation with volvulus of the midgut) or a metabolic illness such as diabetic ketoacidosis.

CAUSES OF NAUSEA AND VOMITING IN CHILDREN

Acute vomiting associated to diarrhea

Food poisoning

- Infectious agents (viruses, bacteria, parasites)
- Toxic agents(poisonous mushrooms, improperly prepared exotic foods, or pesticides on fruits and vegetables)

Food allergy or intolerance (due to early introduction of new food usually before the age of 24 months):

- Cow's milk protein allergy
- Coeliac disease

Non-gastrointestinal infections

- Urinary tract infections
- Septicemia
- Meningitis

Surgical

- Appendicitis
- Malrotation/volvulus
- Intestinal intussusceptions

Acute vomiting with no associated symptoms

Surgical obstruction

- Meningitis
- Appendicitis
- Metabolic diseases
- Pyloric stenosis
- Increased intracranial pressure
- Drug poisoning

Immediate investigation in a hospital emergency room setting is the rule for any child who is vomiting blood or bile or has severe abdominal pain or abdominal signs. Emergency room investigations should include abdominal X-ray, abdominal ultrasound and a septic evaluation, including full blood count, blood cultures, urine cultures and lumbar puncture.

Additional red flag symptoms requesting immediate hospital evaluation and management are: high fever, abdominal

distension and/or tenderness, persistent tachycardia or hypotension, neck stiffness and/or photophobia.

A special attention must be devoted to vomiting children with chronic illness, poor growth and infants less than 6 months of age. In such population a cautious evaluation of both differential diagnosis and hydration status must be performed. Vomiting is a quite common feature of early infancy. In particular, vomiting together with regurgitation and rumination are symptoms suggestive of gastroesophageal reflux, which may evolve in gastroesophageal reflux disease due to possible tissue damage (oesophagitis, obstructive apnoea, reactive airway disease, pulmonary aspiration, or failure to thrive).

During the first year of life congenital gastrointestinal anomalies such as malrotation can be present and food allergies are a frequent evidence at the time of first introduction of the offending antigen into the infant's diet. In the older child vomiting is frequently preceded by nausea. Differential diagnosis of chronic presentations of vomiting in the older child include gastroesophageal reflux, gastritis and cyclical vomiting, and specialist referral is usually necessary for further investigation which may include endoscopy or consideration of nongastrointestinal causes of vomiting such as raised intracranial pressure or inborn errors of metabolism.

Infant regurgitation:

first, establish the difference with vomiting

Infant regurgitation is defined as the passage of refluxed gastric content into the oral pharynx, whilst vomiting is defined as expulsion of the refluxed gastric content from the mouth.

Regurgitating infants usually present such event two or more times per day for 3 or more weeks in the first 1–12 months of life in an otherwise healthy infant. In these children, associated features of retching, haematemesis, aspiration, apnoea, failure to thrive, or abnormal posturing suggestive of a metabolic disorder (for instance galactosaemia), other gastrointestinal disease, or central nervous system disease are absent to explain the symptom. However, it is important to consider congenital obstruction of the gastrointestinal tract in infants presenting with vomiting in the first week of life, particularly if bile stained.

As infant regurgitation is a physiologic and transient event possibly due in part to the immaturity of gastrointestinal motility, parental education and reassurance are of primary importance in its management, along with lifestyle changes, including appropriate prone positioning after meals, the use of thickened formula and smaller volume feedings.

However, although dietary treatment could be considered a first-line approach, it must be taken in consideration that the misuse of hypoallergenic and thickened formulas could lead to nutritional impairment. Regurgitating infants should undergo appropriate follow-up.

Gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease in vomiting children: when to think about it

Gastroesophageal reflux (GER) is the passage of gastric contents into the esophagus with or without ejection of contents from the mouth due to regurgitation or vomiting. GER is a normal, physiologic process which can occur several times per day in healthy infants, and to a lesser frequency in children, and adults.

GER in healthy infants does not need treatment. GER is a normal physiologic process that occurs several times per day in healthy infants, children, and adults. Approximately 50% of normal 3- to 4-month-old infants regurgitate at least

once per day and it is reported that an elevated number of caregivers in economically advanced countries seek medical help for this normal behavior.

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is identified by the presence of troublesome symptoms and/or complications of persistent GER.

CLINICAL MANIFESTATION OF GERD IN CHILDREN

SYMPTOMS	SIGNS
Recurrent regurgitation with/ without vomiting	Laryngeal/pharyngeal inflammation
Weight loss	Esophageal stricture
Poor weight gain	Barrett's esophagus
Irritability in infants	Erosive esophagitis
Ruminative behavior	Recurrent pneumonia
Heartburn or chest pain	Anemia
Hematemesis	Dental erosions
Dysphagia, odynophagia	Wheezing
Wheezing	Stridor
Stridor	Feeding refusal
Feeding refusal	Dystonic neck posturing, back arching (Sandifer's syndrome)
Cough	Apnea spells: rarely due to GERD
Hoarseness	Apparent Life Threatening Events (ALTE): rarely due to GERD

A diagnosis of GERD should be considered in the presence of different symptoms and signs, including failure to thrive, haematemesis, occult blood in the stool, anaemia, or refusal to eat, and requires referral to a specialist for more formal investigation which may include 24 hour pH-impedance monitoring and/ or gastroscopy.

Cow's milk protein allergy in vomiting children: when to think about it

Vomiting and irritability may be symptoms associated to Cow's milk protein allergy (CMPA), a condition which affects 2–7.5% of infants below 24 months of age in economically advanced countries and is the most common form of food allergy in this age group.

It is of great importance, though not always easy, to differentiate CMPA from a syndrome of benign regurgitation and colic. Both regurgitation and colic are by definition not caused by organic disease. Diagnostic criteria of infant colic include paroxysms of irritability or crying that start or stop in absence of a clear cause, usually last more than three hours per day and occur at least three days per week. Colic spontaneously resolves by the 4th month of age and is not associated with failure to thrive, while regurgitation usually recede gradually during the first 12 months of life and frequently improves either at the time of introduction of solid food or when the child begins to walk.

It is important to consider that intact cow's milk proteins, such as beta-lactoglobulin and alphalactalbumin, are secreted in breastmilk, therefore CMPA is not limited to

formula fed infants. In children with CMPA, it is usual to observe the allergic response developing within four weeks of starting cow's milk formula. In case CMPA is suspected, a trial of formula change is the standard. Symptomatic infants with no alarm symptoms (mild-to-moderate manifestations) should receive an extensively hydrolysed formula (eHFs), or amino acid-based formulae (AAF) if the infant refuses to drink eHF or if the cost–benefit ratio favors AAF, for at least 2–4 weeks. Children who show a substantial improvement or disappearance of symptoms should undergo a challenge under medical supervision. If symptoms of CMPA emerge upon food challenge, the child should be maintained on eHF or AAF for at least 6 months or until 9–12 months of age. If symptoms do not improve on eHF, primary care physicians and general pediatricians should consider an elimination diet with AAF, other differential diagnoses or both for the symptoms and/ or refer the patient to a pediatric specialist.

