

Педиатрическая фармакология



Союз
педиатров
России

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

Маргиева Т.В., к.м.н.

Секретариат редакции

Вишнева Е.А., к.м.н.,

Алексеева А.А., к.м.н.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

Тихолаз Т.В., rek@nczd.ru

Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru

Телефон (499) 132-30-43

Адрес редакции

119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (499) 132-72-04

Факс (499) 132-30-43

e-mail: pedpharm@nczd.ru

www.spr-journal.ru

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

Редакционный совет

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

Алиев М.Д. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАМН

Асанов А.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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

Гедике Г. (Германия), проф.

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

Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Жерносек В.Ф. (Минск, Беларусь), д.м.н., проф.

Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.

Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.

Казначеева Л.Ф. (Новосибирск), д.м.н., проф.

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

Карпухин Е.В. (Казань), к.м.н., доцент

Каульферш В. (Австрия), проф.

Кешишян Р.А. (Москва), к.м.н.

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

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

Кокуграш Ф.Ч. (Турция), проф.

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

Конова С.Р. (Москва), д.м.н., проф.

Константинопулос А. (Греция), проф.

Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.

Коровина Н.А. (Москва), д.м.н., проф.

Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Ладодо К.С. (Москва), д.м.н., проф.

Лапшин В.Ф. (Украина), д.м.н., проф.

Латышева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Луцкий Я.М. (Москва), д.м.н., проф.

Мазур Л.И. (Самара), д.м.н., проф.

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

Мальцев С.В. (Казань), д.м.н., проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Мойя М. (Испания), проф.

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

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Огородова Л.М. (Томск), д.м.н., проф., член-корр. РАМН

Петозлло-Мантовани М. (Италия), проф.

Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

Пикуза О.И. (Казань), д.м.н., проф.

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

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

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

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

Рубино А. (Италия), проф.

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

Сабо Л. (Венгрия), проф.

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

Середа Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Симонова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

Смирнова Г.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Цой А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Цыгин А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Шияев Р.Р. (Иваново), д.м.н., проф.

Эрих Й. (Германия)

Яцык Г.В. (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

СОДЕРЖАНИЕ

	ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ
5	Л.С. Намазова-Баранова
	НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
	М.В. Авксентьева, В.В. Омеляновский
6	МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ОЦЕНКИ ТЕХНОЛОГИЙ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ
	НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ
	Р.Ф. Тепаев
14	КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ М.А. МАСЧАН, Н.В. ПОЛТАВЕЦ «ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ В НЕОТЛОЖНОЙ И ИНТЕНСИВНОЙ ПЕДИАТРИИ»
	М.А. Масчан, Н.В. Полтавец
15	ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ В НЕОТЛОЖНОЙ И ИНТЕНСИВНОЙ ПЕДИАТРИИ
	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
	В.Ф. Жерносек, Т.П. Дюбкова
22	СИНДРОМ СТИВЕНСА–ДЖОНСОНА — ТОКСИЧЕСКИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗ У ДЕТЕЙ. ЧАСТЬ II. СИСТЕМНОЕ, МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
	В.О. Мансимова
27	СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
	Л.М. Огородова, И.А. Деев, О.С. Фёдорова, А.Э. Сазонов, И.С. Попова
32	ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ОПИСТОРХОЗОМ
	А.Г. Гасанов, Е.Н. Басаргина, Т.В. Бершова
40	ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ С РАННИМ ДЕБЮТОМ
	Л.Л. Нисевич, Е.В. Середа, Н.С. Селютина, О.В. Кригер, И.Н. Никищев, Н.Л. Агошкова
43	ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИЦИДОЗОМ
	Т.В. Куличенко, А.А. Баранов, М.М. Абелевич, Е.В. Балашова, Е.А. Вишнева, А.Н. Галустян, С.Ю. Елизарова, И.В. Королева, А.Г. Манвелян, Л.С. Намазова-Баранова, Ю.В. Пешехонова, Е.В. Тимофеева, Р.М. Торшхоева, Н.В. Турсина, Т.Е. Чашина
50	ОБОБЩЕННЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К IGE В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ В РФ
	Х.М. Каримова, Л.С. Намазова-Баранова, А.М. Мамедьяров, Т.В. Турти, Т.П. Ключник
57	НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА
	Т.В. Турти, Е.Л. Семикина, Л.С. Намазова-Баранова
64	ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ К ИНТЕРЛЕЙКИНАМ 4, 5 ПРИ ФОРМИРОВАНИИ АТОПИЧЕСКОГО СТАТУСА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ
	ЛЕКЦИЯ
	Чок Ван Чан
70	ВСЕМИРНОЕ ДЕТСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ: ЦЕЛИ РАЗВИТИЯ ТЫСЯЧЕЛЕТИЯ И ЗАДАЧИ ВРАЧЕЙ (РУССКИЙ ВАРИАНТ)
	Чок Ван Чан
75	ВСЕМИРНОЕ ДЕТСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ: ЦЕЛИ РАЗВИТИЯ ТЫСЯЧЕЛЕТИЯ И ЗАДАЧИ ВРАЧЕЙ (АНГЛИЙСКИЙ ВАРИАНТ)
	Сержиу Аугушту Кабрал
80	ТАБАКОЗАВИСИМОСТЬ И ДЕТИ (РУССКИЙ ВАРИАНТ)
	Сержиу Аугушту Кабрал
84	ТАБАКОЗАВИСИМОСТЬ И ДЕТИ (АНГЛИЙСКИЙ ВАРИАНТ)
	Рок Орел
88	ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
	Рок Орел
91	КИШЕЧНАЯ МИКРОФЛОРА И ПРЕБИОТИКИ
	В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА
	Л.И. Кафарская, М.Л. Шуникова, Б.А. Ефимов, А.Н. Шкопоров, Ю.М. Голубцова, Ю.А. Сигова
94	ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ МИКРОФЛОРЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА И ПУТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ ПРОБИОТИКОВ
99	КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ
	ОБУЧЕНИЕ ОБУЧАЮЩИХ — ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ
	Н.И. Вознесенская, Т.В. Маргиева
102	ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ — ВЫБОР ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ
	КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
	В.А. Горяйнов, М.М. Каабак, Е.Н. Платова, М.М. Морозова, Л.А. Шишло, Н.Г. Дашкова, Э.Л. Салимов, О.Е. Кузнецов, А.В. Матвеев, И.М. Нечаенко
108	КУПИРОВАНИЕ ГЕПАТИТА С У РЕЦИПИЕНТА АЛЛОТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ ПРИ ПОМОЩИ ЦИКЛОСПОРИНА А
	ИНФОРМАЦИЯ ОТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ
	В.М. Чернов, И.С. Тарасова
111	ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА ФИРМЫ «САНДОЗ» — 40 ЛЕТ В РОССИИ
	ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ
114	XV КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ» МОСКВА, 14–17 ФЕВРАЛЯ 2011 г.
118	РЕЗОЛЮЦИЯ XV КОНГРЕССА ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ» И I ФОРУМА ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР
	ПО МАТЕРИАЛАМ ERA/UNEPISA И IPA
	Йохан Эрих, Герхард Гедике
124	ЕВРОПЕЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ (UNEPISA/ERA) (РУССКИЙ ВАРИАНТ)
	Йохан Эрих, Герхард Гедике
127	ЕВРОПЕЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРОВ (UNEPISA/ERA) (АНГЛИЙСКИЙ ВАРИАНТ)
	СТРАНИЦА ДЕТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ
130	I ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР РОССИИ
	Е.Ш. Хатамова
132	НИЗКИЙ ПРЕСТИЖ ПРОФЕССИИ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ
	ЮБИЛЕЙ
134	ВЛАДИМИР КИРИЛЛОВИЧ ТАТОЧЕНКО. К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
136	ВАЛЕРИЮ ЮРЬЕВИЧУ АЛЬБИЦКОМУ — 70 ЛЕТ

Pediatric pharmacology



Союз
педиатров
России

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

Tiholaz T.V., rek@nczd.ru
Senyuhina A.B., rek1@nczd.ru
Phone: (499) 132-30-43

Correspondence address

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

The Journal is in the List

of the leading scientific journals
and publications of the Supreme
Examination Board (VAK), which are
to publish the results
of doctorate theses

Editorial board

Alekseeva E.I. (Moscow), PhD, professor
Aliyev M.D. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member
Asanov A.Yu. (Moscow), PhD, professor
Astafieva N.G. (Saratov), PhD, professor
Baibarina E.N. (Moscow), PhD, professor
Balabolkin I.I. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member
Baranov A.A. (Moscow), PhD, professor, RAMS academician
Belousov Yu.B. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member
Bochkov N.P. (Moscow), PhD, professor, RAMS academician
Bogomilsky M.R. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member
Borovik T.E. (Moscow), PhD, professor
Botvinieva V.V. (Moscow), PhD, professor
Bulatova E.M. (St. Petersburg), PhD, professor
Cokugras F.C. (Turkey), PhD, professor
Dzhumagaziev A.A. (Astrakhan'), PhD, professor
Dulkin L.A. (Chelyabinsk), PhD, professor
Ehrich J. (Germany), prof.
Gaedicke G. (Germany), prof.
Garaschenko T.I. (Moscow), PhD, professor
Gorelko T.I. (Kishinev, Moldova), MD
Gorelov A.V. (Moscow), PhD, professor
Ilyina N.I. (Moscow), PhD, professor
Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member
Karpukhin E.V. (Kazan), MD
Kaulfersch W. (Austria), PhD, professor
Kaznacheeva L.F. (Novosibirsk), PhD, professor
Keshishian R.A. (Moscow), MD
Kitarova G.S. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor
Kolbin A.S. (St. Petersburg), PhD, professor
Kon I.Ya. (Moscow), PhD, professor
Konova S.R. (Moscow), PhD, professor
Konstantopoulos A. (Greece), PhD, professor
Korotky N.G. (Moscow), PhD, professor
Korovina N.A. (Moscow), PhD, professor
Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor
Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor
Kuzenkova L.M. (Moscow), PhD, professor
Ladodo K.S. (Moscow), PhD, professor
Lapshin V.F. (Ukraine), PhD, professor
Latyisheva T.V. (Moscow), PhD, professor
Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), RAMS cor. member
Lukhushkina E.F. (Nizhny Novgorod), PhD, professor
Lutsky Ya.M. (Moscow), PhD, professor

Makarova I.V. (St. Petersburg), MD
Maltsev S.V. (Kazan), PhD, professor
Maslova O.I. (Moscow), PhD, professor
Mazur L.I. (Samara), PhD, professor
Moya M. (Spain), PhD, professor
Namazova A.A. (Baku, Azerbaijan), PhD, professor, RAMS cor. member
Nisevich L.L. (Moscow), PhD, professor
Novik G.A. (St. Petersburg), PhD, professor
Ogorodova L.M. (Tomsk), PhD, professor, RAMS cor. member
Pechkurov D.V. (Samara), PhD, professor
Pettoello-Mantovani M. (Italy), PhD, professor
Pikuza O.I. (Kazan), PhD, professor
Poliakov V.G. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member
Postnikov S.S. (Moscow), PhD, professor
Potapov A.S. (Moscow), PhD, professor
Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor
Rubino A. (Italy), PhD, professor
Rumiantsev A.G. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member
Samsyigina G.A. (Moscow), PhD, professor
Sereda E.V. (Moscow), PhD, professor
Shabalov N.P. (St. Petersburg), PhD, professor
Shilyaev R.R. (Ivanovo), PhD, professor
Sidorenko I.V. (Moscow), MD
Simakhodsky A.S. (St. Petersburg), PhD, professor
Simonova O.I. (Moscow), PhD, professor
Skripchenko N.V. (St. Petersburg), PhD, professor
Smirnova G.I. (Moscow), PhD, professor
Soldatsky Yu.L. (Moscow), PhD, professor
Szabo L. (Hungary), PhD, professor
Tatochenko V.K. (Moscow), PhD, professor
Timofeeva A.G. (Moscow), MD
Tsoy A.N. (Moscow), PhD, professor
Tsygin A.N. (Moscow), PhD, professor
Uchaikin V.F. (Moscow), PhD, professor, RAMS academician
Usonis V. (Vilnius, Lithuania), PhD, professor
Uvarova E.V. (Moscow), PhD, professor
Vavilova V.P. (Kemerovo), PhD, professor
Vyalkova A.A. (Orenburg), PhD, professor
Yatsyik G.V. (Moscow), PhD, professor
Zacharova I.N. (Moscow), PhD, professor
Zhernosek V.F. (Minsk, Belarus), PhD, professor
Zyryanov S.K. (Moscow), PhD, professor

3

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2011 / ТОМ 8 / № 2

Publishing group

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



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

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

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

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

While reprinting publications one must make reference to the journal «Pediatric pharmacology» Printed in the printing-office «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 № 2

CONTENT

	EDITORIALS
5	L.S. Namazova-Baranova
	NEW TECHNOLOGIES IN MEDICINE
	M.V. Avxentyeva, V.V. Omelyanovsky
6	HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT: INTERNATIONAL EXPERIENCE
	URGENT CONDITIONS IN PEDIATRICS
	R.F. Tepaev
14	OPENING ADDRESS TO ARTICLE M.A. MASCHAN, N.V. POLTAVETS «HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME IN EMERGENCY AND INTENSIVE PEDIATRICS»
	M.A. Maschan, N.V. Poltavets
15	HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME IN EMERGENCY AND INTENSIVE PEDIATRICS
	LITERATURE REVIEW
	V.F. Zhernosek, T.P. Dyubkova
22	STEVENS–JOHNSON SYNDROME — TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS IN CHILDREN. PART II. SYSTEM, LOCAL TREATMENT
	V.O. Mansimova
27	THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF CHILDREN HEALTH BORN IN RESULT OF THE ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES
	ORIGINAL ARTICLE
	L.M. Ogorodova, I.A. Deev, O.S. Fedorova, A.E. Sazonov, I.S. Popova
32	CYTOKINE PROFILE IN CHILDREN WITH ASTHMA, COMBINED WITH CHRONIC OPISTHORCHOSIS
	A.G. Gasanov, E.N. Basargina, T. Bershova
40	DYNAMICS OF MATRIX METALLOPROTEINASE CONCENTRATION DURING THE TREATMENT OF CHILDREN WITH DILATED CARDIOMYOPATHY'S EARLY DEBUT
	L.L. Nisevich, E.V. Sereda, N.S. Selyutina, O.V. Kriger, I.N. Nikishtsev, N.L. Agoshkova
43	VIRAL INFECTIONS IN CHILDREN SUFFERED FROM CISTIC FIBROSIS
	T.V. Kulichenko, A.A. Baranov, M.M. Abelevich, E.V. Balashova, E.A. Vishneva, A.N. Galustyan, S.J. Elizarova, I.V. Koroleva, A.G. Manvelyan, L.S. Namazova-Baranova, Y.V. Peshehonova, E.V. Timofeeva, R.M. Torshhoeva, N.V. Tursina, T.E. Chashina
50	GENERALIZED ANALYSIS OF MONOCLONAL ANTIBODIES TO IGE IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN IN RUSSIAN FEDERATION
	H.M. Karimova, L.S. Namazova-Baranova, A.M. Mamedjarov, T.V. Turti, T.P. Klushnik
57	SOME IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN INFANTS WITH PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT RETARDATION IN CONSEQUENCE OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM HYPOXIC-ISCHEMIC PERINATAL DAMAGE
	T.V. Turti, E.L. Semikina, L.S. Namazova-Baranova
64	FEATURES OF THE RECEPTORS EXPRESSION FOR INTERLEUKIN 4 AND 5 IN THE FORMATION OF THE ATOPIC STATUS IN NEWBORNS
	LECTURE
70	Chok-wan CHAN
	GLOBAL CHILD HEALTH UPDATE: HEALTHCARE PROFESSIONALS AND THE MILLENNIUM DEVELOPMENT GOALS (RUSSIAN)
	Chok-wan CHAN
75	GLOBAL CHILD HEALTH UPDATE: HEALTHCARE PROFESSIONALS AND THE MILLENNIUM DEVELOPMENT GOALS (ENGLISH)
	Sergio Augusto Cabral
80	TOBACCO ADDICTION AND CHILDREN (RUSSIAN)
	Sergio Augusto Cabral
84	TOBACCO ADDICTION AND CHILDREN (ENGLISH)
	Rok Orel
88	GASTROINTESTINAL EOSINOPHILIC DISORDERS
	Rok Orel
91	INTESTINAL MICROBIOTA AND PREBIOTICS
	FOR THE PRACTICAL USE IN PEDIATRICS
	L.I. Kafarskaya, M.L. Shunikova, B.A. Efimov, A.N. Shkoporov, Y.M. Golubtsova, Y.A. Sigova
94	FEATURES OF MICROFLORA FORMATION IN YOUNG CHILDREN AND ITS CORRECTION WITH PROBIOTICS
99	SHORT REPORT
	TRAINING FOR TRAINERS — EDUCATIONAL PROGRAM FOR PARENTS
	N.I. Voznesenskaya, T.V. Margieva
102	ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN — A TACTICS CHOICE
	CLINICAL OBSERVATIONS
	V.A. Goryainov, M.M. Kaabak, E.N. Platova, M.M. Morozova, L.A. Shishlo, N.G. Dashkova, E.L. Salimov, O.E. Kuznetsov, A.V. Matveev, I.M. Nechayenko
108	RELIEF OF HEPATITIS C WITH CYCLOSPORIN A IN THE ALLOGRAFTED KIDNEY RECIPIENT
	INFORMATION FROM PHARMACEUTICAL COMPANY
	V.M. Chernov, I.S. Tarasova
111	PREPARATIONS OF IRON FROM «SANDOZ» — 40 YEARS IN RUSSIA
	INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
114	THE 15TH CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA WITH INTERNATIONAL COLLABORATION «ACTUAL PROBLEMS IN PEDIATRICS» (MOSCOW, 14–17 FEBRUARY 2011)
118	RESOLUTION OF THE 15TH CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA WITH INTERNATIONAL COLLABORATION «ACTUAL PROBLEMS IN PEDIATRICS»
	MATERIALS OF EPA/UNEPSA AND IPA
	Jochen H.H. Ehrich and Gerhard Gaedicke
124	EUROPEAN PAEDIATRIC ASSOCIATION (EPA/UNEPSA) (RUSSIAN)
	Jochen H.H. Ehrich and Gerhard Gaedicke
127	EUROPEAN PAEDIATRIC ASSOCIATION (EPA/UNEPSA) (ENGLISH)
	PAGE FOR CHILD HEALTH NURSE
130	1ST FORUM OF PEDIATRIC NURSES OF RUSSIA
	E.S. Khamatova
132	LOW PRESTIGE OF NURSES' PROFESSION
	JUBILEE
134	VLADIMIR K. TATOCHENKO. BY THE 80TH ANNIVERSARY
136	VALERY YU. ALBITSKY — 70 YEARS



Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!

Уверены, вы с нетерпением ждали свежего номера, и надеемся, что не разочаровали вас!

Ведь у нас для вас вновь ряд хороших новостей!

Во-первых, мы создали 2 новых рубрики! Первую из них будет вести известный в стране и за рубежом ученый в области оценки эффективности новых медицинских технологий, — профессор В.В. Омеляновский (читайте про международный опыт оценки технологий в здравоохранении на стр. 6–12). Почетное право вести вторую из них — под названием «Страница детской медицинской сестры», доверено известному организатору здравоохранения, специалисту в области образовательных медицинских технологий, — профессору А.А. Модестову (стр. 130–133).

Во-вторых, мы разместили материалы 4 интереснейших лекции наших высоких иностранных гостей, прочитанные совсем недавно — на XV конгрессе педиатров России в феврале 2011 г. В них освещены цели развития тысячелетия и задачи детских врачей планеты (профессор Ч. Ван-Чан, Гонконг), проблема табакзависимости в детской популяции (профессор С. Кабрал, Бразилия), эозинофильные болезни желудочно-кишечного тракта и кишечная микрофлора и пребиотики у детей (профессор Р. Орел, Словения).

Особое внимание нам бы повторно хотелось привлечь к статье наших белорусских коллег — вы получите исчерпывающую информацию о современных методах лечения синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Поверьте, эти знания, так же, как и новая информация о неот-

ложной и интенсивной терапии гемофагоцитарного синдрома, помогут спасти вам еще не одну детскую жизнь!

Проблема здоровья детей, рожденных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, вновь привлечет вас своей актуальностью. Так же, как и интереснейшие результаты исследований, изложенные в оригинальных статьях соответствующей рубрики докторов А.Г. Гасанова, Л.М. Огородовой, Л.Л. Нисевич, Т.В. Куличенко, Х.М. Каримовой, Т.В. Турти и их соавторов. Не оставьте без внимания и изложенные в более сжатом виде материалы рубрик «В практику педиатра», «Краткие сообщения», «Обучение обучающихся», — ведь в них тоже содержится очень полезная для вашей ежедневной работы информация.

Сегодня Союз педиатров России занял прочные позиции в международном сообществе детских врачей планеты. Нам думается, что почувствовать это вы сможете, ознакомившись с информацией в разделах «По материалам EPA/UNEPSA и IPA» и «Информация Союза педиатров России».

Напоследок поделимся радостью — нам выпала огромная честь поздравить в этом номере с юбилеями двух выдающихся представителей российской педиатрической школы — профессоров Владимира Кирилловича Таточенко и Валерия Юрьевича Альбицкого! Каждый из них всей своей жизнью доказывает, что лучшая педиатрическая школа земли — российской, — жила, живет и будет жить до тех пор, пока такие люди стоят на страже здоровья ее маленьких граждан!

ПОЗДРАВЛЯЕМ!

**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! Dear friends!

Sure, you are looking forward to the latest issue, and we hope that did not disappoint you!

We have for you some good news Again! First, we created 2 new columns! The first of these will be lead by a well-known at home and abroad scientist in evaluating the effectiveness of new medical technologies, — Professor V.V. Omelyanovskii (read about the international experience in technology assessment in health care on p. 6–12). The honorary right to conduct the second of them — titled «Children's Nurse Page», is entrusted to the well-known organizer of health care, specialist of medical technology education — Professor AA Modestov (p. 130–133).

Second, we have placed the material of 4 most interesting lectures of our high foreign guests, read just recently — at the XV Congress of Pediatricians of Russia in February 2011. They highlighted the millennium development goals and tasks of pediatricians of the planet (Professor C. Wan Chan, Hong Kong), the problem of tobacco addiction in pediatric population (Professor C. Cabral, Brazil), eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract and intestinal microbiota and probiotics in children (Prof. R. Orel, Slovenia).

Special attention we would like to re-draw to the article of our Belarusian colleagues — you will get comprehensive information about modern approaches of treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Believe us, this knowledge, as well as the new information on the emergency and intensive care of hemophagocytic syndrome, will help to save you more than one child's life!

Health problem of children born using assisted reproductive technologies, once again attract you with its relevance, as well as the interesting findings contained in the original papers relevant headings doctors A.G. Gasanov, L.M. Ogorodova, L.L. Nisevich, T.V. Kulichenko, H.M. Karimova, T.V. Turti and their collaborators. Do not leave unattended the contained more concise materials of the headings «For the practice in pediatrics», «Short reports», «Training for the trainers» — because they also contain very important information for your daily work.

Today the Union of pediatricians of Russia took a strong position in the international community of the pediatricians of the planet. We think that you can feel it, referring to the information in sections «Materials of EPA/UNEPSA and IPA» and «Information from the Union of Pediatricians of Russia».

Finally share the joy — we had the great honor to congratulate two outstanding representatives of the Russian Pediatric School — Professor Vladimir Tatochenko and Valery Albitsky with the anniversaries! Each of them by their whole life proves that the best pediatric school land — Russian — lived, lives and will live as long as these people stand on guard for the health of her youngest citizens!

CONGRATULATIONS!

**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**



От редакции

Уважаемые коллеги! Мы живем в эпоху появления все новых медицинских технологий. Их эффективное внедрение в практику призвано улучшить качество оказываемой медицинской помощи населению. С этой целью государство в нашей стране проводит модернизацию здравоохранения. Однако, для правильного использования той или иной методики исследования или лечения, лекарственного средства и т.д., в первую очередь необходимо знать мнение экспертов, основанное на лучшем, более полном владении информацией и большем опыте. Кроме того, для рационального распределения материальных средств и государство должно владеть четкими фактами о пользе и недостатках предлагаемых на рынке технологий. Для решения этих сложных и актуальных и для практической медицины, и для управляющих структур создан журнал «Медицинские технологии. Оценка и выбор». Несмотря на то, что в свет пока вышло 2 номера этого издания, журнал заслужил всеобщее признание. Главный редактор профессор Виталий Владимирович Омеляновский дал согласие и в рамках нашего журнала, учитывая его высокую популярность среди педиатров, создать и вести рубрику, посвященную новым медицинским технологиям, в которой будем публиковать статьи и обзоры по наиболее актуальным для педиатрии вопросам.

Надеемся, это позволит вам более рационально и эффективно применять имеющиеся ресурсы и внедрять в практику новые технологии.

В.В. Омеляновский

М.В. Авксентьева, В.В. Омеляновский

НИИ клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ, Москва

6

Международный опыт оценки технологий в здравоохранении

Контактная информация:

Омеляновский Виталий Владимирович, профессор, доктор медицинских наук, директор НИИ клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики Российского государственного медицинского университета

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (495) 245-38-07, e-mail: niikeef@yandex.ru

Статья поступила: 03.02.2011 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

В современных условиях для обеспечения населения качественной медицинской помощью возникает необходимость в оценке возможностей той или иной новой технологии в условиях реальной практики. В статье представлены исторические предпосылки, определившие необходимость создания организаций по оценке технологий в здравоохранении (ОТЗ). Подобный анализ позволяет создать конкретные рекомендации и стандарты по применению новых технологий, определения четких показаний и приоритетных групп пациентов. В статье представлены основные функции агентств по ОТЗ, а также различные подходы к ОТЗ в странах, уже имеющих подобный опыт. Убедительно показано, что использование оценки новых технологий до их широкого внедрения в практику не только способствует повышению доступности эффективных подходов к диагностике и лечению различных болезней, но и рассматривается как элемент уменьшения затрат государства на здравоохранение.

Ключевые слова: оценка медицинских технологий, агентство по оценке медицинских технологий, доказательная медицина, клинко-экономический анализ, экономическая оценка.

M.V. Avxentyeva, V.V. Omelyanovsky

Institute of Clinical and Economic Assessment and Pharmacoeconomics of Russian State Medical University, Moscow

Health technology assessment: international experience

In modern conditions to provide the population with the high quality medical care it is necessary to assess the potentialities of a new technology in terms of actual practice. The article presents the historical background that determined the need for organizations to evaluate technologies in health care (HTA). Such an analysis allows us to establish specific guidelines and standards for the use of new technologies, identification of clear indications and priority groups of patients. The article presents the main functions of HTA agencies, as well as different approaches to the HTA in countries already having a similar experience. It is convincingly shown that the evaluation of new technologies before their widespread introduction into practice not only contributes to increasing the availability of the effective approaches to diagnosis and treatment of various diseases, but it is also regarded as an element of the state costs reduction to the health.

Key words: health technology assessment, agency for the evaluation of medical technologies, evidence-based medicine, clinical and economic analysis, economic evaluation.

Современное развитие здравоохранения в большинстве стран мира характеризуется смещением приоритетов от экономии расходов на оказание медицинской помощи к разработке и внедрению наиболее эффективных способов распределения ресурсов. Ключевой проблемой любого государства при постоянно растущей стоимости лекарственных препаратов, медицинских изделий и техники остается обеспечение доступности медицинской помощи для населения. Сегодня все страны заинтересованы в усовершенствовании своих систем здравоохранения с точки зрения расширения возможностей по оказанию качественной медицинской помощи всем нуждающимся в ней. Эта задача одинаково актуальна для стран как уже обеспечивающих достойную медицинскую помощь для большинства населения, так и для тех, в которых многие граждане не получают медицинскую помощь, соответствующую современным стандартам, или не могут получить такую помощь по приемлемой для себя цене. Расширяющийся ассортимент доступных методов диагностики и лечения, непрерывный рост затрат на здравоохранение при повышении ожиданий и потребностей населения заставляет организаторов здравоохранения внедрять различные механизмы регулирования доступности, объемов и качества медицинской помощи. Лекарственное обеспечение является наиболее наукоемкой и инновационной областью разработки новых технологий лечения. Так, в ближайшие 4–5 лет ожидается появление нескольких десятков новых дорогостоящих препаратов для противоопухолевой таргетной терапии. Наличие системы возмещения пациентам затрат на лекарства и медицинские изделия при амбулаторном лечении (англ. reimbursement) относится к важным факторам определения доступности медицинской помощи. Известно, что все лекарственные препараты для выхода на рынок должны получить разрешение (регистрацию) в контрольно-разрешительных органах. Однако, получение разрешения на продажу не означает автоматического покрытия стоимости лекарства из средств национального здравоохранения. Во многих экономически развитых странах действуют ограничительные списки. Национальные системы возмещения стоимости препаратов построены на основе принципов включения или исключения: возмещаются либо затраты только на препараты, входящие в «позитивный» список, либо затраты на все препараты, кроме включенных в «негативный» список. Из вышесказанного следует, что экспертиза новых лекарственных препаратов теперь проводится на двух этапах их обращения — при регистрации препарата и включении его в ограничительные перечни и стандарты лечения. Первый этап — предрегистрационная экспертиза — направлен в основном на оценку эффективности и безопасности лекарства для пациентов по сравнению с отсутствием лечения (плацебо). Второй этап — экспертиза — должен быть ориентирован на сравнительную оценку его клинической эффективности и безопасности по сравнению с препаратами, уже включенными в систему возмещения. Кроме этого, изучение экономической приемлемости лекарственных препаратов сегодня является необходимой составляющей второго этапа экспертизы. Экономический анализ позволяет оценить возможности

новой технологии в условиях реальной практики ведения болезни в существующих пределах его финансирования. Именно такой анализ позволяет перейти из абстрактного обсуждения эффективности новых технологий в плоскость конкретных рекомендаций и стандартов по их применению, определения четких показаний и приоритетных групп пациентов. Решать эти вопросы позволяет вид деятельности, который получил название «**оценка технологий в здравоохранении**» (ОТЗ).

Под технологиями в здравоохранении понимаются все методы диагностики, лечения, профилактики и реабилитации, включая лекарственные препараты и медицинские изделия, вакцины, медицинские и хирургические процедуры, а также любые другие мероприятия, направленные на охрану и поддержание здоровья человека [1].

В контексте здравоохранения оценка технологий предполагает выбор из имеющихся альтернативных лечебно-диагностических методов оптимальных, определяющих получение максимальной выгоды при имеющемся уровне затрат. Таким образом, ОТЗ призвана способствовать рациональному принятию решений не только о видах услуг для населения (определение приоритетов), но и о том, когда и каким образом они будут предоставляться. С точки зрения развития, ОТЗ предусматривает структурирование системы с использованием новых прогрессивных методов медицинской помощи, диагностики, лечения и организационных нововведений.

Оценка технологий в здравоохранении сформировалась как отдельное направление деятельности в 1970-х годах в США. Сам термин «оценка технологий» (technology assessment) появился уже в середине 1960-х. Считается, что впервые он упомянут на заседании Подкомитета по науке, исследованиям и развитию Комитета по науке и астронавтике Конгресса США. Первыми объектами оценки стали сверхзвуковые транспортные средства, загрязнение окружающей среды и этические аспекты генетического скрининга [2]. Оценка технологий рассматривалась как изучение краткосрочных и долгосрочных последствий применения различных технологий (социальных, экономических, правовых, этических и пр.) для информирования политиков об альтернативных вариантах действий. В 1972 г. в Соединенных Штатах был образован финансируемый Конгрессом США Офис по оценке технологий (Office of Technology Assessment, OTA), задачей которого была информационная поддержка решений по финансированию различных технологий из федерального бюджета.

В 1976 г. OTA был опубликован отчет по анализу возможностей оценки развивающихся технологий в здравоохранении. Предпосылками возникновения этого направления считалось беспокойство страховщиков и налогоплательщиков по поводу необходимости оплачивать быстро расширяющийся ассортимент лекарственных средств и дорогого медицинского оборудования. Вошедшие в повседневную практику аппараты для искусственной вентиляции легких, «искусственная почка», компьютерный и магнитно-резонансный томографы, анализаторы, выполняющие одновременно несколько десятков лабораторных тестов, и другие, стремительно увеличивали стоимость медицинской помощи [3].

Параллельно росла потребность общества в более надежном, рациональном и обоснованном принятии решений в здравоохранении, нацеленном на определение приоритетов и возможность получения максимальной пользы от ограниченных ресурсов при соблюдении этических и социально-ориентированных принципов оказания медицинской помощи [4]. Возникновение и развитие ОТЗ как раз оказалось ответом на растущий спрос на качественную информацию, лежащую в основе принятия решений по выбору конкретных методов оказания медицинской помощи. Постепенно сформировался и термин «medical technology assessment» (оценка медицинских технологий), позже его сменило понятие «health technology assessment» (оценка технологий в здравоохранении).

Деятельность по оценке технологий постепенно развивалась. В период своей наивысшей активности ОТА готовил по 50 отчетов в год, все они были доступны общественности и обычно рассматривали несколько альтернативных вариантов технологий, затраты на них и ожидаемые последствия применения. В 1995 г. Конгресс перестал финансировать эту работу, частично, как считается, из-за неоднозначного содержания отчетов, а частично — под политическим давлением промышленности. Тем не менее, история ОТЗ в США на этом не закончилась: постепенно сформировалось множество организаций, выполняющих эти функции в рамках различных программ как на федеральном уровне, так и на уровне отдельных штатов или организаций. В настоящее время основные федеральные программы по ОТЗ финансируются Агентством по исследованиям и качеству в здравоохранении (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ). Все отчеты, подготовленные в рамках программ Агентства, размещаются на его сайте. Отдельные программы ОТЗ имеют системы финансирования медицинской помощи малоимущим и пожилым (Medicare и Medicaid), Отделение по делам ветеранов (Department of Veteran Affairs), систему здравоохранения вооруженных сил США и национальные институты здоровья. Кроме того, собственные проекты, включающие ОТЗ или ее элементы (например, фармакоэкономику), финансируют многочисленные частные страховые организации [5]. В 2009 г. правительство США объявило о создании нового направления исследований,

финансируемого из государственного бюджета, — сравнение эффективности (comparative effectiveness research, CER) различных лекарств и медицинских изделий, применяемых широкими слоями населения в одной и той же клинической ситуации (например, статинов, противовоспалительных средств и др.). Это можно считать новым этапом в развитии ОТЗ, так как недостаток исследований, в которых изучались бы преимущества одних технологий перед другими, существенно затрудняет выбор оптимальных вариантов ведения больных.

В Европе первые организации по ОТЗ появились в Испании, Франции и Швеции в 1980-х гг. [6, 7]. В Канаде в 1988 г. агентство по ОТЗ было организовано в провинции Квебек, но уже в 1989 г. появился Канадский координационный офис по оценке технологий в здравоохранении (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, CCOHTA) на национальном уровне [8]. Также одним из ранних вариантов внедрения ОТЗ можно считать организацию работы правительственного комитета по вопросам финансирования лекарств из средств системы здравоохранения в Австралии (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC). В 1992 г. он первым из подобных структур подготовил национальное руководство по оценке экономической приемлемости лекарств и стал использовать фармакоэкономику при составлении перечня препаратов, затраты на которые возмещаются из средств системы здравоохранения.

К сегодняшнему дню организации, ответственные за ОТЗ, функционируют почти во всех европейских странах, в том числе странах Восточной Европы. Средства, которые европейские страны вкладывают в ОТЗ, весьма значительны. Так, в 2007 г. Швеция потратила на ОТЗ 5,7 млн евро, а Великобритания — 35 млн англ. фунтов [9]. С конца 90-х годов программы ОТЗ стали внедряться и в наиболее развитых государствах Латинской Америки и Азии. В результате, сегодня в мире около 60 стран имеют организационно оформленные структуры, проводящие ОТЗ (в англоязычной литературе их обычно называют агентствами по ОТЗ). Перечень стран, в которых, по данным Международного общества фармакоэкономики и оценки исходов (International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR), имеются агентства по ОТЗ,

Таблица 1. Перечень стран, в которых имеются организации, проводящие оценку медицинских технологий (по данным сайта Международного общества фармакоэкономики и оценки исходов)

Регион	Страны
Северная и Южная Америка	Аргентина, Бразилия*, Канада, Колумбия, Коста-Рика*, Куба, Мексика, Никарагуа, Перу*, США, Уругвай*, Чили, Эквадор*
Европа	Австрия, Армения*, Беларусь*, Бельгия, Болгария*, Босния-Герцеговина*, Великобритания*, Венгрия*, Германия, Греция, Грузия*, Дания*, Израиль, Ирландия, Испания*, Италия, Кипр*, Латвия, Литва*, Люксембург*, Нидерланды, Норвегия, Польша, Португалия, Словакия, Словения, Турция, Финляндия, Франция, Хорватия*, Чехия*, Швейцария, Швеция, Эстония*
Азия и Тихоокеанский регион	Австралия, Китай, Малайзия*, Новая Зеландия, Сингапур, Тайвань, Таиланд, Филиппины, Южная Корея, Япония
Африка	ЮАР*

Примечание. * — организацией, ответственной за ОТЗ, единственной или в числе прочих, является национальный орган управления здравоохранением (министерство) или его подразделение.

приведен в табл. 1. Он не может претендовать на абсолютную точность или завершенность, однако дает общее представление о распространении этой деятельности в мире. К сожалению, государства, наиболее нуждающиеся в систематической оценке медицинских технологий, практически в ней не задействованы: например, страны Юго-Восточной Азии, Латинской Америки, многие африканские страны. Отсутствие в России государственной организации, выполняющей ОТЗ, при наличии определенного опыта в области продвижения доказательной медицины отмечается зарубежными экспертами в обзорных статьях с удивлением и трактуется как факт, означающий недостаточную политическую поддержку этого направления развития здравоохранения [2].

Развитие ОТЗ, несомненно, тесно связано с формированием и распространением концепции доказательной медицины и внедрением в здравоохранение методов анализа экономической приемлемости различных вариантов действий (клинико-экономического анализа). Разработка методологии систематических обзоров, создание Кокрановского сотрудничества и Кокрановской библиотеки, совершенствование методов экономической оценки медицинских вмешательств («затраты–эффективность», «затраты–полезность» и «затраты–выгода») рассматриваются как важные вехи и в истории ОТЗ [2].

Сегодня ОТЗ получила признание и на международном уровне. С 1985 г. существует международная ассоциация, объединяющая организации по ОТЗ, и выходит Международный журнал по оценке технологий в здравоохранении (International Journal of Health Technology Assessment); с 1993 г. функционирует международная сеть агентств (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INANTA), чьей основной задачей является координация и унификация ОТЗ; с 1999 г. — еще и специализированное международное сообщество ЕвроСкан (EuroScan), члены которого заинтересованы в как можно более ранней оценке инновационных технологий, только-только выходящих на рынок. Деятельность по ОТЗ активно поддерживается Европейским союзом, Мировым банком и Всемирной организацией здравоохранения [10].

Таким образом, можно уверенно констатировать, что в настоящее время ОТЗ получила политическое признание и структурно сформировалась практически во всех экономически развитых и многих развивающихся странах мира. При этом наблюдаются как общие черты, так и различия в осуществлении этой деятельности.

Практически везде ОТЗ включает рассмотрение доказательств эффективности, безопасности и затратной эффективности (экономической приемлемости) медицинских вмешательств. Повсеместно признанными принципами ОТЗ являются:

- использование систематического обзора литературы как основного источника доказательств;
- прозрачность порядка и методики подготовки отчетов;
- вовлечение различных заинтересованных участников в процесс оценки;
- разделение ОТЗ на два этапа: 1) оценка убедительности научных доказательств (англ. assessment) и 2) формирование суждения об их значимости (англ. appraisal).

Основной целью ОТЗ считается обеспечение лиц, принимающих решения (ответственных за финансирование и планирование здравоохранения), доступной, приемлемой и научно обоснованной информацией для принятия решений по рациональному распределению ресурсов на всех уровнях здравоохранения. Поэтому ОТЗ называют «мостиком между доказательствами и политикой» [11].

В то же время в структурном оформлении, организации работы и применении результатов ОТЗ наблюдаются существенные вариации между странами, обусловленные особенностями финансирования, построения и функционирования национальных систем здравоохранения. Кроме того, на ОТЗ могут оказывать влияние культурные традиции и сложившиеся подходы к формированию политики здравоохранения. Это приводит к тому, что нельзя получить полноценное представление об ОТЗ, изучив опыт только одной страны.

Различия касаются практически всех основных элементов ОТЗ:

- функций агентств, осуществляющих ОТЗ;
- процедур и методов подготовки отчетов;
- использования результатов ОТЗ при принятии решений;
- распространения и внедрения отчетов.

Агентства по ОТЗ функционируют и как независимые организации, и как государственные учреждения. В табл. 2 приведены данные о ведомственной принадлежности агентств ОТЗ в 40 странах Европы: ОТЗ проводится и специально созданными государственными учреждениями, и страховыми фондами, и подразделениями университетов и научных центров [12].

Таблица 2. Ведомственная принадлежность агентств по оценке медицинских технологий в 40 странах ЕС

Принадлежность агентства по ОТЗ	Абс.	% (от 40 стран)
Государственное учреждение	17	42,5
Академия/университет	13	32,5
Фонд социального медицинского страхования	2	5,0
Частная компания	2	5,0
Профессиональная ассоциация	1	2,5
Частная страховая компания	0	0
Другое	5	12,5

Агентства по ОТЗ также различаются в разных странах по характеру выполняемых функций — консультативных или регуляторных. Организации-консультанты не принимают решений о финансировании технологий, выполняют совещательную или рекомендательную роль, готовят отчеты для соответствующих регуляторных органов, позволяющие принять им оптимальные решения (например, во Франции, Нидерландах). Напротив, организации, выполняющие регуляторные функции, по заказу министерства здравоохранения сами готовят отчет и принимают решения (в Дании, Финляндии).

Во многих странах одновременно функционирует несколько организаций, занимающихся ОТЗ, с разными задачами и полномочиями. Например, в Швеции Совет по льготам в фармацевтике и стоматологии (шведская аббревиатура TLV, ранее LFN) выполняет регуляторную функцию, а одно из самых первых в мире агентств по ОТЗ — Шведский совет по оценке технологий в здравоохранении (SBU) — выступает как консультативный центр [9]. В Германии два крупных агентства практически независимо друг от друга занимаются ОТЗ на национальном уровне: DANTA (German Agency of Health Technology Assessment) и IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care). DANTA учреждено Институтом медицинской документации и информации Германии, управляет национальной программой ОТЗ и готовит отчеты по различным медицинским технологиям. IQWiG выполняет комплексную оценку лекарственных средств по заданию Федерального объединенного комитета — органа, принимающего решения по вопросам управления здравоохранением. Кроме этого, существуют еще и другие организации, также задействованные в ОТЗ в рамках различных программ, при этом все они, включая DANTA и IQWiG, выполняют консультативные функции [13].

В Великобритании существует разветвленная сеть организаций, участвующих в ОТЗ. Прежде всего, это

Национальный институт здоровья и клинического совершенства (NICE), финансируемый из государственных средств и отвечающий с 1999 г. за подготовку отчетов по оценке отдельных медицинских технологий для Англии и Уэльса. Но кроме NICE, еще ряд экспертных коллективов при различных организациях не только сотрудничают с ним, но и самостоятельно проводят ОТЗ; а в Шотландии вообще существуют собственные структуры, занимающиеся оценкой лекарств и разработкой клинических руководств [14]. Более того, нет единых критериев отнесения организаций к агентствам по ОТЗ: для некоторых из них проведение ОТЗ является единственной или основной задачей; для других — лишь одна из функций, обеспечивающих оптимизацию иных направлений работы; третьи используют ОТЗ только для принятия решений. В результате можно увидеть, что одна и та же организация в одной и той же стране одними специалистами расценивается как задействованная в ОТЗ, а другими — нет. Например, французский Экономический комитет по медицинским продуктам (Economic Committee on Health Products, CEPS) включен в число организаций, проводящих ОТЗ, числится в отчете Европейской обсерватории по политике и системам здравоохранения, но не упомянут в статье, описывающей историю ОТЗ во Франции [9].

Другие отличия в организации работы агентств ОТЗ связаны со специальностями привлекаемых экспертов. Несмотря на то, что везде ОТЗ рассматривается как деятельность, требующая мультидисциплинарного подхода, и участие различных заинтересованных сторон является общепринятым принципом, перечень этих сторон может варьировать. В ОТЗ принимают участие врачи клинических специальностей, средний медицинский персонал, экономисты, эпидемиологи, статистики и даже физиологи, при этом число и доля различных специалистов в штатной структуре агентств различается (табл. 3) [5].

Таблица 3. Характеристика специалистов, работающих в агентствах по оценке медицинских технологий в странах ЕС

Специалисты	Число опрошенных агентств, абс.	Число агентств, в которых работают сотрудники соответствующих специальностей, абс. (%)		
		0	1–5	более 5
Врачи различных клинических специальностей	38	11 (28,9)	23 (60,5)	4 (10,6)
Экономисты	38	12 (31,6)	20 (52,6)	6 (15,8)
Специалисты по медицинской информатике	38	13 (34,2)	23 (60,5)	2 (5,3)
Социологи	38	18 (47,4)	17 (44,7)	3 (7,9)
Специалисты по медицинскому сервису	38	18 (47,4)	13 (34,2)	7 (18,4)
Организаторы здравоохранения	38	19 (50,0)	15 (39,5)	4 (10,5)
Эпидемиологи	37	19 (51,4)	16 (43,2)	2 (5,4)
Статистики	38	20 (52,6)	17 (44,7)	1 (2,7)
Средний медицинский персонал	37	22 (59,5)	12 (32,4)	3 (8,1)
Врачи общей практики	37	23 (62,2)	13 (35,1)	1 (2,7)
Медиа-специалисты	37	24 (64,9)	11 (29,7)	2 (5,4)
Физиологи	37	28 (75,7)	8 (21,6)	1 (2,7)

Согласно отчету OECD (2005), значительная часть европейских стран недостаточно учитывает важность вовлечения в ОТЗ пациентов и представителей фармацевтической индустрии [9].

Объектом ОТЗ, как уже указывалось выше, могут быть различные медицинские вмешательства. Наиболее часто оцениваются лекарственные препараты. На рис. 1 показана частота проведения оценок различных технологий в странах ЕС: лекарства занимают первое место, далее следуют медицинские процедуры и медицинские изделия. Все остальные виды технологий пока анализируются намного реже [12].

Неудивительно, что функции ОТЗ иногда выполняют органы, участвующие в решении вопросов возмещения затрат на лекарства в амбулаторном секторе и ценообразования, например, упомянутый ранее комитет, рассматривающий вопросы финансирования лекарств из средств системы здравоохранения в Австралии — РВАС (надо отметить, что в настоящее время он лишь один из нескольких структур, участвующих в ОТЗ в этой стране). Кроме того, ОТЗ вносит большой вклад в совершенствование качества медицинской помощи и активно используется при разработке клинических руководств и/или стандартов оказания медицинской помощи [9]. Классическим примером является Национальный институт здоровья и клинического совершенства Великобритании (National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE), который наряду с отчетами по оценке отдельных технологий разрабатывает и клинические руководства.

Различаются подходы к выбору технологий для оценки. Например, в Великобритании темы для NICE могут предлагать различные заинтересованные стороны; все предложения рассматриваются на предмет соответствия заранее оговоренным критериям, и формируется план работы, который согласовывается с министерством здравоохранения. В IQWiG (Германия) перечень изучаемых тем определяется экспертным советом с использованием дельфийского метода достижения консенсуса. В некоторых странах задания формируются министерством. Агентства, использующие ОТЗ как инструмент принятия решений по возмещению затрат и ценообразованию, работают по заявительному принципу, то есть оценивают

технологии, предложенные к рассмотрению, как правило, их производителем.

Различия заключаются и в процедурах представления досье на экспертизу технологий. В ряде стран «входными воротами» для досье являются агентства ОТЗ, которые по результатам экспертизы формируют положительное или отрицательное заключение для регуляторных органов, обычно для министерств здравоохранения. В других случаях досье вначале направляется в министерство, которое в случае необходимости, но не всегда, направляет его на экспертизу в агентство по ОТЗ.

Большинство организаций или программ по ОТЗ в своей деятельности ограничены экспертизой и формированием (синтезом) доказательств на основе существующих данных и результатов уже проведенных исследований. В то же время, ряд организаций по ОТЗ могут рекомендовать к проведению дополнительные исследования для повышения убедительности внедрения новых технологий. В таких случаях агентства по ОТЗ отчасти выполняют функции консультантов по продвижению новых технологий по просьбе производителей или других заинтересованных субъектов, хотя следует заметить, что такой род деятельности не является доминирующим среди их основных задач (рис. 2) [15].

Имеются различия в порядке подготовки отчетов. Одни агентства готовят отчеты силами штатных экспертов, другие только координируют работу, формируя рабочие группы из специалистов университетов и исследовательских центров. Оба подхода имеют свои достоинства и недостатки. Привлечение внешних экспертов позволяет достичь всеобъемлющей оценки, учесть разные точки зрения и повысить степень прозрачности, но чревато вариациями в методологии.