The use of soy protein formula and other alternative milk
Soy protein formulae can be used for feeding term infants, but they have no nutritional advantage over cow's milk protein formulae and contain high concentrations of phytate, aluminum, and phytoestrogens (isoflavones), which might have untoward effects. Soy protein formulae have no role in the prevention of allergic diseases and should not be used in infants with food allergy during the first 6 months of life. If soy protein formulae are considered for therapeutic use in food allergy after the age of 6 months because of their lower cost and better acceptance, tolerance to soy protein should first be established by clinical challenge since 30 to 50% of infants given a soy formula for the management of CMPA are reported to develop an allergic reaction. There is no evidence supporting the use of soy protein formulae for the prevention or management of infantile colic, regurgitation, or prolonged crying. However, in infants over six months a trial of formula change may include infant soy formula for two weeks.

If improvement is not noted following a 2 week trial of soy formula, then specialist referral is warranted to assess whether progression to extensively hydrolysed formula is required.

NOTE: the use of partially hydrolysed formulae or the unmodified mammalian milk protein, including unmodified cow's, sheep, buffalo, horse or goats' milk, or unmodified rice milk, is not recommended for infants. These milks are not adequately nutritious to provide the sole food source for infants. Furthermore, the risk of possible allergenic cross-reactivity means that these milks or formulas based on other mammalian milk protein are not recommended for infants with suspected or proven CMPA.

Cow's milk protein allergy can induce immediate reactions (vomiting, perioral or periorbital oedema, urticaria, or anaphylaxis) occurring several minutes to two hours after the initial ingestion of cow's milk protein. Skin prick testing (SPT) and/or measuring food specific serum IgE antibody levels (RAST testing) reveal the IgE mediated nature of immediate reactions to the introduction of cow's milk protein. By contrast, late CMPA reactions, including vomiting, diarrhea and severe irritability, take place within several hours to days of newly introduced cow's milk protein and are often difficult to diagnose. In these cases, to consult with a specialist is advisable since reactions are usually SPT negative and elimination or challenge protocols are required to make a definitive diagnosis. Food allergy forms due to non-IgE mediated reaction are not associated with anaphylaxis. Referral to a specialist is recommended

in a vomiting infant with suspected CMPA who has failure to thrive or bloody diarrhoea. Infants with evidence of immediate reactions to CMPA suggestive of IgE mediated food allergy should be urgently referred to a paediatric allergist for SPT.

Dehydration is a frequent finding in vomiting children. To establish an effective management it is vital to assess the degree of dehydration, since inaccurate assessment of dehydration can have important consequences, such as a delay in administering urgent treatment, or overtreatment with unnecessary interventions.

Conventionally, patients are classified into subgroups for minimal or no dehydration (< 3% loss of body weight), mild to moderate dehydration (3%–9% loss of body weight), and severe dehydration (> 9% loss of body weight).

Some common sense for clinical management of dehydration in vomiting children:

- Laboratory studies should be limited to those necessary to guide management.
- No unnecessary medications should be used.
- Antiemetic medications are not recommended in a child acutely presenting with vomiting as they are unlikely to be effective and may be harmful.
- Breast-fed infants should continue nursing on demand and those on formula should continue their usual formula as soon as rehydration is achieved in amount sufficient to satisfy energy and nutrient requirements.
- Lactose-free or lactose-reduced formulas are usually not justified. In fact, although medical practice has often

favoured beginning feeds with diluted formula, such as half or quarter strength, no sufficient evidence exist supporting such practice.

Summary: key points in evaluating a vomiting child

1. In a child presenting with an acute episode of vomiting, always consider other diagnoses before orienting to a viral gastroenteritis. Especially if the subject show haematemesis, bilious or projectile vomiting, abdominal tenderness, high fever or meningism.
2. The child with chronic presentations of vomiting should be referred to a specialist for careful assessment if there is evidence of failure to thrive, symptoms suggestive of cow's milk allergy or gastroesophageal reflux disease or in the older child with unremitting symptoms.
3. Mild dehydration can be managed at home.
4. Moderate dehydration may require referral to a specialist and admission to hospital pediatric unit for nasogastric tube rehydration if oral fluids are not tolerated.
5. Severe dehydration requires urgent admission to hospital pediatric unit for intravenous hydration and treatment of shock. It is not unusual that children with mild and moderate dehydration will fail to improve with ORT, therefore it is meaningful to observe dehydrated children until signs of dehydration recede. Hydration status should be reassessed on a regular basis, with more frequent monitoring given to the children whose status is more fragile. Such assessment may need the consult with a specialist and can be carried out in an emergency room, office, or other outpatient setting.

History of the Croatian Pediatric Society

The Republic of Croatia is a country with 4.4 million of residents, 840.000 of which are children up to 18 years old. The indicators of children's health care are good: perinatal mortality is 4.6/1000 of born altogether of birth weight ≥ 1000 g, while the mortality of infants is 4.5 in respect to 1000 live-born infants. All children in Croatia up to 18 years of age have national health care insurance. Primary pediatric care includes around 75% of children, and the others are included in health care provided by family doctors. In secondary and tertiary care there exist 23 children departments within general hospitals, 3 children hospitals and 4 pediatric departments within university hospitals.

The first educated pediatrician in Croatia was Radovan Markovic. In 1904 he founded the first Children's Department in hospital «Sestre milosrdnice» in Zagreb. Already in 1903 he wrote, for that time a very modern manual «Children's care: instructions for a young mother». In 1923 the Department of Pediatrics at Medical School in Zagreb was established. The first Head of the Department of Pediatrics was Professor Ernest Mayerhofer. He wrote the first manual on pediatrics in 1925, and in 1939 he wrote the textbook «Pediatrics». Professors Markovic and Mayerhofer are well known for their social work and their support to educating people on health care. Thus they were writing about children's health care and trying to

actively implement regulations on children's health care. The pediatric ambulatory services have been established in 1908 when Dr. Ziga Svarc founded the Children's Clinic in Zagreb. From that day on, the ambulatory services in Croatia have been implementing children's and mother's primary health care and have considerably contributed to improvement of children's health care.

Linking pediatricians in Croatia was formally organized in 1930 when Professor Mayerhofer established the Section of Croatian Pediatricians within the Croatian Medical Association. Since then the Section has been continuously working until year 1993 when the Croatian Pediatric Society (CPD) has been founded. The first president of CPD was Professor Dusko Mardesic. The duties of CPD are as follows: development of children's health care, professional and scientific improvement, organizing professional congresses, collaboration with other professional societies, cherishing medical ethics, controlling health care measures and providing professional opinions. Besides CPD, 8 subspecialist pediatric societies (neurology, endocrinology, gastroenterology, nephrology, cardiology, pulmology, preventive/social pediatrics and immunology) and three sections (metabolism, intensive medicine and neonatology) are active in Croatia. All the subspecialist pediatric societies and sections organize their annual national symposia.

CPD organizes congresses regularly, every two years, always together with the Society of Pediatric Nurses. So far, nine Congresses of CPD have been held. In this newsletter issue we have prepared a special report on the Congress of CPD, held in October 2010. Besides, every year CPD holds the symposium «Croatian pediatric school». The symposium includes eminent Croatian and foreign experts, who give instructions to professionals on actual problems regarding various fields of pediatrics.

CPD also has a well organized web page (www.hpd.com.hr). The page contains various news, notifications on congresses in Croatia and abroad, and recommendations from CPD. Besides, it provides the possibility of organizing discussion groups and sending announcements to all Croatian pediatricians.