Имеются существенные различия между странами в подходах к экономической оценке медицинских технологий. Они касаются практически всех составляющих элементов методики: оптимального вида анализа и критериев оценки эффективности вмешательств, выбора альтернативы для сравнения, учета затрат, анализа неопределенности, трактовки результатов. Особенности методики экономической оценки медицинских вмешательств в различных странах неоднократно анализировались зарубежными

Рис. 1. Частота оценки различных видов технологий в странах ЕС

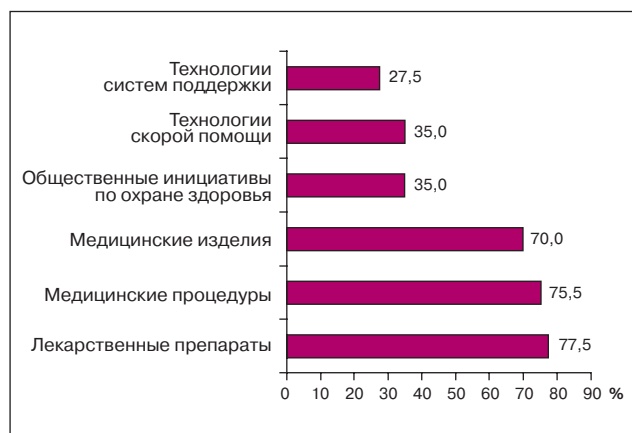
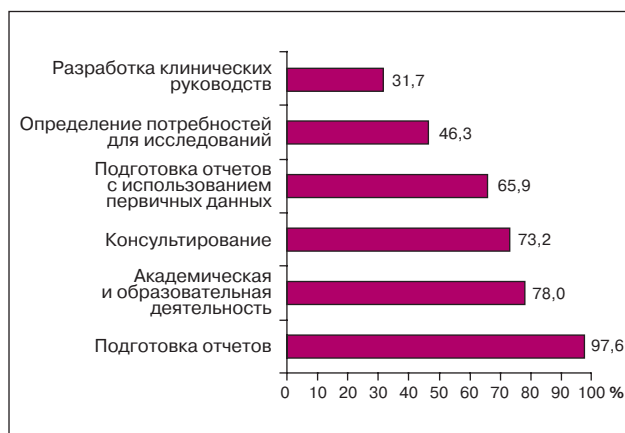


Рис. 2. Частота выполнения различных видов деятельности агентствами по оценке медицинских технологий в ЕС



и отечественными специалистами [16–18]. Все они приходили к одинаковому заключению: единых согласованных подходов к проведению экономической оценки медицинских технологий нет, что наряду с различиями в финансировании и организации оказания медицинской помощи обуславливает невозможность прямого переноса результатов фармакоэкономических исследований из страны в страну.

Влияние результатов ОТЗ на принятие решений — один из самых обсуждаемых вопросов в этой сфере деятельности. Очевидно, что в целом роль концепции ОТЗ в формировании и реализации политики здравоохранения растет. Общеизвестно, что без научных доказательств применение той или иной медицинской технологии, выбор стратегий лечения, лекарственных препаратов, как и характер расходования ограниченных финансовых средств, принимает непрозрачный, мало структурированный и несистемный характер. Роль субъективных факторов в этом случае повышается, и решения начинают зависеть от случайных социальных, финансовых, профессионально-ориентированных и организационных

факторов, не отражающих объективно эффективность новых технологий. Также очевидно, что использование ОТЗ перед широким внедрением новых технологий не только способствует повышению доступности эффективных подходов к лечению различных заболеваний, но и рассматривается как элемент сдерживания затрат на здравоохранение.

На практике результаты ОТЗ наиболее часто используются при принятии решений о возмещении затрат на лекарства при амбулаторном лечении, при этом роль экономической оценки существенно отличается. В то же время эксперты отмечают, что если предыдущее десятилетие прошло под знаком создания структуры ОТЗ, следующее должно быть посвящено систематической оценке влияния ОТЗ на исходы медицинских вмешательств. Пока можно говорить о небольшом влиянии результатов ОТЗ на определение приоритетов в здравоохранении. В будущем проблема использования результатов ОТЗ и препятствия на пути трансформации заключений отчетов в управленческие решения должна быть всесторонне изучена [19].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The Use of Health Technology Assessments (HTA) to evaluate Medicines. Principles and guidance for implementation in different healthcare environments. EFPIA HTA Toolkit — Final. 04.02.2008.
2. Banta D. What is technology assessment? // *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. — 2009; 25 (1): 7–9.
3. Jonsson E., Banta H.D. Management of health technologies: an international view // *BMJ*. — 1999; 319: 1293.
4. Hutton J. et al. Framework for describing and classifying decision-making systems using technology assessment to determine the reimbursement of health technologies (fourth hurdle systems) // *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. — 2006; 21 (1): 10–18.
5. Moharra M., Kubesch N., Estrada M.D. et al. on behalf of Work Package 8, European Network for Health Technology Assessment and Research (EUnetHTA project). Survey report on HTA organisations. Barcelona (Spain): Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research. Catalan Health Service. Department of Health. Autonomous Government of Catalonia; May 2008.
6. Garcia-Altes A., Ondategui-Parra S., Neumann P. Cross-national comparison of technology assessment processes // *International Journal of Health Technology Assessment in Health Care*. — 2004; 20 (3): 300–310.
7. Velasco-Garrido M., Busse R. Health Technology Assessment — An Introduction on Objectives, Role of Evidence, and Structure in Europe. Policy Brief. — Brussels, European Observatory on Health Systems and Policies, 2005.
8. Battista R.N., Cote B., Hodge M.J., Husereau D. Health technology assessment in Canada // *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. — 2009; 25 (1): 53–60.
9. Sorenson C., Drummond M., Kanavos P. Ensuring value for money in health care. The role of health technology assessment in the European Union European Observatory on health systems and policies. Observatory Studies Series No 11. World Health Organization 2008, on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies.
10. Hailey D. Development of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment // *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. — 2009; 25 (1): 24–27.
11. Battista R., Hodge M.J. The evolving paradigm of health technology assessment: reflections for the Millennium // *Journal of the Canadian Medical Association*. — 1999; 160 (10): 1464–1467.
12. Handbook on HTA capacity building. Work package 8. October 2008. The EUnetHTA-project is supported by a grant from the European Commission.
13. Perleth M., Gibis B., Gohlen B. A short history of health technology assessment in Germany // *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. — 2009; 25 (1): 112–119.
14. Drummond M., Banta D. Health technology assessment in the United Kingdom // *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. — 2009; 25 (1): 178–181.
15. Hass M., Hall J., Viney R. et al. A model for best practice HTA. Centre for Health Economics Research and Evaluation. Sidney (Australia): Faculty of Business. — University of Technology, 2008.
16. Авксентьева М.В. Международный опыт применения фармакоэкономических исследований в управлении здравоохранением. Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2000; 1: 25–31.
17. Клинико-экономический анализ / под ред. П.А. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2008.
18. Baron F. Pharmacoeconomic guidelines // *GYD institut*. — 2000.
19. O'Donnell J.C., Pham S.V., Pashos C.L. et al. Health Technology Assessment: Lessons Learned from Around the World — An Overview. Value in Health. — 2009; 12 (2): 1–5.

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

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



ГАМУНЕКС® - ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ ТЕРАПИИ ВНУТРИВЕННЫМИ ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ



Высокая концентрация IgG в препарате Гамунекс® позволяет в 2 раза снизить нагрузку объемом при сохранении высокой скорости 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. Tactcris 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. Bussef 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;



Tactcris
BIOTHERAPEUTICS

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

Доказано наукой. Подтверждено пациентами.



гамунекс®



иммуноглобулин человеческий
нормальный 100 мг / 1 мл

Р.Ф. Тепаев

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Комментарий к статье М.А. Масчан, Н.В. Полтавец «Гемофагоцитарный синдром в неотложной и интенсивной педиатрии»

14



Ведущий рубрики:

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

Уважаемые коллеги! Вашему вниманию представлена статья, посвященная важной проблеме педиатрии — диагностике и лечению гемофагоцитарного синдрома (ГФС) у детей. В 1952 г. шотландские педиатры из университетской клиники в Эдинбурге J. Farquhar и A. Claireaux впервые опубликовали клинический случай семейного гемофагоцитарного ретикулеза у двух детей-сибсов (мальчика и девочки) 2-месячного возраста. Дебют заболевания характеризовался лихорадкой, цитопенией, гепатоспленомегалией, за которыми последовала смерть спустя 3 нед от момента возникновения первых симптомов заболевания. В последующие годы классификаторы, используемые для описания гистиоцитарных расстройств, неоднократно претерпевали модификацию, что обусловлено, с одной стороны, полиморфизмом клинических проявлений, с другой — накоплением знаний о патогенезе данного синдрома. В настоящее время понимание природы развития гемофагоцитарного синдрома как механизма нарушения клеточной цитотоксичности позволяет рассматривать подобные иммунологические сдвиги как универсальные при различных болезнях: таких как инфекционные, включая сепсис, онкологические и ауто-иммунные. ГФС является трудно диагностируемым и потенциально фатальным заболеванием, что и определяет актуальность публикации. Современное представление о патогенезе и классифицировании заболевания, диагностический алгоритм, рациональная иммуносупрессивная и сопроводительная терапия ГФС, собственно, и является темой представленной ниже работы.

М.А. Масчан¹, Н.В. Полтавец²

¹ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии МЗ РФ, Москва

² Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Гемофагоцитарный синдром в неотложной и интенсивной педиатрии

Контактная информация:

Масчан Михаил Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением гематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии МЗ РФ

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (495) 936-94-23

Статья поступила: 12.02.2011 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, или гемофагоцитарный синдром — тяжелое заболевание, в основе которого лежит расстройство регуляции иммунного ответа, приводящее к неконтролируемой активации цитотоксических Т лимфоцитов и макрофагов и, как следствие, тяжелому воспалительному повреждению органов. Причиной болезни является генетический дефект регуляторных механизмов или приобретенная дисфункция иммунной системы при тяжелых инфекциях, аутоиммунных заболеваниях и некоторых опухолях. Гемофагоцитарный синдром — угрожающее жизни состояние. Своевременная диагностика и интенсивная терапия являются ключом к излечению и требуют от врачей отделений интенсивной и неотложной педиатрии знаний о принципах диагностики и лечения данной патологии. В настоящей статье суммированы современные представления о биологии и клинике гемофагоцитарных синдромов, представлены данные авторов о генетической структуре когорты российских пациентов и даны рекомендации по выбору терапии.

Ключевые слова: гемофагоцитарный синдром, клинические проявления, диагностика, дети.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, или гемофагоцитарный синдром (ГФС) — тяжелое заболевание, в основе которого лежит неконтролируемая активация эффекторов клеточного иммунитета. Активация цитотоксических Т лимфоцитов и тканевых макрофагов (гистиоцитов) сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и приводит, прямо или опосредованно, к тяжелой органной дисфункции. Причиной болезни может быть генетический дефект (как при первичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе) или приобретенное

расстройство механизмов регуляции иммунитета (как при вторичных гемофагоцитарных синдромах).

За полвека, прошедших с момента первых клинических описаний болезни, представление о гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе как о казуистически редком наследственном синдроме, представляющем интерес исключительно для детских гематологов, подверглось существенному пересмотру. В настоящее время постепенно формируется взгляд на гемофагоцитарный синдром как универсальный клинико-патологический фено-

М.А. Maschan¹, N.V. Poltavets²

¹ Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

² Medical Genetic Research Center, Moscow

Hemophagocytic syndrome in emergency and intensive pediatrics

Hemophagocytic lymphohistiocytosis, or hemophagocytic syndrome — is a serious disease, which is based on the disorder of regulation of the immune response that leads to an uncontrolled activation of cytotoxic T-lymphocytes and macrophages and, consequently, to a severe inflammatory organs damage. The cause of the disease is a genetic defect of regulatory mechanisms or acquired immune system dysfunction in severe infections, autoimmune diseases and certain tumors. Hemophagocytic syndrome — is a life-threatening condition. Early diagnostics and intensive care are the key to a cure and requires intensive medical and emergency pediatrics knowledge of the principles of diagnostics and treatment of this disease. This article summarizes the current understanding of biology and clinical hemophagocytic syndrome. The authors presented their data on the genetic structure of Russian patients cohort and provide recommendations on the choice of therapy.

Key words: hemophagocytic syndrome, clinical course, diagnostics, children.

мен, развитие которого может проходить в контексте широкого круга болезней различной этиологии. Такое расширенное понимание гемофагоцитарного синдрома выводит проблему в зону внимания общей педиатрии и, в первую очередь, неотложной и интенсивной. Это связано с тем, что развитие ГФС сопровождается тяжелыми метаболическими, гематологическими и неврологическими нарушениями, непосредственно угрожающими жизни пациента. Ранняя диагностика делает возможной эффективную терапию и, в конечном счете, излечение, однако в реальности поздняя диагностика и начало терапии являются скорее правилом, чем исключением. Зачастую диагноз устанавливается *post mortem*, либо вовсе ускользает от клиницистов и патологов. Сложность диагностики обусловлена недостаточным знанием врачей о распространенности и тяжести данной болезни, ограниченной доступностью ряда диагностических тестов, отсутствием патогномичных симптомов и необходимостью тщательного анализа клинических и лабораторных данных, с точки зрения их соответствия принятым диагностическим критериям.

Классификация и эпидемиология

Согласно классификации, принятой Обществом по изучению гистиоцитозов в 1997 г., гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз относится к группе гистиоцитозов с варибельным клиническим течением [1]. К первичным, то есть генетически детерминированным, относят собственно семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и ряд редких первичных иммунодефицитов (рис. 1). Заболеваемость семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом составляет 1 на 1 000 000 детей в возрасте до 15 лет в год. Клиническая манифестация заболевания развивается у большинства пациентов на первом году жизни, редко — при рождении, примерно у 20% пациентов первые клинические признаки заболевания появляются в возрасте старше 3 лет [2]. К вторичным гемофагоцитарным синдромам относят формы, развивающиеся у пациентов с инфекционными, опухолевыми, аутоиммунными и наследственными болезнями. Основные причины вторичных гемофагоцитарных синдромов суммированы на рис. 1. Эпидемиологическая характеристика вторич-

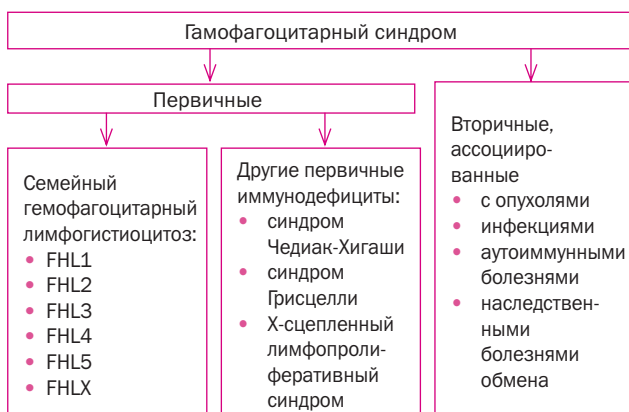
ных гемофагоцитарных синдромов не представляется возможной ввиду гетерогенности популяции, отсутствия универсальных диагностических критериев и качественных популяционных исследований [3].

Клинические и лабораторные проявления болезни Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

Клинически гемофагоцитарный синдром проявляется стойкой лихорадкой, рефрактерной к антимикробной терапии, гепатоспленомегалией, отеком синдромом, кровоточивостью, симптомами поражения центральной нервной системы. Начинается, как правило, остро. Триггером клинической манифестации являются банальные инфекции. На этапе первичной диагностики часто диагностируют «внутриутробную инфекцию», «сепсис», «менингоэнцефалит». Назначение антимикробной терапии не приводит к существенной положительной динамике состояния пациента. Временное улучшение может наблюдаться при назначении кортикостероидов «по тяжести состояния». Сохраняется лихорадка, прогрессирует гепатоспленомегалия, появляется геморрагический синдром, нарастает неврологическая симптоматика, включающая раздражительность, рвоту/срыгивание, отказ от еды, судороги, нарушения сознания, менингеальные симптомы [4]. В отдельных случаях начало заболевания проходит под маской изолированного энцефалита, энцефаломиелимита, повторные приступы которого ведут к формированию стойкого неврологического дефицита [5].

Клинические проявления заболевания дополняются характерными лабораторными изменениями, облигатно включающими цитопению периферической крови, с вовлечением 2 и более ростков кроветворения. Как правило, на ранних этапах выявляют анемию и тромбоцитопению, затем, по мере прогрессирования заболевания, развиваются лейкопения и нейтропения. Характерно развитие коагулопатии, проявляющейся гипофибриногенемией, реже — тотальной гипокоагуляцией. Среди показателей биохимического анализа крови наиболее характерны гипертриглицеридемия, гипотальбемия, гипонатриемия, повышение уровней билирубина, лактатдегидрогеназы. Характерно повышение содержания ферритина сыворотки, порой до экстремальных значений (> 10 000 мкг/л). При анализе спинномозговой жидкости обнаруживают умеренный лимфоцитарно-моноцитарный плеоцитоз, повышение уровня белка. В миелограмме при стандартном окрашивании выявляют полиморфный клеточный состав с признаками активации моноцитов/макрофагов, явлениями фагоцитоза клеточных элементов (эритроцитов, реже — тромбоцитов и лейкоцитов), в финале болезни часто наблюдают глубокую аплазию костного мозга. Наиболее специфичным лабораторным проявлением гемофагоцитарного синдрома является снижение NK (натуральные киллеры) клеточной цитотоксичности, характерно также повышение содержания в сыворотке маркеров активации Т лимфоцитов и макрофагов — растворимых форм мембранных молекул sCD25 (sIL-2R) и sCD163, соответственно [6].

Рис. 1. Классификация гемофагоцитарных синдромов



Вторичный гемофагоцитарный синдром. Основные клинические и лабораторные проявления вторичного ГФС по определению идентичны первичному, но в клинике вторичного гемофагоцитарного синдрома такие классические проявления, как лихорадка, спленомегалия и коагулопатия, сосуществуют с клиникой основной болезни. Концептуально можно обозначить два сценария развития вторичного ГФС. В первом случае ГФС развивается у пациента с установленным ранее диагнозом основного заболевания, например ювенильного хронического артрита или неходжкинской лимфомы. В этой ситуации после установления диагноза ГФС основным вопросом становится эффективная интеграция терапевтических элементов, направленных на контроль ГФС, в общий план программной терапии. Более сложной, с точки зрения диагностики, ситуацией является развитие ГФС в дебюте основного заболевания, до появления типичных клинических симптомов и гистологической верификации злокачественного новообразования. В таком случае центральным вопросом становится дифференциальный диагноз первичных и вторичных форм. Крайне сложным вопросом является определение места инфекций в развитии ГФС. С одной стороны, инфекции, как правило, выполняют роль триггера при манифестации первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и развитии вторичного ГФС у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. С другой стороны, многие тяжелые инфекции могут сопровождаться развитием вторичного ГФС. Таким образом, идентификация инфекционного агента не указывает однозначно на генез ГФС и должна интерпретироваться лишь в широком контексте динамики клинических и лабораторных проявлений болезни [7–9].

Патогенез. Физиологическое развитие иммунного ответа на инфекцию включает механизмы, ограничивающие активацию эффекторов иммунной системы по мере установления контроля над инфекционным процессом. В основе патогнеза первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) лежит нарушение механизмов клеточной цитотоксичности, обусловленное дефицитом перфорина или нарушением экзоцитоза гранул NK клеток и ЦТЛ [10, 11]. Взаимосвязь процессов клеточной цитотоксичности с механизмами негативной регуляции иммунного ответа остается предметом изучения. В качестве вероятных механизмов постулируются следующие: 1) неспособность цитотоксических клеток эффективно элиминировать инфицированные клетки приводит к персистирующей презентации антигена и продленной активации CD8 позитивных Т лимфоцитов; 2) активность NK клеток и цитотоксических Т лимфоцитов обеспечивает супрессию антиген-презентирующих клеток, участвующих в активации адаптивного иммунитета; 3) экзоцитоз цитотоксических гранул участвует в реализации «индуцированной активацией смерти клеток» — одного из механизмов негативного контроля иммунного ответа. Вторым важным этапом патогнеза гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза является гиперцитокинемия [12]. В результате активации Th1/Tc1 лимфоцитов происходит гиперпродукция провоспалительных цитокинов,

таких как интерферон (IFN) γ , интерлейкины (IL) 2, 12, 18, которая не компенсируется продукцией противовоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины, в первую очередь IFN γ , активируют моноциты/макрофаги, способствуют их аккумуляции в тканях и продукции моноцитарных цитокинов, таких как TNF α , IL 1, 6. Продукция медиаторов воспаления в органах вызывает тяжелое повреждение и органную дисфункцию. Провоспалительные цитокины непосредственно обуславливают ряд характерных проявлений гемофагоцитарного синдрома, таких как лихорадка, метаболические нарушения, а также, в значительной степени, подавление кроветворения. Вследствие активации макрофагов развивается также центральный патоморфологический феномен болезни — фагоцитоз зрелых форменных элементов крови.

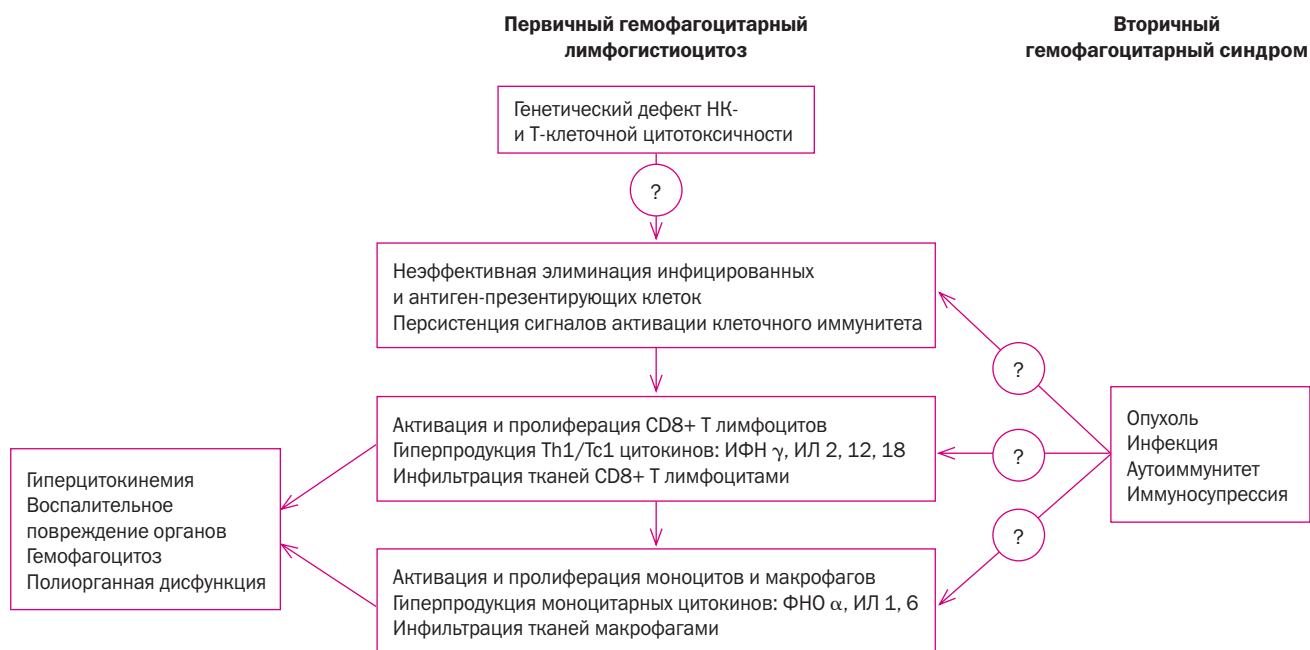
Биология вторичных гемофагоцитарных синдромов менее изучена ввиду сложности выделения гомогенной группы пациентов с данной патологией. Очевидно, что финальные этапы развития ГФС, такие как гиперцитокинемия, лимфогистиоцитарная инфильтрация органов, воспалительное повреждение и формирование органной дисфункции, являются универсальными для вторичных и первичных форм. Механизмы, ответственные за запуск патологического процесса, отличаются при различных вариантах вторичного ГФС. Так, отсроченная элиминация патогена, обусловленная иммуносупрессивной терапией или особенностями иммунореактивности пациента, обуславливает персистенцию активирующих сигналов при ГФС, ассоциированных с инфекцией. При злокачественных новообразованиях, особенно неходжкинских лимфомах, источником, активирующим цитокины, могут быть опухолевые клетки [3]. Аналогичная ситуация наблюдается при ГЛГ, ассоциированных с инфекцией вирусом Эпштейна–Барр (ЭБВ-ГЛГ). Патогенетически ЭБВ-ГЛГ представляет эктопическое инфицирование Т лимфоцитов и NK клеток вирусом Эпштейна–Барр, ведущее к клональной пролиферации и гиперпродукции провоспалительных цитокинов [13]. Концептуальная схема патогнеза гемофагоцитарных синдромов представлена на рис. 2.

Следует подчеркнуть, что по мере расшифровки молекулярных механизмов развития гемофагоцитарных синдромов, идентификации генетических полиморфизмов и гипоморфных мутаций, ассоциированных с «мягким» клиническим фенотипом, граница между вторичными и генетически детерминированными лимфогистиоцитозами утрачивает четкость.

Генетика и молекулярная биология

В настоящее время идентифицированы пять генетических локусов, ассоциированных с развитием семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. В 4 локусах определены гены, мутации в которых ведут к развитию болезни. Продукты всех идентифицированных генов либо принимают участие в экзоцитозе цитотоксических гранул (*MUNC13D*, *STX11* и *STXBP2*), либо являются их функционально значимым компонентом (*PRF1*). Интересно, что молекулярные дефекты, ведущие к формированию

Рис. 2. Патогенез гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза



близких по клиническому фенотипу первичных иммунодефицитов, таких как синдром Чедиака–Хигаси* и синдром Грисцелли**, также локализованы в механизме экзоцитоза везикул и цитотоксических гранул [14–16].

Молекулярно-генетическое исследование когорты 28 российских пациентов, выполненное в Медико-генетическом научном центре РАМН и Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии показало, что доминирующее положение занимают мутации гена *MUNC13D*, выявленные у 47% пациентов. Биаллельные мутации в генах *PRF1* и *STX* выявлены в одной семье каждая. Мутации в гене *STXBP* не выявлены. На основании анализа наследования высокополиморфных маркеров было показано, что частично может быть объяснен «эффектом основателя» — распространением в российской популяции двух характерных мутаций, с.3037 *insG* и с.2346_2349~~del~~, происхождение которых может быть прослежено до момента появления исходной спорадической мутации в недалеком прошлом.

Патоморфология

В костном мозге, селезенке, лимфатических узлах выявляется инфильтрация моноцитами/макрофагами. Инфильтрат содержит также существенное количество малых лимфоцитов. Феномен гемофагоцитоза удается выявить в 50–60% случаев. Поражение печени проявляется лимфоцитарно-моноцитарной инфильтрацией портальных трактов, фокальными некрозами. Гистология

поражения нервной системы варьирует от лимфоцитарно-моноцитарной инфильтрации мозговых оболочек, периваскулярной инфильтрации до формирования очагов некроза вещества мозга с исходом в глиоз.

Диагностика

В диагностике гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза может быть концептуально выделено 3 этапа: 1) собственно установление диагноза гемофагоцитарного синдрома; 2) дифференциальный диагноз первичных и вторичных форм; 3) верификация генетического варианта первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

Диагноз гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза устанавливается на основании признанных международных диагностических критериев. Для установления диагноза необходимо выполнение 5 из 8 клинических и лабораторных критериев (табл.) [6]. Следует подчеркнуть, что обнаружение морфологического феномена гемофагоцитоза не является «необходимым и/или достаточным» условием для установления диагноза. Вспомогательными диагностическими признаками считаются неврологические симптомы в сочетании с умеренным мононуклеарным плеоцитозом и повышением концентрации белка в спинномозговой жидкости, а также повышение содержания АЛТ, АСТ, билирубина и ЛДГ.

Необходимо отметить, если в отношении диагностических критериев первичного ГЛГ существует международный консенсус, то в отношении диагностики вторичного

* Синдром Чедиака–Хигаси — наследственная болезнь, характеризующаяся наличием включений в лейкоцитах в виде крупных гранул, нарушением их фагоцитарной функции с понижением резистентности организма к гнойной инфекции, полным или частичным альбинизмом, фотофобией, гипергидрозом, гепатоспленомегалией; наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

** Синдром Грисцелли — группа болезней, характеризующихся нарушением пигментного обмена. Различают 3 типа: 1 — сочетание гипопигментации с первичными неврологическими проявлениями при отсутствии признаков гемофагоцитарного синдрома; 2 — сочетание гемофагоцитарного синдрома с гипопигментацией; 3 — гипопигментация без неврологических нарушений и без гемофагоцитарного синдрома.

гемофагоцитарного синдрома сохраняются нерешенные вопросы. Это касается, в первую очередь, ГФС, ассоциированных с аутоиммунными заболеваниями, особенно ювенильным ревматоидным артритом. Так, существуют основания для повышения пороговых диагностических значений содержания тромбоцитов и фибриногена в этой группе пациентов в связи с тем, что для них исходно характерны гипертромбоцитоз и гиперфибриногенемия. В пользу первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза свидетельствует развитие заболевания на первом году жизни, семейный анамнез, указывающий на аутосомно-рецессивное наследование, персистенция дефектов клеточной цитотоксичности и развитие рецидива после достижения клинико-лабораторной ремиссии болезни.

Окончательная верификация формы первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза выполняется на основании лабораторного исследования функции NK клеток, которое должно включать исследование экспрессии перфорина и тест на дегрануляцию NK клеток на основании индуцированной экспрессии молекулы CD107 на мембране NK клеток и молекулярно-генетического анализа [6, 17].

Терапия

Лечение гемофагоцитарного синдрома включает интенсивную посиндромную сопроводительную терапию и специфическую терапию, направленную на контроль системного воспаления.

Принципы сопроводительной терапии не зависят от этиологии ГФС и включают агрессивную трансфузионную коррекцию гемостаза и анемии, раннюю эмпирическую терапию бактериальных и грибковых инфекций с учетом комбинированного иммунодефицита, обусловленного заболеванием и иммуносупрессивной терапией, а также применение органозамещающих технологий при развитии полиорганной недостаточности.

Контроль гиперактивации иммунной системы при первичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе obligatно включает последовательное проведение комбинированной иммуносупрессивной химиотерапии и трансплантацию кроветворных стволовых клеток. Базовыми препаратами являются дексаметазон, этопозид и циклоспорин А. Наиболее распространенным стандартным протоколом терапии является протокол HLH-2004, общая схема которого представлена на рис. 3. Альтернативный подход заключается в применении антитимоцитарного глобулина в комбинации с циклоспорином А в первой линии терапии. В любом случае, основным методом терапии является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, в случае невыполнения которой 5-летняя выживаемость составляет не более 10%. При выборе донора стволовых клеток приоритет отдается родственным и неродственным HLA-совместимым донорам [6, 18–21].

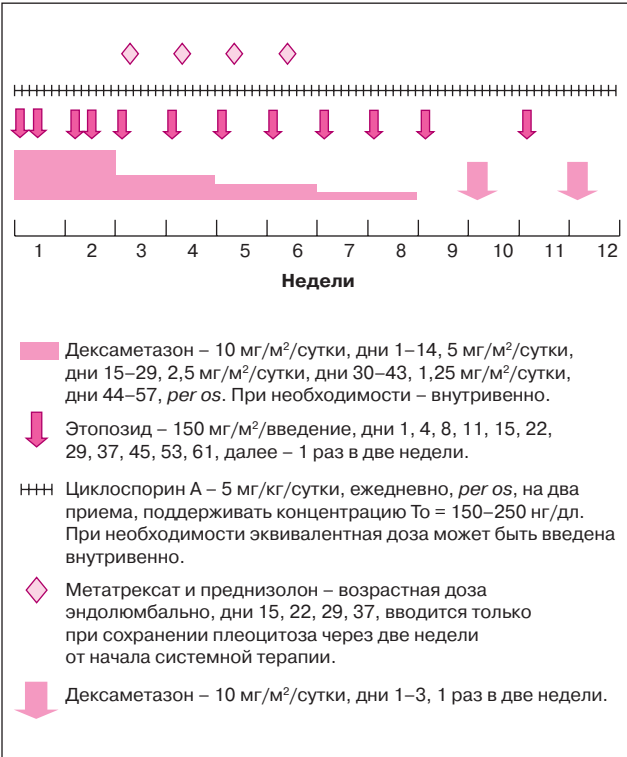
Вторичный гемофагоцитарный синдром. Подход к терапии вторичного гемофагоцитарного синдрома определяется тяжестью его течения и природой основной болезни. В терапии ГФС, ассоциированного с инфекцией, важная роль принадлежит этиотропной терапии, которая определяется, безусловно, микробиологической идентификации

Таблица. Диагностические критерии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, Histiocyte Society, 2004

Лихорадка $\geq 38,5^{\circ} > 7$ дней
Спленомегалия > 3 см из-под края реберной дуги
Цитопения ≥ 2 линиям гемоглобин < 90 г/л, тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $< 1 \times 10^9$ /л
Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия триглицериды $\geq 2,0$ ммоль/л или $\geq 3SD$, фибриноген $\leq 1,5$ г/л
Ферритин сыворотки ≥ 500 мкг/л
sCD25 ≥ 2500 Ед/л
Снижение активности NK клеток
Гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе

ей возбудителя. Состав иммуномодулирующей и иммуносупрессивной терапии не стандартизирован, зависит от инфекционного агента и тяжести клинико-лабораторных проявлений ГФС [22–25]. В качестве препаратов первой линии, как правило, применяют кортикостероиды внутривенно, чаще метилпреднизолон в дозе 10–30 мг/кг в сут либо дексаметазон в дозе 10–20 мг/м² в сут. Вторым важным компонентом иммуномодулирующей терапии является поливалентный иммуноглобулин для внутривенного введения (ВВИГ) в курсовой дозе от 2 г/кг массы тела. Терапевтический эффект поливалентного ВВИГ обусловлен, вероятно, не только подавлением активации

Рис. 3. Схема терапии, протокол HLH-2004



моноцитов/макрофагов, но и оптимизацией контроля инфекционного процесса. Назначение кортикостероидов — неотложный и ответственный шаг, сложность которого обусловлена тем, что у пациентов с генерализованной инфекцией, особенно микобактериальной и грибковой инфекцией, кортикостероиды могут критически осложнить контроль инфекционного процесса. В этой связи следует подчеркнуть необходимость точной микробиологической диагностики и включения в этиотропную терапию первой линии наиболее эффективных препаратов в адекватных дозах. При тяжелом течении ГФС, прогрессивном развитии поражения ЦНС, полиорганной недостаточности, отсутствии ответа на терапию первой линии в течение 7–10 дней необходимо назначение более интенсивной иммуносупрессивной терапии препаратами этопозид и циклоспорин А. Необходимо подчеркнуть, что этопозид выступает в данном клиническом контексте эффективным иммуносупрессантом, достаточно специфичным в отношении активированных Т лимфоцитов. Отказ от применения этопозид на основании отсутствия «онкологического» диагноза необоснован и опасен, так как риск развития осложнений терапии этопозидом несопоставим с высокой вероятностью смерти пациента от неконтролируемой прогрессии ГФС. Специфической ситуацией является ЗБВ-ГЛГ, при котором план терапии первой линии идентичен приведенному для первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. В исследованиях этой патологии показано, что раннее применение этопозид в терапии ЗБВ-ГЛГ существенно увеличивает шансы пациента на выздоровление [26].

При гемофагоцитарном синдроме, ассоциированном со злокачественными опухолями, выбор терапии определяется программой химиотерапией соответствующей опухоли. Эффективный контроль опухоли обеспечивает также и подавление ГФС. Интеграция препаратов, активных при ГФС, в программную противоопухолевую терапию осуществляется на индивидуальной основе.

Терапия ГФС (синдрома активации макрофагов) в ревматологии основана на применении высоких доз кортикостероидов, в первую очередь метилпреднизолона, и поливалентного внутривенного иммуноглобулина. Вторым этапом часто становится назначение циклоспорина А [27]. Опыт применения этопозид в ревматологии ограничен, хотя единичные случаи указывают на исключительно высокую эффективность терапии данным препаратом.

Единичные сообщения о применении биологических препаратов, таких как ритуксимаб, алемтузумаб, этанерцепт, инфликсимаб, в терапии вторичных ГФС различной природы требуют дополнительного анализа и проведения спланированных клинических исследований.

Определенную вспомогательную роль в контроле гиперцитокинемии и метаболических расстройств могут играть методы экстракорпоральной коррекции, такие как гемофильтрация, и методы непрерывной замещающей терапии [28].

Гемофагоцитарный синдром как проблема неотложной педиатрии

Гемофагоцитарный синдром любой этиологии, безусловно, является неотложным состоянием. Пациент, как правило, находится в тяжелом состоянии, болезнь прогресси-

рует стремительно и в отсутствии терапии может привести пациента к смерти в течение 2 нед. Поздняя диагностика осложняет выбор и реализацию терапии, эффективность которой резко снижается у пациентов с полиорганной недостаточностью. К сожалению, опора на личный опыт при клинической диагностике данной патологии, равно как и других редких заболеваний, неэффективна, так как число пациентов в популяции недостаточно для формирования «эффекта узнавания» у практикующих педиатров и инфекционистов. Диагностика должна основываться на структурном подходе к формированию дифференциального диагноза и быстрой реализации алгоритма лабораторного и инструментального обследования. У пациентов раннего возраста с подозрением на сепсис, менингоэнцефалит, внутриутробную инфекцию, с синдромом полиорганной недостаточности неустановленной этиологии в сочетании с цитопенией периферической крови необходимо раннее включение гемофагоцитарного синдрома в круг дифференциального диагноза. На первом этапе обследования, предпочтительно в первые сутки, в набор диагностических тестов должны быть включены: коагулограмма с определением содержания фибриногена, ферритин сыворотки, триглицериды сыворотки (нотощак), пункция костного мозга и спинномозговая пункция. Раннее выполнение этого простого и доступного набора исследований позволяет быстро оценить ситуацию с точки зрения соответствия критериям диагностики ГФС и, при необходимости, принять решение о начале терапии кортикостероидами. Важно подчеркнуть, что для увеличения чувствительности диагностики необходимо повторное исследование основных показателей. Отработка диагностической версии гемофагоцитарного синдрома не отменяет необходимости эмпирической и направленной терапии инфекций.

Гемофагоцитарный синдром в отделении интенсивной терапии

В практике интенсивной терапии пациенты с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом представляют серьезную проблему. Сложность ведения таких пациентов обусловлена несколькими причинами. С точки зрения диагностики проблема заключается в том, что критерии диагностики гемофагоцитарного синдрома не являются высокоспецифичными [29, 30]. В частности, многие пациенты с синдромом системного воспалительного ответа/сепсисом, полиорганной недостаточностью могут соответствовать диагностическим критериям ГФС. Попытка установить четкую клиническую границу между этими синдромами, на наш взгляд, обречена на неудачу. Безусловно, сепсис — несопоставимо более частый диагноз, не предполагающий автоматического назначения иммуносупрессивной терапии. В клинической практике решающую роль в диагностике играют динамика процесса и эффект проводимой стандартной антимикробной и сопроводительной терапии. Сохранение и прогрессирование лихорадки, цитопении, коагулопатии и других диагностических признаков гемофагоцитарного синдрома на фоне адекватной антимикробной и сопроводительной терапии указывают на необходимость внимательного рассмотрения гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза как основного диагноза.

С точки зрения собственно интенсивной терапии, необходимо подчеркнуть следующие принципиальные позиции: 1) посиндромная и органозамещающая терапия недостаточна и не будет иметь успеха без назначения патогенетической иммуномодулирующей/иммуносупрессивной терапии; 2) тяжелая комбинированная патология гемостаза осложняет проведение любых инвазивных манипуляций и требует агрессивной трансфузионной поддержки на основании точного мониторинга гемостаза в «реальном времени»; 3) основной причиной смерти пациентов с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом являются инфекционные осложнения, адекватный контроль которых возможен только

при реализации всех принципов ведения иммунокомпromетированных пациентов [31].

Заключение

Гемофагоцитарный синдром — тяжелое заболевание, представляющее серьезные трудности как в диагностике, так и терапии. ГФС излечим, успех терапии зависит не только от специалистов-гематологов, но и в значительной степени от педиатров, специалистов интенсивной терапии, инфекционистов, лабораторной службы. **Мы призываем коллег к общей работе и междисциплинарному контакту, направленному на изучение и лечение пациентов с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом.**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Favara B.E., Feller A.C., Pauli M. et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1997; 3: 157–166.
2. Henter J.I., Arico M., Elinder G. et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* — 1998; 2: 417–433.
3. Janka G., Imashuku S., Elinder G. et al. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* — 1998; 2: 435–444.
4. Janka G.E. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Eur. J. Pediatr.* — 1983; 3: 221–230.
5. Weisfeld-Adams J.D., Frank Y., Havalad V. et al. Diagnostic challenges in a child with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3 (FHLH3) presenting with fulminant neurological disease // *Childs. Nerv. Syst.* — 2009; 2: 153–159.
6. Henter J.I., Horne A., Arico M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatr. Blood. Cancer.* — 2007; 48: 124–131.
7. Fisman D.N. Hemophagocytic syndromes and infection // *Emerg. Infect. Dis.* — 2000; 6: 601–608.
8. Henter J.I., Ehrnst A., Andersson J., Elinder G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and viral infections // *Acta. Paediatr.* — 1993; 4: 369–372.
9. Ningsanond V. Infection associated hemophagocytic syndrome: a report of 50 children // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2000; 10: 1141–1149.
10. De Saint-Basile G., Fischer A. The role of cytotoxicity in lymphocyte homeostasis // *Curr. Opin. Immunol.* — 2001; 5: 549–554.
11. Henter J.I. Biology and treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: importance of perforin in lymphocyte-mediated cytotoxicity and triggering of apoptosis // *Med. Pediatr. Oncol.* — 2002; 5: 305–309.
12. Henter J.I., Elinder G., Soder O. et al. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Blood.* — 1991; 11: 2918–2922.
13. Kasahara Y., Yachie A., Takei K. et al. Differential cellular targets of Epstein-Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection // *Blood.* — 2001; 6: 1882–1888.
14. Cetica V., Santoro A., Gilmour K.C. et al. STXP2 mutations in children with familial haemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 // *J. Med. Genet.* — 2010; 9: 595–600.
15. Horne A., Ramme K.G., Rudd E. et al. Characterization of PRF1, STX11 and UNC13D genotype-phenotype correlations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Br. J. Haematol.* — 2008; 1: 75–83.
16. Menasche G., Feldmann J., Fischer A., de Saint-Basile G. Primary hemophagocytic syndromes point to a direct link between lymphocyte cytotoxicity and homeostasis // *Immunol. Rev.* — 2005; 203: 165–179.

17. Oliveira J.B., Notarangelo L.D., Fleisher T.A. Applications of flow cytometry for the study of primary immune deficiencies // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* — 2008; 6: 499–509.
18. Henter J.I., Samuelsson-Horne A., Arico M. et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunotherapy and bone marrow transplantation // *Blood.* — 2002; 7: 2367–2373.
19. Jabado N., de Graeff-Meeder E.R., Cavazzana-Calvo M. et al. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with bone marrow transplantation from HLA genetically nonidentical donors // *Blood.* — 1997; 12: 4743–4748.
20. Jabado N., Le Deist F., Cant A. et al. Bone marrow transplantation from genetically HLA-nonidentical donors in children with fatal inherited disorders excluding severe combined immunodeficiencies: use of two monoclonal antibodies to prevent graft rejection // *Pediatrics.* — 1996; 3 (1): 420–428.
21. Mahlaoui N., Ouachee-Chardin M., de Saint-Basile G. et al. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients // *Pediatrics.* — 2007; 3: 622–628.
22. Fort D.W., Buchanan G.R. Treatment of infection-associated hemophagocytic syndrome with immune globulin // *J. Pediatr.* — 1994; 2: 332.
23. Hot A., Madoux M.H., Viard J.P. et al. Successful treatment of cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome by intravenous immunoglobulins // *Am. J. Hematol.* — 2008; 2: 159–162.
24. Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2002; 3: 259–272.
25. Tsuda H., Shirono K. Successful treatment of virus-associated haemophagocytic syndrome in adults by cyclosporin A supported by granulocyte colony-stimulating factor // *Br. J. Haematol.* — 1996; 3: 572–575.
26. Imashuku S., Hibi S., Ohara T. et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. Histiocyte Society // *Blood.* — 1999; 6: 1869–1874.
27. Stabile A., Bertoni B., Ansuini V. et al. The clinical spectrum and treatment options of macrophage activation syndrome in the pediatric age // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2006; 2: 53–59.
28. Di Carlo J., Lui W.Y., Frankel L. et al. The hemophagocytic syndrome: titrating continuous hemofiltration to the degree of lactic acidosis // *Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2006; 7: 599–610.
29. Castillo L., Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation // *Pediatr. Crit. Care. Med.* — 2009; 3: 387–392.
30. Spivack T., Chawla R., Marik P.E. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome mimicking severe sepsis // *J. Emerg. Trauma. Shock.* — 2008; 2: 119–122.
31. Creput C., Galicier L., Buyse S., Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Intensive Care. Med.* — 2008; 7: 1177–1187.

В.Ф. Жерносек¹, Т.П. Дюбкова²¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь² Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

Синдром Стивенса–Джонсона — токсический эпидермальный некролиз у детей. Часть II. Системное, местное 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, e-mail: zhernosek_v_f@mail.ru

Статья поступила: 22.09.2010 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

22

Вторая часть статьи о синдроме Стивенса–Джонсона — токсическом эпидермальном некролизе (ССД–ТЭН) посвящена лечению данной патологии. Подробно рассмотрены современные подходы к использованию системных препаратов — антибактериальных, противовирусных, обезболивающих и седативных средств, антикоагулянтов. Выделены режимы использования препаратов в зависимости от состояния больного и этиологии ССД–ТЭН. Приведены основы проведения инфузионной терапии для регидратации и предотвращения обезвоживания. Особое внимание уделено местной терапии — лечению поражений слизистых оболочек и кожных покровов.

Ключевые слова: синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, дети, антибактериальная терапия, местное лечение.

Системное лечение (продолжение)

Антибактериальные и противовирусные препараты

Абсолютными показаниями для назначения системных антибиотиков при синдроме Стивенса–Джонсона — токсическом эпидермальном некролизе (ССД–ТЭН) являются:

- внезапное падение температуры тела на фоне ухудшения общего состояния пациента;

- увеличение числа бактерий одного и того же штамма, культивированных с кожи при ежедневном бактериологическом исследовании;
- клинические и/или лабораторные признаки сепсиса.

При выявлении метициллинрезистентного штамма стафилококка препаратами выбора являются ванкомицин и линезолид, при обнаружении грамотрицательной

V.F. Zhernosek¹, T.P. Dyubkova²¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk² Belarusian State University, Minsk

Stevens–Johnson syndrome — toxic epidermal necrolysis in children. Part II. System, local treatment

The second part of the article concerning Stevens–Johnson syndrome — toxic epidermal necrolysis (SJS–TEN) is devoted to the treatment of this disease. The modern approaches to the use of systemic agents — antibacterial, antiviral, analgesics and sedatives, and anticoagulants are discussed in detail. Regulations of the drugs use depending on the patient state and the etiology of SJS–TEN are marked out. The basic principles of the fluid therapy for rehydration and dehydration prevention are shown in the article. Particular attention is paid to the local therapy — treatment of mucous membranes and skin lesions.

Key words: Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, children, antibiotic therapy, topical treatment.

флоры предпочтителен гентамицин или цефалоспорины третьего поколения (цефтазидим) [1]. Эмпирическая стартовая антибиотикотерапия должна включать комбинацию по меньшей мере 2 антибиотиков: одного — с антистафилококковой активностью, другого — эффективного в отношении грамотрицательной микрофлоры.

Режимы антибиотикотерапии при ССД–ТЭН [2]

Если антибиотики пенициллинового ряда или цефалоспорины не являются причиной развития ССД–ТЭН, рекомендуемая комбинация включает (внутривенно): амоксициллин/клавуланат (грамположительная флора) + амикацин (граммотрицательная флора) + метронидазол (анаэробная флора).

В случае, если причиной развития ССД–ТЭН явилось использование антибактериальных препаратов пенициллинового ряда или цефалоспоринов, рекомендуемая комбинация включает (внутривенно): азитромицин (грамположительная флора) + амикацин (граммотрицательная флора) + метронидазол (анаэробная флора).

Альтернативные антибиотики, обладающие антистафилококковой активностью (в порядке предпочтения): ванкомицин → тейкопланин → линезолид → левофлоксацин.

Антибиотики, эффективные в отношении грамотрицательной микрофлоры (варианты комбинаций): цефоперазон/сульбактам, имипенем или меропенем, пиперациллин/тазобактам, амикацин.

Вопрос о применении антибактериальных препаратов с целью профилактики бактериальных осложнений при ССД–ТЭН остается до настоящего времени дискуссионным [2, 3].