Today there are 606 active pediatricians in Croatia, 236 of which are in primary care. In larger cities the children's healthcare relies on pediatrician, but in smaller places there is a lack of pediatricians in primary care. The majority of pediatricians are women (78%). Distribution by age is adverse, only 23% of pediatricians is younger than 44. However, the number of pediatric residents in the last 5 years increased from 78 to 165, thus we expect a significant improvement in age structure of pediatricians over the next few years. Croatian pediatricians publish more than 100 scientific papers per year, 40 of

which find their place in journals quoted in Current Contents.

The journal *Paediatrica Croatica*, that was first published in 1958 by the name of «Arhiv za zastitu majke i djeteta» (Archives for Mother and Child Protection), helps scientific work to a great extent. The journal *Paediatrica Croatica* publishes papers in Croatian and English language, thus we invite all the European pediatricians to collaborate with us and submit their manuscripts. *Paediatrica Croatica* is indexed/abstracted in: Thomson Scientific, Embase/Excerpta Medica, Amsterdam, Index Copernicus, Journal Citation Reports/Science Edition, Science Citation Index Expanded (SCIE), Abstracts Journal, All-Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI), Scopus, Google Scholar, and Scientific Commons.

The journal's web page is www.paedcro.com.

CPS is a member of European Pediatric Association (EPA/UNEPSA), International Pediatric Association (IPA), Union of Middle-Eastern and Mediterranean Pediatric Societies (UMEMPS) and an associate member of European Academy of Pediatrics (EAP).

Professor Julije Mestrovic

President of Croatian Pediatric Society

Professor Josip Grguric

Member of Executive Board of Croatian Pediatric Society

Research Project by the Cochrane Child Health Field

Dear Paediatrician,

At the Cochrane Child Health Field, we are testing a format of summarizing and presenting evidence as a way of answering specific clinical questions, called a «Clinical Answer». You are invited to participate (approximately 10 minutes) by looking over a 1-page Clinical Answer, and completing a short survey afterwards. Your participation in this study will help us develop Clinical Answers that are both useful and usable for paediatricians.

Step 1: Look over an example of a Clinical Answer (5 minutes). It may be helpful to keep the Clinical Answer document open while you are completing the survey.

http://www.cochranechildhealth.ualberta.ca/CA_Bronchiolitis.pdf

Step 2: Complete the online survey (5 minutes). https://surveys.aict.ualberta.ca/tsqs/rws5.pl?FORM=Feedback_c Your participation, and the data from the survey, are anonymous. Thank you, we deeply appreciate your participation. Also, please help us by forwarding this invitation to your paediatrician colleagues who may be interested.

Iva Seto, BSc BA MLIS
Research Coordinator, The Cochrane Child Health Field
(www.cochranechildhealth.org)

News from around the world

United States Of America

The American Academy of Paediatrics (AAP) 2010 National Conference & Exhibition, one of the world's largest educational events in paediatrics was held in San Francisco, USA on 2–5 October 2010. This year's conference attracted approximately 13.000 delegates. The scientific programme covered a wide range of thematic streams and included multiple interactive, practical and networking sessions.

In addition to the top-notch CME programming offered by AAP, the flagship pre-conference event, Paediatrics for the 21st Century (Peds 21), turned its focus this year to Health Information Technology and Quality. The importance of HIT for improving patient outcomes, and the latest technology was on display in the AAP Paediatric Office of the Future to help delegates in their ascent for quality improvement.

The programme also included several special events including the Opening Plenary Sessions, the Welcome Reception, the Ribbon Cutting Ceremony in the Exhibit Hall, the President's Reception, the Annual Business Luncheon and many more. Next year the AAP National Conference will take place in Boston, 15–18 October 2011.

Croatia

The 9th Congress of Croatian Pediatric Society (CPD) was held in Pozega on 6–9 October 2010.

The city of Pozega is located in northwest Croatia and is well-known for its outstanding Department of Pediatrics. 330 pediatricians participated in the Congress of CPD, making it the most successful congress of CPD so far. The presidents of national pediatric societies from Slovenia, Austria, Hungary and Bosnia and Herzegovina were also present: Dr. Ivan Vidmar, Professor Wilhelm Kaulfersch, Professor Laszlo Szabo and Dr. Zeljko Roncevic. Dr. Ivan Vidmar was proclaimed the first honorary member of the Croatian Pediatric Society. Introductory lectures were held by eminent guest lecturers. Professor Shimon Barak from Tel Aviv presented the current situation in primary pediatric care in Europe. Professor Fabrizio Simonelli from Florence expounded on the difficulties of children during their hospital stay. Professor Wilhelm Kaulfersch presented the work of European Pediatric Association and CPD's active participation in its work. Then he introduced the 5th Europaediatrics congress that will be held in Vienna in June 2011. Professor Julije Mestrovic presented the current situation in Croatian pediatrics, especially in relation to the appearance of new diseases in children.

Portugal

The 11th Congress of the Portuguese Paediatric Society (SPP) was held in Funchal at the island of Madeira on

6–8 October 2010. The congress focused on the following areas of paediatric care:

- Training and Research
- Community Paediatrics in the Community
- Emergency Paediatrics

These subjects were covered in 11 conferences, 14 round tables, 7 sessions of «Meet the Professor», seven workshops and a course. 86 Portuguese and 8 international distinguished speakers run these sessions and shared their scientific knowledge with the audience. This year's congress attracted 700 delegates.

435 abstracts were submitted and 97% of them were accepted and presented in the context of the congress: 49 oral presentations, 102 posters with classroom presentation and discussion and 272 display posters. The evaluation was conducted by the national jury of the joint committee of the Directorate of SPP and the respective sections. Special prizes were awarded to the best abstracts.

EPA/UNEPSA was present at the exhibition area of this important meeting and promoted the future events and initiatives of the Association. Next year the 12th Congress of the Portuguese Paediatrics Society will take place on 6–8 October 2011 in Albufeira, Algarve.

Slovenia

Slovenian Paediatric Society organises its national congress every four years. The 5th Congress of the Slovenian Paediatric Society took place at Radenci on 16–18 September 2010. Radenci is located in the northeast part of the country. The congress is primarily aimed at paediatricians in primary, secondary and tertiary care and attracted 250 delegates.

Paediatric Emergencies, Chronically Ill Child on Primary Level of the Health Care, Management of Resistant Epilepsy in Children and Adolescents were the main topics. Various hot topics were covered by distinguished national and European experts.

151

Calendar of Events 2011

The 15th Congress of pediatricians of Russia

«Actual problems of pediatrics»

RUSSIA, Moscow, 14–17 February 2011

1st Global Congress for Consensus in Pediatrics and Child Health

FRANCE, Paris, 17–20 February 2011

11 Jahrestagung der Gesellschaft fur Paediatrische Sportmedizin

GERMANY, Munich, 18–20 February 2011

2011 Neonatal Ultrasound Course

Why, how and when an ultrasound image?