При ССД–ТЭН, ассоциированном с инфекциями, вызванными вирусами *Herpes simplex* типов 1 и 2, показано раннее назначение противогерпетических средств. Детям старше 2 лет ацикловир назначают по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней, детям в возрасте до 2 лет — в половинной дозе. При невозможности перорального приема вследствие обширных поражений слизистой оболочки полости рта и пищевода препарат вводят внутривенно.

Системная противовирусная терапия предотвращает прогрессирование кожных повреждений. Для наружного применения рекомендуются 5% крем и мазь ацикловира. Их не следует наносить на слизистые оболочки полости рта, глаз, влажные участки. При поражениях глаз, вызванных вирусом *H. simplex*, используется 3% глазная мазь ацикловира (Зовиракс). Раннее (до получения результатов вирусологического исследования) назначение противогерпетических средств показано также при подозрении на герпетическую инфекцию.

Антикоагулянты

Антикоагулянтная терапия необходима для профилактики ДВС-синдрома и тромбоэмболических осложнений, отягощающих прогноз ССД–ТЭН. Приоритетным является применение гепарина, который блокирует биосинтез тромбина, повышает активность антитромбина III и препятствует превращению фибриногена в фибрин.

Режим дозирования гепарина при ССД–ТЭН у детей: стартовая доза внутривенно струйно — 50 МЕ/кг, поддерживающая доза в виде внутривенной капельной инфузии — 15–25 МЕ/кг в час [1]. Коррекция дозы гепарина осуществляется на фоне контроля показателей свертывания крови.

Обезболивающие средства

При выраженном болевом синдроме вследствие обширного поражения кожи и слизистых оболочек показаны опиатные анальгетики. Препарат Морфина гидрохлорид вводят внутривенно, внутримышечно или подкожно в разовой дозе 0,1–0,2 мг/кг (но не более 15 мг на одно введение). Применяют также фентанил, меперидин.

Седативные средства

С целью купирования беспокойства, эмоционального напряжения и повышенной тревожности пациентам с ССД–ТЭН вводят гидроксизин. Рекомендуемый режим дозирования: детям до 6 лет — внутримышечно 50 мг/сут в несколько введений, детям старше 6 лет — внутримышечно 50–100 мг/сут в несколько введений. В зависимости от показаний частота применения может составлять 1–4 раза в сут. При отсутствии нарушений дыхания может быть использован диазепам.

Инфузионная терапия

Восполнение объема жидкости, теряемой в результате экссудации и испарения с обширной раневой поверхности кожи и слизистых оболочек, а также перспирационных потерь осуществляется, как у ожоговых больных. Для стартовой регидратации рекомендуются изотонические растворы электролитов, вводимые путем внутривенной инфузии (0,9% раствор натрия хлорида, Рингер лактат и др.) [1, 2]. Расчетное количество жидкости и электролитов (в качестве стандарта используется Рингер лактат), необходимых пациентам с ожогами для возмещения потерь в первые 24 часа, определяется по формуле Паркланда: $V = 4 \text{ мл/кг массы тела} \times S$, где V — объем вводимой жидкости в сутки (в мл); S — площадь ожоговой поверхности (в процентах), определяемая по «правилу девяток».

Объем жидкости возмещения (для ликвидации обезвоживания) для пациентов с ТЭН составляет 3/4 от рассчитанного по данной формуле объема. Половина требуемого объема жидкости вводится в первые 8 часов, другая половина — в течение последующих 16 часов.

Объем жидкости поддержания (для предотвращения обезвоживания) включает перспирационные потери (лихорадка, учащенное дыхание и др.) и суточный диурез (более 1000–1500 мл/сут). Баланс жидкости поддержания для пациентов с ТЭН соответствует суточному количеству выделенной мочи + 500 мл [2].

Местное лечение

Уход и лечение поражений кожи

Возможны два подхода к местной терапии кожных поражений: консервативный и хирургический. При консервативной тактике отслоившийся эпидермис

не удаляют, а оставляют на месте повреждения [2]. Хирургическая тактика предусматривает обратное: под общей анестезией через несколько часов после госпитализации производят большую хирургическую обработку с удалением отторгнувшегося эпидермиса и очищением некротизированных и десквамированных участков [1, 4]. После этого применяют биологические кожные покрытия (трупные аллогенные трансплантаты, культивированные человеческие аллогенные или аутогенные покрытия). Исследованы и апробированы в клинической практике новые повязки: Apligraf, Biobrane, TransCyte (фибробласты новорожденного человека, культивированные на нейлоновой сетке). Доказана их эффективность при дефектах кожного покрова.

Для ежедневного туалета и орошения пораженных участков кожи используют 0,5% раствор нитрата серебра, 0,05% раствор хлоргексидина, раствор перманганата калия (1:10 000). Дважды в день рекомендуется проводить гидротерапию с помощью вихревых ванн. После каждого сеанса на пораженные участки накладывают повязки, пропитанные 0,5% раствором нитрата серебра [3, 5]. При консервативной тактике лечения могут быть использованы марлевые повязки с повидон-йодом, гидрогелями. Местно рекомендуется также 1% гидрофильный крем сульфадиазина серебра, широко используемый в настоящее время в комбустиологии [6]. На пораженных участках кожи после очищения от некротизированного эпидермиса может быть успешно применен с репаративной целью декспантенол (Пантенол спрей).

Уход и лечение поражений глаз

Поражение глаз регистрируется у подавляющего большинства пациентов с ССД–ТЭН [7]. Имеются сообщения о Fas/APO1 (CD95) опосредованном апоптозе клеток роговицы у этого контингента больных [8]. При персистирующем воспалении конъюнктивы в составе клеточного инфильтрата преобладающей популяцией являются Т-хелперы, что подтверждает участие иммунных механизмов в генезе поражений слизистой оболочки глаз. В связи с высокой частотой развития осложнений (кератит, конъюнктивит, эктропион, энтропион, анкилосимблефарон, эрозия роговицы, синдром сухого глаза и др.) необходимы ежедневный осмотр офтальмологом и коррекция местного лечения. В острый период глазные капли (растворы антибиотиков, топических кортикостероидов, изотонический раствор хлорида натрия и др.) рекомендуется инстиллировать в конъюнктивальный мешок через каждые 1–2 ч. При образовании синехий их разделяют тупым инструментом. Пациентам с инфекцией, вызванной вирусом *H. simplex*, назначают 3% мазь глазную ацикловира.

Установлено, что топические глюкокортикостероиды (ГКС) не предотвращают прогрессирование поражений роговицы, которые могут наблюдаться в течение нескольких месяцев и даже лет после перенесенного эпизода ССД–ТЭН [9]. Эти изменения являются одной из причин снижения остроты зрения вплоть до полной его утраты. Принимая во внимание особенности

патогенеза ССД–ТЭН, многие офтальмологи считают целесообразным местное применение иммуномодулирующих средств, в частности циклоспорина А. Однако доказательная база эффективности такого лечения в настоящее время отсутствует. По имеющимся данным, внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) и циклоспорин А подавляют экспрессию CD95 рецепторов и благодаря этому ослабляют интенсивность процессов некролиза [10]. Доказано также, что циклоспорин ингибирует экспрессию IL-2 Т-хелперами, что уменьшает пролиферацию Т-клеток. Ближайшей перспективой лечения осложнений со стороны роговицы, обусловленных апоптозом, является пересадка аутологических (собственных) клеток лимба [11]. Предполагают, что в их популяции содержатся стволовые клетки.

Уход и лечение поражений слизистой оболочки полости рта

В фазу воспаления при обширном поражении полость рта необходимо орошать или полоскать растворами антисептиков несколько раз в день, обязательно — после каждого приема пищи. В этот период противопоказаны мази на гидрофобной жировой основе, препятствующие оттоку раневого отделяемого и проникновению антисептиков в ткани, а также дентальные пасты, обладающие адгезивными свойствами. Для полоскания полости рта рекомендуются антисептики, активные в отношении раневой микрофлоры: 0,01% раствор мирамистина, 0,05% раствор хлоргексидина, 0,85% раствор повидон-йода. Для местного обезболивания при обширном поражении слизистой оболочки полости рта рекомендуется бензокаин [1], эликсир с дифенгидрамина гидрохлоридом или 2% раствор лидокаина [12]. Последний держат во рту 3–5 мин, а затем сплевывают. Следует помнить, что антисептики с широким спектром действия при длительном применении могут тормозить процессы заживления слизистой оболочки и негативно влиять на местный иммунитет. По мере очищения очагов поражения от некротических масс целесообразно использовать менее агрессивных антисептиков.

В фазу регенерации для полосканий могут быть рекомендованы лекарственные средства, изготовленные из растительного сырья: Хлорофиллипт, Ромазулан, Ротокан (Диаротокан), Камиллозан, настойка календулы, настойка зверобоя. Они оказывают антисептическое, противовоспалительное и эпителизирующее действие. Спиртовые растворы фитопрепаратов предварительно разводят водой.

Мирамистин характеризуется широким спектром антимикробного действия. Он активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, аэробных и анаэробных возбудителей, спорообразующих и аспорогенных бактерий, включая госпитальные штаммы. К мирамистину чувствительны некоторые микрогрибы, простейшие, вирусы. Препарат оказывает бактерицидное действие.

Хлоргексидина биглюконат эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, хламидий, простейших и некоторых вирусов.

Антисептик сохраняет активность в присутствии биологических субстратов.

Повидон-йодин (йод в форме комплекса поливинилпирролидон йода) обладает широким спектром антимикробного действия. Антисептик уничтожает грамположительные бактерии, включая микобактерии и энтерококки, и грамотрицательные бактерии, в том числе псевдомонады, ацинетобактерии, клебсиеллы, протей, споры бактерий, грибы и вирусы. При контакте с кожей и слизистыми оболочками йод постепенно и равномерно высвобождается, оказывая бактерицидное действие на микроорганизмы. На месте применения остается тонкий окрашенный слой, сохраняющийся до полного высвобождения йода, после чего антисептическое действие повидон-йодина прекращается. Перед применением антисептика требуется уточнение данных анамнеза о переносимости препаратов йода.

Некротизированный эпителий с поверхности губ удаляют при помощи стерильных ватных тампонов, пропитанных изотоническим раствором хлорида натрия или раствором антисептика. Геморрагические корочки на губах и в носу предварительно размачивают указанными растворами.

При появлении грануляционной ткани после очищения обнаженной поверхности слизистой оболочки местно применяются препараты, стимулирующие рост грануляций и ускоряющие эпителизацию (Куриозин, Каротоллин, масла растительного происхождения, Солкосерил паста дентальная).

Цинка гиалуронат (Куриозин) обладает противомикробным действием и способствует регенерации слизистой оболочки полости рта, кроме того он улучшает микроциркуляцию и стимулирует клеточную пролиферацию (за счет действия гиалуроновой кислоты), что ускоряет заживление раневой поверхности.

Каротоллин представляет собой масляный экстракт каротиноидов из мякоти плодов шиповника.

Масла растительного происхождения (облепиховое, шиповника, просяное, зародышей пшеницы) хорошо зарекомендовали себя при местном лечении поражений слизистой оболочки полости рта. Имеются сообщения о том, что просяное масло обладает наибольшим антимикробным эффектом по сравнению с маслом шиповника и облепихи [4]. Его состав отличается высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот (олеиновой, линолевой, линоленовой), а также наличием стероидного соединения — миалицина, обладающего анаболическим действием и являющегося мембранопротектором.

Солкосерил паста дентальная адгезивная содержит депротеинизированный гемодиализат из крови телят. Является активатором обмена веществ в тканях, обладает мембраностабилизирующим и цитопротективным действием. При нанесении на слизистую оболочку полости рта обеспечивает создание условий для роста свежей грануляционной ткани и ускоряет реэпителизацию. Адгезивная паста рекомендуется к применению только в репаративной стадии повреждений слизистой оболочки, но противопоказана в период разгара высыпаний в фазу активного воспаления.

Уход и лечение поражений мочеполовых органов

Антисептическую обработку мочеполовых органов при ССД–ТЭН производят 0,01% раствором мирамистина и Цитеалом.

Раствор мирамистина используют для туалета наружных половых органов, а также вводят интрауретрально и интравлагинально (спринцевание влагалища, введение во влагалище тампонов, обильно смоченных 0,01% раствором мирамистина).

Цитеал — пенообразующий антисептический раствор, в состав которого входят три антисептика: хлоргексидин (20% раствор), гексамидина диизотионат, хлоркрезол. Препарат оказывает бактериостатическое действие на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, фунгицидное на кандиды и дерматофиты и бактерицидное — на синегнойную палочку и некоторые простейшие. Для гигиенической и антисептической обработки наружных половых органов и слизистых оболочек (спринцевания влагалища) раствор применяют в разведении 1:10. Ввиду возможной взаимной инактивации не рекомендуется одновременное использование данного препарата с другими антисептиками.

Для антисептической обработки кожи и слизистых оболочек в настоящее время не рекомендуются растворы диоксида и фурацилина. В работах отечественных комбустиологов сообщается о возможном канцерогенном действии растворов и мазей, содержащих диоксидин [6]. Использование растворов фурацилина в качестве антисептика нецелесообразно из-за его крайне низкой антимикробной активности.

Несмотря на дискуссионность вопроса и отсутствие доказательной базы данных относительно эффективности системных ГКС при ССД–ТЭН у детей, вряд ли найдется сегодня врач, который не назначит ребенку с этой тяжелой патологией глюкокортикостероидную терапию. При раннем назначении могут быть эффективны сверхвысокие дозы ГКС, вводимые в течение короткого промежутка времени (пульс-терапия). Классическая схема предусматривает введение метилпреднизолона в дозе 10–30 мг/кг в сут внутривенно в течение 3 дней подряд. Доказано, что длительное лечение системными ГКС в средних дозах увеличивает риск септических осложнений, отягчающих прогноз ССД–ТЭН [13–15].

Прогресс медицинской науки обусловил появление еще одной группы препаратов, применение которых при ССД–ТЭН обосновано, исходя из современных представлений о патогенезе заболевания. Внутривенные иммуноглобулины (ВИИГ), содержащие естественные анти-Fas-антитела, способны прервать патологический процесс у большинства больных ССД–ТЭН в течение первых двух суток после введения. Существуют различные схемы лечения детей с ССД–ТЭН внутривенными иммуноглобулинами в высоких дозах. Большинство исследователей признают эффективной и безопасной дозу 0,5–1,0 г/кг в сут, вводимую в течение 3 дней подряд (средняя суммарная доза — 3 г/кг).

Подводя итог вышеизложенному, можно представить общую стратегию и тактику лечения ССД–ТЭН у детей следующим образом:

- **при синдроме Стивенса–Джонсона** может быть эффективна: пульс-терапия системными ГКС или монотерапия ВВИГ;
- **при отсутствии эффекта и быстром прогрессировании симптомов («overlapping» SJS–TEN)** необходима комбинация: сверхвысокие дозы системных ГКС (пульс-терапия) + высокие дозы ВВИГ;
- **при ТЭН**, сопровождающемся отслоением эпидермиса площадью более 30% поверхности тела, рекомендуется комбинированная терапия. Возможны различные варианты комбинаций: пульс-терапия системными ГКС + высокие дозы ВВИГ и/или плазмаферез. Альтернатива — пульс-терапия системными ГКС + высокие дозы ВВИГ + иммуносупрессивная терапия (циклоспорин). Рекомендуемая стартовая доза циклоспорина при ССД–ТЭН у детей составляет 3,0–5,0 мг/кг в сут.

Данных о преимуществах определенной комбинации в настоящее время нет. Описан опыт успешной монотерапии ТЭН ВВИГ в высоких дозах;

- **при прогрессировании симптомов и сомнительном прогнозе для жизни** пациента терапией выбора является комбинация: сверхвысокие дозы системных ГКС (пульс-терапия) + высокие дозы ВВИГ + иммуносупрессивная терапия (циклоспорин) + плазмаферез.

Наряду со специфической терапией при ССД–ТЭН обязательна коррекция водно-электролитных нарушений, лечение ДВС- и болевого синдромов, борьба с вторичной бактериальной инфекцией, местное лечение поражений кожи и слизистых оболочек (препаратом выбора является хлоргексидин). Своевременная адекватная терапия ССД–ТЭН позволяет предотвратить прогрессирование патологического процесса, избежать или уменьшить риск тяжелых осложнений и спасти пациенту жизнь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cohen V., Jellinek S.P., Schwartz R.A. Toxic Epidermal Necrolysis // eMedicine World Medical Library. URL: <http://www.emedicine.com/med/topic2291.htm>
2. Sharma V.K., Jerajani H.R., Srinivas C.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?PHPRESSID=ccc26da27f8a3cc580a58acce0da7d85>
3. Sheridan R.L., Shulz J.T., Ryan C.M. et al. Long-term consequences of toxic epidermal necrolysis in children // Pediatrics. — 2002; 109 (1): 74–78.
4. 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.
5. Ghislain P.D., Roujeau J.C. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Hypersensitivity syndrome // Dermatology Online Journal 8 (1): 5. URL: <http://www.dermatology.cdlib.org/DOJvol8num1/reviews/drugrxn/ghislain.html>
6. Кошельков Я.Я., Воронцова С.В. Опыт применения сульфадиазина серебра в республиканском ожоговом центре / Проблемы хирургии в современных условиях: Материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь. Гомель. — 2006; 1: 219–220.
7. Yip L.W., Thong B.Y., Lim J. et al. Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series // Allergy. — 2007; 62: 527–531.
8. Wilson S.E., Li Q., Weng J. et al. The Fas/Fas ligand system and other modulators of apoptosis in the cornea // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1996; 37: 1582–1592.
9. Parrillo S.J., Parrillo C.V. Stevens-Johnson Syndrome in Emergency Medicine // eMedicine World Medical Library. URL: <http://www.emedicine.com/EMERG/topic555.htm>. Last Updated: May 13, 2007.
10. Yip L.W., Thong B.Y., Tan A.W. et al. High-dose intravenous immuno-globulins in the treatment of toxic epidermal necrolysis: an Asian series // Eye. — 2005; 19: 846–853.
11. Tsai R.J., Li L.M., Chen J.K. Reconstruction of damaged corneas by transplantation of autologous limbal epithelial cells // N. Engl. J. Med. — 2000; 343: 86–93.
12. Неотложная медицинская помощь / под ред. Дж. Э. Тинтинелли, Р.Л. Кроума, Э. Руиза. — М.: Медицина, 2001. — 1016 с.
13. Абаев Ю.К. Медикаментозное лечение гнойных ран // Здоровоохранение: научно-практический ежемесячный журнал / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. — 2007; 8: 28–33.
14. Блатун Л.А. Флегмоны и абсцессы: современные возможности лечения // Лечащий врач. — 2002; (1–2): 30–40.
15. Клинические рекомендации для педиатров. Аллергология, иммунология / Под общей ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. — М.: Союз педиатров России, 2011. — 256 с.

В.О. Мансимова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Современное состояние проблемы здоровья детей, рожденных в результате вспомогательных репродуктивных технологий

Контактная информация:

Мансимова Ветжиха Октай оглы, аспирант отдела социальной педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 134-15-19, e-mail: nig05@mail.ru

Статья поступила: 22.12.2010 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

Представлена краткая историческая справка развития вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Проанализированы работы отечественных и зарубежных авторов о течении неонатального периода, состоянии здоровья новорожденных, родившихся в результате использования различных методов ВРТ (экстракорпорального оплодотворения, методом ИКСИ). В процессе обсуждения обозначены новые подходы по предупреждению перинатальной заболеваемости и обеспечению гармоничного развития и качества жизни этих детей. Обоснована необходимость проведения национального многоцентрового исследования состояния детей, рожденных в результате индуцированной беременности.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, метод ИКСИ, новорожденные, здоровье.

Бесплодие относится к тем проблемам, которые не теряют своей актуальности с течением времени. Согласно данным эпидемиологических исследований, в России бесплодие составляет от 8 до 17,8% по разным регионам и имеет тенденцию к дальнейшему росту [1]. Проблемная группа ВОЗ определяет уровень бесплодия 15% и выше — критическим, влияющим на демографические показатели [2].

В настоящее время вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) остаются единственным методом

медицинской помощи при идиопатическом, сочетанном и мужском видах бесплодия, а также большинства форм женского бесплодия, и развиваются по трем основным направлениям: искусственная инсеминация женщины спермой мужа или донора; методы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), когда оплодотворенные яйцеклетки, полученные, как правило, после гормональной стимуляции женщины, переносят в полость матки, где они развиваются далее уже естественным путем; вынашивание эмбриона «суррогатной

V.O. Mansimova

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

The current state of the problem of children health born in result of the assisted reproductive technologies

A brief historical background of development of the assisted reproductive technologies (ART) is presented. The works of russian and foreign authors about the neonatal period, the health of babies born in result of different methods of ART (in vitro fertilization using ICSI) were analyzed. After discussion there were indicated new approaches for prevention of perinatal morbidity and ensuring harmonious development and quality of life for these children. The necessity of a national multicenter study of the status of children born in result of induced pregnancy was proved.

Key words: assisted reproductive technologies, IVF, ICSI technique, newborns, health.

матерью», когда женщина с помощью искусственного оплодотворения соглашается выносить и родить ребенка для супружеской пары.

Первое известное науке искусственное оплодотворение было проведено на собаках в 1780 г. аббатом Спалланцани. В 1978 г. в клинике Бон-Холл (Кембридж, Англия) медику Р. Эдвардсу и эмбриологу П. Стептоу удалось имплантировать в полость матки женщины, страдающей бесплодием, эмбрион, полученный в пробирке в результате соединения яйцеклетки и сперматозоида. Через девять месяцев родился первый в мире «пробирочный» ребенок — Луиза Браун. В России исследования в этой области проводятся с 1965 г., а первый «пробирочный» младенец появился на свет в 1986 г. В мире родилось около 4 млн таких детей, в России их не менее 25 тыс., причем первые дети «из пробирки» и в нашей стране, и за рубежом уже сами стали родителями [3].

Эффективность программы ЭКО, по данным разных авторов, составляет от 20 до 40%, и для ее оценки чаще используют показатели числа выписанных из родильного дома детей, рожденных в результате использования ВРТ, так называемых «take home baby». Этот показатель обычно не превышает 6–19% из расчета на перенос эмбрионов и 56–78% — на число клинически наступивших беременностей [1]. Таким образом, основным показателем успешного применения ВРТ в лечении мужского и женского бесплодия является, в первую очередь, состояние здоровья их потомства.

При использовании ВРТ зачатие и развитие плода происходит в условиях, резко отличающихся от физиологической нормы. На внутриутробное развитие плода после ВРТ воздействуют многочисленные патологические факторы (со стороны женщины), способствуя осложненному течению неонатального периода детей: поздний репродуктивный возраст, соматическое неблагополучие, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, стимуляция активности яичников, преждевременные роды и многоплодие. Так, преждевременные роды после циклов ВРТ наблюдаются в 30–60% случаев, что значительно превышает этот показатель в популяции (6%) [3]. При одноплодных беременностях, полученных в результате применения ВРТ по сравнению с естественными, относительный риск преждевременных родов на сроке до 32 нед выше более чем в 3 раза; на сроке до 37 нед — в 2 раза. Риск невынашивания беременности многократно увеличивается при многоплодной беременности в результате ЭКО, составляя 26–39% против 0,5–2% в популяции [4]. Вероятность преждевременных родов при двойнях, по данным В.С. Корсак, увеличивается до 46,1%, при тройнях — до 100% [4]. При этом доля недоношенных среди всех детей описываемой им группы ЭКО составляет 36%, что в первую очередь связано с преобладанием детей, родившихся в результате многоплодной беременности (60,9%). Доказана четкая зависимость между многоплодием и показателями рождаемости, частотой, тяжестью патологических состояний у новорожденных [5, 6]. Вероятность завершения беременности после ВРТ родами, по данным R. Dicky и соавт., составляет 57,3% — при двойне, 20,3% — при тройне и 20% — при четверне

[6]. Возможность рождения живыми всех плодов при двойне составило 87,4%, при тройне — 68,4%, при четверне — 50% [6]. Высокая частота преждевременных родов при многоплодии способствует рождению детей с малой массой тела и сроком гестации, низкой оценкой по шкале Апгар с сопутствующими патологическими состояниями (асфиксия, внутриутробная гипотрофия, синдром дыхательных расстройств, внутриутробная инфекция, церебральные расстройства), что ухудшает параметры жизнеспособности новорожденных [5–8]. Асфиксия при рождении у данного контингента детей имеет место в 38% (в популяции — 9,7%), причем каждый третий из них (33,5%) рождается в состоянии тяжелой асфиксии [8]. С недоношенностью в данной группе детей связывают увеличение ранней неонатальной и перинатальной смертности, структуру которых определяли пневмопатии, синдром дыхательных расстройств (СДР), тяжелые поражения ЦНС, некротический энтероколит и врожденные пороки развития (ВПР) [8]. Таким образом, многоплодие в значительной мере усугубляет и без того нарушенные условия внутриутробного развития, служит основой для формирования ВПР (особенно при тройнях и четвернях), возникновения состояний незрелости многих органов и систем и их функциональной недостаточности.

Обобщая многолетний опыт использования метода ЭКО более чем у 2000 женщин в Центре планирования семьи и репродукции, М.А. Курцер и соавт. рекомендуют новорожденных, родившихся у пациенток после ЭКО, отнести к высокой группе риска в отношении незрелости, дыхательной недостаточности даже при доношенной беременности [9]. Результаты многочисленных исследований показывают, что дети, родившиеся в результате ЭКО после трансплантации единственного зародыша, оказались здоровее родившихся в результате трансплантации нескольких зародышей [9].

Анализ показателей здоровья новорожденных после ВРТ из 11 клиник репродукции в Дании (1995–2001 гг.) обнаружил, что дети от одноплодных беременностей, родившиеся после трансплантации двух зародышей, один из которых погиб, и поэтому являющиеся выжившими близнецами, имели серьезные риски по различным заболеваниям [10]. Обнаружена четкая связь между возникновением неврологических проблем и временем начала спонтанного купирования у погибающих близнецов: чем позднее во время беременности погибает близнец, тем выше риск возникновения неврологических нарушений у выжившего ребенка. В целом на такие беременности приходится 10,4% всех случаев рождения одного ребенка в результате ЭКО [10].

Исследования последних лет в сравнении с ранним периодом применения ВРТ свидетельствуют об отсутствии существенной разницы в состоянии здоровья и течении периода новорожденности у детей в зависимости от способа зачатия. Возможно, полученные данные обусловлены, с одной стороны, внедрением современных, более оптимальных, режимов подготовки супружеских пар (включая более ранний возраст коррекции бесплодия), проведения ВРТ и ведения беременности и родов. С другой стороны, авторы объясняют

выявляемые различия соматического и неврологического статуса детей, родившихся в результате естественно наступившей беременности и после применения ВРТ, не столько способом зачатия, сколько значительной долей детей из многоплодных беременностей, наступивших в результате применения ВРТ [5, 10]. Так, по данным Н.П. Ванштейн и соавт., дети из двоен, рожденных от беременностей, наступивших естественным путем и с применением ВРТ, при одинаковом сроке гестации имеют близкие массо-ростовые показатели и течение раннего неонатального периода [11]. Показатели смертности детей, родившихся от многоплодной беременности в результате применения ВРТ, оставалась такой же, как среди остальных близнецов и троен. Не отличаются в этих группах степень зрелости детей по шкале Дубовица и структура заболеваемости, в том числе СДР. Нейросонографическая картина, полученная при обследовании детей из двоен, в целом соответствует сроку гестации. Обнаруженные у некоторых детей нейросонографические признаки незрелости головного мозга в целом соответствуют сроку гестации и не зависят от способа наступления беременности [11].

В то же время не уменьшается число сообщений, свидетельствующих об осложненном течении раннего неонатального периода у детей, родившихся в результате использования ВРТ [6, 8, 9, 12], но при этом редко проводится раздельный анализ одноплодных и многоплодных беременностей.

Результаты исследований по перинатальным исходам при одноплодных беременностях после ВРТ показывают, что относительный риск рождения детей с очень низкой массой тела (менее 1500 г) выше в 3 раза, с низкой массой тела (менее 2500 г) — в 1,7 раза, с задержкой внутриутробного развития — в 1,4 раза, с потребностью в интенсивной терапии — в 1,27 раза; показатели перинатальной смертности в 1,68 раза выше по сравнению с наступившими естественно одноплодными беременностями [13].

При сравнительном анализе многоплодных беременностей, наступивших в результате ВРТ, исследователями отмечается повышение риска развития неврологических осложнений у новорожденных и увеличение числа младенцев, требующих реанимационной помощи по сравнению с детьми, родившимися от спонтанной многоплодной беременности [13].

Внутриутробная гипотрофия наблюдалась у каждого третьего ребенка, родившегося в результате ВРТ, что значительно превышает общепопуляционный уровень — 1,2–1,8% [6, 8]. При этом внутриутробная гипотрофия чаще встречается у младенцев, рожденных методом ИКСИ (от ICSI — Intra Cytoplasmic Sperm Injection, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку). При использовании методов ВРТ отмечается увеличение рождения детей с признаками морфофункциональной незрелости (16,1%), что в 3–3,8 раза превышает аналогичный показатель в популяции [8, 14].

Проблему увеличения частоты перинатальных повреждений центральной нервной системы (ЦНС) нередко связывают с началом широкого применения ВРТ. Перинатальное поражение ЦНС у детей, рожденных

от индуцированной беременности, диагностируют в 48–73% случаев, причем 12% из них приходится на тяжелые поражения ЦНС [6, 8, 14]. Большая часть частодиагностируемых церебральных нарушений у новорожденных после ЭКО носит транзиторный характер и наблюдается в течение первой недели жизни в виде синдрома гипервозбудимости или синдрома угнетения функций ЦНС [15]. Структурная патология мозга, выявленная по данным нейросонографии, может достигать 31,8% и быть обусловлена либо врожденными синдромами, либо гипоксически-ишемическими повреждениями (сообщающаяся гидроцефалия, перивентрикулярные кисты сосудистых сплетений, перивентрикулярные кровоизлияния или же лейкомаляция). Тем не менее, для большинства новорожденных исход этих расстройств бывает вполне благоприятным, исключение составляют около 7% детей, у которых впоследствии формируется детский церебральный паралич разной степени тяжести [8, 15].

В литературе имеются разноречивые данные относительно гормональной реакции адаптации в раннем постнатальном периоде у детей, рожденных женщинами после ВРТ, которые предполагают стимуляцию активности яичников. Кроме того, эндокринные нарушения, имевшие место до беременности, могут оказывать неблагоприятное влияние на внутриутробное развитие плода. В доступной нам литературе встречаются неоднозначные данные о состоянии эндокринной системы у новорожденных детей от индуцированной беременности. Есть мнение как об отсутствии существенных отклонений гормонального статуса новорожденных [16], так и наличии выраженных гормональных нарушений у данной группы детей [16–18]. Сообщается о связи применения гормонов во время беременности и риска ВПР, а также опухолей, например развития нейробластомы у детей от индуцированной беременности [18]. С гормональным лечением бесплодия связывают увеличение риска развития острой лейкемии в детстве и других раковых заболеваний [19].

Нарушения нейроэндокринной системы в период новорожденности предрасполагают к нарушениям формирования иммунной системы ребенка. Отмечено увеличение частоты внутриутробных инфекций в период новорожденности у детей от индуцированной беременности до 39% [9]. Структуру заболеваемости в период новорожденности определяют: гнойно-воспалительные заболевания — 15,6%, генерализованные формы гнойно-воспалительных заболеваний — 2,2%, пневмонии — 2,2%, ОРИ — 10,5% [8].

Еще одной проблемой лиц, рожденных с применением ВРТ, является ожидаемое возрастание доли пороков развития у их потомства. Известно, что воздействие большого числа потенциально вредных факторов на развивающийся плод может привести к увеличению различных аномалий у детей. Разнообразие сведений о врожденных пороках развития, приводимых авторами, достаточно велико и неоднозначно, что может быть объяснено различным пониманием этого термина и возможностями диагностики. Стойкие морфологические изменения органа или системы организма, выхо-

дящие за пределы их строения и приводящие к расстройству функции, классифицируются как врожденные пороки развития. В литературе встречаются термины «большие аномалии развития» и «малые аномалии развития», причем последние проявляются в дефектах, чаще косметических, при которых функция не страдает. Согласно мнению ряда исследователей, занимающихся ВРТ, существующие методы не увеличивают риск рождения детей с врожденными пороками развития по сравнению с аналогичными показателями в популяции [20]. Зачастую авторы утверждают, что сама процедура ЭКО также вряд ли влияет на возникновение врожденных пороков развития, а основными причинами их возникновения служат состояние здоровья будущих родителей, длительность нарушения репродуктивной функции и многоплодие [20]. Однако, с самого начала введения метода ИКСИ в практику ВРТ стоял вопрос о его возможном негативном влиянии на здоровье потомства вследствие более инвазивной природы данного метода и необходимости использования сперматозоидов «низкого качества». Результаты исследований, проводимых в этом направлении, весьма противоречивые. Так, по сравнению с другими видами вспомогательных репродуктивных технологий или естественной популяцией не было выявлено какого-либо увеличения частоты врожденных дефектов развития у детей после ИКСИ [20]. В то же время, другие авторы указывают на высокий риск влияния метода ИКСИ на рождаемость и здоровье детей по сравнению с ЭКО. В определенной степени это обусловлено повышенным уровнем врожденных аномалий развития, аномалий хромосом и аутосомальных транслокаций *de novo* у плодов после процедуры ИКСИ, мутацией гена, связанной с врожденным двусторонним отсутствием *vasa deferens* (CBAVD) и микроделеции Y-хромосомы [21]. Повышенная частота различных хромосомных (чаще половых) аномалий у новорожденных после ИКСИ возможно унаследована от своих отцов, причем, по результатам исследования D. Meschede и соавт., мужское бесплодие само является потенциально наследуемым фактором и представляет значительный риск развития бесплодия у потомства, полученного с помощью ИКСИ [22, 23].

Врожденные пороки органа зрения у детей, родившихся в результате ВРТ, были обнаружены в 26% случаев и включали врожденную катаракту, гипоплазию зрительного нерва, идиопатическую атрофию сетчатки, врожденную глаукому, колобому с микрофтальмией и ретинобластому [24, 25]. ЭКО являются факторами риска для развития ретинопатии у детей [26]. J. J. Kurinczuk обнаружила увеличение случаев муковисцидоза у новорожденных из-за повышения вероятности хромосомных аномалий после ВРТ [21]. Повышенный риск проявления определенных тяжелых врожденных пороков развития, включая пороки ЦНС, сердечно-сосудистой системы и урогенитальные дефекты, связан с многоплодием после ВРТ [27].

Немало исследований свидетельствует о достоверно большей частоте аномалий развития у детей, родившихся в результате ЭКО. Так, у детей в Финляндии, где посредством ЭКО рождается больше всего детей

в мире, по данным S. Koivurova, в 4 раза чаще встречаются врожденные аномалии (в основном врожденные пороки сердца — дефекты перегородок) [6]. По другим данным, малые аномалии развития (микрогнатия, прогнатизм нижней челюсти, гипертелоризм, эпикантус, синдактилия пальцев ног, дисплазия тазобедренных суставов, косолапость, «трезубец» на ногах, аномальная форма ушных раковин) обнаруживались с одинаковой частотой как в группе с ВРТ, так и спонтанно наступившей беременности — в 6,1 и 6,6%, соответственно [28]. Интерес для исследователей представляет также заболеваемость злокачественными новообразованиями детей, рожденных с применением ВРТ [29, 30]. Суммируя результаты исследований более 5000 детей, рожденных с помощью ВРТ, ожидаемая встречаемость рака составила 4,33 случая, реальная — 6 случаев [31]. То есть, частота развития злокачественных новообразований среди детей, зачатых посредством ВРТ, статистически значимо не отличается от таковой в общей популяции.

Неонатальная дезадаптация может быть ранним индикатором серьезной патологии, которая диагностируется гораздо позже, когда связь с перинатальным периодом теряется из вида. Многочисленные современные исследования, посвященные оценке отдаленного неврологического и интеллектуального развития детей, зачатых с применением ВРТ, неоднозначные и часто противоречивые. Обнадеживающие результаты приводят A. Sutcliffe и соавт. в проспективном контролируемом многоцентровом когортном исследовании. Так, показатели умственного развития по шкале Griffiths у детей в возрасте 17,5 мес не различались между группами в целом по шкале, а также локомоторной, социальной, слухоречевой, исполнительской «подшкалами» [6]. В то же время многие авторы отмечают психические расстройства (аутизм, умственную отсталость, нарушения поведения), неврологические нарушения (ДЦП) у детей, родившихся в результате использования ВРТ [15, 32].

Таким образом, состояние здоровья ребенка, родившегося в результате использования ВРТ, определяется множеством факторов, важнейшими из которых считаются: соматическое и репродуктивное благополучие родителей, оптимальные возрастные границы использования ВРТ, профессиональный уровень медицинского учреждения, уменьшение фармакологической нагрузки на плод, усиление генетического контроля за качеством оплодотворенных путем ИКСИ яйцеклеток. Учитывая комплекс факторов, отрицательно действующих в антенатальном и раннем постнатальном периоде на плод и новорожденного, следует разработать программу диспансерного наблюдения за этой категорией детей.

В связи с неоднозначностью оценок состояния здоровья и развития этой категории детей, некоторой односторонности проведенных в нашей стране исследований, а также из-за сложного доступа к информации о детях, родившихся в результате ВРТ, назрела необходимость проведения многоцентрового национального исследования реального состояния их здоровья с участием широкого круга специалистов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Здановский В. М. Современные подходы к лечению бесплодного брака: Автореф. дис. ... докт. мед. наук в форме научного доклада. — М., 2000. — 76 с.
2. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы): Руководство для врачей / под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова. — М.: Мед. информ. агентство, 2004. — 782 с.
3. Регистр Российской ассоциации репродукции человека. Вспомогательные репродуктивные технологии в России: Отчет за 2006 г. // Проблемы репродукции. — 2008; 6.
4. Корсак В. С. Экстракорпоральное оплодотворение в терапии бесплодия: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб., 1999. — 31 с.
5. Koivurova S. et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization // Hum. Reprod. — 2002; 17 (5): 1391–1398.
6. Тезисы XVI Всемирного конгресса по фертильности и стерильности / пер. П. Гоголевского и Р. Нерсяна // Проблемы репродукции. — 1999; 2.
7. Lambalk C. B. et al. Natural versus induced twinning and pregnancy outcome: a Dutch nationwide survey of primiparous dizygotic twin deliveries // Fertil. Steril. — 2001; 75 (4): 731–736.
8. Афонин А. А. Адаптация и развитие детей, рожденных женщинами с индуцированной беременностью и обоснование системы превентивных мер и реабилитационных мероприятий: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Ростов на Дону, 1994. — 348 с.
9. Савельева Г. М., Курцер М. А., Краснополянская К. В. и др. ЭКО в лечении бесплодия. Ведение беременности и родов // Журнал акушерства и женских болезней. — 2003; 11 (3): 9–13.
10. Pinborg A., Loft A., Schmidt L. et al. Neurological sequelae in twins born after assisted conception: controlled national cohort study // BMJ. — 2004; 329 (7461): 311.
11. Вайнштейн Н. П. Клинико-иммунохимическая оценка проницаемости гематоэнцефалического барьера новорожденных из двоен, родившихся после применения вспомогательных репродуктивных технологий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 22 с.
12. Локшин В. Н. Клинико-статистическая характеристика здоровья детей, зачатых в результате экстракорпорального оплодотворения // Проблемы репродукции. — 2005; 2: 54–55.
13. Helmerhorst F. M., Perquin D. A., Keirse M. J. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies // BMJ. — 2004; 328: 261. Doi:10.1136/bmj.37957.560278.EE (publ. 23 Jan. 2004).
14. Ероян Л. Х., Курцер М. А., Краснополянская К. В. Перинатальные исходы у пациенток после ЭКО и переноса // Акушерство и гинекология. — 2003; 2: 60–61.
15. Барашнев Ю. И. Неврологическое здоровье детей, рожденных и оставшихся в живых в результате использования новых репродуктивных и неонатальных технологий // Перинатальная неврология. — Москва, 2001. — 600 с.
16. Кулаков В. И. и др. Оценка состояния здоровья детей, рожденных в результате экстракорпорального оплодотворения и искусственной инсеминации // Акушерство и гинекология. — 1995; 4: 35–38.
17. Кузнецова В. С. Состояние здоровья детей от матерей, лечившихся по поводу бесплодия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Воронеж, 2005. — 24 с.
18. Olshan A. F. et al. Hormone and fertility drug use the risk of neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group // Am. J. Epidemiol. — 1999; 150 (9): 930–938.
19. Brinton L. A. et al. Childhood tumor risk after treatment with ovulation-stimulating drugs // Fertil. Steril. — 2004; 81 (4): 1083–1091.
20. Buitendijk S. E. Children after in vitro fertilization. An overview of the literature // Int. J. Technol. Assess. Health. Care. — 1999; 15 (1): 52–65.
21. Jennifer J. Kurinczuk Safety issues in assisted reproduction technology // Human reproduction. — 2003; 18 (5): 925–931.
22. Bonduelle M., Legein J., Buysse A. et al. Prospective follow-up study of 423 children born after intracytoplasmic sperm injection // Human. Reprod. — 1996; 11 (7): 1558–1564.
23. Meschede D. et al. Распространенность мужского бесплодия в семьях, прибегнувших к ИКСИ (реферативный перевод) // Human. reprod. — 2000; 7.
24. Anteby I. et al. Ocular manifestations in children born after in vitro fertilization // Arch. Ophthalmol. — 2001; 119 (10): 1525–1529.
25. Riebeling P. et al. Are screening examinations necessary in ruling out ocular malformations after reproduction treatment? // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. — 2007; 224 (5): 417–421.
26. Watts P. In vitro fertilization and stage 3 retinopathy of prematurity // Eye. — 2000; 14 (3A): 330–333.
27. FIVNAT (French In Vitro National). Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990 // Fertil. Steril. — 1995; 64 (4): 746–756.
28. Барашнев Ю. И., Никитина И. В. Частота и структура врожденных пороков развития у новорожденных, родившихся в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий / Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». — Москва, 2004. — С. 549–550.
29. Anthony S. et al. Congenital malformations in 4224 children conceived after IVF // Hum. Reprod. — 2002; 17 (8): 2089–2095.
30. Kallen B. et al. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk // Fertil. and Steril. — 2005; 84 (3): 605–610.
31. Bruinsma F. et al. Incidence of cancer in children born after in vitro fertilization // Hum. Reprod. — 2000; 15 (3): 604–607.
32. Haverkamp F., Lex C., Hanisch C. et al. Neurodevelopmental risks in twin-to-twin transfusion syndrome: preliminary findings // Europ. J. Paediatr. Neurol. — 2001; 5 (1): 21–27.

Л.М. Огородова, И.А. Деев, О.С. Фёдорова, А.Э. Сазонов, И.С. Попова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Особенности цитокинового профиля у детей, страдающих бронхиальной астмой, в сочетании с хроническим описторхозом*

Контактная информация:

Деев Иван Анатольевич, докторант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета

Адрес: 634009, Томск, ул. Карла Маркса, д. 44, тел.: (905) 089-81-97, e-mail: ivandeyev@yandex.ru

Статья поступила: 18.02.2011 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

Современные эпидемиологические исследования демонстрируют некоторую взаимосвязь распространенности, интенсивности клинических проявлений астмы, с уровнем гельминтной инвазии в исследуемой популяции. По всей видимости, такие взаимоотношения гельминтной инвазии и аллергического воспаления формируются на основе «перекрывающихся» или разнополярных иммунологических механизмов. В этой связи спланировано и проведено исследование взаимосвязи клинико-функциональных параметров, характеризующих интенсивность воспаления при астме и цитокинового профиля при хронической инвазии *Opisthorchis felinus*. В исследовании приняли участие 212 пациентов (средний возраст $9,35 \pm 0,12$ лет). Установлено, что хроническая инвазия *O. felinus* у больных астмой характеризуется высоким уровнем интерлейкинов (IL) Th1 профиля (IL 2, 10, IFN γ) и низкими значениями провоспалительных цитокинов (IL 4, 5), что сопряжено с меньшей степенью неспецифической реактивности дыхательных путей.

Ключевые слова: *Opisthorchis felinus*, дети, цитокины, IL 4, IL 5, IL 2, IL 10, IFN γ .

ВВЕДЕНИЕ

Современные эпидемиологические исследования демонстрируют взаимосвязь распространенности, интенсивности клинических проявлений бронхиальной астмы (БА), а также особенностей функциональной характеристики болезни с уровнем гельминтной инва-

зии в исследуемых популяциях [1–5]. Результаты, свидетельствующие о протективном влиянии гельминтозов (трематодозы) на функцию легких, количество дневных и ночных симптомов у пациентов с БА получены различными исследователями в разных странах [6–9]. По всей видимости, такие взаимоотношения гельминтной инва-

* Исследование выполнено при поддержке гранта: «Механизмы регуляции активности каспазы-3 при бронхиальной астме и описторхозе у детей, регистрационный номер: 09-04-99121-р_офи»

L.M. Ogorodova, I.A. Deev, O.S. Fedorova, A.E. Sazonov, I.S. Popova

Siberian State Medical University, Tomsk

Cytokine profile in children with asthma, combined with chronic opisthorchosis

Current epidemiological studies show some correlation of prevalence and intensity of clinical manifestations of asthma, with the level of the intestinal parasites infestation in the studied population. Apparently, such a relationship of intestinal helminth invasion and allergic inflammation are formed on the basis of the «overlapping» or bipolar immunological mechanisms. In this context, there was planned and carried out the study concerning the relationship of clinical and functional parameters that characterize the intensity of inflammation in asthma and cytokine profile depending on the presence of chronic infestation *Opisthorchis felinus*. The study involved 212 patients (mean age $9,35 \pm 0,12$ years). It was established that the chronic infestation *O. felinus* in patients with asthma is characterized by the high levels of interleukin (IL) Th1 profile (IL 2, 10, IFN γ) and low values of pro-inflammatory cytokines (IL 4, 5), which is associated with a lower degree of nonspecific airway reactivity.

Key words: *Opisthorchis felinus*, children, cytokines, IL 4, IL 5, IL 2, IL 10, IFN γ .

зии и аллергического воспаления формируются на основе «перекрывающихся» или разнополярных механизмов. Это подтверждается некоторыми исследованиями регуляции аллергического воспаления при астме, дерматите, аллергическом рините в случае сочетания данной патологии с гельминтной инвазией [1, 10–15].

Кроме клинических наблюдений и данных эпидемиологических исследований ассоциации аллергических болезней и гельминтной инвазии сегодня существуют фундаментальные доказательства влияния гельминтов на ключевые патогенетические звенья иммунных механизмов регуляции активности персистирующего аллергического воспаления. По всей вероятности, «down»-регуляция (уменьшение числа рецепторов на поверхности клетки) иммунного ответа на фоне хронической инвазии гельминтов является филогенетически сформировавшимся механизмом, обеспечивающим долговременное выживание паразита в организме хозяина [3, 8].

Современная концепция бронхиальной астмы связана с персистирующим воспалением респираторного тракта, которое, прежде всего, является следствием гистотоксического эффекта провоспалительных медиаторов, высвобождаемых иммунокомпетентными клетками [16]. Ключевыми регуляторами воспаления при астме являются цитокины, обеспечивающие торможение апоптоза иммунокомпетентных клеток (IL 5, 4), образование новых эозинофилов, формирование полярности иммунного ответа (Th1/Th2). Результаты некоторых исследований свидетельствуют, что длительная гельминтная инвазия (трематоды) часто сопряжена с угнетением активности цитокинов Th2 профиля, при этом степень выраженности изменений ассоциирована с такими факторами, как вид гельминта, степень или фаза инвазии (острая или хроническая) [6, 10, 17–23].

По данным отечественных авторов (проанализированы результаты трех исследований, в которых приняли участие 92 пациента в возрасте от 5 до 62 лет с бронхиальной астмой в сочетании с хроническим описторхозом), уровень провоспалительных цитокинов (IL 4, 5) у пациентов с БА и гельминтозом значимо ниже в сравнении с больными изолированной астмой; при этом данные параметры сопоставимы с контрольными значениями [6, 24, 25]. Проспективное наблюдение таких пациентов ($n = 60$, возраст от 5 до 17 лет) показало увеличение уровня провоспалительных цитокинов после дегельминтизации *O. felineus* [24]. Учитывая приведенные данные, актуальным является изучение взаимоотношения болезней, характеризующихся реализацией разнополярных иммунологических механизмов.

С целью оценки участия хронической гельминтной инвазии *O. felineus* в регуляции механизмов иммунного воспаления у детей с бронхиальной астмой спланировано и проведено исследование уровня цитокинов Th1 и Th2 профиля.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использованы данные 212 пациентов в возрасте от 7 до 15 лет (средний возраст $9,35 \pm 0,12$ лет), соответствующих следующим критериям включения:

- дети, страдающие БА (в соответствии с критериями GINA, 2006), не получавшие адекватную базисную терапию более 12 недель до момента включения в исследование, не имеющие в анамнезе и на момент исследования гельминтных инвазий (трехкратная копроовоскопия, полимеразная цепная реакция (ПЦР) кала на *O. felineus*, дуоденальное зондирование; отсутствие клинических и лабораторных признаков любых других гельминтозов) — группа 1 ($n = 66$);
- дети, страдающие БА (в соответствии с критериями GINA, 2006), не получавшие адекватную базисную терапию более 12 недель до момента включения в исследование, имеющие на момент исследования инвазию *O. felineus*, по данным копроовоскопии или дуоденального зондирования и ПЦР кала на *O. felineus* (положительный результат), при отсутствии клинических и лабораторных признаков любых других гельминтозов — группа 2 ($n = 43$);
- дети, имеющие на момент исследования инвазию *O. felineus*, по данным копроовоскопии или дуоденального зондирования и ПЦР кала на *O. felineus* (положительный результат), при отсутствии клинических и лабораторных признаков любых других гельминтозов и любых других болезней в стадии компенсации и/или декомпенсации — группа 3 ($n = 52$);
- условно здоровые дети (группа здоровья I–II), не имеющие в анамнезе и на момент исследования гельминтных инвазий (трехкратная копроовоскопия, ПЦР кала на *O. felineus*, дуоденальное зондирование, отсутствие клинических и лабораторных признаков любых других гельминтозов) — группа 4 ($n = 51$).

Родители всех пациентов при включении в исследование подписывали информированное согласие, после чего врач-исследователь заполнял индивидуальную регистрационную карту (данные анамнеза и клинического осмотра), проводил исследование функции внешнего дыхания (ФВД), тест на уровень бронхиальной гиперреактивности (БГР) с метахолином (тесты соответствовали условиям ATS Standardization of Spirometry, 1995; ATS Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing, 2000), осуществлял взятие венозной крови. Все пациенты были предупреждены о необходимости принести образцы кала с целью выявления гельминтной инвазии *O. felineus*.

Для верификации наличия *O. felineus* использовали критерии, представленные в табл. 1. Пациентами, имеющими инвазию, считали детей с положительными результатами копроовоскопического исследования (в случае отрицательного результата первой овоскопии исследование проводилось троекратно) и позитивным тестом идентификации ДНК *O. felineus* в кале, а также в случае отрицательного результата копроовоскопии, но при позитивном тесте идентификации ДНК *O. felineus* в кале и наличии соответствующего анамнеза и клинических проявлений (см. табл. 1).

С целью идентификации в биологическом материале (кал) яиц *O. felineus* в соответствии с протоколом, разработанным сотрудниками Сибирского государственного медицинского университета (Россия) и Медицинского центра Лейденского университета (Нидерланды), проводили процедуру молекулярно-генетического тестирова-

Таблица 1. Критерии наличия инвазии *Opisthorchis felineus* у исследуемых пациентов (согласно требованиям протокола исследования)

Ори+/-	Критерии [#]			
	Анамнез*	Симптомы**	Копроовоскопия	ПЦР на <i>Opisthorchis felineus</i>
Ори+				
Ори-				

Примечание. Ори — описторхоз. — отрицательный результат, — положительный результат; * — анамнез: учитывали диетический анамнез (употребление сырой или недостаточно термически обработанной речной рыбы), наличие в медицинской документации положительного результата копроовоскопического исследования (при отсутствии назначенного лечения) в течение последних 12 мес; ** — симптомы: учитывали наличие классических клинических проявлений на момент включения или описания подобных симптомов в медицинской документации в течение последних 12 мес; [#] — учитывали совокупность всех критериев по горизонтали.

ния. Изначально выделяли ДНК *O. felineus* из биологического материала, затем амплифицировали, после чего проводили детекцию продуктов амплификации. Результат считали достоверным только в случае прохождения положительных и отрицательных контролей амплификации. Образец считали положительным, если для него определено значение *Ct* по каналу FAM, а кривая флуоресценции пересекала пороговую линию на участке характерного экспоненциального подъема флуоресценции. Образец считали отрицательным, если кривые флуоресценции для данного образца не пересекали пороговую линию. Уровень цитокинов определяли в сыворотке периферической крови пациентов. Концентрацию IL 2, 4, 5, 10 и IFN γ в сыворотке крови измеряли согласно инструкции, предложенной производителем (Вектор Бест, Новосибирск; Invitrogen, BCM Diagnostics, США). Полученные данные анализировали при помощи пакета программ Statistica for Windows 6.0. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные параметры клинической характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 2 и 3. Средний возраст исследуемых составил $9,35 \pm 0,11$ лет, при этом различий по данному параметру между группами не установлено. Распределение пациентов по полу внутри групп было сопоставимым — $p > 0,05$ (см. табл. 2). Статистические отличия отсутствовали по таким параметрам, как пол и возраст, что свидетельствует об однородности сформированных групп и позволяет проводить сравнительный анализ полученных данных.

Длительность болезни в случае БА превышала 4 года, а продолжительность хронического описторхоза (согласно данным анамнеза и первому положительному результату овоскопического исследования) составила $4,68 \pm 0,27$ лет (см. табл. 3). Все пациенты, имеющие диагноз хронического описторхоза, в силу разных обстоятельств по поводу данной патологии лечения не получали.

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование (пол и возраст)

Группа пациентов		n	Распределение по полу, %		Средний возраст, лет	
			Мальчики	Девочки	Mean*	St. Error**
1	Дети, больные БА	66	53,03	46,97	9,3	0,13
2	Дети, больные БА в сочетании с хроническим описторхозом	43	51,16	48,84	9,38	0,17
3	Дети, больные хроническим описторхозом	52	46,15	53,85	9,43	0,07
4	Здоровые дети (группа контроля)	51	46	54	9,29	0,04

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — среднее; ** — ошибка среднего.

Таблица 3. Стаж болезни у пациентов, включенных в исследование (БА, хронический описторхоз)

Группа пациентов		n	Стаж болезни, лет			
			БА		Хр. описторхоз	
			Mean*	St. Error**	Mean*	St. error**
1	Дети, больные БА	66	5,33	0,49	Не применимо	
2	Дети, больные БА в сочетании с хроническим описторхозом	43	4,31	0,47	4,54	0,37
3	Дети, больные хр. описторхозом	52	Не применимо		4,81	0,16
4	Здоровые дети (группа контроля)	51	Не применимо			

На момент включения в исследование все пациенты, страдающие астмой, имели неконтролируемое течение болезни. Уровень контроля по данным АСТ-теста составил $18,56 \pm 0,19$ балла. Основные причины отсутствия контроля БА были обусловлены, прежде всего, недостаточным объемом фармакотерапии ($237 \pm 2,36$ мкг по беклометазона дипропионату), а также нерегулярным применением противовоспалительных средств пациентами или полным отсутствием какого-либо базисного лечения астмы. Различий по уровню контроля (результаты АСТ-теста) у пациентов, получающих противоастматическое лечение и не использовавших регулярной базисной терапии, не установлено. Средняя частота дневных симптомов у детей, страдающих БА, составила $1,86 \pm 0,28$ раза в неделю, при этом частота ночных симптомов не превышала одного эпизода в течение 7 предшествующих дней. Количество эпизодов применения β_2 -агонистов короткого действия в среднем было менее двух эпизодов в этом же временном интервале. У большинства детей, вошедших в данную группу, отмечалось незначительное ограничение физической активности и нарушение сна. Обострения астмы были редкими (не более двух в год), характеризовались сезонностью. Показатели пикфлоуметрии в 55% случаев соответствовали «зеленой зоне» (ПСВ более 80% должных величин).

Проведенный в рамках данного исследования анализ клинических данных показал, что такие параметры, как частота дневных и ночных симптомов, количество эпизодов применения β_2 -агонистов (в режиме «по требованию»), уровень контроля астмы (по данным АСТ-теста) статистически не отличались у пациентов, страдающих астмой или имеющих сочетанную патологию (БА + хронический описторхоз). Такие результаты могут быть объяснены с позиции фармакотерапии: часть пациентов не использовали назначенное лечение или применяли базисные препараты в несоответствующих дозах.

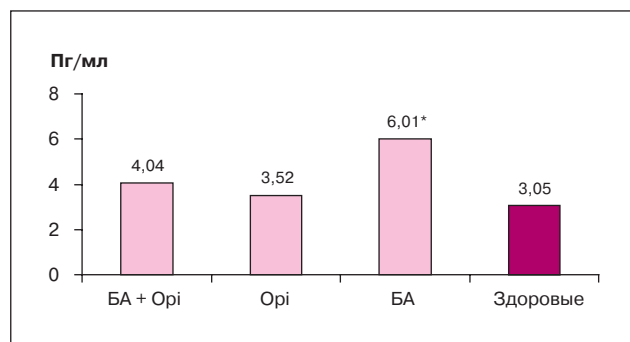
Исследование функции легких, проведенное всем пациентам, страдающим как изолированной астмой, так и сочетанной патологией (БА + хронический описторхоз), также не выявило значимых отличий основных параметров ФВД (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ПСВ) в зависимости от наличия гельминтоза. Учитывая результаты спирометрии (все пациенты, включенные в исследование, имели значение ПСВ и ОФВ₁ более 75% должной величины), детям, включенным в группу 1 (БА) и 2 (БА + хронический описторхоз), проведен провокационный метахолиновый тест.

Положительный результат бронхопровокационного теста (PC20 ≤ 8 мг/мл) зарегистрирован у всех пациентов вне зависимости от группы наблюдения. Среднее значение PC20 у больных БА составило $1,72 \pm 0,15$ мг/мл. Этот показатель в группе пациентов, страдающих астмой, в сочетании с хроническим описторхозом, был значительно выше ($2,48 \pm 0,15$ мг/мл, $p = 0,021$) в сравнении с результатами пациентов, страдающих изолированной БА. Полученные данные свидетельствуют о высокой степени реактивности дыхательных путей к неспецифическому раздражителю (метахолин) у детей, больных изолированной БА, и с сочетанной патологией.

Интерпретируя полученные данные, стоит отметить, что уровень гиперреактивности дыхательных путей — это обратный значению PC20 параметр, а значит, неспецифическая реактивность бронхов у детей, больных астмой в сочетании с хроническим описторхозом, достоверно меньше в сравнении с группой детей, имеющих изолированную БА. Принимая во внимание установленный факт ассоциации степени БГР и активности воспалительного процесса в бронхах при астме, полученные в рамках данного исследования результаты могут свидетельствовать о меньшей выраженности воспаления в дыхательных путях больных, страдающих БА в сочетании с хроническим описторхозом [18, 19, 26–29]. Такие данные могут быть следствием реализации разнонаправленных иммунологических механизмов. При этом хронический гельминтоз, по всей видимости, сопряжен с меньшей воспалительной активностью в дыхательных путях астматиков, что может быть объяснено с позиции «down»-регуляции иммунного ответа на фоне гельминтной инвазии. Подобные результаты описаны в модели астмы на животных (мыши, хомяки) для другого трематодоза, вызываемого шистосомами (в частности, *Schistosoma japonicum*) [23, 30–32]. Такое влияние гельминтов, относящихся к трематодам, многие исследователи связывают с особенностями жизнедеятельности паразита в организме человека и филогенетически сформировавшимися механизмами управления иммунной системой хозяина [4, 11, 15, 33–35].

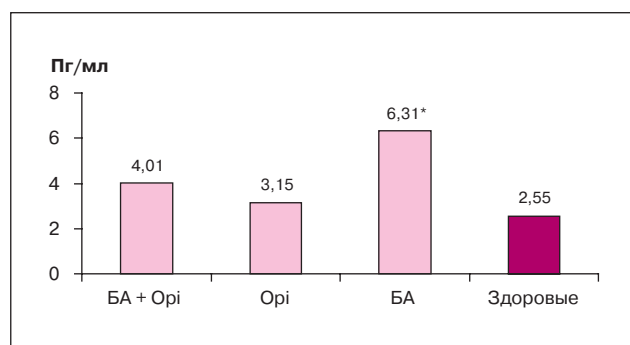
Воспаление дыхательных путей, прежде всего, является следствием гистотоксического эффекта провоспалительных медиаторов, высвобождаемых иммунокомпетентными клетками [16]. Цитокины являются ключевыми регуляторами воспаления, поскольку участвуют в процессах торможения апоптоза иммунокомпетентных клеток

Рис. 1. Уровень IL 4 в сыворотке крови у пациентов, включенных в исследование



Примечание. * — при сравнении БА с группой контроля — $p = 0,018$; при сравнении БА с группой Ori — $p = 0,039$; при сравнении БА с группой БА + Ori — $p = 0,041$.

Рис. 2. Уровень IL 5 в сыворотке крови у пациентов, включенных в исследование



Примечание. * — при сравнении БА с группой контроля — $p = 0,029$; при сравнении БА с группой Ori — $p = 0,037$; при сравнении БА с группой БА + Ori — $p = 0,044$.

(например, IL 5 — мощный антиапоптотический модулятор), образования новых эозинофилов, обеспечивают полярность иммунного ответа (Th1/Th2). В этой связи оценка уровня цитокинов Th1/Th2 профиля в периферической крови имеет важное значение в формировании представления об активности иммунного воспалительного процесса.

Провоспалительные цитокины (IL 4, 5) обуславливают дифференцировку CD4 Т лимфоцитов в Th2 клетки, подавляя развитие хелперов первого типа, обеспечивают пролиферацию и дифференцировку В лимфоцитов, эозинофилов, способствуют продукции IgE, стимулируют хемотаксис эффекторных клеток в очаг воспаления. Высокий уровень данных интерлейкинов регистрируется при астме, атопическом дерматите и других аллергических болезнях. Важным является установленный факт позитивной корреляции уровня IL 4 и IL 5 при БА с активностью воспалительного процесса в дыхательных путях, степенью неспецифической реактивности бронхов и изменений функции легких, выраженностью клинических проявлений болезни [8, 18, 19, 24, 26, 28]. Напротив, противовоспалительные цитокины (IL 2, 10, IFN γ) стимулируют

пролиферацию и дифференцировку Т лимфоцитов, В клеток, обеспечивая синтез иммуноглобулинов (А, М, G) и повышают цитотоксическую активность клеток-киллеров (NK). Данные интерлейкины подавляют продукцию цитокинов Th2 профиля моноцитами и макрофагами, а их высокий уровень в сыворотке крови характеризует Th1 профиль иммунного ответа.

Анализ уровня IL 4 в сыворотке крови пациентов, больных астмой, показал, что данный параметр достоверно больше значений группы контроля, при этом в сравнении с детьми, страдающими хроническим описторхозом и сочетанной патологией, также установлены достоверные отличия — $p < 0,05$ (рис. 1). При сопоставлении уровня IL 4 в группах пациентов, страдающих изолированным описторхозом и сочетанной патологией (БА + хронический описторхоз), с данными группы контроля значимых различий не зарегистрировано. Высокий (в сравнении с контролем) уровень IL 4 характерен для пациентов, больных астмой, поскольку при данной патологии формируется Th2 профиль иммунного ответа. Эти данные согласуются с результатами многих исследований, опубликованных как в России, так и зарубежом [17, 19, 21, 22, 25, 27].

Низкие значения IL 4 в сыворотке крови больных описторхозом и сочетанной патологией также представлены в работах некоторых исследователей [17, 24–26]. Возможно, длительное присутствие гельминта (*O. felinus*) в организме человека может быть сопряжено с некоторыми изменениями направленности иммунного ответа при астме.

Содержание IL 5 в сыворотке крови было максимально высоким только в группе детей, больных изолированной астмой, при этом уровень IL 5 достоверно отличался от значений, определенных для больных, страдающих сочетанной патологией (БА + гельминтоз) и хроническим описторхозом, а также от показателей в группе контроля (рис. 2). Интересным представляется тот факт, что уровень значений IL 5 в сыворотке крови во всех исследуемых группах был сопоставим с показателями, определенными для IL 4 (в группе БА значения больше в 1,5 раза по сравнению с другими группами).

Учитывая результаты статистического анализа уровней IL 4 и IL 5, *O. felinus* может оказывать определенное влияние на механизмы регуляции иммунного ответа при астме, изменяя цитокиновый профиль. Эти данные могут быть объяснены с позиции длительного существования гельминта в организме хозяина, что может быть следствием филогенетически сформировавшегося механизма сосуществования *O. felinus* и человека. Подобные данные приведены в некоторых исследованиях для других трематод — *S. haematobium* и *S. mansoni* в модели астмы на животных [20, 23, 31]. Низкий уровень IL 5 при астме, сочетанной с хроническим описторхозом, также представлен в исследованиях отечественных авторов [17, 24].

По результатам нашего исследования, уровень IL 2 в случае изолированной астмы был более чем в 2 раза ниже значений группы контроля, и достоверно отличался от показателей пациентов, больных хроническим описторхозом и сочетанной патологией (БА + хрониче-

ский описторхоз) (рис. 3). Стоит отметить, что уровень исследуемого провоспалительного цитокина (IL 2) в группах детей, страдающих гельминтозом (вне зависимости от наличия астмы), был в 1,5 раза выше контрольных значений. Вероятно, наличие хронической гельминтной инвазии у больных астмой сопряжено с изменением цитокинового профиля в сторону Th1, что может быть объяснено с позиции влияния антигена *O. felineus* как мощного инфекционного триггера для иммунной системы человека. Подобные результаты описаны лишь для гельминтоза, вызываемого трематодой *S. mansoni* в исследованиях Н. Мо и соавт. (2008) в модели БА на животных (мыши) и экспериментальных работах (*in vitro*) J. Jackson и соавт. (2009) [4, 31].

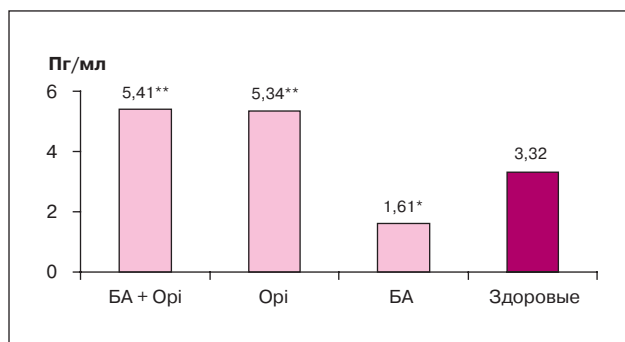
Содержание IL 10 в сыворотке крови больных астмой было сопоставимым с контрольными значениями, при этом значимо отличалось от показателей, зарегистрированных для детей, страдающих сочетанной патологией (БА + хронический описторхоз) и изолированным гельминтозом (рис. 4). Уровень IL 10 при хроническом описторхозе (вне зависимости от наличия астмы) более чем в 2 раза превышал показатели группы контроля, при этом в случае сочетанной патологии (БА + хронический описторхоз) был значимо меньше в сравнении с пациентами, страдающими изолированным гельминтозом (см. рис. 4). Высокие значения IL 10 при астме на фоне гельминтной инвазии (*in vitro*; *in vivo* в моделях на животных и группах детей) описаны некоторыми отечественными авторами для *O. felineus*, а также приведены в зарубежной литературе для *S. mansoni*, *S. haematobium* и *S. japonicum* [20, 23, 31, 32].

Анализ содержания IFN γ в сыворотке крови пациентов, включенных в исследование, показал, что в случае изолированной астмы данный параметр отличался только при сравнении с группами 3 (дети с гельминтозом) и 2 (пациенты с БА в сочетании с описторхозом) (рис. 5). При этом пациенты, страдающие хроническим описторхозом (вне зависимости от наличия БА), по уровню IFN γ отличались от группы здоровых лиц. Полученные результаты также могут свидетельствовать об увеличении активности клеток Th1 профиля иммунного ответа при наличии хронической инвазии *O. felineus*, что подтверждает предположение о модулирующем влиянии гельминта на активность иммунного ответа у пациентов, страдающих atopической патологией.

Проведенный статистический анализ ранговой корреляции Спирмена позволил установить наличие отрицательной ассоциации уровня IL 4 и IL 5 с показателем PC20 в метахолиновом тесте ($r = 0,21$; $p < 0,05$), что свидетельствует об увеличении неспецифической реактивности дыхательных путей при высоких значениях уровня провоспалительных цитокинов. В этой связи более низкая БГР у пациентов, страдающих сочетанной патологией, в сравнении с больными изолированной астмой может быть объяснена влиянием длительной инвазии *O. felineus* на уровень цитокинов Th2 профиля.

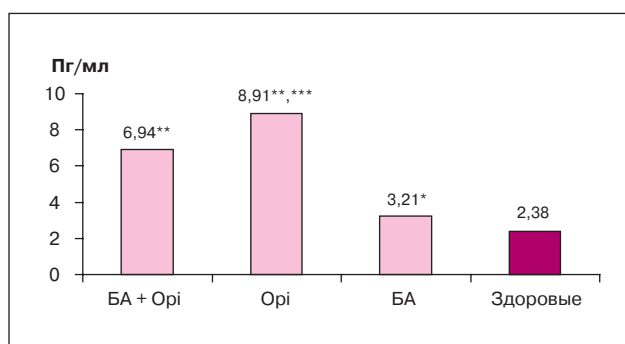
Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о влиянии хронической инвазии *O. felineus* на модуляцию иммунного ответа при БА у детей, что обусловлено низкими значениями провоспалительных

Рис. 3. Уровень IL 2 в сыворотке крови у пациентов, включенных в исследование



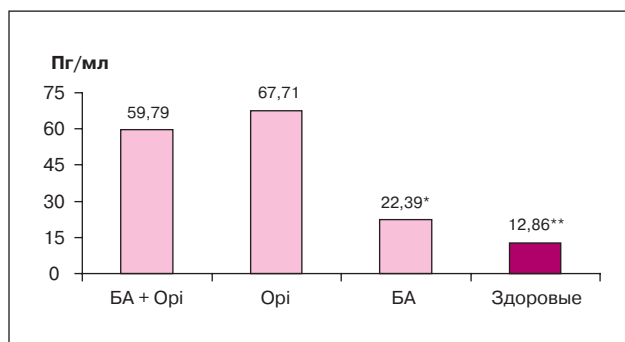
Примечание. * — при сравнении БА с группой контроля — $p = 0,031$; при сравнении БА с группой Ori — $p = 0,026$; при сравнении БА с группой БА + Ori — $p = 0,031$; ** — при сравнении Ori с группой контроля — $p = 0,012$; при сравнении БА + Ori с группой контроля — $p = 0,021$.

Рис. 4. Уровень IL 10 в сыворотке крови у пациентов, включенных в исследование



Примечание. * — при сравнении БА с группой контроля — $p = 0,067$; при сравнении БА с группой Ori — $p = 0,014$; при сравнении БА с группой БА + Ori — $p = 0,039$; ** — при сравнении Ori с группой контроля — $p = 0,022$; при сравнении БА + Ori с группой контроля — $p = 0,036$; *** — при сравнении Ori с группой БА + Ori — $p = 0,047$.

Рис. 5. Уровень IFN γ в сыворотке крови у пациентов, включенных в исследование



Примечание. * — при сравнении БА с группой Ori — $p = 0,026$; при сравнении БА с группой БА + Ori — $p = 0,041$; ** — при сравнении показателей группы контроля с данными пациентов, страдающих хроническим описторхозом — $p = 0,025$ и сочетанной патологией (БА + Ori) — $p = 0,031$.

цитокинов и высоким уровнем интерлейкинов Th1 профиля у больных сочетанной патологией (БА + описторхоз) в сравнении с детьми, страдающими изолированной астмой. По-видимому, длительное присутствие гельминта в организме человека (*O. felinus*) сопровождается

«down»-регуляцией иммунного ответа, при этом изменение цитокинового профиля в случае атопической астмы сопряжено с уменьшением активности воспаления в бронхолегочной системе, меньшей степенью неспецифической реактивности дыхательных путей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dlugonska H. Parasitic helminths as medicines // *Wiad Parazytol.* — 2010; 56 (1): 19–22.
2. Feary J., Britton J., Leonardi-Bee J. Atopy and current intestinal parasite infection: a systematic review and meta-analysis // *Allergy.* — 2010; 18. Doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02512.x. [Epub ahead of print].
3. Figueiredo S.D., Taddei J.A., Menezes J.J. et al. Clinical-epidemiological study of toxocarasis in a pediatric population // *J. Pediatr.* — 2005; 81 (2): 126–132.
4. Jackson J.A., Friberg I.M., Little S., Bradley J.E. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: immunity against helminths and immunological phenomena in modern human populations: coevolutionary legacies? // *Immunology.* — 2009; 126 (1): 18–27.
5. Yazdanbakhsh M., Matricardi P.M. Parasites and the hygiene hypothesis: regulating the immune system? // *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* — 2004; 26 (1): 15–24.
6. Огородова Л.М., Евдокимова Т.А., Камалтынова Е.М. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы у детей, зараженных описторхозом / Сборник резюме X Национального конгресса по болезням органов дыхания. — СПб., 2000. — С. 126.
7. Hopkin J. Immune and genetic aspects of asthma, allergy and parasitic worm infections: evolutionary links // *Parasite. Immunol.* — 2009; 31 (5): 267–273.
8. Leonardi-Bee J., Pritchard D., Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2006; 174 (5): 514–23.
9. Smits H.H., Everts B., Hartgers F.C., Yazdanbakhsh M. Chronic helminth infections protect against allergic diseases by active regulatory processes // *Curr. Allergy. Asthma. Rep.* — 2010; 10 (1): 3–12.
10. Araujo M.I., Campos R.A., Cardoso L.S. et al. Immunomodulation of the allergic inflammatory response: new developments // *Inflamm. Allergy. Drug. Targets.* — 2010; 9 (2): 73–82.
11. Figueiredo C.A., Barreto M.L., Rodrigues L.C. et al. Chronic intestinal helminth infections are associated with immune hyporesponsiveness and induction of a regulatory network // *Infect. Immun.* — 2010; 78 (7): 3160–3167.
12. Liu P., Li J., Yang X. et al. Helminth infection inhibits airway allergic reaction and dendritic cells are involved in the modulation process // *Parasite. Immunol.* — 2010; 32 (1): 57–66.
13. McSorley H.J., Loukas A. The immunology of human hookworm infections // *Parasite Immunol.* — 2010; 32 (8): 549–559.
14. Robinson K., Bradley J.E. The allergy epidemic: can helminths supply the antidote? // *Clin. Exp. Allergy.* — 2010; 40 (11): 1586–1589.
15. Voehringer D. Allergies and parasites // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2007; 132 (18): 991–994.
16. Jang A.S., Choi I.S., Lee S. BCL2 expression in sputum eosinophils in patients with acute asthma // *Thorax.* — 2000; 16 (5): 370–374.
17. Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Сазонов А.Э. и др. Влияние инвазии *Opisthorchis felinus* на иммунный ответ при бронхиальной астме // *Бюллетень Сибирской медицины.* — 2010; 9 (3): 85–90.
18. Humbles A.A., Lloyd C.M., McMillan S.J. et al. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling // *Science.* — 2004; 305 (5691): 1776–1779.
19. Kay A.B., Ying S., Durham S.R. Phenotype of cells positive for interleukin-4 and interleukin-5 mRNA in allergic tissue reactions // *Int. Arch. Allergy. Immunol.* — 1995; 107 (1–3): 208–210.
20. Van den Biggelaar A.H., van Ree R., Rodrigues L.C. et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10 // *Lancet.* — 2000; 356 (9243): 1723–1727.
21. Wang X., Zhou S., Chi Y. et al. CD4+CD25+ Treg induction by an HSP60-derived peptide SJMHE1 from *Schistosoma japonicum* is TLR2 dependent // *Eur. J. Immunol.* — 2009; 39 (11): 3052–3065.
22. Yang D., Chen Q., Su S.B. et al. Eosinophil-derived neurotoxin acts as an alarmin to activate the TLR2-MyD88 signal pathway in dendritic cells and enhances Th2 immune responses // *J. Exp. Med.* — 2008; 205: 79–90.
23. Yang J., Zhao J., Yang Y. et al. *Schistosoma japonicum* egg antigens stimulate CD4 CD25 T cells and modulate airway inflammation in a murine model of asthma // *Immunology.* — 2007; 120 (1): 8–18.
24. Огородова Л.М., Евдокимова Т.А. Описторхоз и бронхиальная астма: друзья или враги? // *Пульмонология и аллергология.* — 2002; 4: 38–39.
25. Черногорюк Г.Э. Эозинофилия при хроническом описторхозе как фактор риска эрозивно-язвенной патологии желудка и воспалительных заболеваний бронхолегочной системы (Клинико-морфологические аспекты): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Томск, 2002. — 215 с.
26. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Фрейдин М.Б. и др. Роль интерлейкина 5 в патогенезе бронхиальной астмы // *Аллергология.* — 1999; 4: 32–36.
27. Огородова Л.М., Деев И.А., Никитина Л.Ю. и др. Динамика антиапоптотических факторов эозинофилов периферической крови у больных тяжелой бронхиальной астмой на фоне различных фармакотерапевтических режимов // *Российский аллергологический журнал.* — 2005; 6: 22–31.
28. Bousquet J. The use of biopsy to study airway inflammation // *Respir. Med.* — 2000; 94 (Suppl.): 1–2.
29. Laprise C., Laviolette M., Boutet M., Boulet L.P. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: relationships with airway inflammation and remodeling // *Eur. Respir. J.* — 1999; 14 (1): 63–73.
30. Araujo M.I., de Carvalho E.M. Human schistosomiasis decreases immune responses to allergens and clinical manifestations of asthma // *Chem. Immunol. Allergy.* — 2006; 90: 29–44.
31. Mo H.M., Lei J.H., Jiang Z.W. et al. *Schistosoma japonicum* infection modulates the development of allergen-induced airway inflammation in mice // *Parasitol. Res.* — 2008; 103 (5): 1183–1189.
32. Pacifico L.G., Marinho F.A., Fonseca C.T. et al. *Schistosoma mansoni* antigens modulate experimental allergic asthma in a murine model: a major role for CD4+ CD25+ Foxp3+ T cells independent of interleukin-10 // *Infect. Immun.* — 2009; 77 (1): 98–107.
33. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? // *Immunology.* — 2004; 112 (3): 352–363.
34. Savelkoul H.F. The hygiene hypothesis: a fruitful concept in immunological research // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* — 2006; 150 (47): 2596.
35. Van Riet E., Hartgers F.C., Yazdanbakhsh M. Chronic helminth infections induce immunomodulation: consequences and mechanisms // *Immunobiology.* — 2007; 212 (6): 475–490.



Ремикейд®
ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



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

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

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119049, г. Москва, Шаболовка, д. 10, корп. 2,
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94
www.merck.com

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



А.Г. Гасанов¹, Е.Н. Басаргина², Т.В. Бершова²¹ Азербайджанский медицинский университет, Баку² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Динамика содержания матриксных металлопротеиназ в процессе лечения у детей с дилатационной кардиомиопатией с ранним дебютом

Контактная информация:

Гасанов Алекбер Газанфар оглы, доктор медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней Азербайджанского медицинского университета

Адрес: 370022, Баку, ул. Бакиханова, д. 23, тел.: +994 (50) 433-45-95, e-mail: doctorhasanov@yahoo.com

Статья поступила: 08.12.2010 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

В статье показана эффективность комплексного лечения (ингибиторы ангиотензин-превращающих ферментов, β-адреноблокаторы, мочегонные препараты и сердечные гликозиды) детей с дилатационной кардиомиопатией с ранним дебютом. У 41 пациента исследована динамика морфологических и функциональных параметров сердца, а также содержание матриксных металлопротеиназ на фоне проводимого лечения. Продemonстрировано достоверно значимое положительное влияние комплексной терапии на изучаемые параметры после 1–1,5 лет непрерывного лечения.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, матриксные металлопротеиназы, лечение, дети.

В формировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) у детей старшего возраста основное значение приобретают кардиомиопатии [1–3]. При этом около 30–60% всех больных с кардиомиопатией составляют больные с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), 25–40% — с гипертрофической и 2,5–5% — с рестриктивной [1, 4–7]. ДКМП характеризуется дилатацией и нарушением сократимости левого желудочка или обоих желудочков, что обуславливает тяжесть течения и плохой прогноз болезни.

Прогрессирование дисфункции сердца сопровождается изменениями геометрии и архитектуры миокарда, увеличением содержания коллагена и фиброзной ткани во внеклеточном матриксе, т.е. ремоделированием миокарда [5, 8]. Изменение изомерного состава внеклеточного

матрикса осуществляется матриксными металлопротеиназами (ММП), обладающими протеолитической активностью. Однако, клиническое значение изменений циркулирующих в кровотоке ММП и их тканевых ингибиторов (ТИММП) у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями изучено недостаточно. Особый интерес представляет роль изменений внеклеточного матрикса в процессе развития ХСН. Роль повышения активности ММП в развитии, прогрессировании ХСН, выборе терапевтической тактики, а также их прогностическая значимость при патологии сердечно-сосудистой системы у детей не определены.

Цель исследования — оптимизация терапии детей с дилатационной кардиомиопатией с ранним дебютом на основании выявленной динамики содержания матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови.

A.G. Gasanov¹, E.N. Basargina², T. Bershova²¹ Azerbaijan Medical University, Baku² Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Dynamics of matrix metalloproteinase concentration during the treatment of children with dilated cardiomyopathy's early debut

The article shows the effectiveness of the complex treatment (angiotensin converting enzymes inhibitors, β-blockers, diuretics and cardiac glycosides) in children with dilated cardiomyopathy with an early debut. The dynamic observation of changes in morphological and functional cardiac parameters was carried out and we studied the content of matrix metalloproteinases in 41 patients on the background of the therapy. The statistically significant positive effect of the combined therapy on the studied parameters after 1–1,5 years of the continuous treatment has been demonstrated.

Key words: dilated cardiomyopathy, matrix metalloproteinases, treatment, children.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 42 пациента (основная группа) с дилатационной кардиомиопатией с ранним дебютом, выявленной в возрасте до двух лет. ДКМП диагностировалась при наличии клинических признаков левожелудочковой или тотальной сердечной недостаточности, кардиомегалии, обусловленной преимущественно увеличением желудочков (больше левого) при невыраженной гипертрофии миокарда или ее отсутствии и значительном снижении систолической функции левого желудочка, сопровождавшейся атриовентрикулярной регургитацией. Обязательным условием диагноза было отсутствие других причин для развития дилатации полостей сердца (в первую очередь исключались врожденные пороки сердца и хроническая тахикардия, осложненная аритмогенной дисфункцией миокарда).

Недостаточность кровообращения оценивалась в соответствии с классификацией Российского общества специалистов по сердечной недостаточности.

Референтную группу составили 20 практически здоровых детей.

Электрокардиографию (ЭКГ) проводили в 12 общепринятых отведениях на 6-канальном электрокардиографе «Мингофон 7» и «Megacart» (Siemens, Германия). Длительную регистрацию, суточное или холтеровское мониторирование ЭКГ осуществляли с помощью систем «Medilog Optima F4» (Oxford, Великобритания) и «MT-200» (Schiller, Швейцария). Мониторирование ЭКГ проводили в естественных для больного условиях без ограничения физической активности ребенка.

Всем больным проводили рентгенологическое исследование грудной клетки. На полученных рентгенограммах тщательно анализу подвергались положение и форма сердца, состояние остальных органов грудной клетки, их взаимоотношение с сердечной тенью и состояние малого круга кровообращения.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили ультразвуковым прибором «Sequoia 512» (Acuson, США). Кроме одномерного и двухмерного сканирования («М» и «В» режимы) выполняли импульсную доплер-ЭхоКГ для определения наличия и степени выраженности митральной и трикуспидальной регургитации, легочной гипертензии и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка. При оценке эхокардиографических данных сердца определяли фактические показатели и по уравнениям линейной регрессии представляли их в процентах от должных величин.

У всех детей для определения содержания матриксных металлопротеиназ (ММП 1, ММП 2, ММП 9) и их ингибитора — ТИММП 1 использовали метод количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич» (sandwich).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ Statistica 6.0. Оценка распределения параметров в выборках проводилась с помощью построения гистограмм и графиков. Рассчитывали среднюю величину (М), ошибку средней (m); данные в тексте и таблицах представляли в виде $M \pm m$. Для сравнения средних величин использовали метод ANOVA и считали различия статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ в зависимости от распределения проводили методами Пирсона и Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее важным и постоянным диагностическим признаком ДКМП, определяемым при объективном осмотре, является кардиомегалия. Увеличение размеров относительной сердечной тупости по перкуторным данным наблюдалось у большинства больных.

У больных с ранним дебютом отмечалось значимое повышение содержания ММП 1 как основного фермента, осуществляющего денатурацию коллагенов ВМ. Концентрация данной протеиназы была в 4,3 раза выше, чем в референтной группе и составила $10,63 \pm 0,49$ нг/мл (табл.). Динамика содержания ТИММП 1 у этих пациентов была обратно пропорциональна изменениям концентраций ММП 1 и составила $163,84 \pm 18,35$ нг/мл, что было значимо ниже референтных значений. У всех пациентов выявлялось существенное повышение уровней ММП 2 и ММП 9 по сравнению с данными референтной группы: $521,39 \pm 24,23$ и $565,37 \pm 23,81$ нг/мл, соответственно. Результаты наблюдения свидетельствуют о том, что нарушение баланса между ММП и ТИММП 1 у детей с ДКМП сопровождается значительным увеличением геометрических параметров (конечный диастолический размер, конечный систолический размер, конечный диастолический и конечный систолический объемы) левого желудочка, снижением его сократительной способности, а также нарушением систолической и диастолической функций сердца.

Развитие медицинских знаний и внедрение новых лекарственных препаратов послужили тому, что за последнее десятилетие значительно изменились принципы рациональной терапии ХСН, что нашло свое отражение в стратегии лечения детей с кардиомиопатиями в нашей клинике. В детской клинической практике появились блокаторы нейrogормонов (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторы), которые занимают доминирующие позиции в лечении больных ХСН. Наряду с этим сохраняется роль традиционных лекарственных средств, таких как антагонисты кальциевых каналов, антиаритмические, диуретические средства и сердечные гликозиды. Таким образом, оптимальным стандартом с 90-х годов XX в. становится комби-

Таблица. Динамика продукции матриксных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора 1 в сыворотке крови на фоне проводимой терапии у больных с дилатационной кардиомиопатией с ранним дебютом

Биохимические показатели	Референтная группа (n = 20)	До лечения (n = 41)	После лечения (n = 41)
ММП 1 нг/мл	$2,44 \pm 0,21$	$10,63 \pm 0,49^*$	$4,97 \pm 0,28^{**}$
ТИММП 1 нг/мл	$273,18 \pm 19,4$	$163,84 \pm 18,35^*$	$217,46 \pm 17,32^{**}$
ММП 2 нг/мл	$234,34 \pm 15,5$	$521,39 \pm 24,23^*$	$364,18 \pm 21,32^{**}$
ММП 9 нг/мл	$389,6 \pm 30,5$	$565,37 \pm 23,81^*$	$426,31 \pm 28,30^{**}$

Примечание. ММП — матриксные металлопротеиназы; ТИММП — тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ;

* — значимость различий показателей у больных по сравнению с референтной группой ($p < 0,01$); # — значимость различий показателей в динамике ($p < 0,01$).

нация четырех препаратов: ИАПФ + β -адреноблокаторы + диуретик + сердечный гликозид.

Назначение больным ИАПФ было обусловлено наличием признаков сердечной недостаточности. Лечение начинали с малых доз препаратов (каптоприл, эналаприл) с последующим постепенным повышением дозы в 3–4 этапа в зависимости от состояния больных. Надо отметить, что оптимальной дозой ингибиторов АПФ, применяемых в педиатрической практике, считается то количество препарата, применение которого уменьшает конечный систолический объем, конечный диастолический объем левого желудочка и давление в левом желудочке; повышает сердечный выброс и поддерживает «рабочее» системное артериальное давление без проявлений брадикардии. Побочные действия при применении ИАПФ у наших больных не наблюдались.

Больным с недостаточностью кровообращения лечение β -адреноблокаторами начинали на фоне предшествующего длительного приема ингибиторов АПФ, дигоксина и мочегонных препаратов при стабильном клиническом состоянии. Применялось титрование дозы β -адреноблокаторов (в течение 3–4 мес). Нарастивание дозы проводилось с интервалом 2 недели при учете сохранения стабильного состояния пациента.

Мочегонные препараты назначались больным, имеющим клинические признаки и симптомы избыточной задержки жидкости в организме. При наличии отеков назначали петлевые диуретики (фуросемид из расчета 1–3 мг/кг в сут в/в или в/м) и спиронолактон (Верошпирон). После достижения оптимальной дегидратации переходили к поддерживающим дозам препаратов (спиронолактон — по 2–3 мг/кг в сут, при необходимости — в сочетании с фуросемидом или этакриновой кислотой (Урегит) — по 1 мг/кг в сут до двух раз в неделю) под контролем диуреза.

Дигоксин назначали не только в связи с его инотропным эффектом, но и с учетом отрицательного хронотропного действия, влияния на гормоны и модулирования барорефлекса. Его добавляли к лечению ДКМП при значительной дилатации миокарда и недостаточной эффективности мочегонных препаратов у больных с синусовым ритмом. Больные получали дигоксин в минимальных количествах (0,005–0,01 мг/кг в сут), без дозы насыщения.

При наличии жизнеугрожающих аритмий назначалась антиаритмическая терапия (амиодарон). Также проводилась иммунокоррекция (иммуноглобулины, препарат интерферона альфа-2) и метаболическая терапия (левокарнитин, коэнзим Q_{10} и др.).

У больных с дебютом заболевания в возрасте до 2 лет на фоне комплексной терапии отмечалось улучшение клинического состояния в виде уменьшения, а в ряде случаев, исчезновения цианоза слизистых оболочек, пальцев рук и ног, устранения пульсации сонных артерий и набухания шейных вен. Исчезала одышка в покое

и при физической нагрузке. Было выявлено уменьшение размеров относительной сердечной тупости по перкуторным данным, улучшение аускультативной картины над легочными полями, устранение периферических отеков и сокращение размеров печени.

Улучшение морфометрических и функциональных параметров сердца у детей с ранним дебютом ДКМП, получивших комплекс терапии, по эхокардиографическим данным выразилось в тенденции к уменьшению размеров левого желудочка и существенному увеличению сократительной способности миокарда. Отмечено улучшение диастолической функции в виде укорочения времени изоволюмического расслабления миокарда и уменьшение степени легочной гипертензии по сравнению с их первоначальными значениями.

Анализ ЭКГ изменений у больных после комплексной терапии выявил положительную динамику в отношении уменьшения признаков гипертрофии, а также улучшение процессов реполяризации миокарда желудочков, выражавшихся в изменении формы и полярности зубца Т, преимущественно в стандартных и левых грудных отведениях. Положительная динамика при катамнестическом наблюдении после непрерывного лечения в течение 1–1,5 лет отмечена у 26 (62%) больных. Состояние 15 (35,6%) пациентов оставалось стабильным или улучшалось медленно. У больных ДКМП с ранним дебютом летальный случай наблюдался только у одного (2,4%) ребенка.

На фоне улучшения клинического состояния и наиболее благоприятных электрокардиографических и эхокардиографических показателей у пациентов отмечалась тенденция к нормализации всех исследуемых показателей содержания ММП и ТИММП 1. Выявлено достоверное снижение концентрации ММП 1 до $4,97 \pm 0,28$ нг/мл на фоне повышения содержания ТИММП 1 до $217,46 \pm 17,32$ нг/мл, которые не достигли референтных значений (см. табл.). При этом установлено также значимое снижение повышенной концентраций ММП 2 и ММП 9.

Таким образом, включение в комплексную терапию ИАПФ и β -адреноблокаторов способствуют значительному ускорению обратного развития клинических, морфометрических и функциональных параметров сердца у детей с ДКМП с дебютом в возрасте до 2 лет. При этом кардиопротективное действие комплексного лечения может быть также обусловлено восстановлением баланса продукции ММП и ТИММП 1 и активацией антиоксидантной защиты организма. Кроме того, раннее назначение ИАПФ подавляет коллагенолитическую активность ММП во внеклеточном матриксе миокарда и путем снижения пролиферации фибробластов оказывает антифибротический эффект. Следует обратить внимание, что серьезных побочных эффектов указанных препаратов практически не отмечено. Ни в одном случае не было зафиксировано головокружения, сухого кашля или бронхоспазма, критической брадикардии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Басаргина Е.Н. Новый взгляд на патогенетические основы лечения сердечной недостаточности у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2003; 1: 38–44.
2. Hsu D. T., Pearson G. D. Heart Failure in Children: History, Etiology, and Pathophysiology // Circ. Heart. Fail. — 2009; 2: 63–70.
3. Lipshultz S. E., Sleeper L. A., Towbin J. A. et al. The Incidence of Pediatric Cardiomyopathy in Two Regions of the United States // N. Engl. J. Med. — 2003; 348 (17): 1647–1655.
4. Гуревич М.А. Дилатационная кардиомиопатия и сердечная недостаточность // Клиническая медицина. — 2005; 83 (9): 4–9.

5. Ali S. K. M. Endomyocardial Fibrosis: An Under-diagnosed Cause of Cardiomyopathy in Sudanese Children // J. Trop. Pediatr. — 2009; 1: 342–349.
6. Andrews R. E., Fenton M. J., Ridout D. A. et al. On Behalf of the British Congenital Cardiac Association. New-onset heart failure due to heart muscle disease in childhood: a prospective study in the United Kingdom and Ireland // Circulation. — 2008; 117 (1): 79–84.
7. Sivasankaran S. Restrictive cardiomyopathy in India: the story of a vanishing mystery // J. Heart. — 2009; 95: 9–14.
8. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца // Кардиология. — 2000; 40 (9): 78–90.

Л.Л. Нисевич¹, Е.В. Середа¹, Н.С. Селютина², О.В. Кригер², И.Н. Никишцев², Н.Л. Агошкова²¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва² 2-е танатологическое отделение Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения Москвы

Вирусные инфекции у детей с муковисцидозом

Контактная информация:

Нисевич Лика Львовна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лабораторного отдела НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-03-50

Статья поступила: 22.10.2010 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

В статье представлены результаты изучения показателей противовирусного иммунитета у больных муковисцидозом. Выявлены значительный дефицит антителообразования по отношению к ряду антигенно-неродственных вирусов — возбудителей острых респираторных инфекций — *Mycoplasma pneumoniae*, существенно более низкие показатели специфического клеточного противовирусного иммунитета, массивная пролонгированная вирусемия. Вирусы, вызывающие обострение бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом, нередко обнаруживают в крови и при наступлении ремиссии. У больных муковисцидозом выявлен искаженный иммунный ответ на вирусную инфекцию, что обуславливает патогенез частых, длительно и тяжело протекающих рецидивов болезни. Улучшить состояние детей групп риска позволяет использование пассивной иммунизации — моноклональных антител.

Ключевые слова: муковисцидоз, противовирусный иммунитет, вирусемия.

Муковисцидоз (МВ) — наследственная полиорганная патология, характеризующаяся поражением экзокринных желез жизненно важных органов с нарушением функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, имеющая обычно тяжелое течение и прогноз. При легочной форме МВ повышенная вязкость бронхиального секрета приводит к развитию мукостаза и закупорке мелких бронхов и бронхиол, что способствует развитию эмфиземы, формированию ателектазов, появлению признаков хронического бронхита с развитием бронхоэктазов и диффузного пневмосклероза. У детей раннего возраста в патологический процесс вовлекается паренхима легких, что приводит к развитию тяжелой, затяжной пневмонии со склонностью к абсцедированию и деструкции.

Исследования по изучению связи ОРВИ с обострением МВ начались с 70-х годов прошлого столетия. Было установлено, что в 30–80% случаев присоединению бактериальной инфекции и обострению хронического

бронхолегочного процесса предшествуют ОРВИ с поражением нижних дыхательных путей [1–3]. N. F. Petersen и соавт. [4] показали существенную роль респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции в обострении бронхолегочного процесса у больных МВ, особенно у детей первых двух лет жизни. P. F. Wright и соавт. [2], кроме РС вируса, отметили существенную роль гриппа в обострении МВ, а M. B. Mearns [3] установила значительную роль микоплазменной и хламидийной инфекций в обострении МВ у детей. Нам не удалось выявить преимущественной роли того или иного возбудителя ОРВИ в обострении МВ [5].

К настоящему времени в литературе накопилось достаточное количество убедительных данных о связи ОРВИ с обострением МВ [6–8]. Было установлено, что у больных МВ респираторная инфекция в 4 раза чаще, чем у детей контрольной группы, приводит к поражению нижних отделов дыхательных путей, требующему госпитализации; при этом сниженная функциональная актив-

L.L. Nisevich¹, E.V. Sereda¹, N.S. Selyutina², O.V. Kriger², I.N. Nikishtsev², N.L. Agoshkova²¹ Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow² Bureau of the Forensic Department of Health in Moscow, Russia

Viral infections in children suffered from cistic fibrosis

Results of study of antiviral immunity indicators in patients with mucoviscidosis were presented. A significant antibody deficiency against a number of antigenically unrelated viruses — acute respiratory pathogens and *Mycoplasma pneumonia*, significantly lower levels of specific cellular antiviral immunity, massive prolonged viremia was identified. Viruses that cause exacerbation of bronchopulmonary process in patients with mucoviscidosis often continue to be detected in blood and in remission. In patients with mucoviscidosis a perverted immune response to viral infection has been revealed.

Key words: mucoviscidosis, antiviral immunity, viremia.

ность легких у больных МВ может сохраняться в течение нескольких месяцев [8]. По мнению авторов, по тяжести поражения нижних дыхательных путей больные с МВ могут быть сопоставимы с больными бронхолегочной дисплазией (БЛД).