ITALY, Florence, 14–17 March 2011

11th Congress of the European Society of Magnetic Resonance

in Neuropediatrics — ESMRN

NETHERLANDS, Amsterdam, 24–26 March 2011

Royal College of Paediatrics and Child Health

Annual Conference 2011

UK, Warwick, 5–7 April 2011

37 Jahrestagung der Gesellschaft fur Neuropadiatrie

GERMANY, Munich, 7–10 April 2011

33rd UMEMPS Congress & 13th Congress of Jordanian Pediatric Society

JORDAN, Amman, 4–7 May 2011

12th International Congress of Pediatric Laboratory Medicine — ICPLM

GERMANY, Berlin, 13–15 May 2011

22nd International Congress of the European Society of Pediatric Intensive Care — ESPNIC

GERMANY, Hannover, 25–28 May 2011

29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases — ESPID

NETHERLANDS, Hague, 7–11 June 2011

**16th Congress of the European Union
for School and University Health and Medicine
(EUSUHM-2011)**
RUSSIA, Moscow, 9–11 June 2011

49th Panhellenic Congress of Paediatrics
GREECE, Costa Navarino, Messinia,
10–12 June 2011

**European Society for Developmental
Perinatal & Paediatric Pharmacology — ESDP 2011**
NORWAY, Oslo, 15–17 June 2011

**12th European Congress of Paediatric Surgery —
EUPSA**
SPAIN, Barcelona, 15–18 June 2011

**23rd Congress of the International Association
of Paediatric Dentistry — IAPD**
GREECE, Athens, 15–18 June 2011

**58th Annual International Congress of the British
Association of Paediatric Surgeons — BAPS**
UK, Belfast, 19–22 June 2011

5th Europaediatrics 2011
AUSTRIA, Vienna 23–26 June 2011

**7th European Meeting of the International Society
for Neonatal Screening — ISNS**
SWITZERLAND, Geneva, 28–30 August 2011

**2nd International Signa Vitae Conference in Pediatric /
Neonatal Intensive Care and Anesthesiology**
CROATIA, Split, 2 September 2011

Excellence in Child Mental Health
TURKEY, Istanbul, 1–3 December 2011

Excellence in Paediatrics
TURKEY, Istanbul, 1–3 December 2011

152

List of Member Countries

ALBANIA
Albanian Pediatric Society

ARMENIA
Armenian Association of
Pediatrics

AUSTRIA
Oesterreichische
Gesellschaft fur Kinder-und
Jugendheilkunde
(OEGKJ)

BELGIUM
Societe Belge de Pediatrie/
Belgische Vereinigung voor
Kindergeneeskunde

BOSNIA AND HERZEGOVINA
Pediatric Society of Bosnia and
Herzegovina

BULGARIA
Bulgarian Pediatric Association

CROATIA
Croatian Pediatric Society

CYPRUS
Cypriot Pediatric Society

CZECH REPUBLIC
Czech National Pediatric
Society

DENMARK
Dansk Paediatric Selskab

ESTONIA
Estonian Pediatric Association

FINLAND
Finnish Pediatric Society

FRANCE
Societe Francaise de Pediatrie

GEORGIA
Georgian Pediatric Association

GERMANY
Deutsche Gesellschaft fur
Kinder- und Jugendmedizin
(DGKJ)

GREECE
Hellenic Paediatric Society

HUNGARY
Hungarian Pediatric
Association

IRELAND
Royal College of Physicians
of Ireland/Faculty
of Paediatrics

ISRAEL
Israeli Pediatric Association

ITALY
Societa Italiana di Pediatria

LATVIA
Latvijas Pediatru Asociacija

LITHUANIA
Lithuanian Paediatric
Society

LUXEMBOURG
Societe Luxembourgeoise de
Pediatrie

MACEDONIA
Pediatric Society
of Macedonia

MOLDOVA
Moldovan Paediatric Society

THE NETHERLANDS

Nederlandse
Vereniging voor
Kindergeneeskunde

POLAND
Polskie Towarzystwo
Pediatryczne

PORTUGAL
Sociedade Portuguesa de
Pediatrica

ROMANIA
Societatea Romana de
Pediatrie

Societatea Romana de
Pediatrie Sociala

RUSSIA
The Union
of Paediatricians of Russia

SERBIA AND MONTENEGRO
Paediatric Association
of Serbia and Montenegro

SLOVAKIA
Slovenska Pediatricka
Spolocnost

SLOVENIA
Slovenian Paediatric
Society

SPAIN
Asociacion Espanola de
Pediatrica

SWEDEN
Svenska
Barnlakarforeningen

SWITZERLAND
Societe Suisse
de Pediatrie/
Schweizerische
Gesellschaft
fur Padiatrie

TURKEY
Turk Pediatri Kurumu

UKRAINE
Ukraine Pediatric
Association

UNITED KINGDOM
Royal College of Paediatrics
and Child Health

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ

Официальное издание Союза педиатров России. Издается с 2002 г.

Периодичность выхода: 6 раз в год (1 раз в 2 месяца), объем 152 стр. Тираж 7 000 экземпляров

Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, e-mail: sales@nczd.ru

Журнал «Вопросы современной педиатрии»
входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК



Учредитель и издатель – Союз педиатров России, объединяющий учёных и практиков, достижения которых широко известны как в нашей стране, так и за её пределами. В настоящее время активно работает 61 региональное отделение, объединяющее более 30 000 детских врачей. Союз педиатров России участвует в последипломной подготовке врачей, занятых в системе педиатрической службы, содействует внедрению новых технологий профилактики, диагностики, лечения, реабилитации. Важное направление деятельности Союза педиатров России – организация съездов, конгрессов, научно-практических конференций, симпозиумов, семинаров, школ молодых специалистов, специализированных выставок по различным разделам педиатрии. Это является одной из возможностей для распространения актуальной современной информации, содержащейся в журнале «Вопросы современной педиатрии».

Рубрики

- Оригинальные статьи
- Обзоры литературы
- Лекции
- Обмен опытом
- В помощь врачу
- Клиническое наблюдение
- Социальная педиатрия и организация здравоохранения
- Из истории педиатрии



Главный редактор журнала –

академик РАМН,
председатель Исполкома
Союза педиатров России,
директор Научного центра
здоровья детей РАМН
Баранов
Александр Александрович



Зам. главного редактора журнала –

доктор медицинских наук,
профессор, заведующая
отделением ревматологии
Научного центра здоровья
детей РАМН
Алексеева
Екатерина Иосифовна

Целевая аудитория

Педиатры, неонатологи, детские хирурги, детские диетологи, научные работники и преподаватели вузов, организаторы здравоохранения.

ПЛАН РАБОТЫ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ПО РЕАЛИЗАЦИИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ НА 2011 г.

Адрес деканата: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62		
Телефон для справок, факс: 8 (499) 132-31-78, e-mail: dekanat@nczd.ru		
Декан	д.м.н., профессор Алексеева Екатерина Иосифовна	8 (499) 134-02-97
Зам. декана	к.м.н., доцент Чистякова Евгения Геннадьевна	8 (499) 134-02-98
Сотрудники деканата	Горчакова Марина Алексеевна Сурнина Людмила Владимировна	8 (499) 132-31-78

КАФЕДРА АЛЛЕРГОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62		
Телефон для справок, факс: 8 (499) 134-03-92, e-mail: oszt@nczd.ru		
Зав. кафедрой	д.м.н., профессор Намазова-Баранова Лейла Сеймуревна	8 (495) 967-14-14
Зав. учебной частью	д.м.н., профессор Торшоева Раиса Магомедовна	8 (499) 134-03-92
Обучение проводится по специальности	Аллергология и клиническая иммунология	

Обучение проводится на базе Учреждения Российской академии медицинских наук Научный центр здоровья детей РАМН

Циклы общего усовершенствования (от 100 до 500 часов с выдачей свидетельства)