В условиях муковисцидоза и бронхиальной обструкции у детей с МВ уже в течение первого года жизни или позднее (часто на фоне вирусной инфекции, снижающей эффективность локальных механизмов противомикробной защиты) в нижние отделы респираторного тракта проникает большое количество различных патогенных микроорганизмов: патогенный золотистый стафилококк, гемофильная и синегнойная палочки [9]. Развитие бактериальной инфекции значительно осложняет течение патологического процесса.

Несмотря на единодушное мнение авторов о значительной роли респираторных вирусных инфекций в обострении МВ, в доступной литературе практически отсутствуют данные о состоянии противовирусного иммунитета у больных МВ.

Цель исследования — изучить показатели противовирусного иммунитета у больных муковисцидозом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С помощью вирусологических и серологических методов были обследованы больные МВ со смешанной и легочной формами в состоянии ремиссии, при обострении и на фоне присоединения интеркуррентных ОРВИ. В качестве группы сравнения (условно контрольная группа) использовали результаты обследования детей с ОРВИ без какой-либо хронической бронхолегочной патологии. Дети с ОРВИ обследовались преимущественно дважды: при первых признаках инфекции и спустя 2–3 недели от начала болезни. Мазки из носоглотки исследовали в реакции непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) с сыворотками, содержащими антитела к вирусам гриппа H1N1, В, парагриппозным вирусам 1, 2, 3-го серотипов, аденовирусам десяти наиболее распространенных серотипов, объединенных в 3 пула, РС вирусу. Сыворотки крови исследовали в РТГА (реакция торможения гемагглютинации) и РСК (реакция связывания комплемента) с антигенами вирусов гриппа серотипов H1N1, В и С, парагриппозных вирусов 1, 2, 3-го серотипов и Сендай (выделенному в Японии в 1952 г.) и антигеном *Mycoplasma pneumoniae*. Контрольные группы подбирали методом случайной выборки соответственно количественному представительству детей с МВ по возрасту и полу с учетом года и сезона обследования.

Из сгустков крови после отсасывания сыворотки готовили 50% суспензию, которой заражали перевиваемую культуру клеток, выращенную на покровных стеклах. Исследование проводили классическим вирусологическим методом (2–3 слепых пассажа) с последующей идентификацией выделенных цитопатических агентов в реакции нейтрализации на культуре клеток и быстрым культуральным методом (БКМ) по предложенной нами методике [10]. Пролиферативную активность лимфоцитов изучали в реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) на неспецифический митоген — фитогемагглютинин (ФГА) и специфический митоген — аденовирусный антиген.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием приложения программ Microsoft Excel 2003 и пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Описание количественных переменных проведено с помощью среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение, процентного отношения $\pm$ стандартное отклонение. Достоверность выявленных раз-

личий определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Разница считалась статистически значимой при $p < 0,05$. Средние геометрические титры антител и доверительные интервалы, а также достоверность выявленных различий для сравниваемых групп определяли методом пробитов, используя предложенный В.Ю. Урбахом трафарет. Предварительную обработку данных и построение осуществляли по методу, описанному В.Ю. Урбахом [11]. Разница средних геометрических величин считалась значимой ($p < 0,05$), если их 95% доверительные интервалы (ДИ) не перекрывались.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели гуморального противовирусного и противомикоплазменного иммунитета были изучены у больных МВ в возрасте от 3 мес до 7–14 лет. В качестве сравнения были использованы результаты серологического обследования детей контрольной группы того же возраста. Всего в серологических реакциях было исследовано 204 пробы крови от 72 больных МВ и 3278 сывороток крови от 1555 детей контрольной группы.

Известно, что с возрастом уровень антител к вирусным антигенам и *M. pneumoniae* изменяется. В связи с этим была изучена динамика показателей нормального гуморального иммунного ответа на вирусную и микоплазменную инфекцию у детей контрольной группы в следующих возрастных группах: 3–6 мес, 6–11 мес; далее — на каждый год жизни ребенка до 14 лет. Определяли частоту обнаружения антител, средний геометрический титр антител и частоту обнаружения антител в относительно высоких титрах к различным возбудителям. В разработку не были включены данные о частоте обнаружения, средних геометрических титров антител и частоте обнаружения антител в относительно высоких титрах по отношению к вирусу гриппа типа А из-за его антигенной изменчивости. Вирусы гриппа типов В и С в антигенном отношении являются более стабильными. Исследование сывороток крови на наличие антител к вирусу гриппа H1N1 использовали при изучении этиологии респираторного заболевания по сероконверсии антител к возбудителю.

Несмотря на частые ОРВИ в анамнезе, антитела к ряду использованных в исследовании антигенов у больных МВ появлялись в более позднем возрасте, чем у детей контрольной группы. Так, антитела к РС вирусу и вирусу парагриппа Сендай появлялись у больных МВ после первого года жизни; антитела к вирусу гриппа типа С и вирусу парагриппа второго типа (ПГ2) впервые были зарегистрированы в пять лет, а к вирусу парагриппа 1 типа (ПГ1) — только в шесть лет. При этом частота обнаружения антител почти ко всем использованным в исследовании антигенам во всех возрастных группах у больных МВ была существенно ниже, чем у детей контрольной группы. Лишь к двум из 9 антигенов — вирусу гриппа типа С и ПГ2 в группе детей старше 9 лет частота обнаружения антител у больных МВ не отличалась от таковой у детей контрольной группы. Таким образом, из 29 показателей частоты обнаружения антител к различным возбудителям в разных возрастных группах 27 (93,1%) оказались значительно ниже, чем у детей контрольной группы. Частота обнаружения антител является показателем инфицированности или встречи с возбудителем, что не всегда отражает состояние гуморального противовирусного иммунитета, а в данном случае этот показатель абсолютно не соответствовал частым ОРВИ, перенесенными больными МВ. Более информативными являются показатели среднего уровня антител и вероятность обнаружения антител в относительно высоких титрах.

В связи с более поздним появлением антител к большинству антигенов у больных МВ мы были вынуждены отказаться от принятого традиционного распределения больных по возрастным группам. Проанализировав погодную динамику показателей к каждому из использованных агентов, мы объединили детей с МВ по возрастам, в которых показатели гуморального противовирусного иммунитета были относительно сходными. На рис. представлены средние геометрические титры антител к антигенам респираторных вирусов и *M. pneumoniae*.

Анализ полученных результатов показал, что продукция антител в относительно высоких титрах у больных МВ была значительно менее интенсивной у детей раннего и дошкольного возраста ко всем использованным в исследовании антигенам. У детей школьного возраста показатели частоты обнаружения антител в высоких титрах сравнивались с таковыми у детей контрольной группы к вирусу гриппа С только после 8 лет, а к парагриппу 2-го серотипа — после 9 лет.

Таким образом, у больных МВ выявлен существенный дефицит антителообразования к подавляющему большинству антигенно-неродственных вирусов и *M. pneumoniae*, частично компенсированный к 8–9-летнему возрасту. Одной из причин такого снижения ряда показателей гуморального противовирусного иммунитета могли быть частые ОРВИ.

Для оценки состояния клеточного иммунитета в РБТЛ была изучена пролиферативная активность лимфоцитов при стимуляции их неспецифическим и специфическим митогенами (фитогемагглютинин (ФГА) и аденовирусный антиген). Всего было исследовано 42 пробы крови от 30 больных МВ и 85 проб крови от 72 детей контрольной группы (с ОРВИ). Количество трансформированных в бласты клеток при стимуляции их ФГА колебалось от 6 до 85% у больных муковисцидозом и от 14 до 92% — у детей контрольной группы. Средние относительные показатели РБТЛ на ФГА и показатели РБТЛ выше среднего уровня у больных МВ были незначительно ниже, чем у детей контрольной группы ($p > 0,05$). Количество проб с очень низкими показателями РБТЛ на ФГА (ниже 30%) составило 19% у больных МВ (почти в пятой части всех исследованных проб крови). У детей контрольной группы низкие показатели РБТЛ на ФГА были выявлены только в $3,5 \pm 1,9\%$ ($p < 0,02$).

Особенность специфической РБТЛ заключается в том, что специфический ответ лимфоцитов появляется после стимуляции определенным антигеном. Поскольку количество лимфоцитов — носителей специфической информации, способных реагировать на один антиген ограничено, в ответ на вирусный антиген в бласты может трансформироваться значительно меньшее количество клеток, чем на неспецифические митогены. При стимуляции лимфоцитов аденовирусным антигеном положительная РБТЛ была выявлена примерно в половине исследованных проб крови у больных МВ (47,5%) и у детей контрольной

группы (50,5%). Это свидетельствует о том, что больные сравниваемых групп практически с одинаковой частотой встречались с аденовирусами. Однако уровень реакции на специфический антиген (или выраженность реакции) оказался различным. У больных МВ как абсолютное количество, так и относительное количество бластных клеток при стимуляции их аденовирусным антигеном оказалось в 4,8–5,5 раза достоверно меньше, чем у детей контрольной группы ($p < 0,001$). Относительно высокие показатели РБТЛ на аденовирусный антиген у больных МВ также выявлялись существенно реже, чем у детей контрольной группы (10 и 65%; $p < 0,001$). Таким образом, пролиферативная функция Т лимфоцитов даже при стимуляции их специфическим антигеном оказалась сниженной.

Обнаружение вирусов в крови больных в начале острого инфекционного заболевания является закономерностью и связано с фазой инфекционного процесса. Как правило, вирусы, обнаруживаемые в крови в остром периоде болезни, к 10–14-му дню элиминируют из организма. Более длительное обнаружение вирусов в крови может свидетельствовать о персистенции возбудителя в пораженном органе. Для подтверждения этого предположения мы провели исследование по изучению вирусемии у детей с атаксией-телеангиэктазией (АТ) [10].

Особый интерес к больным АТ был обусловлен тем, что вследствие врожденного иммунодефицитного состояния у этих детей имеет место повышенная восприимчивость к различным вирусным инфекциям. Частые инфекции респираторного тракта у этих больных приводят к хроническому поражению нижних дыхательных путей. Анализ показал, что вирусы в крови детей с АТ выявляются почти в 2,5 раза чаще (87 и 34,9%; $p < 0,001$), а два и более возбудителя в одной пробе крови — в 4,3 раза чаще (27,5 и 6,4%; $p < 0,01$), чем у детей контрольной группы. Повторно те же возбудители выявлялись у больных АТ в 4 раза чаще ($p < 0,001$). Таким образом, мы показали, что массивная пролонгированная вирусемия является одним из маркеров недостаточности клеточного противовирусного иммунитета, ответственного за элиминацию возбудителя из организма.

Вирусемия была изучена в динамике у 47 больных МВ (142 пробы крови) и 83 детей контрольной группы (139 проб крови) (табл.).

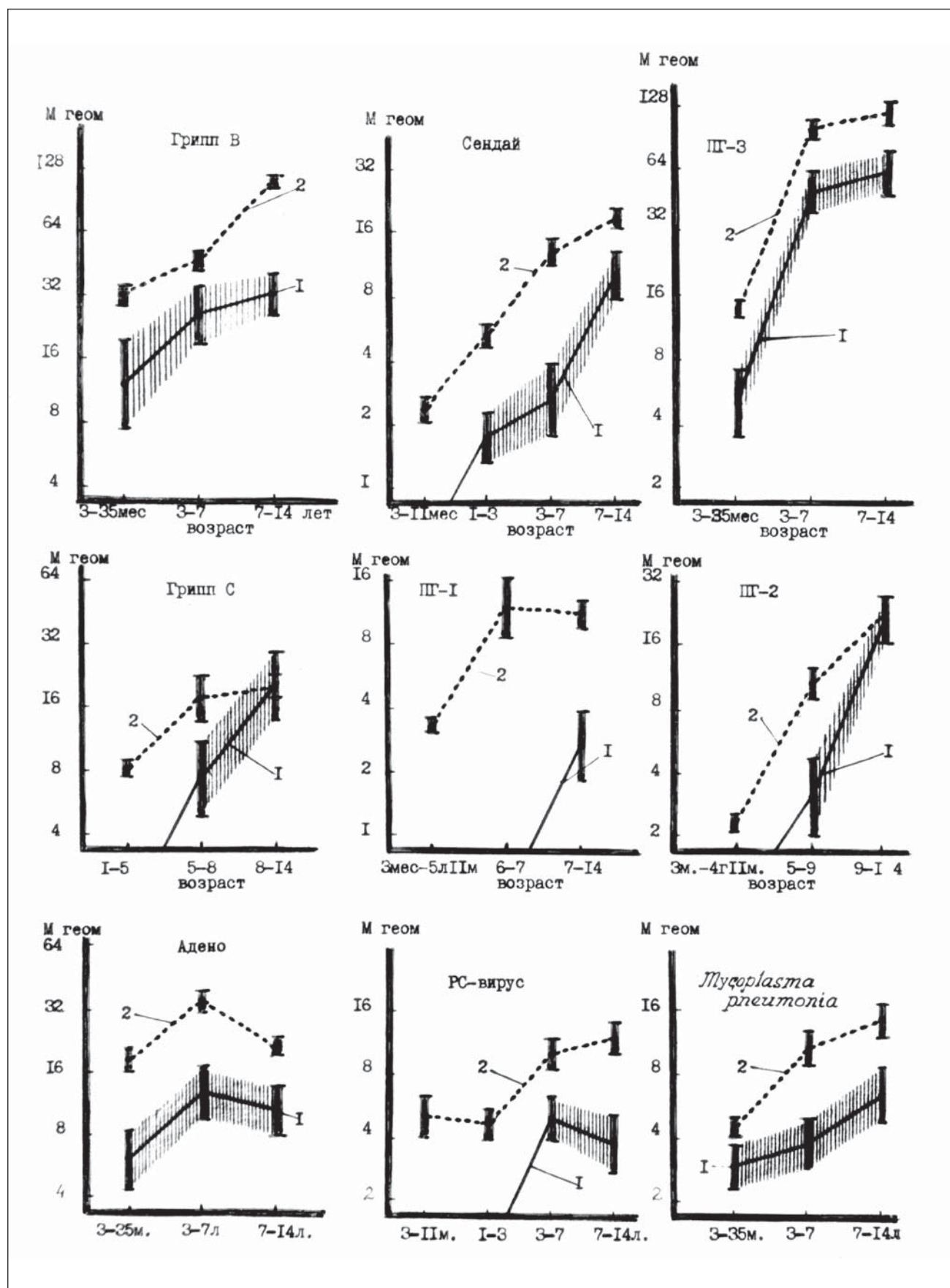
Анализ показал, что у больных МВ респираторные вирусы в крови обнаруживались в два раза чаще, чем у детей контрольной группы ($p < 0,05$). При пересчете на число исследованных проб крови различие также было существенным. Два и более возбудителя в одной пробе крови выявлялись у больных МВ в два раза чаще, но разница была незначимой. Вероятность повторного обнаружения в крови одних и тех же возбудителей была изучена у 46 больных МВ, обследованных с интервалом от нескольких дней до нескольких месяцев. Из табл. видно, что антигены одних и тех же вирусов повторно выявляются в крови больных МВ в 4 раза достоверно чаще,

Таблица. Частота выявления вирусов-возбудителей ОРВИ в крови больных муковисцидозом (в %)

Заболевание	Число детей, в крови которых обнаружены вирусы	Число проб крови с выявленными вирусами	Выявление 2 и более возбудителей	Число больных с повторно выявленными вирусами	Повторное выявление 2 и более возбудителей
Муковисцидоз	70,2*	56,3*	12,0	54,3**	10,9***
ОРВИ	34,9	25,9	6,5	13,3	0

Примечание. * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,05$.

Рис. Средние геометрические титры антител у больных муковисцидозом



Примечание. М геом. — величина, обратная среднему геометрическому титру антител; 1 (заштрихованная линия) — М геом. и доверительный интервал у больных муковисцидозом; 2 (пунктирная линия) — М геом. и доверительный интервал у детей контрольной группы.

чем у детей контрольной группы. При обследовании детей контрольной группы через 2–3 недели от начала болезни ни в одном случае не было выявлено 2 возбудителя в одной пробе. У больных МВ два и более возбудителя в одной пробе обнаруживались в 10,9% ($p < 0,05$) случаев. Мы выявляли микст-инфекцию как при первичном исследовании, так и в случаях присоединения интеркуррентной респираторной инфекции, когда возбудитель предыдущей респираторной инфекции еще не был элиминирован из организма.

Средняя продолжительность вирусемии у больных МВ составила $51,9 \pm 9,8$ дней, а у детей контрольной группы — $13,0 \pm 4,0$ дня, то есть в 3,5 раза больше ($p < 0,01$). Вирусы, обнаруженные у больных МВ повторно (в том числе и 2 возбудителя в одной пробе), сохранялись в организме иногда на протяжении 3,5–5 месяцев (срок наблюдения), и лишь в отдельных случаях мы наблюдали элиминацию возбудителя из организма. В то же время только у одного ребенка с бронхопневмонией из группы сравнения РС вирус повторно обнаруживался в течение месяца в трех пробах крови. При этом в последующих двух пробах крови этот вирус больше не определялся, что дает основание полагать, что вирус элиминировал из организма.

Заслуживает внимания следующий факт: при различных хронических бронхолегочных болезнях и бронхиальной астме в периоде обострения антигены возбудителей респираторных инфекций выявлялись в 2,5–3 раза достоверно чаще, чем в ремиссии. У больных МВ при обострении вирусы также выявлялись в крови на 20% чаще, чем в ремиссии, но различие было незначимым ($p > 0,05$). Нередко вирусы, выявляемые у этих больных в период обострения, продолжали выявляться и в период наступления ремиссии [12]. Аналогичные результаты были получены и у детей с первичным иммунодефицитным состоянием (АТ): частота выявления возбудителей ОРВИ была практически одинаковой при обострении бронхолегочного процесса и на фоне ремиссии.

По данным нашего наблюдения, у больных МВ практически каждая острая респираторная инфекция сопровождалась обострением бронхолегочного процесса, протекающего по типу диффузного гнойного эндобронхита или тяжелой пневмонии, нередко с абсцедированием и значительным ухудшением легочной функции. По-видимому, персистенция в организме больных МВ вирусов, обладающих тропизмом к тканям дыхательных путей, является ведущим патогенетическим фактором частых, длительно и тяжело протекающих рецидивов болезни.

Нам не удалось выявить связи повторного обнаружения вирусов в крови больных МВ с уровнем антител к данным патогенам. Длительное повторное обнаружение тех же возбудителей наблюдалось как на фоне относительно высоких титров антител к этим возбудителям, так и в случаях полного отсутствия антител к выявленным агентам. Полученные данные дают основание предположить в одних случаях активацию эндогенной вирусной инфекции (персистенция в пораженном органе), в других — пролонгированную вирусную инфекцию экзогенного происхождения вследствие нарушенной элиминационной способности организма. Впрочем, в условиях пребывания больных МВ в общих палатах мы не можем полностью исключить и вероятность повторного инфицирования тем же возбудителем.

Как правило, ОРВИ сопровождается диагностическим (4-кратным или более высоким) приростом титра антител. В отдельных случаях в парных сыворотках крови при присоединении ОРВИ наблюдается диагностическое снижение исходного титра антител. Это может наблюдаться

в случаях, когда респираторные инфекции следуют одна за другой с коротким интервалом, и нормальная реакция антителообразования в ответ на вирусную инфекцию нарушается. Анализ характера сероконверсии показал, что у подавляющего большинства детей контрольной группы (86%) определяется диагностический прирост титра антител к одному или двум антигенам; в 10% случаев в парных сыворотках крови определяется диагностическое снижение титра антител; в 4% — титр антител не изменяется. У больных МВ диагностический прирост титра антител был отмечен в 40,2% случаев, то есть значительно реже, чем у детей контрольной группы ($p < 0,01$); у 42% пациентов с МВ определялось 4-кратное или более значительное снижение титра антител ($p < 0,02$); в 17,8% случаев исходный титр антител не изменился. Снижение титра антител наблюдалось у больных МВ при наличии клинических признаков ОРВИ и выявлении в мазках из носоглотки антигенов возбудителей ОРВИ. Полученные данные свидетельствуют о несовершенном иммунном ответе больных МВ на вирусную инфекцию и подтверждают, что частые интеркуррентные ОРВИ препятствуют нормальному иммунному ответу на вирусную инфекцию.

Что же касается этиологии ОРВИ, то, по данным большинства зарубежных авторов, в структуре ОРВИ РС вирусная инфекция занимает ведущее место [13]. В Российской Федерации распространенность РС вируса среди госпитализированных больных до 2 лет в 2008–2009 гг. была сопоставима с аналогичными показателями в других развитых странах [14]. Особенностью РСВ инфекции является высокий риск поражения нижних дыхательных путей (НДП) с вовлечением в патологический процесс мелких бронхов, бронхиол и/или легочной ткани с развитием пневмоний [15]. Наиболее тяжелое течение отмечается у детей первых двух лет жизни. Поражение нижних дыхательных путей в результате инфицирования РСВ часто требует длительной госпитализации, оксигенотерапии и механической вентиляции легких [16–18]. Стойкого иммунитета в результате инфицирования РС вирусом не возникает, поэтому возможно повторное инфицирование одним и тем же типом вируса в один и тот же сезон. По данным W.W. Thompson и соавт. [19], РСВ инфекция является основной причиной летальности детей первого года жизни. При этом РС вирус выявляется в 10 раз чаще, чем вирус гриппа.

Мы исследовали материалы аутопсии 223 случаев скоропостижной внебольничной смерти детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет. Установлено, что РС вирусная инфекция среди причин летальности детей раннего возраста играет существенную роль. В отпечатках легких антиген РС вируса был выявлен у 118 умерших (52,9%), а антигены вируса гриппа — лишь у 29 (13,2%; $p < 0,001$). Инфицирование РС вирусом во всех случаях сопровождалось поражением нижних дыхательных путей с развитием бронхитов и пневмоний и являлось непосредственной причиной смерти.

Имеются данные [20], что именно РСВ с поражением нижних дыхательных путей и ухудшением легочной функции у больных МВ является наиболее частой причиной длительной госпитализации. Среди скоропостижно скончавшихся детей было 20 детей с МВ: 18 умерших в возрасте от 17 дней до одного года и 2 ребенка — от одного года до 2 лет. 18 детей были обнаружены мертвыми в квартире, 1 ребенок умер в доме ребенка, еще 1 скоропостижно скончался в самолете. Необходимо отметить, что у всех умерших, кроме МВ, при патологоанатомическом исследовании была выявлена различная врожденная полиорганная патология, в большинстве случаев

обусловленная врожденной вирусной инфекцией. Только у одного ребенка с МВ непосредственной причиной скоропостижной смерти в возрасте 17 дней была интоксикация, развившаяся в результате пупочного сепсиса; у 19 умерших непосредственной причиной смерти была интоксикация и инфекционно-токсический шок в результате ОРВИ и вирусно-бактериальной пневмонии. В 8 случаях пневмония протекала с выраженным геморрагическим компонентом. В отпечатках легких умерших были выявлены антигены различных респираторных вирусов и *M. pneumoniae*. Мы не обнаружили существенных различий в частоте выявления РС, аденовирусов и парагриппозных вирусов у больных МВ. Тем не менее, необходимо отметить, что вирусы гриппа у больных МВ выявлялись в 2,5 раза реже, чем антиген РС вируса. У 7 умерших в отпечатках органов был выявлен антиген цитомегаловируса.

Учитывая, что РС вирусная инфекция наиболее тяжело протекает у детей первых двух лет жизни, и в этот же период возможность встречи с РС вирусом максимальна и имеет вероятность почти 100%, возникает необходимость профилактики РС вирусной инфекции у наиболее незащищенных пациентов из группы риска, к которым

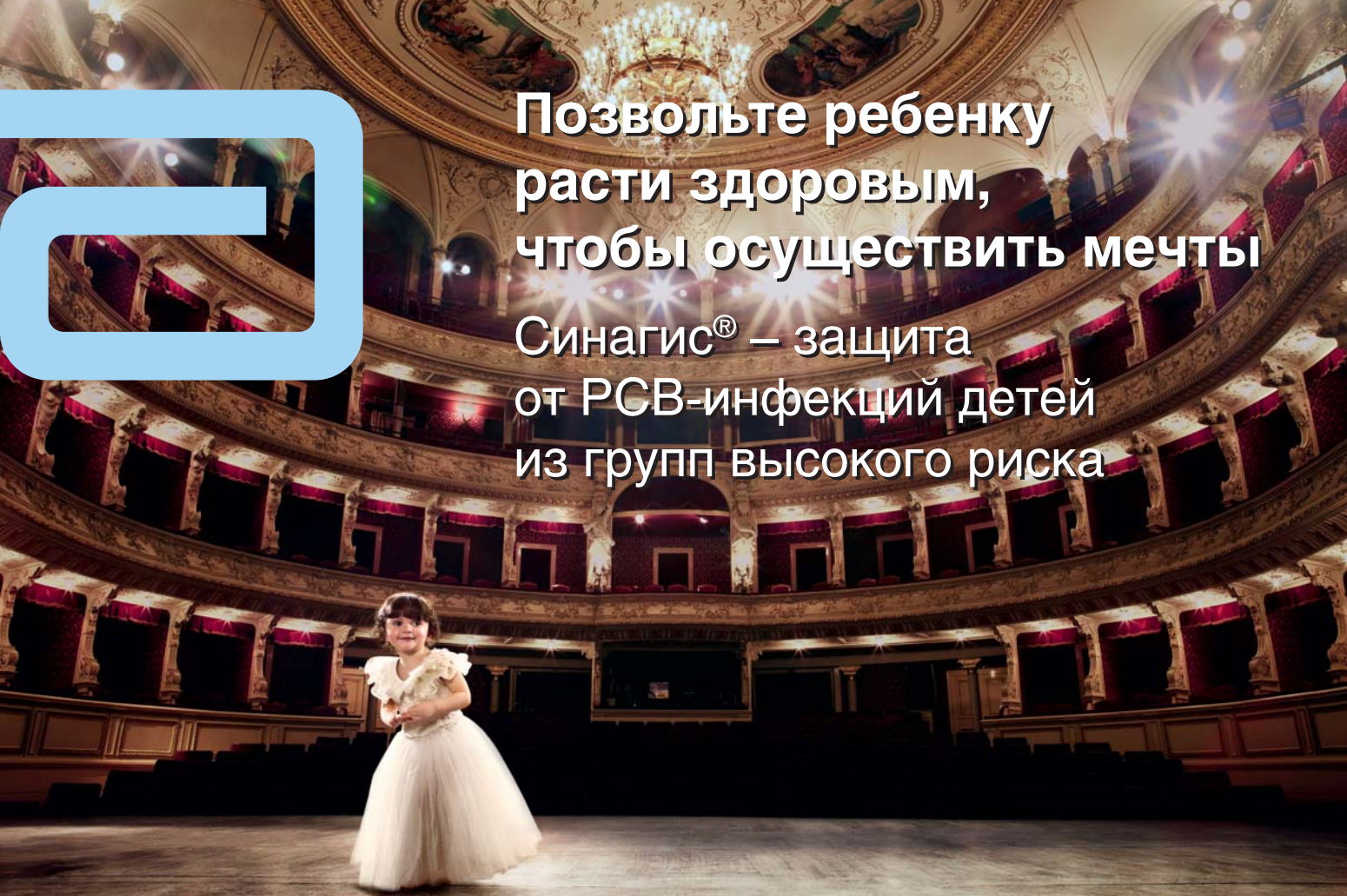
относятся дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35-й неделе беременности или ранее, дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии; дети в возрасте до 2 лет с врожденными пороками сердца.

Таким образом, выявленный у больных МВ существенный дефицит гуморального и клеточного противовирусного иммунитета, «искаженный» иммунный ответ на вирусную инфекцию, массивная пролонгированная вирусемия играют существенную роль в патогенезе частых, длительно и тяжело протекающих рецидивов болезни. Более 20 лет за рубежом [21–23] и с недавнего времени в нашей стране [24] применяется принципиально новый класс препаратов для пассивной иммунопрофилактики РСВ инфекции: моноклональные антитела против РС вируса, которые позволяют существенно снизить частоту и длительность госпитализации по поводу этой инфекции, продолжительность интенсивной терапии и механической вентиляции легких у детей из вышеперечисленных групп риска. В последние годы за рубежом препарат для профилактики РСВ инфекции с успехом используется у больных МВ [25–27].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Deforest A., Laraya-Causay L., Gregory J.E. et al. The association of viral and Mycoplasma infection with lower respiratory tract disease in patients with cystic fibrosis (Abst.) // *Pediatric Research*. — 1972; 6: 388–392.
2. Wright P.F., Khaw K.T., Ofman M.N. et al. Evaluation of the safety of amantadine HCl and the role of respiratory viral infection in children with cystic fibrosis // *J. Infect. Dis.* — 1976; 134: 144–149.
3. Mearns M.B. Natural history of pulmonary infection in cystic fibrosis. Prospective in cystic fibrosis / *Proceeding in the 8th international cystic fibrosis congress held in Toronto*. — Canada, 1980. — 325 p.
4. Petersen N.F., Hoiby N., Mordhorst C.H. et al. Respiratory infection in cystic fibrosis patient caused by virus, Chlamydia and Mycoplasma. Possible synergism with *Pseudomonas aeruginosa*. Prospective in cystic fibrosis / *Proceeding in the 8th international cystic fibrosis congress held in Toronto*. — Canada, 1980. — 325 p.
5. Нисевич Л.Л., Лозовская Л.С., Середа Е.В. и др. Вирусная инфекция и состояние противовирусного иммунитета у больных муковисцидозом // *Вопросы охраны материнства и детства*. — 1981; 5: 20–24.
6. Collinson J., Nicholson K.G., Cancio E. et al. Effects of upper respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis // *Thorax*. — 1996; 5: 1115–1121.
7. Armstrong D., Grimwood K., Carlin J.B. et al. Severe viral respiratory infections in infants with cystic fibrosis // *Pediatr. Pulm.* — 1998; 26: 371–379.
8. Hiatt P.W., Grace S.C., Kozinetz C.A. et al. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis // *Pediatrics*. — 1999; 103: 619–626.
9. Муковисцидоз: современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации / под ред. Н.И. Капанова, Н.Ю. Каширской. — М., 2008. — С. 110.
10. Нисевич Л.Л., Лозовская Л.С., Барашкова Н.Н. Вирусемия как показатель групповой недостаточности противовирусного антигена у детей с некоторыми хроническими заболеваниями // *Вопросы охраны материнства и детства*. — 1978; 9: 18–21.
11. Урбах В.Ю. Использование пробит метода при нахождении среднего титра в серологических исследованиях // *Вопросы вирусологии*. — 1967; 2: 238–243.
12. Нисевич Л.Л., Лозовская Л.С., Артамонов Р.Г. и др. Вирусемия у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания // *Вопросы охраны материнства и детства*. — 1980; 8: 13–16.
13. Simoes E.A., Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries // *Pediatric Infect. Dis. J.* — 2003; 22: 13.
14. Нотарио Дж., Таточенко В., Учайкин В. и др. Эпидемиология респираторно-синцитиального вируса у детей в возрасте < 2 лет,

- госпитализированных с инфекцией нижних дыхательных путей в Российской Федерации // *Europediatrics*. — 2009. — 410 с.
15. Hall C.B. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus // *New Engl. J. Med.* — 2001; 344: 1917–1928.
16. Kimpen J.L., Simoes E.A. Respiratory syncytial virus and reactive airway disease. New development prompt anew review // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2001; 163 (3 Pt 2): 1.
17. Ogra P.I. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and immune response // *Paediatr. Resp. Rev.* — 2004; 5 (Suppl. A): 119–126.
18. Loader S., Kohlhas K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalization, 1997 to 1999 // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2002; 21: 629–632.
19. Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E. et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in United States // *JAMA*. — 2003; 289: 179–186.
20. Abman S.H., Ogle J.W., Butler-Simon N. et al. Role of respiratory syncytial virus in early hospitalization for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis // *J. Pediatrics*. — 1988; 113: 826–830.
21. Romero J.R. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998–2002: results from four years of palivizumab usage // *Pediatric Infect. Dis. J.* — 2003; 22: 46–54.
22. Meissner H.C., Welliver R.C., Chartand S.A. et al. Immunoprophylaxis with palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, for prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: a consensus opinion // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1999; 18: 223–231.
23. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody. Reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high risk infants // *Pediatrics*. — 1998; 102: 531–537.
24. Куличенко Т.В. Паливизумаб: новые возможности профилактики тяжелых форм РС-вирусной инфекции у детей // *Практическая фармакология*. — 2010; 7 (10): 40–47.
25. Speer M.E., Fernandes C.J., Boron M.B. et al. Use of palivizumab for prevention of hospitalization as a result of respiratory syncytial virus in infant with cystic fibrosis // *The Pediatric Infectious Disease J.* — 2008; 27 (6): 559–561.
26. Cohen A.H., Boron M.L., Dingvan C.A. A phase 1V study of the safety of sinagis (Palivizumab) for prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in children with cystic fibrosis. Paper presented at: International Conference of the American Thoracic Society, 2005.
27. Giebels K.J., Marcotte J.E., Podoba J. et al. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in young children with cystic fibrosis // *Pediatric Pulmonology*. — 2008; 43: 169–174.



Позвольте ребенку расти здоровым, чтобы осуществить мечты

Синагис® – защита от РСВ-инфекций детей из групп высокого риска

Краткая инструкция по применению препарата Синагис®

Синагис® (паливизумаб). Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. В 1 флаконе содержится паливизумаб (активное вещество) 50 мг или 100 мг. **Регистрационный номер ЛСР-001053/10.** Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG_{1k}, взаимодействующие с эпитопом А антигена белка слияния (белок F) респираторного синцитиального вируса (РСВ). **Показания к применению.** Профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной респираторным синцитиальным вирусом (РСВ), у детей с высоким риском заражения РСВ, к которым относятся: дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35 неделе беременности или ранее; дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 месяцев; дети в возрасте до 2 лет с гемодинамическими значимыми врожденными пороками сердца. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к паливизумабу или к одному из вспомогательных веществ или к другим человеческим моноклональным антителам. **Способ применения и дозы.** Синагис® вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Разовая доза препарата

составляет 15 мг/кг массы тела. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых с интервалом 1 мес. в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой респираторным синцитиальным вирусом. Для разведения использовать только стерильную воду для инъекций. Раствор паливизумаба не содержит консервантов, поэтому он должен быть введен не позднее 3 ч после приготовления. Оставшийся во флаконе раствор уничтожается. **Побочное действие.** Часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$) отмечались: повышение температуры тела, реакции на месте введения, нервозность. Не часто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$) отмечались: со стороны дыхательной системы: инфекции верхних дыхательных путей, насморк, кашель, чихание; со стороны системы кроветворения: лейкопения; со стороны кожи: сыпь; со стороны органов пищеварения: диарея, рвота; другие: повышение сывороточной аспаратаминотрансферазы, повышение сывороточной аланинаминотрансферазы, отклонение от норм печеночных тестов, вирусная инфекция, боль. **Постмаркетинговые наблюдения.** Редко ($> 0,01\%$, $< 0,1\%$) отмечалось апноэ. Крайне редко ($< 0,01\%$) отмечались анафилаксия и крапивница. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Исследования по изуче-

нию взаимодействия паливизумаба с другими лекарственными средствами не проводились, в связи с чем до настоящего времени отсутствуют данные о подобном взаимодействии. Так как моноклональные антитела являются специфичными только в отношении РСВ, предполагается, что паливизумаб не должен препятствовать развитию иммунитета при вакцинации. **Особые указания.** Введение препарата Синагис® может сопровождаться аллергическими реакциями немедленного типа, включая анафилактические, в связи с этим пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин, а помещение, в котором осуществляется введение препарата должно быть обеспечено средствами противошоковой терапии. Как и в случае любой внутримышечной инъекции, Синагис® следует назначать с осторожностью пациентам с тромбоцитопенией или нарушениями системы свертывания крови. **Условия транспортирования и хранения.** При температуре от 2° до 8°С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для медицинских работников (не для пациентов).



ООО «ЭББОТ ЛЭБОРАТОРИЗ»

115114 г. Москва, Дербеневская наб., д. 11, корп. А, офис 409
Тел. 8 (495) 258-42-70 • Факс: 8 (495) 258-42-71

PR-RU-ABB-SYN-20 (09/10)

Т.В. Куличенко¹, А.А. Баранов^{1, 2}, М.М. Абелевич³, Е.В. Балашова⁴, Е.А. Вишнева¹, А.Н. Галустян⁵, С.Ю. Елизарова⁶, И.В. Королева⁴, А.Г. Манвелян⁴, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Ю.В. Пешехонова⁵, Е.В. Тимофеева⁷, Р.М. Торшхоева⁴, Н.В. Турсина⁴, Т.Е. Чашина⁸

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

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

³ Нижегородская государственная медицинская академия

⁴ Городская клиническая больница № 3 г. Саратова

⁵ Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия

⁶ Саратовский государственный медицинский университет

⁷ Нижегородская областная детская клиническая больница

⁸ Детская республиканская клиническая больница № 2 Республики Мордовия

Обобщенный анализ применения моноклональных антител к IgE в лечении бронхиальной астмы у детей в РФ

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог отделения диагностики и восстановительного лечения НИИ педиатрии НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-21

Статья поступила: 25.01.2011 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

В статье представлен обобщенный 2-летний российский опыт применения моноклональных антител к IgE у детей и подростков с тяжелой, резистентной к стандартному лечению, бронхиальной астмой. Проанализированы данные 65 больных, получавших анти-IgE терапию омализумабом более 6 мес, в 6 центрах РФ с 2007 по 2010 гг. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о безопасности и высокой клинической эффективности анти-IgE-терапии у детей и подростков с тяжелой неконтролируемой атопической бронхиальной астмой. Полного контроля болезни или выраженного улучшения удалось достичь у 73% пациентов, эффект в большинстве случаев значительно нарастает в первые 6 мес лечения и является стабильным в дальнейшем, обеспечивая хорошее качество жизни и нормальные показатели функции легких.

Ключевые слова: бронхиальная астма, анти-IgE-терапия, лечение, подростки, дети, качество жизни, омализумаб.

T.V. Kulichenko¹, A.A. Baranov^{1, 2}, M.M. Abelevich³, E.V. Balashova⁴, E.A. Vishneva¹, A.N. Galustyan⁵, S.J. Elizarova⁶, I.V. Koroleva⁴, A.G. Manvelyan⁴, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Y.V. Peshehonova⁵, E.V. Timofeeva⁷, R.M. Torshhoeva⁴, N.V. Tursina⁴, T.E. Chashina⁸

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

² I.M. Sechenov First Moscow State University

³ Nizhny Novgorod State Medical Academy

⁴ City Hospital № 3, Saratov

⁵ St. Petersburg Pediatric Medical Academy

⁶ Saratov State Medical University

⁷ Regional Children's Hospital, Nizhny Novgorod

⁸ Children's Republican Clinical Hospital № 2 of the Republic of Mordovia

Generalized analysis of monoclonal antibodies to IgE in the treatment of bronchial asthma in children in Russian Federation

The article presents a generalized 2-year Russian experience in the application of monoclonal antibodies to IgE in children and adolescents with severe, resistant to standard treatment of bronchial asthma. Data on 65 patients treated with anti-IgE therapy with omalizumab within more than 6 months period in 6 centers of the Russian Federation from 2007 to 2010 were analyzed. The results of this analysis demonstrate the safety and high clinical effectiveness of anti-IgE-therapy in children and adolescents with severe uncontrolled atopic bronchial asthma. Full control of the disease or marked improvement can be achieved in 73% patients, the effect in most cases significantly increases during the first 6 months of treatment and becomes stable in the future, providing a good quality of life and normal lung function.

Key words: bronchial asthma, anti-IgE-therapy, treatment, adolescents, children, quality of life, omalizumab.

IgE-специфическая иммуномодулирующая терапия является относительно молодым направлением в лечении аллергических болезней; в ряде стран мира она успешно проводится уже более 10 лет. В России моноклональные антитела к иммуноглобулину Е (Ксолар (омализумаб), Novartis Pharma AG, Швейцария) одобрены для клинического использования с мая 2007 г. Омализумаб рекомендован больным среднетяжелой и тяжелой резистентной атопической бронхиальной астмой (БА) на уровне 5–6 ступени базисной противоастматической терапии. Это лечение сегодня рассматривается как альтернативное лечению пероральными глюкокортикостероидами (ГКС) и сверхвысокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). В 2010 г. в РФ (в странах Европейского Сообщества (ЕС) — в 2009 г.) были расширены возрастные границы для назначения омализумаба. Анти-IgE-терапия показана детям с 6 лет и подросткам, страдающим атопической персистирующей БА среднетяжелого и тяжелого персистирующего течения, контроля над которой не удается достичь, несмотря на использование высоких доз ИГКС в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами. Опыт длительного анти-IgE-лечения детей ограничен единичными публикациями, преимущественно из стран ЕС, и в основном не превышающего 1 года наблюдения. В данной работе обобщен наиболее обширный 2-летний российский опыт применения омализумаба у детей и подростков с тяжелой, резистентной к стандартному лечению, БА.

Целью данного исследования стал анализ эффективности и безопасности омализумаба в лечении тяжелой персистирующей неконтролируемой атопической БА у детей и подростков.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было проведено открытое несравнительное многоцентровое исследование эффективности и безопасности омализумаба у детей и подростков. Проанализированы данные 65 больных, получавших анти-IgE более 6 мес, в 6 центрах РФ с 2007 по 2010 гг.:

- Нижний Новгород, кафедра факультетской педиатрии НГМА, областная детская клиническая больница ($n = 4$);
 - Санкт-Петербург, СПбПМА ($n = 17$);
 - Саратов, клиника госпитальной педиатрии Саратовского ГМУ ($n = 6$);
 - Саратов, клиника факультетской педиатрии Саратовского ГМУ ($n = 4$);
 - Саранск, детская республиканская больница Республики Мордовия ($n = 2$);
 - Москва, Научный центр здоровья детей РАМН ($n = 32$).
- Анти-IgE-терапия назначалась детям с тяжелой неконтролируемой атопической БА с 12-летнего возраста в 2007–2009 гг.; с 2010 г., после расширения показаний, стали включаться дети с 6 лет. Решение о лечении омализумабом принималось в соответствии с критериями отбора пациентов для проведения анти-IgE-терапии [1]:
- пациенты мужского и женского пола от 12 до 17 лет (с февраля 2010 г. включались дети от 6 лет);
 - вес 20–150 кг — в соответствии с принципами дозирования омализумаба;
 - общий сывороточный IgE от 30 до 700 МЕ/мл — для подростков и от 30 до 1300 МЕ/мл — у детей 6–12 лет (уровень общего IgE ограничен указанным диапазоном в соответствии с правилами дозирования омализумаба);
 - атопический характер БА, подтвержденный клиническими проявлениями, кожными тестами и/или исследованиями *in vitro*;
 - обратимый характер бронхиальной обструкции у пациентов;

- неадекватный контроль БА, несмотря на применение ИГКС в высоких дозах в сочетании с β_2 -агонистами ($\pm$ блокаторами лейкотриеновых рецепторов).

Дозирование омализумаба: омализумаб (75–375 мг) назначался подкожно каждые 2 или 4 нед. Индивидуальная доза рассчитывалась при помощи рекомендованных таблиц дозирования препарата в зависимости от массы тела и уровня общего сывороточного IgE при первичном обследовании пациента перед началом лечения [1].

Через 12 нед от первой инъекции препарата, согласно «Формуляру ЕС по увеличению потенциальной пользы и снижению потенциальных рисков при лечении омализумабом», а также с учетом инструкции о применении препарата принималось решение о целесообразности продолжения лечения. Данные о клинической эффективности и безопасности омализумаба оценивали по единым критериям 14 врачей из 6 вышеперечисленных центров. Основными критериями эффективности рассматривались потребности в госпитализациях по поводу обострений БА, частота клинически значимых обострений болезни, доза ИГКС, динамика показателей функции легких, показатели АСТ — теста по контролю БА. Клинически значимым считалось обострение БА при наличии одного или нескольких следующих признаков: снижение показателей функции внешнего дыхания — ПСВ или ОФВ₁ менее 60% должного; повышение потребности в β -агонистах и/или дозы ИГКС в 2 раза в течение не менее 3 дней; учащение ночных симптомов до 2 раз в нед; потребность в системных ГКС. Безопасность омализумаба оценивалась частотой развития серьезных нежелательных явлений, в том числе системных побочных реакций на препарат, а также местных реакций на введение препарата.

В анализ были включены только те данные о пациентах, которые соответствовали единым требованиям к исследованию. В этой связи при оценке каждого показателя в дальнейшем указан объем анализируемого материала. Данные об эффектах терапии через 1 и 2 года лечения приведены только для 27 и 15 пациентов, соответственно, поскольку продолжительность лечения у детей была различной.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

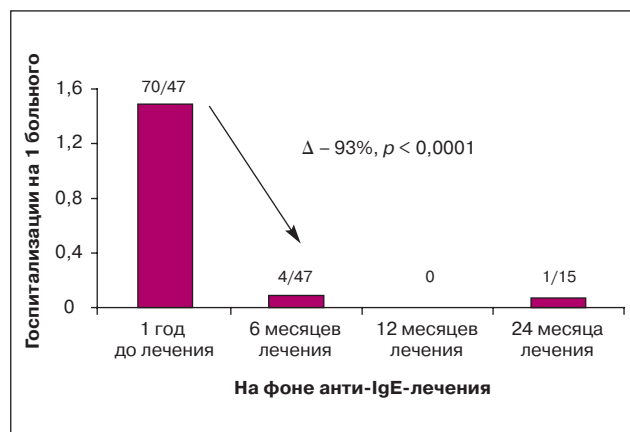
Характеристика пациентов. Анти-IgE-лечение получали 42 мальчика и 23 девочки в возрасте 9–17 лет; у большинства пациентов первые симптомы БА появились уже в первые годы жизни, что характерно для тяжелого течения болезни (табл. 1). Длительность болезни у всех больных превышала 5 лет. У всех пациентов была

Таблица 1. Клиническая характеристика больных в многоцентровом исследовании эффективности и безопасности омализумаба ($n = 65$)

Показатели	Результаты
Возраст, лет, $M \pm \sigma$	$13,7 \pm 1,8$
Возраст начала БА, лет, $M \pm \sigma$	$2,8 \pm 2,2$
Длительность БА, лет, $M \pm \sigma$	$10,9 \pm 2,3$
IgE общий, МЕ/мл, (Me, Q1–3)	407 (242–644)
Сопутствующая атопия (%):	
атопический дерматит	43/65 (66)
круглогодичный ринит	64/65 (98)
поллиноз	42/65 (65)
крапивница	18/65 (28)
пищевая аллергия	34/65 (52)
Доза ИГКС (по ФП, мкг/сут), $M \pm \sigma$	705 ± 304
ОФВ ₁ (% Д), $M \pm \sigma$	$74,7 \pm 19,5$

Примечание. ФП — флутиказона пропионат; БА — бронхиальная астма; ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ — объем форсированного выдоха.

Рис. 1. Потребность в госпитализациях на фоне длительного лечения омализумабом (по данным многоцентрового исследования)



доказана atopическая форма болезни. Медиана уровня общего IgE составила 407 Ме/мл. Большинство больных имело сочетанную аллергическую патологию: у 98% был диагностирован аллергический ринит, у 65% — поллиноз, у 66% — atopический дерматит и у 52% — пищевая аллергия (см. табл. 1). У 10 больных в анамнезе имели место анафилактические реакции, в основном обусловленные пищевой аллергией. Базисная терапия до начала лечения омализумабом отличалась высокими и сверхвысокими дозами ИГКС. Эта базовая характеристика пациентов подтверждает в целом адекватный отбор больных для анти-IgE-терапии в различных клинических центрах.

Эффективность анти-IgE-терапии. Наиболее значимым эффектом анти-IgE-терапии можно считать снижение частоты тяжелых обострений, требующих госпитализации больных, на фоне лечения омализумабом (рис. 1): потребность в госпитализациях уменьшается в 15 раз в первые 6 мес лечения. На фоне длительного лечения был госпитализирован с обострением астмы только 1 ребенок, который в августе 2010 г. оказался в зоне пожаров Нижегородской области, он же получил для купирования тяжелого приступа БА системные ГКС (табл. 2).

Отмечено снижение частоты клинически значимых обострений бронхиальной астмы в 6,5 раз уже в первом полугодии лечения омализумабом и еще в 2,5 раза — в последующие 6 мес (табл. 2). Значительно снизилось применение системных ГКС для купирования обострений,

практически полностью прекратились внеплановые визиты к врачу. Доза ИГКС была снижена в процессе лечения у 77% больных, что подтверждает «стероид-сберегающий» эффект анти-IgE-лечения. Достоверно улучшились показатели функции легких и результаты АСТ-теста, отражающего субъективную оценку контроля астмы самими детьми. Рост функциональных показателей отмечался уже в первые месяцы лечения, в динамике скоростные показатели в подавляющем большинстве случаев оставались стабильно высокими, редко снижаясь (менее 70% должного) у отдельных пациентов (см. табл. 2).

Основной целью лечения, основываясь на современных рекомендациях и показаниях для назначения анти-IgE, является контроль над симптомами бронхиальной астмы. Однако необходимо отметить отчетливое позитивное влияние этого лечения на другие проявления atopии у пациентов. Эта клиническая динамика отразилась на потребности в лекарственных препаратах: снизилось потребление топических ГКС для лечения atopического дерматита у всех ранее нуждавшихся больных, назальных ГКС — у 39 из 46 (85%) детей и антигистаминных средств — у половины пациентов. На фоне лечения омализумабом уменьшились проявления atopического дерматита у 23/23 детей (100%), пищевой аллергии — у 17/17 (100%), поллиноза — у 26/29 (90%), круглогодичного аллергического ринита — у 45/47 (96%).

У 9 из 10 детей прекратились рецидивы хронической крапивницы, у этих детей за весь период наблюдения не было ни одного эпизода уртикарной сыпи. Интересен факт полного купирования холодовой крапивницы у одного мальчика, стабильность этого эффекта мы наблюдаем уже в течение третьего года лечения.

Хроническая крапивница, в том числе вызываемая физическими факторами, такими как холод, инсоляция или давление, имеет место у 25% пациентов, страдающих крапивницей. Среди них у большинства диагностируется идиопатическая форма, что подразумевает отсутствие явного провоцирующего фактора. У 40–50% больных с так называемой идиопатической крапивницей выявляются IgG-антитела к α-субъединице FCεRI тучных клеток, а еще у 5–10% больных имеются IgG-антитела к IgE. В данном случае, по-видимому, имеет место вызываемое омализумабом снижение экспрессии поверхностных FCεRI на тучных клетках, что может способствовать уменьшению выброса медиаторов и регрессу симптомов крапивницы. В литературе описаны отдельные клинические случаи купирования идиопатической крапивницы на фоне омализумаба; это направление является многообещающей перспективой анти-IgE-лечения [2–4].

Таблица 2. Динамика бронхиальной астмы на фоне лечения омализумабом (по данным многоцентрового исследования)

Критерии эффективности	1 год до лечения	6 мес лечения	1 год лечения	2 года лечения
	1	2	3	4
Кол-во больных с обострениями БА, n (%)	47/47 (100)*	22/47 (47)**	7/27 (26)	4/15 (27)
Частота обострений на 1-го больного	4,13*	0,64**	0,26	0,3
Применение с ГКС, n (%)	27/47 (57)*	4/47 (8,5)	0/27 (0)	1/15 (7)
Доза ИГКС, мкг/сут по ФП	705 ± 304*	512 ± 315**	494 ± 255***	436 ± 277
ОФВ ₁ , % должного	74,7 ± 19,5*	85,5 ± 14,3	89,8 ± 10,5	97,5 ± 18,1
Кол-во больных с ОФВ ₁ < 70%, n (%)	19/47 (40)	6/47 (13)	0/27 (0)	0/15 (0)
АСТ, баллы	14,7 ± 3,4*	19,5 ± 2,8**	21,1 ± 2,8	22,5 ± 2,0
Внеплановые визиты к врачу, n (%)	47/47 (100)*	12/47 (26)**	2/27 (7)	1/15 (7)

Примечание. ФП — флутиказона пропионат; АСТ — тест по контролю астмы; * — $p_{1-2} < 0,001$; ** — $p_{2-3} < 0,05$; *** — $p_{3-4} < 0,01$.

Клинические исследования эффективности омализумаба в лечении atopического дерматита пока не проводились. В литературе имеются лишь сообщения об успешном применении его при тяжелых резистентных формах у отдельных больных [5, 6]. У пациентов, наблюдавшихся в НЦЗД РАМН, мы оценивали динамику проявлений сопутствующего астме atopического дерматита у 11 детей при помощи индекса SCORAD. Тяжесть atopического дерматита оценивалась до лечения и через 6 мес от его начала. У всех 11 пациентов отмечено значимое клиническое улучшение в течении atopического дерматита, уменьшение ксероза кожи, отказ от применения топических ГКС (рис. 2). Интересно, что уменьшение симптомов atopического дерматита на фоне омализумаба наступало значительно раньше и было выражено больше, чем динамика проявлений аллергического ринита.

В целом эффект лечения омализумабом, по данным участвовавших в многоцентровом исследовании врачей, был оценен как отличный в 48% случаев, как хороший — в 45% и как удовлетворительный — у 7% больных.

Безопасность анти-IgE терапии омализумабом.

По данным всех участвовавших в исследовании центров, лечение омализумабом имело хороший профиль безопасности. Не отмечено серьезных побочных эффектов, в том числе случаев анафилаксии. У 1 ребенка наблюдался эпизод острой крапивницы через 6 ч после очередной (предшествующее лечение в течение 5 мес) инъекции, еще у одного — два эпизода не обильной аллергической сыпи после инъекций. Выраженная местная реакция с развитием папулы диаметром ≥ 5 см отмечалась с частотой примерно 1/100 инъекций, разрешалась самостоятельно в течение часа. Большие местные реакции свойственны в основном пациентам с хорошо развитой подкожно-жировой клетчаткой, они возникают непосредственно в месте инъекционного введения препарата. Следует отметить, что омализумаб вводится подкожно в максимальном объеме — 1,2 мл; это вязкий густой раствор, медленно распределяющийся в подкожной клетчатке, в связи с чем образование небольшой папулы или уплотнения диаметром до 2–3 см в месте инъекции и сохранение ее в течение 20–60 мин вряд ли можно считать выраженной местной реакцией. Субъективных неприятных ощущений у больных в связи с этим, как правило, не возникает. Ни в одном случае лечение не было прекращено из-за развития нежелательных явлений.

Достижение контроля БА как основная цель анти-IgE-лечения. Влияние анти-IgE-терапии на функцию легких у детей и подростков с БА. Достижение контроля бронхиальной астмы можно рассматривать основной задачей анти-IgE-лечения. Несмотря на впечатляющую эффективность данной терапии, не следует завышать ожидания от нее. Прежде всего, это базисная терапия, направленная на достижение контроля болезни, которого не удавалось достичь на всех предыдущих этапах лечения. Несомненно, что именно объективная оценка степени контроля над болезнью, осуществляемая врачом в динамике, позволяет в дальнейшем принимать решение об изменении объема базисной терапии. Достижение контроля болезни для пациентов — это возможность не только жить без дополнительных визитов к врачу, но и реализовать свои социальные, интеллектуальные, творческие и спортивные интересы.

До начала анти-IgE-лечения астма была неконтролируемой у всех пациентов. На фоне длительного лечения контроль болезни оставался неполным у 1/3 больных, при этом в большинстве случаев — это одни и те же пациенты с «неполным» ответом на омализумаб через 1 год и через 2 года лечения (рис. 3). Согласно данным различных исследований у взрослых, неадекватным или недостаточным

Рис. 2. Динамика индекса SCORAD у детей с сопутствующим atopическим дерматитом на фоне анти-IgE-лечения (пациенты НЦЗД РАМН, $n = 11$)

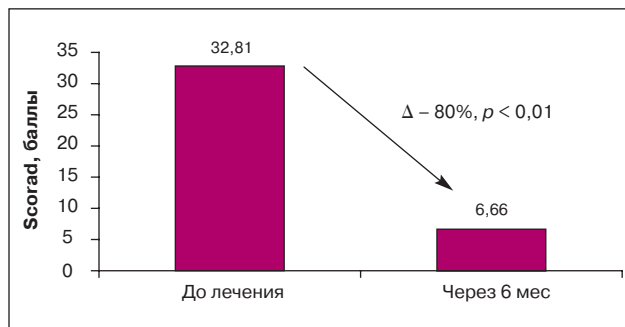
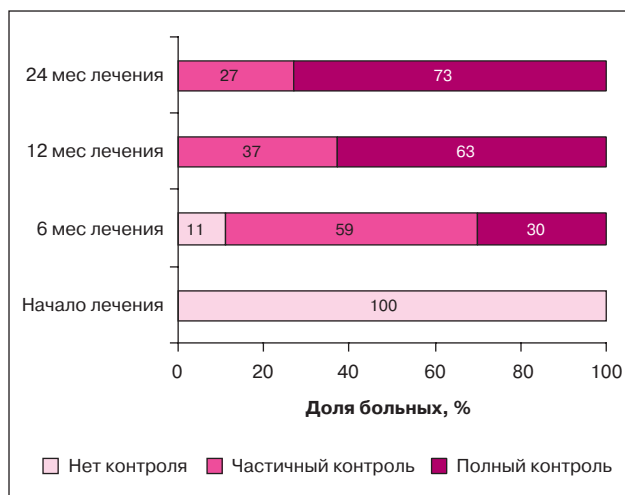


Рис. 3. Контроль БА на фоне длительного лечения омализумабом по результатам многоцентрового исследования



ответ на анти-IgE-лечение может быть признан в среднем также у 30% пациентов [7]. Можно ли наших детей с частичным контролем БА назвать неадекватно отвечающими на лечение (nonresponder)? По своим исходным характеристикам — это самые тяжелые больные, у которых, несмотря на отсутствие полного контроля болезни на фоне омализумаба, значительно уменьшилась частота обострений и потребность в медикаментах, они перестали госпитализироваться в стационары и обращаться за неотложной помощью. Вероятно, это в большей степени вопрос экономической, нежели клинической, эффективности лечения. Как показывает проведенный анализ, отчетливый клинический эффект был достигнут у всех наших пациентов, вместе с тем полного контроля БА у части больных добиться не удастся. Действительно, хороший результат лечения в каждом конкретном случае имеет индивидуальные черты. В этой связи уместно привести яркий клинический пример.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Юлия А., 13 лет, направлена в клинику в декабре 2008 г. для коррекции базисной терапии в связи с отсутствием контроля БА. При поступлении: жалобы на приступы затрудненного дыхания, одышку при минимальной физической нагрузке, ухудшение состояния в сырую погоду, малопродуктивный кашель с отхождением слизистогнойной мокроты, несмотря на ежедневный прием Симбикорта — по 160/4,5 мкг 4 инг/сут, Пульмикорта —

до 2000 мкг/сут, Сингуляра — по 5 мг/сут, Беродуала — до 4 инг/сут. За месяц до поступления перенесла обострение БА, по поводу которого получала преднизолон в дозе 20 мг внутрь в течение 10 дней.

Из анамнеза: девочка от первых физиологически протекавших беременностей и родов. Масса при рождении 3750, длина 53 см. До 2 лет росла и развивалась нормально, вакцинирована по плану, без осложнений. Девочка из неполной семьи, проживает в сырой квартире на 1-м этаже старого дома. У отца девочки — поллиноз, мать здорова. На 1-м мес жизни на фоне введения в рацион продуктов на снове коровьего молока появились умеренные симптомы атопического дерматита, сохранявшиеся до 3 лет. В возрасте 2 лет 1 мес впервые перенесла обструктивный бронхит с явлениями дыхательной недостаточности 2-й степени, лечилась в стационаре. Этому предшествовал длительный кашель. В дальнейшем эпизоды бронхиальной обструкции повторялись часто, девочка неоднократно госпитализировалась по поводу бронхита. В возрасте 3 лет была диагностирована бронхиальная астма средне-тяжелого течения. Назначенная базисная терапия кромо-нами — без эффекта. Приступы бронхиальной обструкции сохранялись, протекали тяжело, с явлениями дыхательной недостаточности 2–3-й степени; неоднократно госпитализировалась в тяжелом состоянии. С 3 лет на рентгенограммах грудной клетки имеются стойкие изменения в виде сгущения легочного рисунка базальных сегментов правого легкого. В 5 лет была госпитализирована с тяжелым приступом удушья, реанимирована после остановки сердечно-легочной деятельности, в течение 6 сут находилась на ИВЛ, перенесла правостороннюю нижнедолевую пневмонию. С 6 лет назначена высокая доза ИГКС, с 7 лет — комбинированная терапия Серетидом (от 500 до 750 мкг по флутиказона пропионату). С 7 лет наблюдается в НЦЗД РАМН по поводу тяжелой бронхиальной астмы, осложненной пневмофиброзными изменениями в обоих легких, вторичной эмфиземой легких, легочной гипертензией. Приступы удушья развиваются преимущественно в сырое время года, чаще внезапно, по ночам, протекают с тяжелой гипоксией, при разрешении приступов начинает отходить мокрота в виде «слепков бронхов». Тяжелые обострения обычно также развиваются в мае на фоне цветения.

Все интеркуррентные инфекции сопровождаются явлениями бронхиальной обструкции. В анализах крови всегда выявлялось повышение уровня IgE до 1000 МЕ/мл, умеренная поливалентная сенсибилизация. Нарушения функции внешнего дыхания всегда характеризуются резко выраженными генерализованными нарушениями бронхиальной проходимости со снижением ОФВ₁ до 40% от должного, обратимость обструкции на фоне всех доступных бронходилататоров низкая, не более 100 мл в тестах с бронхолитиками. Наилучший ответ отмечен на формотерол, в связи с чем в качестве препарата для базисной терапии был выбран Симбикорт. Девочка неоднократно была обследована, исключены различные наследственные, инфекционные и аутоиммунные болезни легких (в том числе муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, легочные васкулиты, врожденные пороки легких и сосудов, иммунодефициты). При проведении курса лечения преднизолоном в дозе 1 мг/кг в сут отмечается улучшение бронхиальной проходимости. По результатам многочисленных обследований и консультаций в крупнейших центрах Москвы, ведущим диагнозом у ребенка признана атопическая БА тяжелого течения, осложненная пневмосклерозом 1, 3, 4, 5-го сегментов обоих легких и 8-го сегмента левого легкого, эмфиземой легких, хронической дыхательной недостаточностью 2-й степени. Также имеет место круглогодичный аллергический ринит. В течение 5 лет девочка

получала постоянно комбинированную базисную терапию Симбикортом — по 160/4,5 мкг 4 ингаляции в день, Сингуляром — по 5 мг/сут, периодически дополнительно проводились ингаляции Пульмикортом — до 2000 мкг в сут, Беродуалом — по 2–4 ингаляции через небулайзер в день. В течение последнего года трижды получала курсы преднизолона, в том числе лечилась в стационаре в течение 1,5 мес. Обострения болезни развиваются каждые 2–3 мес. В лечении всегда использовались антибактериальные препараты также с хорошим эффектом. В последние полгода антибиотики получала ежемесячно.

В связи с отсутствием контроля болезни, высоким риском фатальной астмы, высокой потребностью в ГКС девочке решением консилиума специалистов НЦЗД РАМН была назначена анти-IgE-терапия, несмотря на наличие относительных противопоказаний в виде необратимости бронхиальной обструкции и наличия сопутствующих хронических изменений в легких.

При обследовании до начала лечения омализумабом: вес — 51 кг, рост — 155 см, ИМТ — 21,2 кг/м²; эозинофилия крови — $0,8 \times 10^9$ /мл, IgE общий — 332 МЕ/мл; IgG — 10,8 мг/мл; IgA — 2,08 мг/мл; IgM — 1,16 мг/мл; АСЛ-О — отрицательный, антинуклеарный фактор — отрицательный, С-реактивный белок — отрицательный, кортизол — 149,16 нмоль/л (норма 34–407 нмоль/л). Функция внешнего дыхания: ФЖЕЛ — 86–78%; ОФВ₁ — 64–70%; ИТ — 76–91%; ПСВ — 78–86%; МОС₂₅ — 41–49%; МОС₅₀ — 30–40%; МОС₇₅ — 21–34%.

В клинике было начато лечение омализумабом в дозе 225 мг каждые 2 нед. В течение 12 нед лечения сохранялся низкий контроль болезни, трижды назначались антибактериальные препараты в связи с выделением гнойной мокроты (рост *Staphylococcus aureus*). После 3 мес лечения впервые за последние годы отмечены существенное улучшение состояния, снижение потребности в Пульмикорте и Беродуале, рост скоростных показателей: ОФВ₁ выросла до 70–85% от должного, чего не удавалось достичь ранее. Примечательно, что бронхиальная обструкция стала обратимой. В последующие 2 года лечения девочка ни разу не госпитализировалась по поводу БА, ей ни разу не применяли системные ГКС, антибактериальная терапия (Вильпрафеном) была назначена 1 раз при заболевании микоплазменной инфекцией. В настоящее время в качестве базисной терапии использует Симбикорт — по 160/4,5 мкг 4 инг/сут + Сингуляр — по 10 мг/сут. Сезонные обострения в весенний период не возникали. Нетяжелые обострения развиваются на фоне ОРВИ и в сырую погоду с частотой 1 раз в 3 мес. Контроль БА не является полным, но эффект лечения очевиден. В данном случае анти-IgE-лечение эффективно при нетипичном течении осложненной пневмофиброзом бронхиальной астмы.

Основным фактором, определяющим прогноз БА, является прогрессирующее снижение функции легких, которое чаще всего отмечается у пациентов с тяжелым течением болезни. Снижение функции легких начинается обычно у больных уже в детстве и продолжается в дальнейшем. В ряде исследований у взрослых пациентов с БА было показано, что наибольшую пользу от анти-IgE-терапии могут получить больные с низкой функцией легких (ОФВ₁ < 60% от должного), а также больные, часто нуждающиеся в экстренной медицинской помощи или получающие высокие дозы ИГКС [7]. Вместе с тем, по выводам Кокрановского систематического обзора, влияние анти-IgE на функцию легких признано незначительным. Этот факт согласуется с данными о том, что показатели ФВД вообще не всегда коррелируют с частотой тяжелых обострений (Qureshi, 1998), а также параметрами качества жизни (Wijnhoven, 2001). Кроме того, нет ясности и в том, как улучшение

Ксолар
омализумаб

Антитела к IgE для достижения
контроля над бронхиальной астмой^{1,2}

Цель терапии бронхиальной астмы –
достижение контроля над заболеванием²

Блокируя
IgE,

Вы можете кардинально изменить
жизнь Ваших пациентов
с атопической бронхиальной астмой³

КСОЛАР / XOLAIR®
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ.

Лекарственная форма. Омализумаб. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. 1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК). Показания. Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 6 лет и старше. Дозы и способ применения. В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Противопоказания. Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. Предосторожности. Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения Ксоларом не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у больных с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с сахарным диабетом, с риском развития гельминтных инфекций, при развитии системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции), при беременности и в период лактации. Побочное действие. В ходе клинических исследований редко отмечались следующие серьезные нежелательные явления: ангионевротический отек, анафилактические реакции и другие аллергические реакции, бронхоспазм. На фоне терапии Ксоларом в клинической практике наблюдались следующие серьезные нежелательные явления (отдельные сообщения): аллергический гранулематозный ангиит, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения, сывороточная болезнь. Очень часто: гипертермия (у детей), головная боль (часто – у взрослых и подростков). Часто: боль в месте введения препарата, отек, эритема, зуд, боль в верхней половине живота у детей). Иногда: головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, «приливы» крови к лицу, фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, повышенная фоточувствительность, увеличение массы тела, повышенная утомляемость, отек рук, гриппоподобный синдром. Редко: паразитарные инфекции, отек гортани появление антител к препарату. При применении Ксолара в клинической практике отмечались: алопеция, артралгия, миалгия и отек суставов.

Форма выпуска.

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

Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению.
НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ. ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

1. Инструкция лекарственного средства ЛСР-000082-040210

2. Global Initiative for Asthma (GINA) 2010

3. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy: INNOVATE. Allergy 2005;60:309-16.

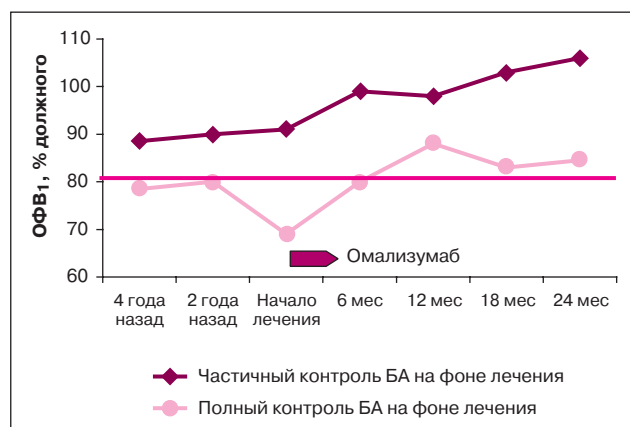
000 «Новартис Фарма», 115035 ул. Садовническая д. 82 стр. 2

Тел. 8-495-967-12-70, факс 8-495-967-68-91

www.novartis.ru

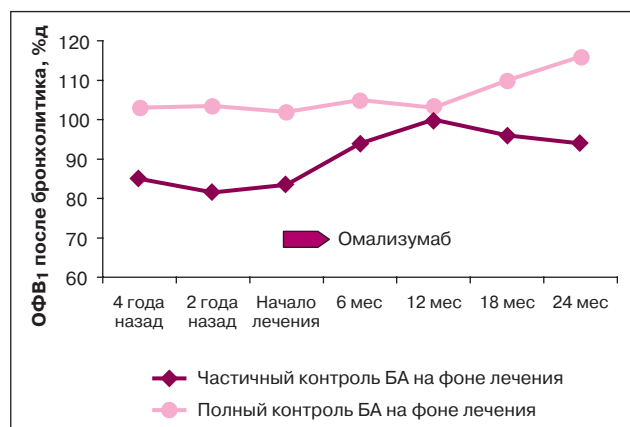
 **NOVARTIS**

Рис. 4. Динамика показателя $ОФВ_1$ (до ингаляции бронходилататора в тесте с бронхолитиком) в течение нескольких лет на фоне лечения ИГКС + ДДБА и на фоне анти-IgE-терапии у детей с тяжелой неконтролируемой БА. Больные, у которых на фоне лечения омализумабом не удается достичь полного контроля болезни, имели исходно низкую функцию легких. Видно прогрессивное снижение функции легких в течение нескольких лет до начала анти-IgE. Улучшение функциональных показателей отмечается как у пациентов с исходно низкой, так и с исходно нормальной функцией легких



Примечание. БА — бронхиальная астма; ДДБА — длительно действующие β -агонисты.

Рис. 5. Динамика показателя $ОФВ_1$ (после ингаляции бронходилататора в тесте с бронхолитиком) в течение нескольких лет на фоне лечения ИГКС + ДДБА и на фоне анти-IgE-терапии у детей с тяжелой неконтролируемой БА. Улучшение функциональных показателей отмечается как у пациентов с исходно низкой, так и с исходно нормальной функцией легких (% должного)



Примечание. БА — бронхиальная астма; ДДБА — длительно действующие β -агонисты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xolair® prescribing information // Genentech. Inc. — 2006 (April).
2. Spector S.L., Tan R.A. Effect of Omalizumab on patients with chronic urticaria // Ann. Allergy. Asthma. Immunol. — 2007; 99 (2): 190–193.
3. Guzelbey O., Ardelean E., Magerl M. et al. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy // Allergy. — 2008; 63: 1559–1565.
4. Metz M., Bergmann P., Zuberbier T., Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy // Allergy. — 2008; 63: 247–249.
5. Ricci G. et al. Systemic therapy of atopic dermatitis in children // Drugs. — 2009; 69 (3): 297–306.

функции легких сочетается с изменением клинических симптомов. Во многих исследованиях у взрослых существенного улучшения показателей ФВД не отмечено [8]. Мы проанализировали влияние анти-IgE-терапии на функцию легких у пациентов с различным уровнем достигнутого контроля БА на фоне лечения. Анализ основывался на оценке функциональных изменений в динамике у больных, получавших омализумаб в НЦЗД РАМН ($n = 32$). До начала анти-IgE-терапии эти дети длительно наблюдались в аллергологической клинике НЦЗД РАМН, и мы имели возможность оценить изменения показателей функции внешнего дыхания в течение 2–4 лет до начала лечения и на фоне терапии омализумабом (рис. 4, 5).

У пациентов, не достигших полного контроля БА, несмотря на начатое лечение омализумабом, исходные показатели функции легких, $ОФВ_1$ как до, так и после бронходилатации в тесте с бронхолитиком, были существенно ниже, чем у больных с отличным ответом на анти-IgE-терапию (см. рис. 4, 5). Кроме того, на графиках отчетливо видна тенденция к дальнейшему падению функциональных возможностей легких. Именно эти пациенты имеют наиболее неблагоприятный прогноз БА, течение болезни у них тяжелее, частота обострений — выше. На фоне лечения омализумабом у них наблюдается значительный прирост функциональных показателей, сопоставимый с приростом у второй, более благополучной, группы больных. Таким образом, недостаточный эффект на фоне омализумаба, выражающийся в частичном контроле болезни, тем не менее, нельзя считать у этих больных отсутствием ответа на анти-IgE-терапию. Необходимо дальнейшее наблюдение за динамикой функции легких у этих пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствуют о безопасности и высокой клинической эффективности анти-IgE-терапии у детей и подростков с тяжелой неконтролируемой атопической бронхиальной астмой. Полного контроля болезни или выраженного улучшения удается достичь у 73% пациентов, эффект в большинстве случаев значимо нарастает в первые 6 мес лечения и является стабильным в дальнейшем, обеспечивая хорошее качество жизни и нормальные показатели функции легких. Основываясь на результатах нашего исследования и имеющихся данных о фармакоэкономике анти-IgE-терапии, необходимо весьма строго подходить к критериям отбора больных для проведения высокоэффективного, но дорогостоящего лечения. На наш взгляд, назначение омализумаба абсолютно оправдано у детей и подростков с высоким риском фатальной астмы, имеющих тяжелые обострения болезни в анамнезе, прогрессивно снижающие показатели функции легких; у больных, часто обращающихся за экстренной медицинской помощью, в том числе стационарной, а также нуждающихся в применении системных ГКС.

6. Forman S.B., Garrett A.B. Success of omalizumab as monotherapy in adult atopic dermatitis: case report and discussion of the high-affinity immunoglobulin E receptor, FcepsilonRI // Cutis. — 2007; 80 (1): 38–40.
7. Bousquet J., Wenzel S., Holgate S. et al. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma // Chest. — 2004; 125 (4): 1378–1386.
8. Walker S., Monteil M., Phelan K. et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children (Review) // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2006; Issue 2: CD003559.

Х.М. Каримова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, А.М. Мамедъяров¹, Т.В. Турти¹, Т.П. Ключник³

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

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

³ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Некоторые иммунологические показатели у детей с задержкой психомоторного развития вследствие перинатального поражения центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза

Контактная информация:

Каримова Хадиджат Магомедовна, аспирант отделения восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы НИИ ПП и ВЛ НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 134-02-76

Статья поступила: 15.01.2011 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

Активация врожденного и приобретенного иммунитета при перинатальных поражениях центральной нервной системы (ПП ЦНС), продемонстрирована в многочисленных исследованиях, в то же время взаимосвязь между отдельными иммунологическими показателями сыворотки крови и клиническими проявлениями ПП ЦНС изучены недостаточно. В нашей работе проанализирована взаимосвязь психомоторного развития (ПМР) детей с последствиями ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза с такими иммунологическими показателями как активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), 1-протеазного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ), уровень аутоантител к нейробелкам. Выявлено, что при данной патологии имеет место активация врожденного и приобретенного иммунитета; степень активации врожденного иммунитета (по активности ЛЭ) обратно коррелирует с тяжестью нарушений ПМР; активность $\alpha 1$ -ПИ, напротив, напрямую соотносится с баллом психомоторного развития детей, т.е. сниженная его активность служит неблагоприятным диагностическим фактором; присоединение аутоиммунных реакций (повышение уровня аутоантител (аАТ) к нейробелкам) характеризует тяжелые варианты задержки психомоторного развития. Показано также, что недоношенные дети имеют более низкие показатели активности $\alpha 1$ -ПИ и повышенные уровни аАТ по сравнению с доношенными детьми, коррелирующие с низким баллом ПМР.

Ключевые слова: дети, перинатальное поражение ЦНС, психомоторное развитие, врожденный иммунитет, лейкоцитарная эластаза, $\alpha 1$ -протеазный ингибитор, аутоиммунные реакции.

H.M. Karimova¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2}, A.M. Mamedjarov¹, T.V. Turti¹, T.P. Klushnik³

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

² I.M. Sechenov First Moscow State University

³ Scientific Center of Mental Health of RAMS, Moscow

Some immunological indicators in infants with psychomotor development retardation in consequence of Central Nervous System hypoxic-ischemic Perinatal Damage

Despite the fact that there are the researches testifying to activation of congenital (nonspecific) and got (adaptive, specific) immunity in Central Nervous System Perinatal Damages, interrelations between blood sera immunological indicators and clinical lines of Central Nervous System Perinatal Damages are studied now insufficiently. In our work the analysis of interrelations between a number of immunological indicators (the activity of leucocyte elastase (LE) and $\alpha 1$ -proteinase inhibitor ($\alpha 1$ -PI), the rates of autoantibodies (aAB) to nerve tissue proteins) and psychomotor development of children with consequences of Central Nervous System hypoxic-ischemic Perinatal Damages has been carried out. It is revealed that in this pathology activation of the congenital and got immunity takes place; the congenital immunity activation degree (on LE activity) back correlates with severity of psychomotor development disorders, activity $\alpha 1$ -PI directly correlates with a psychomotor development point of children, i.e. its lowered activity is the adverse diagnostic factor; joining of autoimmune reactions (increased rates of aAB to nerve tissue proteins) characterizes the heaviest variants of psychomotor development retardations. It is shown also that pre-term infants have lower point of psychomotor development, and also more patients of this group have low $\alpha 1$ -PI activity and the raised levels of aAB in comparison to full-term infants.

Key words: children, perinatal damages of central nervous system, psychomotor development, congenital immunity, leucocyte elastase, $\alpha 1$ -proteinase inhibitor, autoimmune reactions.

Проблема перинатальных поражений центральной нервной системы (ПП ЦНС) в настоящее время сохраняет свою актуальность [1–3]. Так, в структуре детской инвалидности поражения ЦНС составляют около 50%, при этом заболевания нервной системы, приводящие к инвалидизации и дезадаптации детей, в 70–80% случаев обусловлены перинатальными факторами [2]. Таким образом, 35–40% детей-инвалидов — это инвалиды вследствие перинатальных поражений ЦНС. Вместе с тем некоторые заболевания, не приводящие к инвалидизации ребенка, но в значительной степени определяющие его биологическую и социальную дезадаптацию, также могут быть ассоциированы с перинатальным поражением мозга. Это, в первую очередь, касается синдрома дефицита внимания и гиперактивности, в возникновении которого, наряду с генетическими, биохимическими, конституциональными, эволюционными и социальными факторами, имеет значение и перинатальный «след» [3].

Клинические наблюдения показывают, что симптомы повреждения центральной нервной системы могут проявляться не сразу после рождения, а спустя несколько месяцев. Поэтому исследование молекулярных механизмов и поиск биохимических маркеров формирования ПП ЦНС является чрезвычайно актуальным, так как создает предпосылки для своевременного назначения патогенетической терапии [4].

Результаты ряда исследований показывают вовлеченность иммунных механизмов в патогенез ПП ЦНС, причем у пациентов выявляются признаки активации как врожденного, так и приобретенного иммунитета [4–7].

Согласно современной концепции, активация иммунной системы представляет собой защитную реакцию организма на нарушение гомеостаза, в том числе не связанное с внедрением вирусных или микробных агентов [8–11]. Филогенетически более древний врожденный иммунитет осуществляет неспецифические механизмы санации с помощью своих клеточных (моноциты/макрофаги, гранулоциты, натуральные киллерные клетки) и гуморальных (белки острой фазы воспаления, система комплемента, интерфероны, лизоцим) компонентов. Приобретенный (адаптивный, специфический) иммунитет основан на свойствах Т и В лимфоцитов (клеточный компонент) избирательно отвечать на чужеродные антигены с образованием специфической иммунной памяти и способа реагирования, один из которых — выработка антител (гуморальный компонент).

Реализация иммунного ответа происходит при участии врожденного и приобретенного иммунитета, посредниками в котором выступают цитокины [5, 12, 13].

По сообщениям российских и зарубежных авторов, у детей с симптомами экзогенных нарушений развития нервной системы выявлены такие признаки активации неспецифического иммунитета, как увеличение концентрации С-реактивного белка, изменение пропорции нейтрофилов и моноцитов (относительно общего количества клеток белой крови), увеличение фагоцитарной нагрузки, а также повышение уровня провоспалительных цитокинов (в частности, IL 1 β , ФНО α) [5, 13–15]. Поскольку все вышеперечисленные показатели врожденного иммунитета определялись у пациентов с нарушениями раз-

вития нервной системы, у которых отсутствовали признаки каких-либо острых инфекционных заболеваний, выявленные неспецифические изменения со стороны врожденного иммунитета отнесены к патологическому процессу в мозге [5].

Что же касается исследований, посвященных изучению аутоиммунных реакций, было показано, что высокий уровень аутоантител (аАТ) к нейроантигенам характерен для наиболее тяжелых форм нарушения функционирования нервной системы [4, 6, 15, 16].

Вместе с тем взаимосвязи между иммунологическими показателями сыворотки крови и клиническими чертами ПП ЦНС в настоящее время изучены недостаточно. В случае выявления таких взаимосвязей тот или иной иммунологический показатель может выступать в качестве потенциального маркера, отражающего особенности состояния и дальнейшего развития нервной системы ребенка.

Среди показателей врожденного иммунитета особого внимания заслуживают лейкоцитарная эластаза (ЛЭ) — маркер функциональной активности нейтрофилов и адаптивный белок острой фазы воспаления α 1-протеазный ингибитор (α 1-ПИ). Известно, что эти факторы неспецифической защиты могут в определенных условиях являться причиной иммунопатологических реакций.

Лейкоцитарная эластаза — протеолитический фермент, содержащийся в азурофильных гранулах нейтрофилов; выбрасывается во внеклеточное пространство (процесс дегрануляции) вследствие их активации различными факторами инфекционной и эндогенной природы. ЛЭ расщепляет основное вещество, эластиновые и коллагеновые волокна сосудистых базальных мембран, в том числе сосудов гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) [7, 17, 18]. В тесной взаимосвязи с ЛЭ находится его антагонист — α 1-ПИ (гликопротеид, синтезируемый печенью). Этот белок контролирует протеолитическую активность ЛЭ и создает условия для ограничения очага воспаления и/или деструкции. Показано, что функциональная активность α 1-ПИ определяет течение многих воспалительных и/или деструктивных процессов [19].

В качестве показателей, отражающих состояние приобретенного иммунитета, в настоящей работе исследовался уровень аАТ к нейроантигенам — фактору роста нервов, основному белку миелина, белку S100 и глиофибрилярному кислому протеину.

Цель настоящей работы — анализ взаимосвязей между иммунологическими показателями (активность ЛЭ, α 1-ПИ, уровень аутоантител к нейробелкам) и психомоторным развитием детей с последствиями ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза, а также исследование возможности использования этих иммунологических показателей для объективной оценки состояния нервной системы ребенка.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В Научном центре здоровья детей было обследовано 90 детей в возрасте 1–12 мес, из них 70 доношенных (средний возраст — 5,6 $\pm$ 3 мес) и 20 недоношенных детей (средний возраст — 7 $\pm$ 2,5 мес) с последствиями ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза, проявляющиеся задержкой психомоторного развития (ЗПМР).

Критерием включения детей в исследование служило наличие ЗПМР вследствие ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза. Критерием исключения — ЗПМР, обусловленная наследственной и хромосомной патологией, а также наличие аутоиммунных и инфекционно-воспалительных заболеваний в течение 1,5 мес, предшествующих обследованию. Балльная оценка психомоторного развития (ПМР) детей проводилась с использованием психолого-неврологического теста «Гном», который позволяет получить комплексную характеристику нервно-психического развития ребенка и включает оценку состояния развития 5 основных сфер: сенсорной, моторной, эмоционально-волевой, познавательной и поведенческой.

По результатам этого теста подсчитывался общий балл психомоторного развития (сумма всех баллов, полученных ребенком при выполнении задания). Здоровым детям соответствует балл ПМР 90–100; детей группы риска по развитию нервно-психической патологии характеризует показатель ПМР в пределах 80–89 баллов; балл ниже 80 указывает на задержку ПМР у ребенка.

Согласно общему баллу ПМР все дети были разделены на 3 группы по выраженности ЗПМР (табл. 1).

Группу сравнения составили здоровые дети без признаков ЗПМР ($n = 40$, средний возраст — $6,2 \pm 2,5$ мес), проходившие плановую диспансеризацию у педиатров, родители которых дали согласие на участие в исследовании.

Иммунологические исследования сыворотки крови проводились в лаборатории молекулярной биохимии Научного центра психического здоровья РАМН.

Активность ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ определяли спектрофотометрическим методом [20, 21] с помощью набора реагентов «ЭЛАСТАЗА» и «АЛЬФА 1-ПИ», соответственно (ООО «Биофарм-тест», Москва).

Содержание аАТ в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа [22] с набором реагентов «ИФА-НЕЙРО-АТ», (ООО «Биофарм-тест», Москва).

Определение иммунологических показателей проводилось в образцах крови, взятой из пальца, пятки или вены в сухие пластиковые пробирки. После образования кровяного сгустка образец крови центрифугировали при 2,5 тыс. об/мин, отбирали с помощью автоматической пипетки сыворотку, которую и использовали для анализа.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы STATISTICA 6.0. Использовались непараметрические критерии. Данные представлены в виде медианы (25; 75-й процентиля).

Достоверность различий оценивали по критерию Манна–Уитни (Т). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (χ). Корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

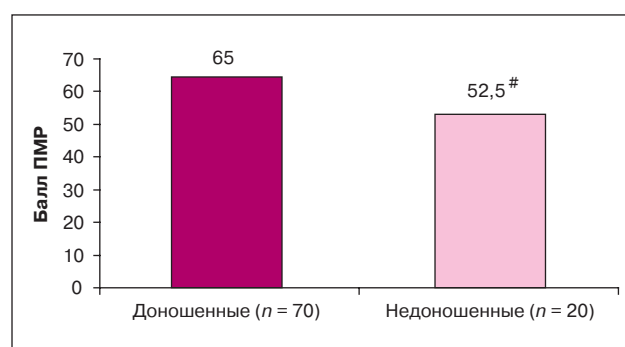
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения среднего балла ПМР в группах доношенных и недоношенных детей с признаками ЗПМР приведены на рис. 1. Из представленных данных видно, что недоношенные дети имеют достоверно более низкий балл ПМР по сравнению с доношенными детьми — 52,5 (35:67,5) и 65 (50:75), соответственно; $p = 0,048$.

Средние показатели активности ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ в обследованных группах пациентов представлены в табл. 2. У всех обследованных пациентов с ЗПМР (как доношенных, так и недоношенных) выявлено достоверное повышение активности ЛЭ ($p < 0,001$ и $p = 0,001$, соответственно) по сравнению со здоровыми детьми. Отличия по активности ЛЭ между группами доношенных и недоношенных не являются статистически значимыми. Однако, при проведении корреляционного анализа на общей группе пациентов обнаружена обратная взаимосвязь между активностью ЛЭ и баллом ПМР ($R = -0,24$, $p = 0,025$).

Выявлено также достоверное отличие по средней активности $\alpha 1$ -ПИ в группе доношенных от группы здоровых детей. Кроме того, у детей из группы недоношенных

Рис. 1. Средний балл ПМР в группах доношенных и недоношенных детей с задержкой психомоторного развития вследствие ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза



Примечание. # — отличие группы доношенных от группы недоношенных ($p < 0,05$).

Таблица 1. Характеристика детей, включенных в исследование

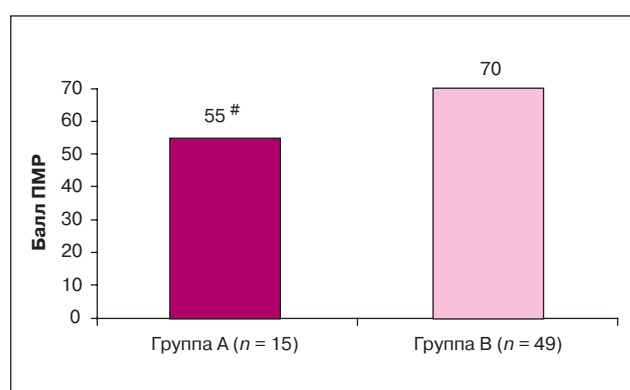
Группы исследования	Дети с грубой ЗПМР (балл ПМР 0–30)	Дети с умеренной ЗПМР (балл ПМР 35–60)	Дети с легкой ЗПМР (балл ПМР 65–80)
n (%)	14 (15,6%)	29 (32,2%)	47 (52,2%)
Средний возраст (мес)	$7,7 \pm 3$	$5,6 \pm 2,5$	$5,7 \pm 3,1$

Примечание. ЗПМР — задержка психомоторного развития; ПМР — психомоторное развитие.

Таблица 2. Средние показатели активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и $\alpha 1$ -протеазного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ) в исследуемых группах детей (данные представлены в виде медианы (25; 75-й процентиль))

Группы пациентов	n	Средний уровень ЛЭ (нм/мл в мин)	Средний уровень $\alpha 1$ -ПИ (ИЕ/мл)
Доношенные	70	247,2 (229;276,5)	41,75 (30,6;47)
Недоношенные	20	239,9 (217;262,3)	35 (23,05;43,8)
Здоровые	40	156,6 (137,2;194,4)	32,7 (30,7;35,5)
p (доношенные/недоношенные)		0,07	0,045
p (доношенные/здоровые)		< 0,001	0,005
p (недоношенные/здоровые)		0,001	0,54

Рис. 2. Средние баллы ПМР в подгруппах детей с низким и высоким компенсаторным потенциалом



Примечание. Группа А — доношенные пациенты с уровнем $\alpha 1$ -ПИ ниже 30 ИЕ/мл; группа В — доношенные пациенты с уровнем $\alpha 1$ -ПИ выше 35 ИЕ/мл; # — отличие группы А от группы В ($p < 0,05$).

отмечена достоверно более низкая активность по сравнению с соответствующим показателем у доношенных детей — 35 (23,05;43,8) и 41,75 (30,6;47) ИЕ/мл, соответственно; $p = 0,045$. Обращает на себя внимание значительно большая вариабельность этого показателя в группах пациентов по сравнению со здоровыми детьми (см. табл. 2). Анализ данных показал, что в каждой группе встречаются пациенты с показателем активности $\alpha 1$ -ПИ как существенно превышающим контрольные показатели, так и выходящие за пределы их нижней границы.

Известно, что функция $\alpha 1$ -ПИ связана с ингибированием протеолитической активности ЛЭ и его активность повышается вслед за повышением активности ЛЭ, что способствует ограничению воспалительной реакции. Недостаточная активность этого белка вызывает неконтролируемую активацию ЛЭ и воспалительного процесса, связанную с вторичными метаболическими повреждениями тканей организма. Таким образом, $\alpha 1$ -ПИ является белком острой фазы воспаления, и уровень его функциональной активности отражает, по существу, состояние компенсаторного потенциала сыворотки крови; низкая функциональная активность $\alpha 1$ -ПИ — возможная причина появления иммунопатологических реакций. До недавнего времени исследова-

ния по изучению уровня $\alpha 1$ -ПИ у детей были посвящены определению его диагностической и прогностической значимости при заболеваниях бронхолегочной системы, заболеваниях печени и остром панкреатите [23]. Впервые S. Brkic и соавт. [24] изучили уровни $\alpha 1$ -ПИ в группах недоношенных детей с перинатальным поражением и доношенных здоровых детей. В группе недоношенных детей уровень $\alpha 1$ -ПИ был достоверно ниже, чем в группе доношенных детей, но исследований, посвященных изучению значимости этого фермента у детей с последствиями перинатальных поражений ЦНС, не проводилось.

Для уточнения роли $\alpha 1$ -ПИ в ПП ЦНС был сопоставлен уровень психомоторного развития детей с низкой и высокой активностью $\alpha 1$ -ПИ в сыворотке крови: в подгруппу А вошли доношенные дети с уровнем $\alpha 1$ -ПИ ниже 30 ИЕ/мл ($n = 15$), в подгруппу В — доношенные дети с уровнем $\alpha 1$ -ПИ выше 35 ИЕ/мл ($n = 49$). Результаты этого наблюдения приведены на рис. 2. Полученные данные свидетельствуют о том, что балл ПМР у детей, имеющих низкую активность $\alpha 1$ -ПИ в сыворотке крови, достоверно ниже по сравнению с детьми с высокой сывороточной активностью этого белка — 55 (10;85) и 70 (10;85), соответственно; $p = 0,048$.

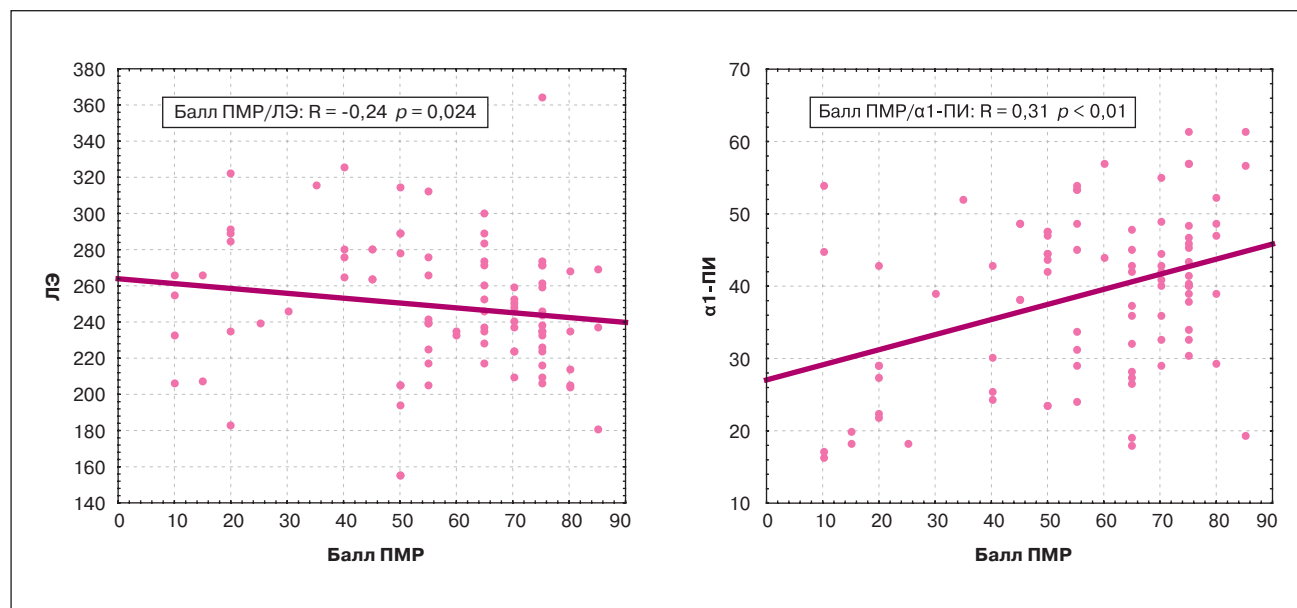
При проведении корреляционного анализа обнаружена прямая взаимосвязь между активностью $\alpha 1$ -ПИ в сыворотке крови и баллом ПМР ($R = 0,31$, $p < 0,01$). Кроме того, выявлена обратная взаимосвязь между активностью ЛЭ и баллом ПМР в группе доношенных детей с низкой активностью $\alpha 1$ -ПИ ($R = -0,56$, $p = 0,03$). Это свидетельствовало о том, что в условиях низкой активности $\alpha 1$ -ПИ в сыворотке крови создаются наиболее благоприятные условия для деструктивного действия ЛЭ.

В целом полученные результаты свидетельствуют о влиянии состояния врожденного иммунитета на патогенез нарушений при ЗПМР гипоксически-ишемического перинатального генеза.

Выявленные корреляции (рис. 3) дают основание предполагать, что такой иммунологический показатель, как уровень ЛЭ, может быть использован в качестве объективного маркера ПМР, а активность $\alpha 1$ -ПИ — служить объективным лабораторным диагностическим критерием оценки ПМР у ребенка.

По средним значениям показателей уровня аАТ к нейробелкам в сыворотке крови детей достоверных различий

Рис. 3. Корреляции между баллом психомоторного развития (ПМР) и уровнями лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и $\alpha 1$ -протеазного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ) у детей с ЗПМР вследствие ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза



Примечание. А — обратная корреляция между уровнем ЛЭ и баллом ПМР; Б — прямая корреляция между активностью $\alpha 1$ -ПИ и баллом ПМР.

Таблица 3. Количество детей с АИК в исследуемых группах

Число детей	Доношенные	Недоношенные	Дети с $\alpha 1$ -ПИ < 30 ИЕ/мл	Дети с $\alpha 1$ -ПИ > 35 ИЕ/мл	Дети с грубой ЗПМР	Дети с умеренной ЗПМР	Дети с легкой ЗПМР
Всего в группе	70	20	15	49	14	29	47
Дети с АИК, абс (%)	13 (18,6%)	10 (50%)	8 (53,3%)	8 (16,3%)	6 (43%)	7 (28%)	5 (11%)

Примечание. АИК — аутоиммунный компонент; ЗПМР — задержка психомоторного развития; ПМР — психомоторное развитие; ЛЭ — лейкоцитарная эластаза, $\alpha 1$ -ПИ — $\alpha 1$ -протеазный ингибитор.

в исследованных группах не выявлено. Однако, в каждой обследованной группе пациентов были дети с наличием аутоиммунного компонента (АИК), т.е. с увеличением уровня аАТ в сыворотке крови хотя бы к одному из нейробелков.