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжительность обучения в часах	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей	Число курсантов-месяцев
1.	Основы аллергологии и клинической иммунологии		10.01 — 05.02	144	Очная	Врачи-педиатры, пульмонологи	16	16
2.	Избранные вопросы аллергологии и клинической иммунологии		07.02 — 07.03	144	Очная	Врачи-педиатры, аллергологи	16	16
3.	Основы аллергологии и клинической иммунологии		09.03 — 05.04	144	Очная	Врачи-педиатры, пульмонологи	16	16
4.	Аллергология и иммунология	C	06.04 — 04.05	144	Очная	Врачи аллергологи-иммунологи	16	16
5.	Основы аллергологии и клинической иммунологии		05.05 — 02.06	144	Очная	Врачи-педиатры, пульмонологи	16	16
6.	Избранные вопросы аллергологии и клинической иммунологии		03.06 — 01.07	144	Очная	Врачи-педиатры, аллергологи	16	16
7.	Основы аллергологии и клинической иммунологии		01.09 — 28.09	144	Очная	Врачи-педиатры, пульмонологи	16	16
8.	Избранные вопросы аллергологии и клинической иммунологии		29.09 — 26.10	144	Очная	Врачи-педиатры, аллергологи	16	16
9.	Аллергология и иммунология	C	27.10 — 24.11	144	Очная	Врачи аллергологи-иммунологи	16	16
10.	Избранные вопросы аллергологии и клинической иммунологии		25.11 — 22.12	144	Очная	Врачи-педиатры, аллергологи	16	16
Итого							160	160

КАФЕДРА ГИГИЕНЫ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Адрес: 105064, Москва, пер. Малый Казенный, д. 5, стр. 5		
Телефон для справок, факс: 8 (495) 917-77-87, e-mail: n.yamshikova@mail.ru		
Зав. кафедрой	д.м.н., профессор Кучма Владислав Ремирович	8 (495) 917-48-31
Зав. учебной частью	к.м.н., доцент Ямщикова Наталия Львовна	8 (495) 917-77-87
Обучение проводится по специальностям	1. Гигиена детей и подростков 2. Гигиена и санитария 3. Сестринское дело в педиатрии	
Обучение проводится на базе НИИ гигиены и охраны здоровья Учреждения Российской академии медицинских наук Научный центр здоровья детей РАМН		

Циклы общего усовершенствования (от 100 до 500 часов с выдачей свидетельства)

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжительность обучения в часах	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей	Число курсантов-месяцев
1.	Охрана здоровья детей и подростков	—	11.01 — 07.02	144	очная	Врачи отд. ОМПДиП в ОУ ЛПУ	10	10
2.	Охрана здоровья детей и подростков	С	11.01 — 07.02	144	очная	Медицинские сестры отд. ОМПДиП в ОУ ЛПУ	20	20
3.	Гигиена и санитария	С	09.02 — 10.03	144	очная	Специалисты и помощники врача по ГДиП Роспотребнадзора, ФГУЗ Ц ГиЭ	15	15
4.	Охрана здоровья детей и подростков	—	11.03 — 07.04	144	очная	Врачи отд. ОМПДиП в ОУ ЛПУ	20	20
5.	Охрана здоровья детей и подростков	С	11.03 — 07.04	144	очная	Медицинские сестры отд. ОМПДиП в ОУ ЛПУ	30	30
6.	Гигиена детей и подростков	С	11.05 — 07.06	144	очная	Зав. отд., специалисты и врачи ГДиП Роспотребнадзора, ФГУЗ Ц ГиЭ	20	20
7.	Гигиена детей и подростков	С	27.09 — 24.10	144	очная	Зав. отд., специалисты и врачи ГДиП Роспотребнадзора, ФГУЗ Ц ГиЭ	20	20
8.	Гигиена и санитария	С	26.10 — 24.11	144	очная	Специалисты и помощники врача по ГДиП Роспотребнадзора, ФГУЗ Ц ГиЭ	15	15
9.	Охрана здоровья детей и подростков	—	25.11 — 22.12	144	очная	Врачи отд. ОМПДиП в ОУ ЛПУ	20	20
10.	Охрана здоровья детей и подростков	С	25.11 — 22.12	144	очная	Медицинские сестры отд. ОМПДиП в ОУ ЛПУ	30	30
Итого							200	200

КАФЕДРА ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62		
Телефон для справок, факс: 8 (499) 134-02-08, e-mail: altruist@front.ru		
Зав. кафедрой	д.м.н., профессор Киргизов Игорь Витальевич	8 (499) 134-13-17
Зав. учебной частью	к.м.н., доцент Шишkin Илья Александрович	8 (499) 134-02-08
Обучение проводится по специальности	Детская хирургия	
Обучение проводится на базе Учреждения Российской академии медицинских наук Научный центр здоровья детей РАМН		

Циклы общего усовершенствования (от 100 до 500 часов с выдачей свидетельства)

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжи- тельность обучения в часах	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей	Число курсанто- месяцев
1.	Избранные вопросы детской хирургии: диагностика ургентных заболеваний у детей	—	12.01 — 08.02	144	Очная	Врачи-педиатры, детские хирурги, врачи скорой помощи, неонатологи	20	20
2.	Актуальные вопросы колопротологии детского возраста	—	14.02 — 15.03	144	Очная	Врачи хирургических специальностей, педиатры	30	30
3.	Актуальные вопросы колопротологии детского возраста	—	01.03 — 29.03	144	Очная	Врачи хирургических специальностей, педиатры	30	30
4.	Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии в детской хирургии	—	01.04 — 28.04	144	Очная	Врачи хирургических специальностей, врачи анестезиологи-реаниматологи, педиатры	15	15
5.	Детская хирургия	С	10.05 — 06.06	144	Очная	Врачи детские хирурги	10	10
6.	Актуальные вопросы детской хирургической эндоскопии	—	20.05 — 17.06	144	Очная	Врачи хирургических специальностей, педиатры	10	10
7.	Избранные вопросы детской хирургии: диагностика ургентных заболеваний у детей	—	01.09 — 28.09	144	Очная	Врачи-педиатры, детские хирурги, врачи скорой помощи, неонатологи	20	20
8.	Актуальные вопросы детской уроандрологии	—	29.09 — 26.10	144	Очная	Врачи хирургических специальностей, педиатры	10	10
9.	Детская хирургия	С	27.10 — 24.11	144	Очная	Врачи детские хирурги	5	5
10.	Актуальные вопросы детской хирургической эндоскопии	—	23.11 — 20.12	144	Очная	Врачи хирургических специальностей, педиатры	10	10
							Итого	160

КАФЕДРА ДЕТСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ С КУРСАМИ ДИАБЕТОЛОГИИ И ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11		
Телефоны для справок: 8 (499) 124-02-66, 124-45-40		
Зав. кафедрой	д.м.н., профессор Шестакова Марина Владимировна	8 (499) 124-45-00
Зав. учебной частью	д.м.н., профессор Волеводз Наталья Никитична	8 (499) 641-04-64
Обучение проводится по специальностям	1. Детская эндокринология	
	2. Диабетология	
	3. Эндокринология	
Обучение проводится на базе ФГУ Эндокринологический научный центр		

Циклы общего усовершенствования (от 100 до 500 часов с выдачей свидетельства)