В группе пациентов с последствиями ПП ЦНС у 25 детей (28%) было выявлено наличие АИК, в группе здоровых детей — у 1 (2,5%). Для изучения взаимосвязей аутоиммунных реакций с уровнем психомоторного развития детей в каждой подгруппе был определен удельный вес пациентов с наличием АИК. Согласно полученным данным (табл. 3), частота встречаемости АИК достоверно выше среди недоношенных детей по сравнению с доношенными ($\chi^2 = 4,24$; $p < 0,05$); среди доношенных детей с активностью $\alpha 1$ -ПИ < 30 ИЕ/мл по сравнению с пациентами с активностью $\alpha 1$ -ПИ > 35 ИЕ/мл ($\chi^2 = 4,41$; $p < 0,05$); среди детей с грубой ЗПМР по сравнению с детьми с легкой ЗПМР ($\chi^2 = 4,64$; $p = 0,03$).

Выявленные различия подтверждают положение о том, что присоединение аутоиммунных реакций (повышение уровня аАТ к нейробелкам) как признак активации приобретенного иммунитета характеризует наиболее тяжелые варианты нарушений ПМР. Этот фактор также может рассматриваться в качестве объективного маркера, характеризующего состояние нервной системы ребенка.

Выводы

При ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза имеет место активация как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Степень активации врожденного иммунитета (по активности ЛЭ) коррелирует с тяжестью нарушений ПМР. Активность $\alpha 1$ -ПИ также коррелирует с уровнем психомоторного развития ребенка, снижение его активности является неблагоприятным диагностическим фактором. Активация приобретенного иммунитета (повышение уровня аутоантител к нейробелкам) характе-

ризует наиболее тяжелые варианты ЗПМР и также может рассматриваться как объективный маркер, характеризующий состояние нейроиммунной дисрегуляции гомеостаза. Показано также, что недоношенные дети имеют

низкий балл психомоторного развития, а большинство детей этой группы — низкие показатели активности α 1-ПИ и повышенные уровни аАТ (по сравнению с доношенными детьми).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — С. 253.
2. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. — М.: Триада-X, 2001. — С. 610.
3. Гузева В.И. Руководство по детской неврологии. — Москва, 2009. — С. 640.
4. Хачатрян Л.Г. Ранние и отдаленные проявления перинатального поражения нервной системы у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Москва, 2003. — 50 с.
5. Ключник Т.П. Состояние врожденного иммунитета при нарушениях развития нервной системы // Психиатрия. — 2007; 4: 79–85.
6. Морозов С.Г. Антитела к белкам нервной ткани при нервных и психических заболеваниях (иммунохимическое и клинико-иммунологическое исследование): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Москва, 1997.
7. Щербакова И.В., Хачатрян Л.Г., Краснолобова С.А. и др. Особенности иммунного статуса у детей с задержками психомоторного развития // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2003; 103 (5): 43–46.
8. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для ВУЗов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 35–48.
9. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008; 4: 4–13.
10. Medzhitov R., Janeway C. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system // Science. — 2000; 296: 298–300.
11. Sloane J.A., Blitz D., Vartanian T. A clear and present danger: endogenous ligands of toll-like receptors // Neuromolecular Med. — 2010; 12 (2): 149–163.
12. Мараева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммунофизиология. — М.: Изд-во ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН, 2005. — С. 160.
13. Аутеншлюс А.И., Шкунов А.Н., Иванова О.В. Содержание некоторых цитокинов у детей с поражением центральной нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2002; 2: 52–54.
14. Tekgul H., Yalaz M., Kutukculer N. et al. Value of biochemical markers for outcome in term infants with asphyxia // Pediatr. Neurol. — 2004; 31 (5): 326–332.
15. Щербакова И.В., Краснолобова С.А., Отман И.Н. и др. Факторы врожденного и приобретенного иммунитета у детей с задержками развития // Клинико-лабораторный консилиум. — 2004; 2: 6–9.
16. Скворцова В.И., Шерстнев В.В., Константинова Н.А. и др. Участие аутоиммунных механизмов в развитии ишемического повреждения головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2005; 105 (8): 36–41.
17. Temesvary P., Abraham C.S., Gellen J. et al. Elastase given intracisternally opens blood-brain barrier in newborn piglets? // Biol. Neonate. — 1995; 67: 59–63.
18. Яровая Г.А., Доценко В.Л., Нешкова Е.А. Патогенетическая роль лейкоцитарной эластазы. Новый спектрофотометрический метод ее определения в плазме крови человека // Информационный бюллетень. — 1995; 1: 16–18.
19. Nakatani K., Takeshita S., Tsujimoto H. et al. Inhibitory effect of serine protease inhibitors of neutrophil-mediated endothelial cell injury // J. Leukoc. Biol. — 2001; 69 (2): 241–247.
20. Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Выявление лейкоцитарной эластазы из комплекса с плазменным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом // Вопр. мед. химии. — 1994; 40 (3): 20–25.
21. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности альфа-1-антитрипсина и альфа-2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека // Вопросы мед. химии. — 1979; 25 (4): 494–499.
22. Гнеденко Б.Б., Морозов С.Г., Грибова И.Е. и др. Иммуноферментный анализ с использованием F (ab) 2-фрагментов антиидиотипических антител вместо нативных антигенов // Иммунология. — 2006; 27 (6): 364–367.
23. Абрамова Т.В., Доценко В.Л., Коровина Н.А., Яровая Г.А. Определение активности лейкоцитарной эластазы и α 1-протеиназного ингибитора в сыворотке крови при реактивных панкреатитах у детей // Российские медицинские вести. — 2001; 1: 62–66.
24. Brkic S., Skokic F., Mladina N. Influence of perinatal complications on serum levels of alpha 1-antitrypsin in preterm newborns // Med. Arh. — 2006; 60 (6): 347–350.



помогает детям ДОСТИЧЬ и ПОДДЕРЖИВАТЬ КОНТРОЛЬ АСТМЫ¹⁻³

в соответствии с критериями GINA⁴

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СЕРЕТИД (салметерол/флутиказона пропionato)

П № 011630/01 10.03.2006, последнее изменение от 31.05.2010 (Мультидиск), П № 015937/01 26.10.2004, последнее изменение от 20.11.2008 (ДАИ), ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Дозированный аэрозоль для ингаляций 25/50 мкг/доза, 25/125 мкг/доза, 25/250 мкг/доза, 120 доз; Мультидиск (дозированный порошок для ингаляций) 50/100 мкг/доза, 50/250 мкг/доза, 50/500 мкг/доза, 60 доз. СОСТАВ ПРЕПАРАТА. Действующее вещество: салметерола ксинафат, флутиказона пропionato. Вспомогательные вещества: 1,1,1,2-тетрафторэтан (ДАИ), лактозы моногидрат (Мультидиск). МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ. Серетид содержит салметерол и флутиказона пропionato, которые обладают разными механизмами действия. Салметерол предотвращает возникновение симптомов, флутиказона пропionato улучшает легочную функцию и предотвращает обострения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Бронхиальная астма у пациентов, которым показана комбинация длительной терапии бета₂-адреномиметиком длительного действия и ингаляционным кортикостероидом; у пациентов с недостаточным контролем заболевания на фоне постоянной монотерапии ингаляционным кортикостероидом при периодическом использовании бета₂-адреномиметид короткого действия или у пациентов с адекватным контролем заболевания на фоне терапии ингаляционным кортикостероидом и бета₂-адреномиметиком длительного действия, или в качестве стартовой поддерживающей терапии у пациентов с персистирующей бронхиальной астмой (ежедневное возникновение симптомов, ежедневное использование средств для быстрого купирования симптомов) при наличии показаний к назначению кортикостероидов для достижения контроля над заболеванием. Поддерживающая терапия при ХОБЛ и значением ОФВ1 < 60% от должных величин (до ингаляции бронходилататора) и повторных обострениях в анамнезе, 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. Менять дозу препарата можно только по рекомендации врача. Конкретному пациенту следует назначать такой ингалятор Серетид, который содержит дозу флутиказона пропionato, соответствующую тяжести его болезни. РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ. Дозирующий аэрозольный ингалятор. Взрослые и дети 12 лет и старше: две ингаляции 25 мкг салметерола и 50 мкг флутиказона пропionato 2 р/с, или две ингаляции 25 мкг салметерола и 125 мкг флутиказона пропionato 2 р/с. Дети 4-х лет и старше: две ингаляции 25 мкг салметерола и 50 мкг флутиказона пропionato 2 р/с. Мультидиск: Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше: одна ингаляция 50 мкг салметерола и 100 мкг флутиказона пропionato 2 р/с, или одна ингаляция 50 мкг салметерола и 250 мкг флутиказона пропionato 2 р/с. Дети в возрасте 4-х лет и старше: одна ингаляция 50 мкг салметерола и 100 мкг флутиказона пропionato 2 р/с. ХОБЛ: максимальная рекомендуемая доза составляет одну ингаляцию 50 мкг салметерола и 500 мкг флутиказона пропionato 2 р/с. Данных о применении Серетид Мультидиска у детей младше 4-х лет нет. Особые группы пациентов: нет необходимости снижать дозу Серетид у пожилых пациентов, а также у пациентов с нарушениями 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 тремор, сердцебиение, головная боль, осплошность голоса и кандидоз полости рта и глотки, парадоксальный бронхоспазм (в случае его возникновения следует немедленно прекратить ингаляционный бронходилататор, отменить Серетид и при наличии показаний назначить альтернативную терапию). В рамках клинических исследований применения Серетид иногда поступали сообщения о кровоподтеках, а также сообщалось о частых случаях пневмонии (у пациентов с ХОБЛ). В рамках постмаркетингового наблюдения были получены следующие данные о нежелательных явлениях: кожные реакции гиперчувствительности, в том числе проявляющиеся в виде анафилактического шока (главным образом, отек лица и ротоглотки), нарушения дыхания (одышка или бронхоспазм), и в очень редких случаях анафилактических реакций. Очень редко отмечались тревога, поведенческие расстройства, включая гиперактивность (главным образом, у детей), и нарушения сна; гипергликемия. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ. Серетид предназначен для длительного лечения заболевания, а не для купирования приступов. Пациентов нужно проинформировать о том, чтобы они всегда имели под рукой препарат для купирования острых симптомов. Из-за опасности обострения при бронхиальной астме дозу препарата следует снижать постепенно под контролем симптомов и функции легких. С осторожностью применять у пациентов с тиреотоксикозом, активным и неактивным туберкулезом. Возможные системные эффекты включают снижение функции коры надпочечников, остеопороз, задержку роста у детей, катаракту, глаукому. У пациентов, переводящихся с пероральных кортикостероидов на терапию Серетидом необходимо регулярно контролировать функцию коры надпочечников. Рекомендуется регулярно следить за динамикой роста детей, получающих Серетид в течение длительного времени. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ. Из-за опасности развития гипоксемии следует избегать применения селективных и неселективных бета₂-адреноблокаторов за исключением тех случаев, когда они крайне необходимы пациенту. Ритонавир (высокоактивный ингибитор изофермента СYP3A4) может вызывать резкое повышение концентрации флутиказона пропionato в плазме, вследствие чего существенно снижаются концентрации сывороточного кортизола. Другие ингибиторы изофермента СYP3A4 вызывают ничтожно малое (эритромицин) и незначительное (кетоконазол) повышение содержания флутиказона пропionato в плазме, при котором практически не снижаются концентрации сывороточного кортизола. Производные ксантина, ГКС и диуретики повышают риск развития гипоклемии (особенно у пациентов с обострением бронхиальной астмы, при гипоксии). Ингибиторы моноаминоксидазы 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 превышает любой потенциальный 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 Blich 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 "ГлассоСмитКляйн Трейдинг" по адресу:
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, эт. 5, Бизнес-Парк "Крылатские Холмы",
тел. (495) 777 89 00, факс (495) 777 89 01

На правах рекламы



Т.В. Турти, Е.Л. Семикина, Л.С. Намазова-Баранова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Особенности экспрессии рецепторов к интерлейкинам 4, 5 при формировании атопического статуса у новорожденных детей

Контактная информация:

Турти Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения для детей раннего возраста с перинатальной патологией Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 131-01-67

Статья поступила: 22.01.2011 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

Выявление ранних маркеров дебюта атопического процесса у детей остается актуальным для проведения эффективной первичной и вторичной профилактики аллергических болезней. В статье приведены результаты изучения роли иммунологических реакций — экспрессии рецепторов к интерлейкинам Th2 профиля (IL 4, IL 5) у новорожденных детей в формировании атопического статуса. Полученные результаты указывают, что их экспрессия различна при отягощенном по аллергическим болезням семейном анамнезе и/или воздействии некоторых перинатальных факторов.

Ключевые слова: новорожденные, атопия, рецепторы к интерлейкинам, CD124, CD125, иммуноглобулин E.

Неуклонный рост распространенности аллергических болезней в детской популяции, их «омоложение» и тяжесть течения заставляют искать ранние маркеры формирующихся атопических процессов. Аллергические болезни относят к мультифакториальным. Изменения в окружающей среде на протяжении последних нескольких десятилетий, вероятно, играют основную роль в развитии эпидемии аллергии и астмы, но не менее очевидно и то, что генетический фон, на который накладываются эти воздействия, является определяющим. В то же время геномика окружающей среды чрезвычайно сложна и пока еще недостаточно изучена. Исследуя звенья этиопатогенеза аллергии, ученые находят корреляцию с факторами, действующими перинатально [1–3]. Идентифицированы некоторые факторы риска, ante- и интранатальное действие которых приводит к развитию иммунных реакций, потенци-

рующих формирование атопических процессов: курение, воздействие частиц автомобильных выхлопных газов, характер питания, воздействие некоторых патогенов, роды путем кесарева сечения [4]. При совмещении генетических и эпидемиологических исследований был сделан важный вывод: множество отдельных факторов риска способны реализовать определенный аллергический фенотип [5]. Поэтому так важны для изучения перинатальный, и особенно неонатальный, периоды жизни, так как именно в это время формируется направленность иммунологических процессов, лежащих в основе развития аллергических болезней. Доказано, что ключевым событием в патогенезе атопического процесса является преобладание дифференциации Т лимфоцитов в направлении Т хелперов 2 типа (Th2) с последующим синтезом цитокинов IL 4 и IL 5, отвечающих за синтез основного маркера атопии иммуноглобулина (Ig) E.

T.V. Turti, E.L. Semikina, L.S. Namazova-Baranova

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

Features of the receptors expression for interleukin 4 and 5 in the formation of the atopic status in newborns

Identification of the early markers of the onset of atopic march in children remains important for the effective primary and secondary prevention of allergic diseases. The article contains results of the study of the expression of receptors for interleukin of Th2 profile (IL 4, IL 5) in infants with the formation of the atopic status. The obtained results indicate that expression of receptors is different in families with burden atopic anamnesis and/or in case of impact of certain perinatal factors.

Key words: newborn, atopy, interleukin receptors, CD124, CD125, immunoglobulin E.

Однако, остаются открытыми вопросы:

- существуют ли первичные иммунологические особенности у детей из семей с аллергическими болезнями?
- какие факторы являются пусковыми для начала атопического процесса у новорожденных детей?

Получив ответы на поставленные вопросы, возможно создание программ первичной профилактики — для предупреждения развития процесса сенсибилизации и вторичной профилактики — для предупреждения развития заболевания, если сенсибилизация все же произошла. Известно, что основным маркером атопических процессов является IgE. Уровень его содержания в крови у новорожденных детей невелик и составляет 0–2 кЕ/л, в 1–12 мес — 0–15 кЕ/л. Синтез IgE В лимфоцитами начинается после антиген-зависимой дифференцировки, которой предшествует активация Т и В лимфоцитов с экспрессией на мембране рецепторов CD124+, CD125+, индукцией Th2, отвечающих синтезом цитокинов IL 4 и IL 5. Молекула CD124 является общей рецепторной субъединицей (α-цепь) для IL 4 и IL 13. Уровень CD124 значительно возрастает на активированных Т и В лимфоцитах. CD124, связывающий IL 4, играет важную роль в индукции Th2 из Th0 лимфоцитов и изотипическом переключении В клетками класса Ig на IgE. Рецептор CD125 является низкоаффинным рецептором для IL 5 (α — цепь рецептора IL 5). Локализуется CD125 на эозинофилах, базофилах, активированных В клетках [6, 7]. Цель нашей работы — выявление особенностей экспрессии CD124, CD125 на мембране лимфоцитов крови новорожденных детей с учетом действия различных факторов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для изучения экспрессии CD124, CD125 на мембране лимфоцитов нами было обследовано 88 пациентов: 49 новорожденных детей в возрасте 4–7 дней и 39 детей в возрасте 27–29 дней жизни. Отбор детей производился случайным образом. Их гестационный возраст составил 32–41 нед. Дети получали стационарное лечение в отделении для недоношенных детей НЦЗД РАМН. Состояние всех детей расценивалось как среднетяжелое. Патология, выявляемая у детей в периоде новорожденности, носила сочетанный характер. Основным клиническим диагнозом у обследуемых детей была церебральная ишемия I, II степени различного генеза. Клиническая картина характеризовалась симптомами угнетения или возбуждения центральной нервной системы, внутричерепной гипертензией, вегетативно-висцеральными нарушениями и др. Очаги инфекции (конъюнктивит, омфалит и др.) обнаружены в 72% случаев. Уровень лейкоцитов и лимфоцитов крови (абсолютный и относительный) у большинства обследованных детей находился в пределах возрастной нормы.

С учетом фактора наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям дети были стратифицированы на 2 группы сравнения: в I группу вошли дети с отягощенным аллергологическим анамнезом (ОАА), во II — дети с неотягощенным анамнезом (НОАА). Первый раз экспрессия CD124, CD125 на мембране лимфоцитов

крови была определена в раннем неонатальном периоде, второй раз — в конце неонатального периода (табл. 1). Аллергологический анамнез считался отягощенным при выявлении у родителей ребенка (одного или обоих), любого из sibсов аллергической болезни: бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита, поллиноза и др.

В группах у детей выявляли первичные клинические проявления аллергии, к которым мы относили: токсическую эритему новорожденных, аллергическую папулезную сыпь, сухость и гиперемии кожи, стойкие опрелости. При обнаружении ранних проявлений аллергии детей относили в подгруппу А, при отсутствии таковых — в подгруппу Б.

В неонатальном периоде частота первичных кожных проявлений аллергии в I группе составила 69%, во II — 50%. В настоящей статье приведены результаты влияния на экспрессию CD124, CD125 на мембране лимфоцитов крови новорожденных детей следующих факторов:

- отягощенного по аллергии семейного анамнеза;
- патологии периода новорожденности;
- проживания женщины во время беременности в экологически неблагоприятном районе (наличие рядом с домом крупных автомагистралей, промышленного производства);
- избыточного употребления белка коровьего молока беременной и кормящей женщиной.

Определение иммунофенотипа лимфоцитов крови проводилось методом проточной цитофлуориметрии. Для проведения исследований использовалось 150–200 мкл (0,15–0,2 мл) венозной крови. Проба помещалась в пробирку с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислотой) и хранилась при комнатной температуре. Через 2–3 ч проводилось окрашивание моноклональными антителами в реакции прямой флуоресценции с последующим лизированием эритроцитов. Использовались реактивы производства «BD Biosciences» и лазерный проточный цитометр FACSCalibur («BD Biosciences», США). Выделение лимфоидного региона проводилось окрашиванием CD45/CD14 по графикам светорассеяния с контролем чистоты выделения лимфоцитов по экспрессии CD45 (95–98% CD45+ клеток в регионе). Для определения экспрессии рецепторов к IL 4, 5 на мембране лимфоцитов крови мы применили флуоресцентное окрашивание с кластерами дифференцировки CD124+, CD125+. Сбор и обработка информации проводились с помощью программы CellQuest. Анализ данных иммунофлуоресценции включал комплекс показателей: суммарный уровень экспрессии рецепторов к IL 4, 5 (CD124+, CD125+) на мембране лимфоцитов крови новорожденных детей.

Катамнез собран в 3–5-летнем возрасте детей. Катамнестическое исследование включало: повторный анализ аллергологического анамнеза, получение данных анамнеза жизни и болезни, клинический осмотр. Было выявлено, что частота атопического дерматита на первом году жизни в группах составила: в I — 45%, во II — 18,8%; $p < 0,05$. Регистрировались также аллергические реакции на лекарственные вещества, укусы насекомых, детскую косметику.

Таблица 1. Структура исследуемой группы

Период онтогенеза	Ранний неонатальный период		Поздний неонатальный период	
Группы	I ОАА	II НОАА	I ОАА	II НОАА
Всего:	29	20	23	16

Обработка полученных данных проведена по общепринятым методам медицинской статистики (параметрическим и непараметрическим). Применялся расчет средней величины, медианы, интерквартильного размаха. Различия показателей определялись по критериям Стьюдента; Манна–Уитни (гипотеза о равенстве средних рангов). Взаимосвязь признаков изучалась с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Статистически значимыми различия показателей и установленных корреляций считались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления особенностей иммунологических реакций в неонатальном возрасте в зависимости от отягощенного по аллергии семейного анамнеза и действия других факторов изучена экспрессия рецепторов к IL 4, 5 на мембране лимфоцитов крови новорожденных детей (CD124+, CD125+).

При сравнении уровней суммарной экспрессии рецепторов IL 4+, IL 5+ на мембране лимфоцитов крови у детей в группах раннего неонатального возраста получены следующие результаты: суммарная экспрессия рецептора к IL 4+ (CD124+) в I группе детей несколько ниже по сравнению с детьми II группы — 2,0 (1,0–3,2) и 3,8 (1,3–5,9), соответственно; $p = 0,1$. Суммарная экспрессия рецептора IL 5+ (CD125+) в I группе детей статистически значимо ниже по сравнению с детьми II группы — 2,35 (2,0–3,3) и 3,9 (3,0–6,0), соответственно; $p < 0,05$. В позднем неонатальном возрасте статистически значимые раз-

личия между группами исчезают. Сохраняется тенденция к более низкой суммарной экспрессии рецепторов к IL 4 и IL 5 у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом: 3,9 (2,0–4,9) и 4,8 (3,0–8,4); 3,5 (1,9–6,3) и 4,6 (4,2–6,1), соответственно; $p > 0,05$ (табл. 2).

В динамике (от раннего к позднему неонатальному периоду) суммарная экспрессия рецепторов к IL 4 и IL 5 в группах статистически значимо не различалась. Тем не менее, в целом в изучаемой выборке новорожденных детей выявлено статистически значимое динамическое увеличение экспрессии рецептора к IL 4 на мембране лимфоцитов крови (Sign Test) (рис. 1).

В исследовании [8] пуповинной крови здоровых новорожденных детей ($n = 16$), рожденных у здоровых матерей, обнаружено, что суммарная экспрессия рецепторов на мембране лимфоцитов составила $1,8 \pm 0,4\%$ — к IL 4; $3,1 \pm 0,4\%$ — к IL 5.

Согласно исследованиям, проведенным в нашем центре ранее, уровень экспрессии рецепторов к IL 4, 5 на мембране лимфоцитов периферической крови у практически здоровых детей в возрасте 7–17 лет ($n = 12$) составил $3,7 \pm 0,32$; $5,3 \pm 0,55$, соответственно [9].

Проведен анализ экспрессии CD124+, CD125+ на мембране лимфоцитов крови в группах в зависимости от появления клинических симптомов аллергии.

При появлении токсической эритемы новорожденных, гиперемии, сухости кожи, папулезной аллергической сыпи в раннем неонатальном возрасте значительно возрастала экспрессия CD124+, CD125+ на мембране лимфоцитов крови у детей второй группы. В первой группе уровень экспрессии рецепторов к IL 4+ и IL 5+ в подгруппах достоверно не различался. Частота экспрессии CD124+, CD125+ была статистически значимо ниже у детей в I A подгруппе по сравнению с детьми II A (подгруппы: CD124+ — 2,1 (0,9–4,0) и 5,0 (3,1–6,0); $p < 0,05$; CD125+ — 2,4 (2,0–3,5) и 3,9 (3,0–6,0); $p < 0,05$, соответственно. Таким образом, реакции иммунной системы более выражены у детей с ранними проявлениями аллергии и неотягощенным аллергологическим анамнезом (табл. 3). Различий в уровне экспрессии рецепторов к IL 4+ и IL 5+ на мембране лимфоцитов анализируемых групп в позднем неонатальном возрасте в зависимости от появления ранних кожных симптомов аллергии не выявлено.

В популяции детей 7–17 лет с atopической легкой, персистирующей бронхиальной астмой ($n = 70$) получены данные, свидетельствующие, что уровень экспрессии рецепторов к IL 4, 5 на мембране лимфоцитов периферической крови у них составляет $5,46 \pm 0,37$ и $9,3 \pm 0,43$, соответственно [9].

При анализе собственных данных и результатов других исследований в различных популяциях детей [8, 9] можно

Рис. 1. Возрастная динамика суммарной экспрессии рецептора к IL 4 на мембране лимфоцитов у новорожденных детей

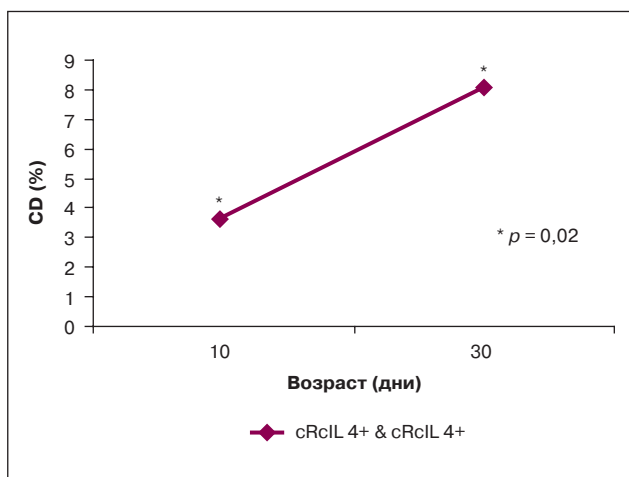


Таблица 2. Уровень суммарной экспрессии CD124+, CD125+ на мембране лимфоцитов анализируемых групп в неонатальном возрасте

CD (%)	I группа РНП М ± m Медиана (ИКР) n = 29	II группа РНП М ± m Медиана (ИКР) n = 17	p I–II	I группа ПНП М ± m Медиана (ИКР) n = 23	II группа ПНП М ± m Медиана (ИКР) n = 11	p I–II
cRcIL 4+ (CD124+)	3,36 ± 0,8 2,0 (1,0–3,2)	4,39 ± 1,0 3,8 (1,3–5,9)	> 0,05	5,5 ± 1,5 3,9 (2,0–4,9)	13,4 ± 7,4 4,8 (3,0–8,4)	> 0,05
cRcIL 5+ (CD125+)	2,57 ± 0,24 2,35 (2,0–3,3)	4,56 ± 0,72 3,9 (3,0–6,0)	< 0,01	5,7 ± 1,8 3,5 (1,9–6,3)	10,1 ± 5,8 4,6 (4,2–6,1)	> 0,05

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения, ошибки среднего, медианы, интерквартильного размаха между 25 и 75-м перцентилями; ИКР — интерквартильные размахи; РНП — ранний неонатальный период; ПНП — поздний неонатальный период.

Таблица 3. Уровень экспрессии CD124+, CD125+ на мембране лимфоцитов крови в группах в раннем неонатальном возрасте при первичных кожных проявлениях аллергии

CD (%)	I A гр. М ± m Медиана (ИКР) n = 21	I Б гр. М ± m Медиана (ИКР) n = 8	p	II A гр. М ± m Медиана (ИКР) n = 10	II Б гр. М ± m Медиана (ИКР) n = 7	p	I A–II A p	I Б–II Б p	I A–II Б p	I Б–II A p
cRcIL 4+ (CD124+)	3,6 ± 1,04 2,1 (0,9–4,0)	2,4 ± 0,7 1,8 (0,9–3,2)	> 0,05	5,6 ± 1,14 5,0 (3,1–6,0)	1,1 ± 0,5 0,8 (0,29–1,9)	< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
cRcIL 5+ (CD125+)	2,7 ± 0,34 2,4 (2,0–3,5)	2,4 ± 0,41 2,4 (1,8–2,8)	> 0,05	4,63 ± 0,72 3,96 (3,2–6,3)	2,0 ± 0,3 2,6 (1,9–2,9)	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05

Таблица 4. Уровень экспрессии рецепторов к IL 4+, IL 5+ на мембране лимфоцитов крови в различных группах детей

CD (%)	cRcIL 4+ М ± m Медиана (ИКР)	cRcIL 5+ М ± m Медиана (ИКР)
Здоровые новорожденные дети (пуповинная кровь) (n = 16)	1,8 ± 0,4%	3,1 ± 0,4%
Дети I группы (с ОАА) раннего неонатального возраста (n = 29)	3,36 ± 0,8 2,0 (1,0–3,2)	2,57 ± 0,24 2,35 (2,0–3,3)
Дети I группы (с ОАА) раннего неонатального возраста с первичными кожными симптомами аллергии (n = 21)	3,6 ± 1,04 2,1 (0,9–4,0)	2,7 ± 0,34 2,4 (2,0–3,5)
Дети I группы (с ОАА) позднего неонатального возраста (n = 23)	5,5 ± 1,5 3,9 (2,0–4,9)	5,7 ± 1,8 3,5 (1,9–6,0)
Дети II группы (с НОАА) раннего неонатального возраста (n = 17)	4,39 ± 1,0 3,8 (1,3–5,9)	4,56 ± 0,72 3,9 (3,0–6,0)
Дети II группы (с НОАА) раннего неонатального возраста с первичными кожными симптомами аллергии (n = 10)	5,6 ± 1,14 5,0 (3,1–6,0)	4,63 ± 0,72 4,0 (3,2–6,3)
Дети II группы (с НОАА) позднего неонатального возраста (n = 11)	13,4 ± 7,4 4,8 (3,0–8,4)	10,1 ± 5,8 4,6 (4,2–6,8)
Здоровые дети 7–17 лет (n = 12)	3,7 ± 0,32	5,3 ± 0,55
Дети с легкой, персистирующей, атопической бронхиальной астмой 7–17 лет (n = 70)	5,46 ± 0,37	9,3 ± 0,43

сделать предположение о недостаточности экспрессии рецепторов к IL 4, 5 на мембране лимфоцитов крови в раннем неонатальном периоде и их недостаточном приросте к концу неонатального периода у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом (табл. 4).

В одном из исследований авторы оценивали взаимосвязь между IL 5Rα и развитием аллергии у детей, используя растворимый IL 5Rα (s-IL 5Rα) в качестве маркера. Детей (n = 510) наблюдали при рождении, в 3,5 и 8 лет. На основании времени первого появления и устойчивости симптомов детей разделили на следующие подгруппы (по наличию свистящих хрипов и атопического дерматита): симптомы аллергии никогда не появлялись, были транзиторными, персистирующими, интермиттирующими и появившимися в более старшем возрасте. В 5 лет измеряли концентрацию s-IL 5Rα (ELISA) в крови. Корреляции между уровнем s-IL 5Rα и текущими проявлениями атопического дерматита (АтД) выявлено не было, в то же время концентрация s-IL 5Rα статистически значимо была связана с характером течения АтД. Авторы установили, что у детей с поздней манифестацией АтД уровни s-IL 5Rα были достоверно выше по сравнению с теми, у кого никогда не было проявлений АтД. Повышенный уровень сывороточного s-IL 5Rα в возрасте 5 лет сопровождался наличием атопической сенсibilизации и последующим развитием АтД к 8-летнему возрасту [10].

Нами изучено влияние различных факторов, действующих в период беременности, родов и в неонатальном периоде на уровни экспрессии рецепторов к IL 4+, IL 5+ на мембране лимфоцитов крови новорожденных детей; приведены результаты, имеющие статистическую значимость.

В раннем неонатальном возрасте обнаружено влияние следующих факторов: экологически неблагоприятная среда проживания беременной женщины, наличие медицинских аборт в акушерском анамнезе, избыточное употребление цельного коровьего молока и его продуктов (около или более 1 л/день).

Уровень суммарной экспрессии рецептора к IL 5+ на лимфоцитах крови детей изучаемой выборки в раннем неонатальном возрасте статистически значимо меньше при проживании женщины в период беременности в экологически неблагоприятном районе: 2,1 (1,8–3,05) и 3,5 (2,65–5,2); $p < 0,05$ (табл. 5).

Влияние таких факторов, как медицинские аборты, чрезмерное употребление коровьего молока в период беременности и лактации, сопровождается повышением уровня экспрессии рецептора к IL 5+ на лимфоцитах крови в раннем неонатальном возрасте: 3,6 (3,0–4,0) и 2,27 (1,8–3,6); 3,7 (2,8–6,0) и 2,28 (2,0–3,6), соответственно; $p < 0,05$ (см. табл. 5).

Было проанализировано влияние различной патологии неонатального периода на характер иммунных реакций

Таблица 5. Общий уровень экспрессии рецептора к IL 5+ на мембране лимфоцитов крови детей в раннем неонатальном возрасте при воздействии факторов внешней среды

CD (%)	I cRcIL 5+ M ± m Медиана (ИКР)	O cRcIL 5+ M ± m Медиана (ИКР)	p
Плохая экология среды проживания	n = 12 2,53 ± 0,4 2,1 (1,8–3,05)	n = 16 3,98 ± 0,5 3,45 (2,65–5,2)	< 0,05
Медицинские аборт в акушерском анамнезе матери	n = 10 4,1 ± 0,67 3,6 (3,0–4,0)	n = 18 2,95 ± 0,41 2,27 (1,8–3,6)	< 0,05
Злоупотребление коровьим молоком	n = 10 4,42 ± 0,77 3,7 (2,8–6,0)	n = 18 2,77 ± 0,31 2,28 (2,0–3,6)	< 0,05

Примечание. Здесь и в табл. 6, 7: 0 — отсутствие признака; I — наличие признака.

Таблица 6. Общий уровень экспрессии рецептора к IL 4+ на мембране лимфоцитов крови детей в позднем неонатальном возрасте

CD (%)	O cRcIL 4+ M ± m Медиана (ИКР)	I cRcIL 4+ M ± m Медиана (ИКР)	p
Гиперемия кожи	n = 23 4,4 ± 0,97 3,5 (2,0–4,5)	n = 11 15,8 ± 7,5 5,5 (4,2–17,0)	< 0,01
Герпетическая инфекция у ребенка	n = 27 7,1 ± 3,1 3,9 (2,0–4,9)	n = 5 15,3 ± 4,9 12,5 (7,2–22,0)	< 0,05
Повышенный рост золотистого стафилококка (кал)	n = 8 2,4 ± 0,5 2,4 (0,9–3,9)	n = 5 13,4 ± 5,4 5,5 (4,9–22,0)	< 0,01

Таблица 7. Экспрессия рецептора IL 5 на CD3+ лимфоцитах крови детей I группы, родившихся путем кесарева сечения, в позднем неонатальном периоде

CD (%)	I группа CD3+RcIL 5+ O M ± m Медиана (ИКР) n = 15	I группа CD3+RcIL 5+ I M ± m Медиана (ИКР) n = 5	p O–I
Кесарево сечение	3,7 ± 1,7 1,6 (1,1–3,7)	0,9 ± 0,29 0,75 (0,5–1,0)	< 0,05

в изучаемой популяции детей в позднем неонатальном периоде.

При остро возникшем симптоме аллергии (гиперемии кожи ребенка), остром течении внутриутробной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, контаминации золотистым стафилококком толстого кишечника и выявленном микробиологическим методом повышенном его росте, суммарный уровень экспрессии рецептора к IL 4 на лимфоцитах крови в изучаемой выборке новорожденных детей в конце неонатального периода был достоверно выше: 5,5 (4,2–17,0) и 3,5 (2,0–4,5); 12,5 (7,2–22,0) и 3,9 (2,0–4,9); 5,5 (4,9–22,0) и 2,4 (0,9–3,9), соответственно; $p < 0,05$ (табл. 6).

У детей первой группы, рожденных путем кесарева сечения, отмечался максимально низкий уровень экспрессии к IL 5 на зрелых лимфоцитах (CD3+) — 0,75 (0,5–1,0) по сравнению с детьми, рожденными через естественные родовые пути, — 1,6 (1,1–3,7) в позднем неонатальном периоде; $p < 0,05$ (табл. 7).

При проведении корреляционного анализа непараметрическим методом по Спирмену в позднем неонатальном периоде были выявлены следующие статистически значимые отрицательные корреляции ($n = 34$):

- между числом членов семьи, страдающих аллергическими болезнями, и частотой экспрессии рецептора к IL 4 на лимфоцитах крови ($r = -0,49$; $p = 0,005$);
- числом членов семьи, страдающих аллергическими болезнями и частотой экспрессии рецептора к IL 5 на лимфоцитах крови ($r = -0,44$; $p = 0,03$);
- уровнем IgE в сыворотке крови и частотой экспрессии рецептора к IL 5 на зрелых лимфоцитах крови (CD3+) ($r = -0,8$; $p = 0,008$).

В результате катamnестического наблюдения детей, участвовавших в исследовании, выявлена статистически значимая положительная корреляция: чем выше был уровень суммарной экспрессии рецептора к IL 4+ на лимфоцитах крови в раннем неонатальном периоде, тем чаще у детей отмечались аллергические реакции на первом году жизни; $r = 0,54$, $p < 0,01$ (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружено влияние наследственного фактора на уровень экспрессии CD124+, CD125+ на мембране лимфоцитов крови у детей из семей с отягощенным по аллергии анамнезом, статистически значимо более низкий уровень экспрессии рецептора IL 5 в раннем неонатальном воз-

расте. Корреляционный анализ подтвердил значимость наследственного фактора — чем больше членов семьи страдают аллергической патологией, тем ниже уровень экспрессии рецепторов к IL 4, 5 на мембране лимфоцитов крови детей в конце первого месяца жизни.

Факторы, действующие антенатально, интранатально и патологические состояния периода новорожденности, влияют на уровень экспрессии рецепторов к IL 4 и IL 5 на мембране лимфоцитов крови детей в неонатальном периоде. В нашем исследовании выявлены следующие факторы, действие которых сопровождается снижением уровня экспрессии: в раннем неонатальном периоде — проживание во время беременности в экологически неблагоприятном районе сопровождается снижением уровня экспрессии рецептора к IL 5; в позднем неонатальном периоде — рождение путем кесарева сечения сопровождается снижением уровня экспрессии рецептора к IL 5 на мембране зрелых Т лимфоцитов (CD3+) крови детей.

Выявлены следующие факторы, влияние которых сопровождается повышением уровня экспрессии рецепторов на лимфоцитах: в раннем неонатальном периоде — чрезмерное употребление женщиной коровьего молока и его продуктов в период беременности и лактации, медицинские аборт в анамнезе сопровождаются повышением уровня экспрессии рецепторов к IL 5; в позднем неонатальном возрасте — гиперемия кожи, острая инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, избыточный рост золотистого стафилококка при посеве кала (повышение экспрессии рецептора к IL 4).

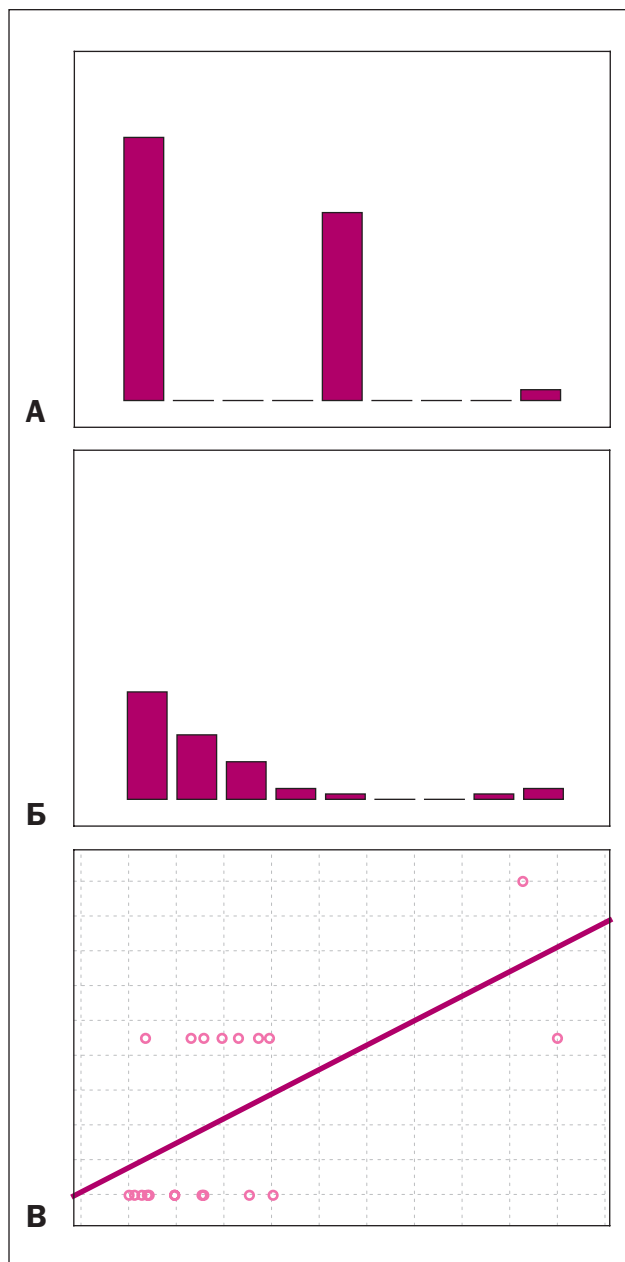
В то же время выявлено, что в динамике по мере роста и развития ребенка уровень экспрессии рецепторов к IL 4 статистически значимо увеличивается к концу первого месяца жизни в изучаемой выборке детей.

Можно предположить, что при длительном воздействии неблагоприятной экологии окружающей среды на организм матери во время беременности, избыточности и многофакторности антигенной стимуляции, действующей в перинатальном периоде развития ребенка (избыточное употребление цельного коровьего молока и его продуктов женщиной; внутриутробная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса; повышенная контаминация толстой кишки ребенка золотистым стафилококком), может приводить к изменениям в экспрессии рецепторов к IL 4 и 5 и запуску atopического процесса. У детей с отягощенным аллергологическим анамнезом недостаточна экспрессия рецепторов к IL 5 на мембране лимфоцитов крови в раннем неонатальном периоде жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Детская аллергология: Руководство для врачей / под ред. А. А. Баранова, И. И. Балаболкина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 7–17.
2. Abe K., Shapiro-Mendoza C.K., Hall L.R., Satten G.A. Late preterm birth and risk of developing asthma // *J. Pediatr.* — 2010; 157 (1): 74–78.
3. Storro O., Oien T., Dotterud C.K. et al. A primary health-care intervention on pre- and postnatal risk factor behavior to prevent childhood allergy. The Prevention of Allergy among Children in Trondheim (PACT) study // *BMC Public Health.* — 2010; 10: 443.
4. Dietert R.R., Zelikoff J.T. Early-life environment, developmental immunotoxicology, and the risk of pediatric allergic disease including asthma // *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* — 2008; 83 (6): 547–560.
5. Grammatikos A.P. The genetic and environmental basis of atopic diseases // *Ann. Med.* — 2008; 40 (7): 482–495.
6. Барышников А.Ю., Торубарова Н.А., Алымкулова Э.Д. Иммунологическая характеристика ранних предшественников лим-

Рис. 2. Статистически значимая положительная корреляция катamnестического наблюдения детей, участвовавших в исследовании



- фOIDных клеток человека // *Гематология и трансфузиология.* — 1985; 11: 45–49.
7. Ковальчук Л.В. Антигенные маркеры клеток иммунной системы человека. — Москва, 2005. — С. 7–13.
8. Зиновьева Т.Е. Особенности созревания лимфоцитов крови и экспрессии цитокиновых рецепторов у новорожденных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2008. — С. 18–20.
9. Громов И.А., Семикина Е.Л., Намазова Л.С. Клинико-иммунологическое значение определения экспрессии мембранных рецепторов у детей с atopической бронхиальной астмой при проведении алергенспецифической иммунотерапии // *Вопросы современной педиатрии.* — 2007; 6 (2): 151–152.
10. Semic-Jusufagic A., Gevaert P., Bachert C. et al. Increased serum-soluble interleukin-5 receptor alpha level precedes the development of eczema in children // *Pediatr. Allergy. Immunol.* — 2010; 21 (7): 1052–1058.

От редакции

Уважаемые коллеги! Предлагаем вашему вниманию прозвучавшие на открытии XV Конгресса педиатров выступление Паст-президента Международной педиатрической ассоциации (International Pediatric Association, IPA) доктора Чок Ван Чана о состоянии детского здравоохранения в мире и перспективах его дальнейшего развития, а также доклад Президента IPA профессора Сержиу Кабрала о проблеме табакозависимости у детей.

Чок Ван Чан

Университет Гонконга, Китай

Всемирное детское здравоохранение: цели развития тысячелетия и задачи врачей

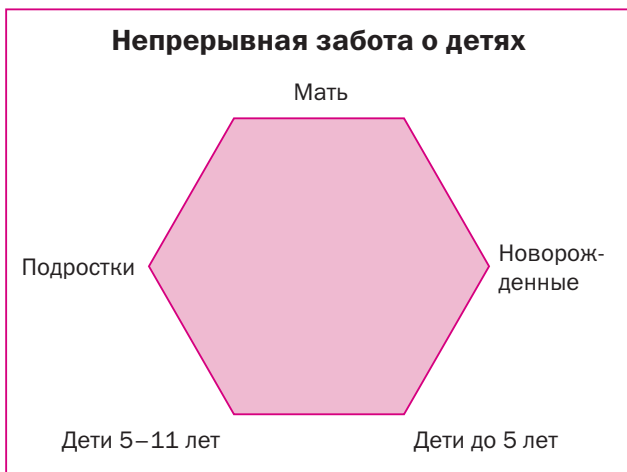
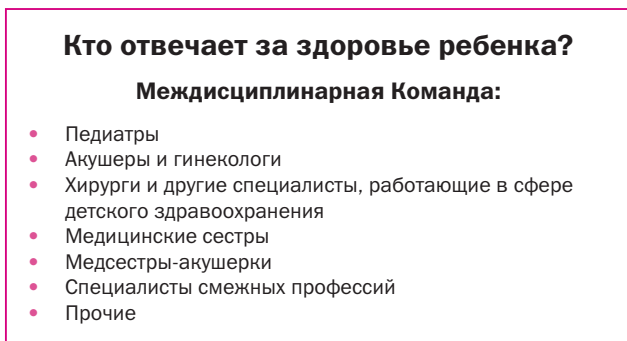
Контактная информация:

Доктор Чок Ван Чан, Паст-президент Международной педиатрической ассоциации (International Pediatric Association, IPA)

Статья поступила: 25.02.2011 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

70

По определению, данному в Конвенции о правах ребенка Организации Объединенных Наций, ребенком является каждое человеческое существо до достижения 18-летнего возраста, если по закону, применимому к данному ребенку, он не достигает совершеннолетия ранее.

Рис. 1.**Рис. 2.**

Понятие «здоровье ребенка» претерпевало существенные изменения: на раннем этапе оно определялось как «свобода от болезней» (1946), далее — как «состояние физического, социального, психического и духовного благополучия» (1988), а в 2008 г. было дополнено таким важным аспектом как «поощрение достижения наивысшего потенциала в жизни». Именно поэтому детское здравоохранение предполагает использование не только ресурсов медицинской науки, но и социальной и образовательной сфер.

Охрана здоровья детей представляет собой непрерывную заботу и о матери, и о ребенке на всех этапах его развития (рис. 1), а обеспечивает ее команда специалистов разных профессий (рис. 2).

В сентябре 2000 г. 189 глав государств приняли Декларацию тысячелетия ООН и одобрили основные направления совместной работы по сокращению масштабов нищеты и голода, борьбы с болезнями, безграмотностью, гендерным неравенством, отсутствием доступа к чистой воде и загрязнением окружающей среды. Было определено восемь Целей развития тысячелетия (ЦРТ), которые планируется реализовать к 2015 г. (рис. 3). Для каждой цели сформулированы отдельные задачи и количественные показатели, на основании которых оценят степень достижения ЦРТ. Для достижения поставленных целей необходима Глобальная деятельность (в первую очередь Глобальное сотрудничество специалистов, работающих в сфере здравоохранения), поэтому созданы Глобальные альянсы и фонды по охране здоровья матерей и детей, борьбе с инфекционными болезнями, профилактике пневмонии, оптимизации лечения болезней детского возраста и т.д. (рис. 4–8). Мониторинг деятельности по достижению ЦРТ проводит Глобальное Партнерство (рис. 9).

Международная педиатрическая ассоциация стала одним из главных участников Глобального партнерства (рис. 10–12). Позвольте представить вам Глобальный отчет о ходе достижения ЦРТ. Мы изучи-

ли состояние здоровья детского населения в разных странах мира, структуру заболеваемости в развивающихся и экономически развитых государствах (рис. 13–15); определили круг потенциальных участников, в глобальном масштабе способных повлиять на здоровье детей, среди которых важное место

отводится педиатру (рис. 15–18). Проведенный анализ показал, что прогресс в достижении поставленных целей есть, но он неравномерный для разных стран, а также позволил определить задачи нашей дальнейшей деятельности (рис. 19, 20), выявить причины неудач в области глобального здравоохране-

Рис. 3.

Цели развития тысячелетия на 2000–2015 гг.