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжи- тельность обучения в час.	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей	Число курсанто- месяцев
1.	Эндокринология	С	10.01 — 05.02	144	Очная	Эндокринологи, диабетологи	26	26
2.	Диабетология	С	23.05 — 20.06	144	Очная	Диабетологи	26	26
3.	Эндокринология	С	25.11 — 22.12	144	Очная	Эндокринологи, диабетологи	26	26
						Итого	78	78

Циклы профессиональной переподготовки (свыше 500 часов с выдачей диплома)

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжи- тельность обучения в час.	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей	Число курсанто- месяцев
1.	Диабетология	C	07.02 — 19.05	504	Очная	Врачи-эндокринологи, диабетологи	26	91
2.	Детская эндокринология	C	07.09 — 14.12	504	Очная	Эндокринологи	26	91
				Итого		52	182	

КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ

Адрес: 123317, Москва, Шмитовский проезд, д. 2		
Телефон для справок: 8 (499) 256-55-97, e-mail: vladivita@mail.ru		
Зав. кафедрой	д.м.н., профессор Ботвиньев Олег Константинович	8 (499) 256-60-26
Зав. учебной частью	к.м.н., доцент Иванова Юлия Витальевна	8 (499) 256-55-97
Обучение проводится по специальности	Педиатрия	
Обучение проводится на базе 9 ДГКБ им. Г. Н. Сперанского, корпуса № 4 и № 6		

Циклы тематического усовершенствования (до 100 часов с выдачей удостоверения)

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжи- тельность обучения в час.	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей	Число курсанто- месяцев
1.	Вопросы неотложной педиатрии	—	23.11 — 06.12	72	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	20	10
				Итого		20	10	

Циклы общего усовершенствования (от 100 до 500 часов с выдачей свидетельства)

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжи- тельность обучения в час.	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей	Число курсанто- месяцев
1.	Педиатрия	C	17.01 — 28.02	216	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	44	66
2.	Педиатрия	C	01.03 — 12.04	216	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	44	66
3.	Педиатрия	C	18.04 — 31.05	216	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	44	66
4	Педиатрия	C	31.05 — 28.06	144	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	40	40
5	Педиатрия	C	07.09 — 18.10	216	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	44	66
6	Педиатрия	C	17.10 — 28.11	216	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	44	66
7	Педиатрия	C	29.11 — 26.12	144	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	40	40
				Итого		300	410	

КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ С КУРСОМ ДЕТСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект д.2/62					
Телефон для справок, факс: 8 (499) 134-02-98, e-mail: chistyakova@nczd.ru					
Зав. кафедрой	академик РАМН, профессор Баранов Александр Александрович				8 (499) 134-30-83
Зав. учебной частью	к.м.н., доцент Чистякова Евгения Геннадьевна				8 (499) 134-02-98
Обучение проводится по специальности	Педиатрия				
Обучение проводится на базе Учреждения Российской академии медицинских наук Научный центр здоровья детей РАМН					

Циклы тематического усовершенствования (до 100 часов с выдачей удостоверения)

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжи- тельность обучения в час.	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей	Число курсанто- месяцев
1.	Диагностика и лечение некоторых наследственных заболеваний у детей	–	06.06 — 20.06	72	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые, врачи лечебных специальностей	56	28
						Итого	56	28

Циклы общего усовершенствования (от 100 до 500 часов с выдачей свидетельства)

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжи- тельность обучения в час.	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей	Число курсанто- месяцев
1.	Педиатрия	С	31.01 — 28.02	144	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	41	41
2.	Педиатрия	С	06.04 — 03.06	144	Очно- прерывистая	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	53	53
3.	Основы детской ревматологии	–	12.05 — 08.06	144	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые, врачи других лечебных специальностей	53	53
4	Основы детской ревматологии	–	15.09 — 12.10	144	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые, врачи других лечебных специальностей	53	53
5	Педиатрия	С	11.10 — 01.12	144	Очно- прерывистая	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	53	53
6	Педиатрия	С	17.11 — 14.12	144	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	53	53
						Итого	306	306

Циклы профессиональной переподготовки (свыше 500 часов с выдачей диплома)

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжи- тельность обучения в час.	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей	Число курсанто- месяцев
1.	Педиатрия	С	01.03 — 09.06	504	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	16	56
						Итого	16	56

Правила оформления публикаций

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственность за достоверность собственных клинических исследований авторов статей.

Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В редакцию по электронной почте направляется рукопись вместе с отсканированным направительным письмом учреждения, заверенным ответственным лицом, на имя главного редактора журнала.

ПРИ ОФОРМЛЕНИИ СТАТЕЙ НЕОБХОДИМО ПРИДЕРЖИВАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИХ ПРАВИЛ:

1. Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см. Запрещается использование автоматических переносов. Внизу справа ставится нумерация 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, 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. Объем статей: не более 15 страниц — для оригинальной, 20 — для лекции или обзора литературы, 7 — для описания клинического наблюдения. Оригинальная статья должна иметь следующие разделы: введение, пациенты и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводы (заключение). При описании клинического наблюдения приводятся результаты только тех исследований, которые имеют дифференциально-диагностическую и диагностическую ценность для описываемого случая.

5. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения. Употребление в статье необшепринятых 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.

6. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Использование в тексте статьи торгового наименования одного препарата должно встречаться не чаще трех раз. В остальных случаях используется МНН. Способ применения, дозы и формы используемых лекарственных препаратов и биодобавок должны учитывать возраст пациентов и соответствовать официальным предписаниям. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок и средств по уходу за детьми должны

обязательно включать информацию о регистрации и разрешении к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

7. При упоминании использованной в ходе выполнения работы лечебно-диагностической аппаратуры необходимо в скобках указать название фирмы и страну производства аппаратуры. Описание данных, полученных при использовании оригинальной, разработанной в данном учреждении, лечебно-диагностической аппаратуры требует указания номера авторского свидетельства и лицензии на внедрение этой аппаратуры, а также разрешения на ее использование у детей.

8. При применении авторами инвазивных исследований и процедур должно быть приведено исчерпывающее обоснование их проведения. В отдельных случаях, до публикации материала, редакция оставляет за собой право потребовать у авторов предоставления разрешения этического комитета учреждения.

9. Все латинские названия пишутся курсивом. Первое упоминание микроорганизма должно включать полностью родовое и видовое названия, даже если микроорганизм широко известен. В дальнейшем пишется сокращенное родовое и полное видовое название.

10. Иллюстративный материал с подписями располагается в файле после текста статьи и списка литературы и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word. Необходимо указывать цифровое значение каждого элемента диаграммы (столбик, сектор) или каждой точки графика; на оси должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 dpi, и ширину объекта не менее 100 мм.

11. Список использованной в статье литературы прилагается в порядке цитирования источников. Библиографические ссылки даются в квадратных скобках через запятую в строгом соответствии со списком использованной литературы. В оригинальных статьях допускается цитирование не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 60. В списке литературы указывается:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями.

Плата аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в педиатрии. — М., Союз педиатров России, 2010. — 272 с.
2. Godlee F., Jefferson T. Peer Review in Health Sciences. London: BMJ Books; 1999.
3. Yank V., Rennie D. Disclosure of researcher contributions: a study of original research articles in The Lancet // Ann Intern Med. 1999; 130(8): 661–70.
4. Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С. Пневмококковая инфекция: реальная угроза для детей. Как от нее защититься? // Педиатрическая фармакология. — 2010; 1: 114–117.

Статьи присыпать по адресу:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62
тел.: (499) 132-72-04
тел./факс: (499) 132-30-43
e-mail: pedpharm@nczd.ru



ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ ПЕРВОГО МОСКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА им. И.М. СЕЧЕНОВА

Приказом ректора и решением Ученого Совета от 18 июня 2010 г. в Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова организован педиатрический факультет.

Организация факультета была обусловлена модернизацией национальной системы высшего образования, в том числе его послевузовского этапа.

Цель создания факультета — обеспечение непрерывного профессионального образования педиатров в течение всей профессиональной жизни.

Декан факультета — д. м.н., профессор **Екатерина Иосифовна Алексеева**,
тел. 8 (499) 134-02-97, e-mail: alekseeva@nczd.ru.



В составе факультета 6 кафедр:

Кафедра педиатрии и детской ревматологии. Зав. кафедрой — директор НЦЗД РАМН, академик РАМН, профессор **Александр Александрович Баранов**,
тел. 8 (499) 134-30-83, 132-31-78.

Заведующая курсом детской ревматологии — заведующая ревматологическим отделением НЦЗД РАМН, д. м.н., профессор Е. И. Алексеева.



Кафедра аллергологии и клинической иммунологии.

Зав. кафедрой — директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, д. м.н., профессор **Лейла Сеймуревна Намазова-Баранова**,
тел. 8 (499) 134-03-92, факс 8 (499) 783-27-93.



Кафедра гигиены детей и подростков. Зав. кафедрой — директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков НЦЗД РАМН, д. м.н., профессор **Владислав Ремирович Кучма**,
тел. 8 (495) 917-77-87, 917-48-31.



Кафедра детской хирургии. Зав. кафедрой — заведующий хирургическим отделением НЦЗД РАМН, д. м.н., профессор
Игорь Витальевич Киргизов,
тел. 8 (499) 134-14-55, 134-13-17.



Кафедра педиатрии. Зав. кафедрой — д. м.н., профессор
Олег Константинович Ботвиньев,
тел. 8 (495) 256-60-25, 259-96-75.



Кафедра детской эндокринологии и диабетологии. Зав. кафедрой — д. м.н., профессор
Марина Владимировна Шестакова,
тел. 8 (495) 124-02-66.

Базами факультета являются ведущие научные учреждения страны: Научный центр здоровья детей РАМН: НИИ педиатрии, НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения, НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков; ФГУ Эндокринологический центр Росмедтехнологий, Детская клиническая больница № 9 имени Г. Н. Сперанского. Основной клинической базой факультета является Научный центр здоровья детей РАМН — ведущее научное педиатрическое учреждение страны. Наличие в НЦЗД 16 клинических отделений круглосуточного пребывания, консультативно-диагностического центра, реабилитационного центра и 7 отделений дневного пребывания пациентов позволяет обеспечить подготовку педиатров по различным направлениям.

На базе НЦЗД РАМН функционирует современный учебный корпус с двумя лекционными залами, оснащенными видеотехникой, и учебными комнатами для проведения семинарских и практических занятий с курсантами. В корпусе установлено оборудование для видеоконференцсвязи, которое позволяет проводить дистанционное обучение, а также консультации больных в режиме on-line.

Кафедры проводят обучение по программам повышения квалификации (в том числе с выдачей сертификатов специалистам), профессиональной переподготовки, осуществляют подготовку ординаторов, интернов и аспирантов.

Работа на факультете осуществляется по современным методическим технологиям. Программы рассчитаны на 72, 144, 216, 500 часов и более, и включают чтение лекций, проведение семинаров, практических занятий, «школ», круглых столов. В дальнейшем предусматривается совершенствование обучения по модульной и «кредитной системе».

Кафедры факультета ведут активную учебную и учебно-методическую работу. В 2006–2009 гг. на кафедрах факультета обучено 5150 специалистов, работающих с детьми.

Кафедра педиатрии и детской ревматологии и кафедра педиатрии принимают активное участие в реализации Национального проекта «Здоровье» по повышению квалификации врачей первичного звена (участковых педиатров). В 2006–2009 гг. было проведено 12 сертификационных циклов и 4 цикла тематического усовершенствования, на которых обучено 342 участковых врачей-педиатров Москвы, Московской, Белгородской, Тульской и Калужской областей.

Дополнительную информацию о Факультете Вы сможете получить на **интернет-сайтах**: www.nczd.ru, www.mma.ru и по **тел.** 8 (499) 134-02-98, 132-31-78.

Адрес деканата: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **e-mail:** dekanat@nczd.ru

* **Педиатрический факультет Первого МГМУ им. И. М. Сеченова приглашает учреждения здравоохранения РФ к сотрудничеству для обучения врачей-педиатров по программам повышения квалификации с использованием элементов дистанционного обучения.**



КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Серия «Клинические рекомендации для педиатров»

Аллергология и иммунология

Под общей редакцией: А.А. Баранова, Р.М. Хайтова. Обложка, 248 с., 2010 г.

Издание содержит клинические рекомендации по аллергическим болезням, патологии иммунной системы, а также вакцинации. Рекомендации подготовлены ведущими специалистами Союза педиатров России и другими профессиональными ассоциациями врачей на основе принципов доказательной медицины. Рассмотрены вопросы патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы, алгоритм действия врача при неотложных аллергических состояниях. Представлены диагностические критерии основных форм иммунодефицитов и принципы их лечения. Помимо общих вопросов вакцинации, авторы акцентируют внимание на иммунопрофилактике наиболее «проблемной» категории пациентов — детей с аллергической патологией и иммунодефицитными состояниями. Книга предназначена практикующим врачам: педиатрам, терапевтам, аллергологам, дерматологам, иммунологам; студентам медицинских вузов, а также научным сотрудникам. Обращает на себя внимание качество издания. Книга отпечатана на пластиковой бумаге «Полипропилен», которая является синтетическим материалом на основе полипропилена, обладающим повышенной прочностью, устойчивостью к влаге, теплу, химическим агентам (по сравнению с традиционной бумагой).

Цена без учета доставки: 455 руб. Наложенным платежом: 592 руб. По предоплате: 546 руб.

Лечебное питание детей первого года жизни

Под общей редакцией: А.А. Баранова, В.А. Тутельяна, Т.Э. Боровик. Обложка, 160 с., 2010 г.

Результаты научных исследований, проведенных в последние годы, показывают, что питание ребенка оказывает влияние не только на его рост, развитие и состояние здоровья. Стало очевидным, что питание на первом году жизни «программирует» метаболизм. Таким образом, те или иные нарушения питания могут увеличить риск развития целого ряда заболеваний, таких как аллергические болезни, ожирение, метаболический синдром, остеопороз и некоторые другие.

В 2009 году на XVI Съезде педиатров России утверждена «Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации». Целью Программы является улучшение состояния здоровья и повышение качества жизни детского населения Российской Федерации за счет обеспечения здоровых и больных детей адекватным питанием.

Учитывая большой интерес практических врачей-педиатров, проявленный к основным разделам Национальной программы, коллективом авторов были подготовлены настоящие «Клинические рекомендации». В них приводятся современные взгляды на роль питания в профилактике и лечении наиболее распространенных заболеваний детей первого года жизни.

Цена без учета доставки: 325 руб. Наложенным платежом: 423 руб. По предоплате: 390 руб.

Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению

Под редакцией: А.А. Баранова, В.К. Татченко, М.Д. Бакрадзе. Обложка, 230 с., 2011 г.

Издание представляет собой клинические рекомендации по диагностике и лечению основных лихорадочных синдромов, наблюдаемых у детей. В каждом разделе читатель найдет необходимые сведения о синдроме, указания (фактически протоколы) по клинической диагностике, использованию дополнительных методов исследования, дифференциальному диагнозу, а также рекомендации по наблюдению и лечению. В отдельных главах приведены данные о пневмонии, о менее известных болезнях (синдром Кавасаки, периодические лихорадки), а также о фебрильных судорогах. Поскольку лихорадки часто сопровождают инфекции, в отдельной главе приведены рекомендации по использованию противомикробных средств. В Приложении дан список препаратов, зарегистрированных в России, включающий показания и дозировки.

Цена без учета доставки: 420 руб. Наложенным платежом: 545 руб. По предоплате: 505 руб.

Детская ревматология

Под редакцией: А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. Переплет, 236 с., 2011 г.

Издание содержит современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении ревматических болезней у детей.

Издание предназначено педиатрам, ревматологам, врачам общей практики, терапевтам.

Цена без учета доставки: 600 руб. Наложенным платежом: 780 руб. По предоплате: 720 руб.

Серия «Амбулаторная педиатрия»

Амбулаторная нефрология. Том 1

Под общей редакцией: А.А. Баранова, Т.В. Сергеевой. Обложка, 156 с., 2009 г.

Книга содержит основы этиологии, патогенеза, диагностики, дифференциального диагноза, клинических проявлений и лечения болезней органов мочевой системы у детей. Отдельная глава посвящена наиболее актуальному в настоящее время вопросу — вакцинации детей с патологией почек. Книга предназначена нефрологам, научным сотрудникам, участникам врачам-педиатрам, врачам общей практики; врачам-специалистам, оказывающим первичную медицинскую помощь детям; врачам дошкольных и общеобразовательных учреждений, студентам медицинских вузов, ординаторам и аспирантам педиатрических кафедр.

Цена без учета доставки: 325 руб. Наложенным платежом: 423 руб. По предоплате: 390 руб.

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Серия «Современная педиатрия: от теории — к практике»

New



Аллергия у детей: от теории к практике

Под редакцией: Л.С. Намазовой-Барановой. Переплет, 668 с., 2011 г.

Монография посвящена наиболее распространенной форме нарушения иммунного реагирования детского организма — аллергии. Работа раскрывает историю вопроса, описывает этиологию, патогенез аллергии, наиболее распространенные клинические проявления аллергических болезней, содержит сведения по их диагностике, лечению, профилактике, а также реабилитации детей с различными формами аллергии. На основе принципов доказательной медицины Союзом педиатров России и другими профессиональными ассоциациями врачей подготовлены и отдельно приведены современные данные о вакцинации детей с аллергией. В монографии представлены также алгоритмы действия врача при неотложных аллергических состояниях.

Монография предназначена для научных сотрудников и практикующих врачей: педиатров, аллергологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, дерматологов, иммунологов; студентов медицинских вузов.

Цена без учета доставки: 1000 руб. Наложенным платежом: 1250 руб. По предоплате: 1150 руб.

Атласы, монографии, исторические очерки

Детская ревматология. Атлас

Под общей редакцией: А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. Переплет, 248 с., 2009 г.

Атлас «Детская ревматология» посвящен одной из актуальных проблем педиатрии — ревматическим болезням у детей, распространенность которых неуклонно растет.

Атлас является первым в мире изданием по детской ревматологии. В нем представлено более 600 качественных цветных иллюстраций.

В атласе «Детская ревматология» представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении ревматических болезней у детей. Издание предназначено педиатрам, врачам общей практики, терапевтам. Атлас также будет полезен преподавателям и слушателям системы послевузовского профессионального образования.

Цена без учета доставки: 2600 руб. Наложенным платежом: 3380 руб. По предоплате: 3120 руб.



Детская нефрология

Под общей редакцией: Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. Обложка, 400 с., 2010 г.

Настоящее издание является уникальным примером международной кооперации в сфере медицинских образовательных программ, подготовлено специально для России и стран СНГ. Данное практическое руководство написано ведущими детскими нефрологами Европы, России и Армении с учетом самых последних достижений медицинской науки и практики. В книге обсуждается самый широкий спектр вопросов: от пренатальной диагностики и физиологии почек до патоморфологии, диализа и почечной трансплантации. Наиболее важные главы сопровождаются редакционными комментариями. Издание предназначено для нефрологов, педиатров и урологов.

Цена без учета доставки: 600 руб. Наложенным платежом: 780 руб. По предоплате: 720 руб.

Для приобретения книг необходимо:

- Заполнить бланк заказа
- Отправить заполненный бланк заказа удобным для Вас способом:
 - по факсу: (499) 132-72-04
 - по электронной почте: sales@nczd.ru
 - по почте: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, издательство Союза педиатров России

Также можно сделать заказ по телефону: (499) 132-72-04

Бланк заказа

Убедительная просьба, заполнять бланк заказа печатными буквами.

Плательщик: юридическое лицо физическое лицо

Выберите способ оплаты: наложенный платеж предоплата наличными (курьером по Москве)

ФИО/Полное название организации _____

ФИО и должность руководителя для оформления договора (заполняется юр. лицами) _____

ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) _____

Почтовый адрес для доставки с индексом _____

Телефон с кодом города _____ факс _____

Адрес электронной почты _____

Заказ (наименование книг и количество):

Льготная редакционная подписка



Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Периодичность выхода журналов 6 раз в год (1 раз в два месяца). Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, e-mail: sales@nczd.ru



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

**Подпишитесь на три журнала по цене двух
год — 1800 руб.**



Извещение кассир	Форма №ПД-4 Общественная организация «Союз педиатров России» Донское отделение ОСБ № 7813/1586, г. Москва (наименование получателя платежа) 7704027058 (ИНН получателя платежа) 40703810338110001395 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Вопросы диагностики в педиатрии <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
	Форма №ПД-4 Общественная организация «Союз педиатров России» Донское отделение ОСБ № 7813/1586, г. Москва (наименование получателя платежа) 7704027058 (ИНН получателя платежа) 40703810338110001395 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Вопросы диагностики в педиатрии <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Извещение Кассир	Форма №ПД-4 Общественная организация «Союз педиатров России» Донское отделение ОСБ № 7813/1586, г. Москва (наименование получателя платежа) 7704027058 (ИНН получателя платежа) 40703810338110001395 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Вопросы диагностики в педиатрии <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____

Редакционная подписка это:

Подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера, на год или на полгода.

Удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость. Подтвердите оплату по факсу 8 (499) 132-72-04.

Гарантированная и своевременная доставка

Доставка журналов осуществляется по почте заказной бандеролью в течение 5 дней после выхода журнала.

Сервис обслуживания подписчиков

В случае возникновения вопросов, касающихся Вашей подписки, позвоните нам по телефону 8 (499) 132-72-04. Мы ответим на все Ваши вопросы.

Обратная связь с редакцией

Вы можете сообщить свои пожелания относительно тематического наполнения журнала. Мы обязательно учтем Ваши пожелания при подготовке будущих номеров.

Стоимость льготной подписки через редакцию:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 450 рублей;
год (6 номеров) — 900 рублей

Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 900 рублей;
год (6 номеров) — 1800 рублей

Доставка журналов включена в стоимость подписки.