1. Ликвидация нищеты и голода
2. Обеспечение всеобщего начального образования
3. Поощрение равенства мужчин и женщин и расширение прав и возможностей женщин
4. Сокращение детской смертности
5. Улучшение охраны материнства
6. Борьба с ВИЧ/СПИДом, малярией и другими инфекционными болезнями
7. Обеспечение устойчивого развития окружающей среды
8. Формирование глобального партнерства в целях развития

Рис. 4.

Партнерство в сфере охраны здоровья матерей, новорожденных и детей (PMNCH)

- Декларация о здоровье матерей, новорожденных и детей принята в Дели (Индия) в апреле 2005 года
- Сопровождается образованием Партнерства (PMNCH)
- Партнерство всех ключевых фигур мирового детского здравоохранения
- IPA широко представлена в партнерстве
- Активная работа для достижения 4 и 5 Целей развития тысячелетия (ЦРТ)

Рис. 5.

Глобальный фонд по борьбе с ВИЧ/СПИДом, малярией, туберкулезом и другими инфекционными заболеваниями

Рис. 6.

Глобальный альянс по вакцинации и иммунизации (GAVI)

- Финансирование в основном осуществляется из Фонда Билла и Мелинды Гейтс
- Концентрация внимания на болезнях, развитие которых можно предупредить вакцинацией
- Охватывает приоритетные страны (по Lancet)
- Отличные результаты

Рис. 7.

Глобальный план действий по профилактике и борьбе с пневмонией (GAPP)

Пневмония — главная причина смерти детей младше 5 лет и вторая основная причина смерти новорожденных

План действий:

- Соблюдение гигиенических навыков (мытьё рук и т.д.)
- Профилактика болезней, которые могут быть предотвращены вакцинацией
- Питание (исключительно грудное вскармливание с добавлением цинка)
- Отказ от курения, здоровая среда в помещении
- Своевременное лечение с использованием недорогих антибиотиков

Рис. 8.

Интегрированное лечение болезней детского возраста (IMCI)

- Лечение детских болезней (особенно пневмонии) в отдаленных сельских районах, где нет врачей, медсестер и других специалистов
- Обучение грамотных жителей деревень протоколу диагностики (кашель, повышенная температура, затрудненное дыхание), лечению (амоксциллин, дозировка в зависимости от возраста и массы тела) и четкому мониторингу (потребление лекарств, ведение записи и др.)
- Возражения со стороны педиатров и медицинских работников (качество медицинской помощи и устойчивость к лекарственным средствам)
- Реалии
- В сельской местности: «лечить или дать умереть!» (вопросы этики)
- Лекарственная резистентность (положительные результаты из Непала и Малави)

Рис. 9.

Отсчет времени до 2015 г.

- Глобальное Партнерство должно проводить мониторинг прогресса по достижению Целей развития тысячелетия 4 и 5
- IPA — мощный партнер группы
- Первая встреча в Лондоне в 2005 г.
- Вторая встреча в Кейптауне в 2009 г.
 1. Совещание ключевых участников совместно с Международной парламентской ассоциацией
 2. Принятие декларации о планах действий
- Третье совещание в июне 2010 года

ния детей — общего характера и по вине педиатров (рис. 21, 22). Наряду с активной деятельностью IPA, для достижения ЦРТ предпринимаются действия мирового масштаба со стороны ООН (рис. 23).

Рис. 10–11.

IPA и Цели развития тысячелетия

- Найробийская декларация: Child Watch Africa (2002 г.)
- Призыв к действию, Нью-Йорк, 2002 г.
- Декларации тысячелетия IPA, 2005 г.
- Афины, 2007 г.: IPA (Совет делегатов) вновь подтверждает свое обязательство обеспечить выживание новорожденных и детей более старшего возраста, их здоровье и развитие, поощрять грудное вскармливание, работать над достижением Целей развития тысячелетия и охранять здоровье матери и всей семьи
- IPA будет поддерживать **работу обществ-членов IPA на местах** для достижения одной или нескольких ЦРТ, с особым акцентом на Цели 4 и 5
- IPA в сотрудничестве с национальными обществами-членами ассоциации на мировом и региональном уровне будет вести работу **по усилению вклада мирового сообщества педиатров** в достижение ЦРТ и обеспечению выживаемости детей и новорожденных
- IPA будет **сотрудничать со своими партнерами** на всех уровнях детского здравоохранения и с Партнерством по охране здоровья матери, новорожденных и детей
- IPA в период до 2015 г. будет особое внимание уделять контролю на государственном уровне за выживаемостью детей и новорожденных и их здоровьем

Рис. 12.

Обязательства IPA

- Поощрение исключительно грудного вскармливания
- Охрана окружающей среды
- Комплексное лечение детских болезней
- Разработка планов действий в отношении болезней, предотвратимых при помощи вакцинации
- Защита прав ребенка

Рис. 13.

Здоровье детей: Реальное положение дел в 2011 году

- 8,8 млн детей в возрасте до 5 лет умрут в этом году, в основном от предотвратимых или легко поддающихся лечению болезней
- 40% из этих 11 миллионов будут малыши, которые не выживут в первые четыре недели жизни
- Бесчисленные миллионы других детей выживут с нарушениями здоровья и развития
- **2/3 этих смертей можно полностью предотвратить**
- Почти все эти случаи будут иметь место среди бедных слоев населения в развивающихся странах
- Недоедание способствует смерти в 1/3 случаев

В ноябре 2010 г. в Индии состоялся форум участников PMNCH (Партнерство по охране здоровья матерей, новорожденных и детей) (рис. 24–28). Таким образом, ЦРТ стали мощной силой в борьбе за сокращение бедности и неравенства (рис. 29).

Рис. 14.

Соотношение бремени болезней в странах с различным уровнем развития экономики

Страны развивающегося мира	Промышленно-развитые страны
• Младенческая смертность • Пневмония • Диарея • Малярия • ВИЧ/Туберкулез • Корь • Питание* • Экология*	• Младенческая смертность • Врожденные пороки развития • Несчастные случаи • Убийства/Суицид/Насилие • Болезни сердца • Рак • Питание* • Экология*

Примечание: * — проблемы общие для всех стран мира.

Рис. 15.

Кто обладает властью, чтобы в глобальном масштабе влиять на здоровье ребенка?

Всемирные организации?	Народ — Гражданское общество?
• ООН • Агентства ООН; ВОЗ, ЮНИСЕФ • Всемирный Банк, МВФ	• Профессионалы • Профессора, преподаватели вузов • Религиозные общины • Бизнес-сообщество и трудящиеся • Неправительственные организации • Прочие
Донорские организации? • Фонды • Двухсторонние донорские организации	
Государства и их лидеры?	

Рис. 16.

Что обещали мировые лидеры?

- Декларация ООН о правах человека (1948) и последующие договоры о социально-экономико-культурных и гражданско-политических правах
- Конвенция о правах ребенка (1989):
— каждому ребенку — наивысший достижимый уровень здоровья и медицинского обслуживания
- Глобальный саммит по положению детей (1990)
- Цели развития тысячелетия (1990–2015)
- Специальная сессия Генеральной Ассамблеи ООН, посвященная положению детей (2002)
- Группа Восьми (G8): коммюнике в Гленгилс (август 2005)
- Всемирный саммит тысячелетия (октябрь 2005)
- И так далее ...

Необходимость снижения материнской и младенческой смертности становится наиболее актуальным и очевидным приоритетом. Комплексная национальная политика и стратегия в области здравоохранения являются основой для улучшения здоровья

женщин и детей. Национальная политика и стратегия в области здравоохранения определяют систему и программу по обеспечению эффективных мер для достижения реальных результатов в сфере здравоохранения.

Рис. 17.

Ключевые участники по решению проблем здоровья матери и ребенка

- **IPA** (профессиональный орган):
 - **центральный координационно-аналитический центр по охране здоровья детей**
 - эпидемиологические данные и медико-санитарная информация
 - стратегические планы действия
 - работа членов IPA с правительствами на национальном уровне
 - деятельность по защите интересов
- **ВОЗ:**
 - обсуждение вопросов детского и женского здоровья
 - разработка политики в области здравоохранения
- **ЮНИСЕФ (Детский фонд ООН)**
Осуществление на региональном и национальном уровнях (Министерство здравоохранения)
- **FIGO (общество акушеров-гинекологов)**
 - предоставление специалистов по принятию родов
 - забота о девочках-подростках

Рис. 18.

Педиатры и Цели развития тысячелетия

- Цели развития тысячелетия — шаги в сфере глобального здравоохранения, начиная с сегодняшнего дня и до 2015 г.
- Педиатры во всех странах в своей повседневной жизни уже работают над многими аспектами Целей развития тысячелетия. Вы должны этим гордиться!
- Педиатрическим обществам предлагается разработать проекты по одному или нескольким мероприятиям Призыва к действию IPA в рамках Декларации тысячелетия
- **Это пойдет на пользу**
 - детскому здравоохранению на уровне различных стран
 - мировому сообществу педиатров

Рис. 19.

Прогресс есть, но огромные проблемы остаются

- Цели развития тысячелетия были мощной силой в борьбе за сокращение бедности и неравенства
- Здравоохранение занимает центральное место в этой программе развития. Все ЦРТ влияют на состояние здоровья, и все причины плохого состояния здоровья оказывают влияние на достижение ЦРТ
- Акцентирование внимания на конкретных целях стимулировало инновации — новые инструменты, новые способы ведения бизнеса и новые ресурсы
- Прогресс существует, но он носит неравномерный и неустойчивый характер

Рис. 20.

Задачи на будущее

- Страны в состоянии конфликта и страны с неустойчивым развитием дальше других от достижения ЦРТ
- Для предотвращения неудач и ускорения достижения ЦРТ необходимо приложить больше усилий и увеличить инвестиции
- Наличие более качественной информации является ключом к достижению успеха — недостаток инвестиций в информационные системы здравоохранения на государственном уровне мешает оценке достигнутого и является серьезной проблемой
- Времени осталось мало — нужны срочные действия

Рис. 21–22.

Почему мы терпим поражение в области глобального здравоохранения детей?

Причины общего характера (I)

- Бедность и сопутствующие ей обстоятельства
- Неэффективное управление
- Несостоятельность правительства и приоритетов в обществе
- Ошибочность проводимой политики, неправильное применение знаний, основанных на экспериментальных данных
- Неадекватность государственной системы здравоохранения
- Недостаточное количество рабочих рук в системе здравоохранения
- Отсутствие равного доступа детей к медицинскому обслуживанию
- Отсутствие политической воли и воли общества
- Моральные и этические ценности жизни: Молчаливое принятие статус-кво: бедные дети умирают, человеческая жизнь недорого стоит в мире бедных

По вине педиатров

- **Очень малая вовлеченность в связи:**
 - с успокоенностью, основанной на современных достижениях
 - решением только своих местных проблем
 - отсутствием глобального видения проблемы (узость взглядов)
 - недостаток знаний и информации (менее 20% слышали о Целях развития тысячелетия)
 - инертность реакции на международные проблемы детского здравоохранения
 - вялость, безынициативность академических кругов по причине неадекватного образования и невнимания к научно-исследовательской работе
 - педиатры живут в башне из Слоновой Кости
- **Редкое участие**

Рис. 23.

Политические усилия всемирного масштаба

- 15-го апреля 2010 г. Генеральный секретарь ООН Пан Ги Мун официально объявил о глобальных усилиях, направленных на ускорение прогресса в области охраны здоровья женщин и детей
- Совещание PMNCH (Партнерства по охране здоровья матерей, новорожденных и детей) в Дакке (Бангладеш) 28–30 апреля 2010 г. для разработки совместных планов действий, направленных на улучшение здоровья женщин и детей
- Утверждение совместных планов действий на Всемирной ассамблее здравоохранения 18 мая 2010 г.
- Саммит ООН по Целям развития тысячелетия в сентябре 2010 г. предоставляет мировым лидерам хорошую возможность для выработки политики, предоставления ресурсов и обеспечения политической воли на следующие пять лет достижения ЦРТ

Рис. 24.

Форум Партнерства по охране здоровья матери, новорожденных и детей

- Придание вызовам «человеческого лица», чтобы стимулировать чувство причастности и побудить к активным действиям
- Использование инноваций и партнерства для расширения масштабов изменений (например, доступ к качественной медицинской помощи)
- Расширение возможностей обмена и мобилизации партнеров, совершенствование механизмов мониторинга достижения ЦРТ
- Содействие распространению стратегий и связей между государственными и частными партнерами для обеспечения ответственности за выполнение обязательств, взятых в рамках совместного плана

Рис. 25.

Форум партнеров Три ключевые темы

- Право голоса и ответственность: стимулировать сообщества высказываться о проблемах здоровья женщин и детей и выживании новорожденных и обеспечивать ответственность всех сторон
- Внедрение изменений: выделение инноваций — политических, финансовых, технологий
- Привлечение всех заинтересованных лиц: расширение партнерства за пределами сообщества MNCH с целью привлечения других сообществ (ВИЧ/СПИД, малярия) и других сфер, влияющих на здоровье матери и ребенка (водоснабжение и санитария, питание, образование, пол и т.д.)

Рис. 26.

Форум партнеров: Программа совещания

- **Пленарные заседания: четыре**
 1. Определение позиции — историческая возможность спасти миллионы жизней
 2. Больше денег на здоровье — больше здоровья за деньги
 3. Ускорение действий в интересах здоровья женщин и детей
 4. Понимание нашей ответственности — принципы и последующие шаги для совместных действий
- **Параллельные сессии, посвященные ключевым темам**

Рис. 27.

Основные результаты форума

- Личная встреча всех партнеров для непосредственного обмена мнениями и идеями между основными заинтересованными сторонами
- Установление платформы для достижения консенсуса мнений
- Солидарность и энтузиазм для выполнения задач
- Принятие декларации встречи по стратегическим планам действий (Делийская декларация 2010 г.)
- Все выразили согласие встретиться вновь в 2015 г. в Дели для оценки достижения Целей развития тысячелетия

Рис. 28.

Новое партнерство для работников здравоохранения

1. Международный Совет неонатальных медсестер (COINN)
2. Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO)
3. Международная фармацевтическая федерация (FIP)
4. Международная конфедерация медсестер-акушеров (ICM)
5. Международный совет медсестер (ICN)
6. Международная педиатрическая ассоциация (IPA)
7. Всемирная федерация обществ анестезиологов (WFSA)

Рис. 29.

Заключение

- Цели развития тысячелетия стали мощной силой в борьбе за сокращение бедности и неравенства
- Необходимость снижения материнской и младенческой смертности становится наиболее актуальным и очевидным приоритетом
- Для улучшения здоровья женщин и детей требуются:
 - 1) эффективные меры
 - 2) системы здравоохранения для обеспечения выполнения этих мер
 - 3) национальная политика и стратегия, определяющие, какие ресурсы необходимо мобилизовать для достижения результатов
- Необходимо срочно увеличить инвестиции в здоровье женщин и детей и скоординировать финансовую и техническую поддержку с национальной политикой и стратегией в области здравоохранения

Chok-wan CHAN

The Chinese University of Hong Kong

Global Child Health Update: Healthcare Professionals and the Millennium Development Goals

Correspondence:

Chok-wan CHAN, Immediate Past President International Pediatric Association (IPA)

Accepted: 25.02.2011 г., submitted for publication: 10.03.2011 г.

Pic. 1.

Child Health

- **The Child (0 to 18 Years — United Nations)** covering Foetus, Newborn, Childhood and Adolescence
- **Domains** (Medical, Social and Educational)
- **Definitions**
 - Freedom from Diseases (1946)
 - A state of physical, social, mental and spiritual well being (1988)
 - Promotion for attainment of highest potential in life (2008)

Pic. 4.

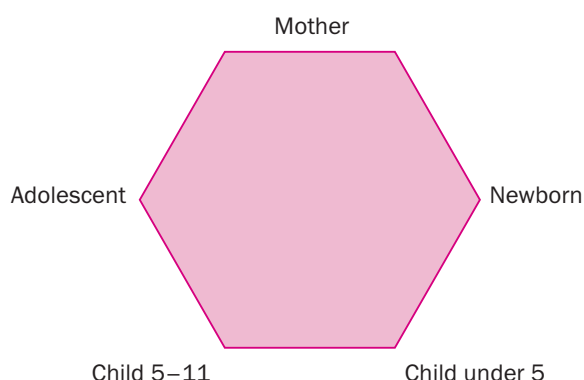
The Millennium Development Goals

- In September 2000, 189 heads of state adopted the UN Millennium Declaration and endorsed a framework for development. The plan was for countries and development partners to work **together to reduce poverty and hunger, and tackle ill health, lack of education, gender inequality, lack of access to clean water and environmental degradation**
- Eight Millennium Development Goals (MDGs) were established with targets for 2015, and indicators to monitor progress

75

Pic. 2.

Continuum of Care



Pic. 5.

Millennium Development Goals (MDG) 2000–2015

1. Eradicate extreme poverty and hunger (**1c Nutrition**)
2. Achieve universal primary education
3. Promote gender equality and empower women
4. **Reduce child mortality by two thirds by 2015**
5. **Improve maternal health**
6. **Combat HIV/AIDS, Malaria and other diseases**
7. Ensure environmental sustainability
8. Develop a global partnership for development

Pic. 3.

Child Health

Providers: (Transdisciplinary Team)

- Paediatricians
- Obstetricians & Gynecologists
- Child Health related Medical and Surgical Specialists
- Nurses
- Midwives
- Allied Health Professionals
- Others

Pic. 6.

Health-related Statistics for the MDG's

- MDG's: 4, 5, 6
- Targets: 1, 4, 5, 6, 7, 8
- Indicators: total 23

Pic. 7.

The Global Activities

↓
The Global Partnerships by Healthcare Professionals

Pic. 8.

The Partnership for Maternal, Newborn and Child Health (PMNCH)

- Declaration of Maternal, Newborn and Child Health in Delhi, India in April 2005
- Followed by formation of the PMNCH
- Partnership from all Key Players on Global Child Health
- IPA well represented at the Partnership
- Working actively toward attainment of MDG4 and 5

Pic. 9.

The Global Fund

for Control of HIV/AIDS, Malaria, Tuberculosis and other Infectious Diseases (MDG6)

The Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI)

- Funding mainly from the Bill and Melinda Gates Foundation
- Focusing on vaccine preventable diseases
- At the Lancet Priority Countries
- Excellent Results

Pic. 10.

Global Action Plan for Prevention and Control of Pneumonia (GAPP)

- Pneumonia being top killer for children below five and second top for neonates
- Action Plans:
 - Good personal habits (hand washings etc)
 - Vaccine preventable diseases
 - Nutrition (Exclusive Breastfeeding and Zinc Supplement)
 - Avoidance of Smokes and indoor Environmental Health
 - Timely treatment using inexpensive antibiotics

Pic. 11.

Integrated Management of Childhood Illness (IMCI)

- Management of **childhood illnesses** (notable pneumonia) in remote rural areas where there are no doctors, nurses, and other health professionals
- **Educate literates in the village** on protocols to diagnosis (cough, fever, breathing difficulty), treatment (Amoxicillin according to age and body weight) and clear monitor (drug intake, records and others)
- **Objections from Paediatricians** and Healthcare Professionals (quality care and drug resistance)
- **Realities**
 - In rural areas: «to treat or to let die!» (ethical issues)
 - Drug resistance (positive results from Nepal and Malawi)

Pic. 12.

The Countdown to 2015

- Global Partnership to monitor progress on the Attainment of the MDG 4 and 5
- IPA a powerful partner of the Group
- First Meeting in London 2005
- Second Meeting in Cape Town 2009
 - Meeting of the key players with the International Parliamentary Association
 - Issuance of a Declaration for Action Plans
- 3rd Countdown Meeting in June 2010

Pic. 13–14.

The IPA Initiatives for the MDGs The International Pediatric Association and the Millennium Development Goals

- The Nairobi Declaration: Child Watch Africa 2002
- The New York Call to Action 2002
- The IPA Millennium Declaration 2005
- **Athens 2007: IPA (Council of Delegates) reaffirms its commitment to newborn and child survival, health, and development, promotion of breastfeeding, the MDG's and also to maternal and family health**

The IPA Millennium Development Goal Project

- IPA will **facilitate country level action of IPA Member Societies** to address one or more of the MDG's, with special attention to MDG's 4 and 5
- IPA, collaborating with its Member Societies at country, regional, and global levels, **will work to focus and strengthen the response of the international pediatric community** to the challenge of the MDG's and newborn and child survival
- IPA will **collaborate with our professional partners** in maternal, newborn and child health at all levels, and with the Partnership for Maternal and Newborn and Child Health
- IPA will **collaborate with the Countdown to 2015**, with attention to tracking of the situation of newborn and child survival and health at country levels

Pic. 15.

The IPA Commitments

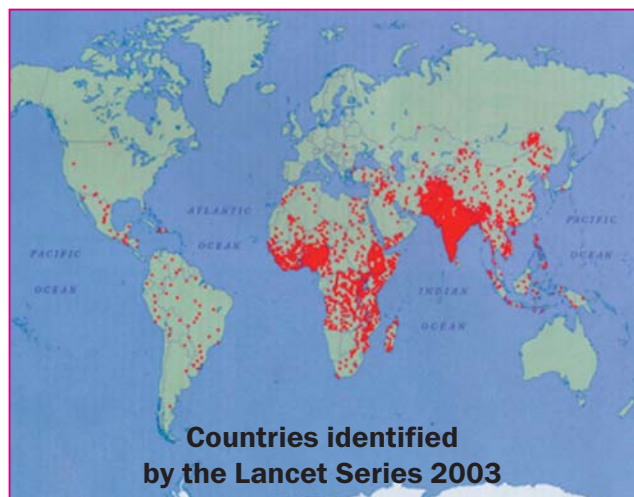
- Promotion of Exclusive Breastfeeding
- Environmental Health
- Integrated Management of Childhood Illness
- Action Plans for Vaccine Preventable Diseases
- Powerful Child Advocate

Pic. 16.

2011: The Reality of Global Child Health

- 8.8 million children under the age of 5 will die this year, mainly from preventable or readily treatable conditions
- 40% of these 11 million will be babies who do not survive the first four weeks of life
- Countless millions of other children will survive with impaired health and development
- 2/3 of these deaths are totally preventable
- Nearly all of this will occur among the poor in the developing world
- Undernutrition contributes to 1/3 of the deaths

Pic. 17.



Pic. 20.

Summary What the World Leaders Have Promised

- United Nations Declaration of Universal Human Rights (1948) and subsequent treaties on socio-economic-cultural and civil-political rights
- The Convention on the Rights of the Child (1989)
 - Every Child — the highest attainable standard of health and health care
- The Global Summit on Children (1990)
- The Millennium Development Goals (1990–2015)
- The United Nations General Assembly Special Session on Children (2002)
- G8: The Gleneagles Communique (August 2005)
- The World Millennium Summit (October 2005)
- And so forth...

Pic. 18.

Disease Burdens Developing World/ Industrialized World

Developing Countries

- Newborn survival
- Pneumonia
- Diarrhea
- Malaria
- HIV/TB
- Measles
- Nutrition¹
- Environment¹

Industrialized Countries

- Newborn survival
- Birth Defects
- Accidents
- Murder/Suicide/Violence
- Heart disease
- Cancer
- Nutrition¹
- Environment¹

¹ Cross Cutting Issues: Exist in all parts of the world.

Pic. 21.

Key Players for Global Child and Woman Health

- **IPA (Professional Body):**
 - **Central Clearing House for Global Child Health**
 - Epidemiology data and health information
 - Strategy Plans for Intervention
 - Members working with governments at national levels
 - Advocacy
- **WHO (World Health Assembly):**
 - Debate on Child and Woman Health Issues
 - Formulate Health Policies
- **UNICEF (United Nations Children's Fund)**
 - Implementation at regional and national levels (Ministry of Health)
- **FIGO (Obstetricians and Gynecologists)**
 - Provide expert skills to the delivery of newborn babies
 - Take care of our adolescent girls

Pic. 19.

Who Holds the Power to Affect Global Child Health?

Global Organizations?

- United Nations
- UN Agencies; WHO, UNICEF
- World Bank, IMF

Donor Organizations?

- Foundations
- Bilateral donors

Governments and their leaders?

The People — Civil Society?

- Professionals
- Academics
- Religious communities
- Business and labor
- Non Governmental Organizations
- Etc.

Pic. 22.

Pediatricians and the MDGs

- The MDGs are the action items of global child health from now to 2015
- Pediatricians in every country already address many aspects of the MDGs in their daily professional lives. Be proud of this!
- Pediatric Societies are encouraged to develop projects addressing one or several actions of the IPA Millennium Call to Action
- This will be good
 - For child health at country level
 - For the global pediatric community

Pic. 23.

Progress is being made, but huge challenges remain

- The MDGs have been a powerful force in the fight to reduce poverty and inequity
- Health is at the centre of the development agenda. All the MDGs influence health, and all causes of ill-health affect the achievement of the MDGs
- The focus on specific goals has spurred innovation — new tools, new ways of doing business and new resources
- Progress is being made, but is unequal and fragile

Pic. 24.

Challenges Ahead

- Conflict-affected and fragile states are furthest away from achieving the MDGs
- More efforts and investment are necessary to prevent set backs, and to accelerate progress towards the MDGs
- Better data are key — the lack of investment in health information systems at country level to assess achievements is a significant problem
- Time is short — urgent action is needed

78

Pic. 25.

Why are we failing in global child health?

- General
- To Paediatricians

Pic. 26–27.

Why are we failing in global child health?

General Causes

1. Poverty and its concomitants
2. Poor governance
3. Faulty government and societal priorities
4. Misguided policies, failure to apply evidence based knowledge
5. Inadequate public health systems
6. Inadequate health workforces
7. Lack of health equity for children
8. Lack of political and societal will
9. Moral and ethical values of life: Tacit acceptance of the status quo: poor children die, human life is cheap in the poor world

Paediatrician Causes

- **Very little involvement due to:**
 - Complacency with current achievements
 - Mind our own local business
 - No international vision (tunnel vision)
 - Lack of knowledge and information (less than 20% heard about MDG's)
 - Inert in reactions to international child health issues
 - Lack of academic momentum due to inadequate education and research input
 - Paediatricians live in Ivory Tower
- **Seldom participation**

Pic. 28.

Strategic Action Plans for Global Activities Accelerating progress towards the health-related MDGs

The critical role of the national health policy & strategy in strengthening health systems and delivering effective interventions in an integrated approach to accelerate progress towards the health MDGs, with a special focus on the health of women and children.

Pic. 29.

Global Political Effort

- UN Secretary-General Ban Ki-moon officially launched a global effort to accelerate progress of women and children's health in New Year 15th April 2010
- Meeting of the PMNCH at Dhaka, Bangladesh on 28–30th April 2010 to draft the Joint Action Plans to improve the Health of Woman and Children
- Adoption of the Joint Action Plans by the World Health Assembly on 18th May 2010
- The MDG Summit in September 2010 provides a good opportunity for world leaders to set policy, to provide resources and to invest political will at the last five years of the MDGs

Pic. 30.

What can Non-Lancet Priority Countries contribute as responsible member of the Global Village

- Partnership with Lancet-Priority countries
- Sharing of statistics, experiences, knowledge and achievements on our healthcare system
- Contribution of manpower and resources
- Join the Joint Strategic Action Plans to enhance attainment of the MDGs by the Year 2015

Pic. 31.

Latest Development in Global Child Health The Partners' Forum

- This is the Second full meeting of PMNCH partners
- The First Full Forum was held in Dar es Salaam, Tanzania in April 2007
- It also marks the 5th Anniversary of the launch of the Delhi Declaration at the «Lives in Balance Conference» at which The Partnership for Maternal, Newborn and Child Health (PMNCH) was born

Pic. 32.

The Partners' Forum: Goals

- **Putting a human face** on the issues to encourage ownership and action
- **Profiting innovations and partnerships** for scaling-up changes (i.e. access to quality care)
- **Enabling partner exchange and mobilization**, and mechanisms for tracking progress
- **Promoting strategies and networks among public- and private-sector partners** to ensure accountability for commitments made to the Joint Plan

Pic. 33.

The Partners' Forum: Three Key Themes

- **Voice and Accountability:** Supporting communities to speak out about MNCH issues and ensure accountability of all stakeholders
- **Innovation for changes:** highlighting innovation in MNCH — political, financial, delivery of interventions, technology. Success stories will be featured
- **Engaging all Actors:** expanding partnership beyond the MNCH community to include other health communities (HIV/AIDs, Malaria), as well as other sectors that determine MNCH outcomes (water and sanitation, nutrition, education, gender etc)

Pic. 36.

The New Partnership for HealthCare Professional's

1. The Council of International Neonatal Nurses (COINN)
2. **The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)**
3. The International Pharmaceutical Federation (FIP)
4. **The International Confederation of Midwives (ICM)**
5. **The international Council of Nurses (ICN)**
6. **The International Pediatric Association (IPA)**
7. The World Federation of Societies of Anesthesiologists (WFSA)

Pic. 34.

The Partners' Forum: Meeting Program

- **Plenary Sessions: Four**
 1. Setting the stage — a Historic Opportunity to save Millions of Lives
 2. More Money for Health — More Health for Money
 3. Accelerating action for Women and Child Health
 4. Holding Ourselves Accountable — Principles and next Steps for Unified Action
- **Concurrent sessions exploring key themes**

Pic. 35.

Major Deliverables from the Forum

- **Face to face meeting** for all partners for direct exchange of views and ideas amongst the major stakeholders
- **Platform for enhancing good consensus** for opinions
- **Excellent solidarity and enthusiasm** for achieving the targets
- **Meeting Declaration for strategic actions plans (Document attached)**
- All agree to **meet again in 2015 in Delhi** to audit the final achievement of the MDG's

Pic. 37–38.

Conclusions

- The MDGs have been a powerful force in the fight to reduce poverty and inequity
- Progress towards the health MDGs is being made, but is unequal and fragile
- The need to reduce maternal and newborn deaths emerges as the most urgent and obvious priority
- Improving the health of women and children requires (a) effective interventions (b) health systems to deliver those interventions; and (c) policies & strategies that set out how the resources needed to deliver results will be mobilized and deployed
- A comprehensive national health policy & strategy is therefore the foundation for improving the health of women and children
- The national health policy & strategy identifies health system and programme needs to deliver effective interventions that achieve health outcomes
- There is an urgent need to increase investment in the health of women and children...
- ... and to align financial and technical support with the national health policy & strategy

Сержиу Аугушту Кабрал

Международная педиатрическая ассоциация

Табакозависимость и дети

Контактная информация:

Сержиу Аугушту Кабрал, Президент Международной ассоциации педиатров (International Pediatric Association, IPA), профессор педиатрии Университета им. Эстасиу де Са

(Рио-де-Жанейро, Бразилия), ректор отделения медико-санитарных дисциплин Группы высших учебных заведений им. Эстасиу де Са

Статья поступила: 25.02.2011 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

Пристрастие к табаку обычно начинается в подростковом возрасте и продолжается во взрослой жизни.

Употребление табака — одна из главных предотвратимых причин смертности в мире: ежегодно от его воздействия умирает почти 5 млн человек. По прогнозам, к 2030 г. эта цифра вырастет до 10 млн. Ожидается, что в ближайшие 30 лет табакокурение станет более частой причиной смерти, чем малярия, туберкулез, заболевания матерей и детей вместе взятые; до 70% этих смертей придется на развивающиеся страны.

Табачный дым как при активном, так и пассивном курении оказывает неблагоприятное влияние практически

на все органы человека (взрослого или ребенка), вызывая целый ряд патологических состояний и болезней (рис. 1–3).

Современные тенденции неумолимы: 250 млн ныне живущих детей умрут от заболеваний, связанных с курением, поскольку уже сейчас **750 млн малышей во всем мире подвергаются воздействию пассивного курения**.

Статистика употребления табака детьми удручает: первый опыт курения практически всегда происходит до окончания средней школы; 50% старшеклассников хотя бы раз пробовали курить сигареты тайком (CDC, 2007).

Рис. 1.

Патологические процессы, связанные с курением:

- кашель
- одышка
- частые головные боли
- болезни органов дыхания
- задержка физического развития
- замедление роста легких и развития их функции
- никотиновая зависимость

Рис. 2.

«Долгосрочные» проблемы со здоровьем:

- раннее развитие болезней сердца и инсульта
- заболевания десен и выпадение зубов
- хронические болезни легких (эмфизема и бронхит)
- проблемы со зрением (дегенерация желтого пятна)
- рак легких

Рис. 3.

Влияние на здоровье ребенка

Кровь

- Возможная связь с лимфомой

Сердце

- Риск синдрома внезапной смерти у младенцев
- Нарушение оксигенации
- Неблагоприятное влияние на артерии

Мозг

- Возможная связь с опухолями мозга
- Воздействие на умственное развитие

Легкие

- Респираторные болезни (в т.ч. бронхит, пневмония)
- Бронхиальная астма
- Хронический респираторный синдром (свистящие хрипы, кашель, нарушение дыхания)
- Снижение функции легких

Уши

- Хронический средний отит

Ожоги

- (от огонька сигареты)

В США более 25% (71 млн) детей в возрасте 12 лет и старше были курильщиками табака. В России ситуация также необнадееживающая (рис. 4). Данные многочисленных исследований свидетельствуют: люди, которые не пристрастились к курению в подростковом возрасте, никогда не становятся курильщиками. Вероятно, именно поэтому «мишенью» табачной промышленности становятся как раз подростки, и не последнюю очередь в пропаганде табакокурения занимает реклама в СМИ (рис. 5–9).

Рис. 4.

Распространенность употребления табака в Российской Федерации (ВОЗ, 2009)		
Распространенность курения среди подростков 13–15 лет	Сигареты (%)	Табак (%)
Юноши	26,9	30,1
Девушки	23,9	24,4
Итого	25,4	27,3

Рис. 5.

Почему дети и подростки находятся в группе риска?

- Они являются легкой мишенью для табачной промышленности
- На них большое влияние оказывают ТВ, фильмы, реклама и мнение друзей
- Они не понимают, сколько нужно приложить усилий, чтобы бросить курить
- Когда человек молод, он не считает реальной проблемой рак, эмфизему, слепоту и импотенцию
- Они не задумываются о своем будущем здоровье

Рис. 6.

Курение в детском возрасте и СМИ

- 15 миллиардов долларов США были потрачены на рекламу в 2003 г. (США)
- Логотип Joe Camel использовался так же часто, как и логотип Микки Мауса Disney
- Дети «погружаются» в табачное море рекламы
- Табачная промышленность утверждает, что рекламная деятельность не оказывает вредного воздействия на детей

Рис. 7.

Цитаты представителей табачной промышленности на рынке

- Для обеспечения более активного и долгосрочного распространения Camel с фильтром, **«бренд должен увеличить долю распространения в возрастной группе 14–24 лет, которая имеет новые, более либеральные, ценности и которая будет представлять сигаретный бизнес завтрашнего дня»**
- «Они представляют сигаретный бизнес завтрашнего дня. Когда эта возрастная группа 14–24 лет повзрослеет, **то они будут потреблять большую часть от общего объема сигарет, по крайней мере в ближайшие 25 лет»**
- «Наша стратегия для наших основных брендов ясна: **реклама должна быть ориентирована непосредственно на юных курильщиков»**

*R.J. Reynolds Tobacco Co. executive to vice-president for marketing
C.A. Tucker, September 30, 1974*

Рис. 8.

Исследования, проводившиеся в табачной отрасли

«Молодые курильщики были основными участниками, определяющими как рост, так и снижение популярности брендов/компаний в течение последних 50 лет. Они продолжают быть важным звеном для брендов/компаний в будущем по двум простым причинам: **1) почти полное обновление рынка происходит за счет 18-летних курильщиков; 2) менее 5% начинают курить после 24 лет»**

*Memo from R.J. Reynolds Tobacco Co. researcher Diane Burrows
February 29, 1984*

Рис. 9.

Повышение риска в результате воздействия СМИ?

- Дети подвергаются воздействию табачной рекламы еще до начала употребления табака
- Воздействие СМИ увеличивает риск начала курения
- Выявлена «дозозависимая» связь: большее воздействие рекламы, обуславливает больший риск начала курения
- Существуют убедительные научные и теоретически обоснованные механизмы воздействия, которые могут способствовать началу курения

DiFranza JR and cols — Tobacco Promotion and the Initiation of tobacco use — Pediatrics vol. 117(6) 1237–1248, 2006

Пассивное курение опасно для здоровья так же, как и активное: человек вдыхает воздух, состоящий из дыма тлеющей сигареты и основного дыма, выдыхаемого курильщиком. Табачный дым содержит более 4000 химических

веществ, 300 из которых являются ядами, а 63 из них вызывают рак. За последние годы накопилось немало данных, свидетельствующих, что пассивное курение является основной причиной смертности среди некурящих (рис. 10–16).

Рис. 10.



Рис. 12.



Рис. 13.

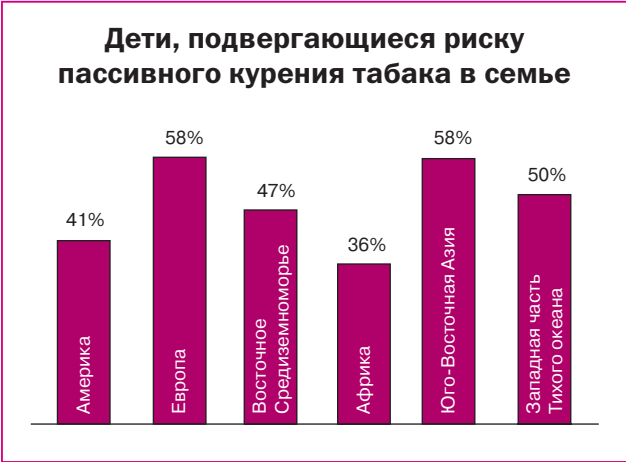


Рис. 11.

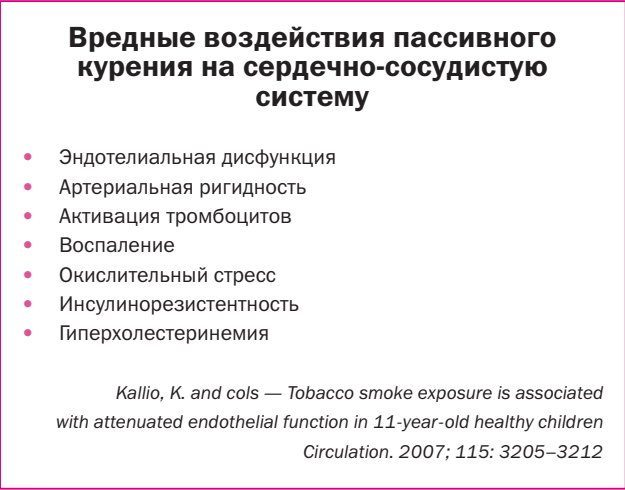


Рис. 14.



Международной педиатрической ассоциацией для борьбы с распространением курения создана

Программа по контролю использования табака (рис. 17–20).

Рис. 15.

Синдром внезапной детской смерти (SIDS)

- Курение женщины во время и после беременности увеличивает риск развития синдрома внезапной смерти у ребенка
- Химические вещества, попадающие в организм ребенка при пассивном курении, по всей видимости, влияют на регуляцию мозгом функции дыхания младенцев
- В легких младенцев обнаруживаются более высокие концентрации никотина и котинина (биологического маркера воздействия табачного дыма при пассивном курении) при синдроме внезапной смерти, нежели у младенцев, умерших от других причин

Рис. 16.

Стратегия уменьшения риска развития синдрома внезапной детской смерти

- Укладывание ребенка спать на спину
- Защита детей от табачного дыма
- Отказ от курения во время беременности
- Отказ от курения в доме или в присутствии ребенка

Рис. 17.

Программа Международной педиатрической ассоциации по контролю за использованием табака

ЦЕЛИ:

- повышение эффективности международных усилий педиатров, направленных на борьбу с курением
- участие и поддержка ведущих педиатров мира и национальных педиатрических обществ
 - а) в информационно-пропагандистской деятельности
 - б) подготовке и участии врачей в борьбе против курения

Рис. 18.

Стратегия

Распространение передового опыта по борьбе против табака посредством:

- работы врачей, направленной на предотвращение использования табака подростками и взрослыми
- участия представителей органов здравоохранения и политических организаций
- поддержки в борьбе против детского табакокурения и профилактики пассивного курения

Образовательные семинары — региональные и международные встречи под эгидой IPA для решения основных клинических и политических вопросов в борьбе против курения

Подготовка лидеров — интенсивная подготовка руководителей борьбы с курением, способных обучать педиатров в своих странах проведению мероприятий, направленных на прекращение распространения курения и его профилактику

Рис. 19.

Приоритет стран в борьбе против курения по определению ВОЗ

Примерно две трети пользователей табака в мире живут в пятнадцати странах:

- Китай, Индия, Индонезия, Россия
- Бангладеш, Бразилия, Мексика, Турция
- Пакистан, Египет, Украина, Филиппины
- Таиланд, Вьетнам и Польша

Рис. 20.

Мы, педиатры, ответственны за защиту детей от болезней, которые можно предотвратить. Мы можем и мы обязаны запретить то зло, которое создано человеческими руками!

Sergio Augusto Cabral

International Pediatric Association

Tobacco addiction and children

Correspondence:

Prof. Sergio Augusto Cabral, President of the International Pediatric Association Professor of Pediatrics — Universidade Estacio de Sa Chancellor for Health Sciences — Estacio Higher Education Group

Accepted: 25.02.2011 r., submitted for publication: 10.03.2011 r.

Pic. 1.

Background

- Tobacco use is one of the leading preventable causes of mortality in the world
- 4.9 million deaths occur annually due to tobacco exposure
- This figure is expected to rise to about 10 million by 2030
- Tobacco use is expected to cause more deaths than malaria, tuberculosis, maternal and childhood diseases together, in the next 30 years
- 70% of those deaths will occur in developing countries

Pic. 4.

Long term health problems

- Early heart disease and stroke
- Gum disease and tooth loss
- Chronic lung diseases, like emphysema and bronchitis
- Vision problems, such as macular degeneration
- Lung cancer

Pic. 2.

Pediatric bias

- Tobacco use usually starts in adolescence and continues in adult life
- Current trends indicates that 250 million children alive today will die from tobacco associated diseases
- 750 million children are exposed to secondhand smoking

Pic. 3.

Smoking-related health problems

- Coughing
- Shortness of breath
- Frequent headaches
- Respiratory illnesses
- Reduced physical fitness
- Poor lung growth and function
- Addiction to nicotine

Pic. 5.

Health effects on children

Blood

- Possible association with lymphoma

Heart

- Increased risk of sudden infant death syndrome
- Adverse effect on oxygen uptake and arteries

Brain

- Possible association with brain tumours and long-term mental effects

Lungs

- Respiratory diseases (including bronchitis and pneumonia)
- Asthma induction and exacerbation
- Chronic respiratory symptoms (wheezing, coughing, breathlessness)
- Decreased lung function

Ears

- Middle ear infections (chronic otitis media)

Burns

- From fires caused by tobacco

Gordon B., Mackay R. and Rehfuess E. —
The atlas of childrens' health and the environment. WHO, 2004

Pic. 6.

Which is better: treat or prevent?

- Nearly all first use of tobacco takes place before high school graduation
- 50% of high school students had tried cigarette smoking at some point (CDC, 2007)
- In the USA more than 1 out of 4 kids age 12 or older were current tobacco users (71 million teens)
- Current evidence suggests that people who do not start using tobacco as teens, never start it

Chen L., Milberger A. et al. —
J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 2007

Pic. 7.

Prevalence of tobacco use in Russian Federation (WHO — mpower 2009)

Youth prevalence, current smoking (%)*	Cigarettes	Tobacco
Male	26,9	30,1
Female	23,9	24,4
Total	25,4	27,3

* Age group 13–15 years, 2004, National, Global Youth Tobacco Survey

Pic. 8.

Why children and teens are in risk?

- Easy targets for the tobacco industry
- Greatly influenced by TV, movies, advertising and opinions from their friends
- They don't realize what a struggle it can be to quit
- Cancer, emphysema, blindness and impotence are not a real concern when you are young
- They don't think much about future health outcomes

Pic. 9.

Children tobacco use and the media

- Children are immersed in a sea of tobacco promotion
- US\$15 billion were spent in advertising during 2003 (USA)
- Joe Camel was identified as often as the Disney channel Mickey Mouse logo
- The tobacco industry claims that promotional activities have no adverse impact on children

Pic. 10.

Tobacco Industry Quotes on Marketing

- «To ensure increased and longer-term growth for Camel filter, **the brand must increase its share penetration among the 14–24 age group, which have a new set of more liberal values and which represent tomorrow's cigarette business**»
- «They represent tomorrow's cigarette business. As this 14–24 age group matures, **they will account for a key share of the total cigarette volume for at least the next 25 years**»
- «Our strategy becomes clear for our established brands: **Direct advertising appeal to the younger smokers**».

R.J. Reynolds Tobacco Co. executive to vice-president for marketing
C.A. Tucker, September 30, 1974

Pic. 11.

Research from the Tobacco Industry

«Younger adult smokers have been the critical factor in the growth and decline of every major brand and company over the last 50 years. They will continue to be just as important to brands/companies in the future for two simple reasons: **The renewal of the market stems almost entirely from 18-year-old smokers. No more than 5 percent of smokers start after age 24**»

Memo from R.J. Reynolds Tobacco Co. researcher Diane Burrows
February 29, 1984

Pic. 12.

Exposure to media increases risk for initiation?

- Children are exposed to tobacco promotion before the initiation of tobacco use
- Exposure increases the risk of initiation
- There is a dose-response relationship, with greater exposure resulting in higher risk
- The association between exposure and increased risk is robust
- There exist scientifically plausible and theoretically based mechanisms whereby promotion could influence initiation

DiFranza JR and cols — Tobacco Promotion and the Initiation of tobacco use — Pediatrics vol. 117(6) 1237–1248, 2006

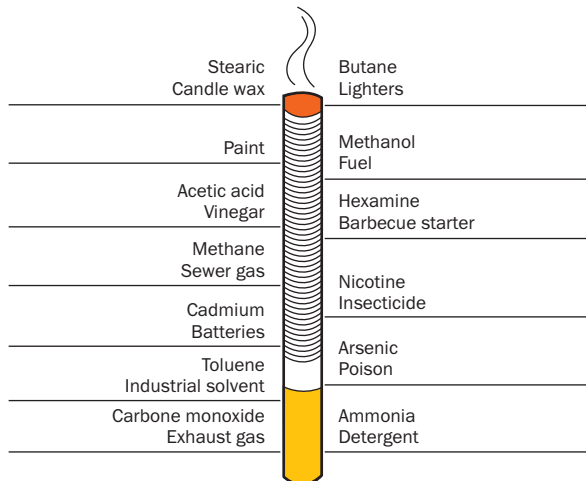
Pic. 13.

Secondhand smoking

- Environmental tobacco smoke/Passive smoking
- Combination of side stream smoke given off by a smoldering cigarette and mainstream smoke exhaled by a smoker
- Contains more than 4000 chemicals, 300 of which are poisons and 63 cause cancer
- Increasing evidence shows SHS is a major cause of mortality among nonsmokers

Pic. 14.

Chemicals contained in second-hand tobacco smoke (partial list)



More than 4000 chemicals have been identified in tobacco smoke

Pic. 15.

Adverse effects of SHS on the cardiovascular system

- Endothelial dysfunction
- Arterial stiffness
- Platelet activation
- Inflammation
- Oxidative stress
- Insulin resistance
- Hypercholesterolemia

Kallio, K. and cols — Tobacco smoke exposure is associated with attenuated endothelial function in 11-year-old healthy children
Circulation. 2007; 115: 3205–3212

Pic. 16.

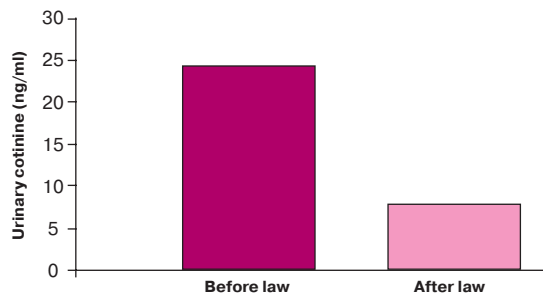
Secondhand smoking

- Nonsmokers who are exposed to secondhand smoke at home or at work increase their risk of developing lung cancer by 20–30%
- Secondhand smoke causes an estimated 3,400 lung cancer deaths among U.S. nonsmokers each year

Pic. 17.

Smoke-free policies decrease exposure to second-hand tobacco smoke by 80–90% in high-exposure settings

Urinary cotinine levels among bar workers in Toronto, Canada, before and after introduction of comprehensive smoke-free legislation

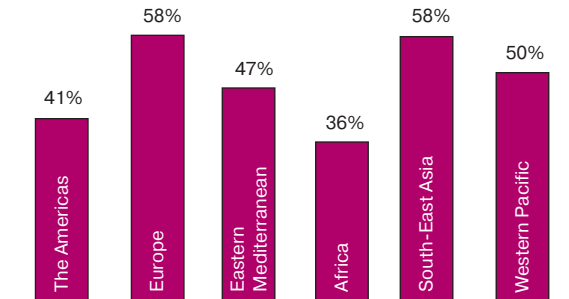


Source (52)

* Analysis of salivary or urinary cotinine concentrations is used as a biological marker to measure exposure to second-hand tobacco smoke

Pic. 18.

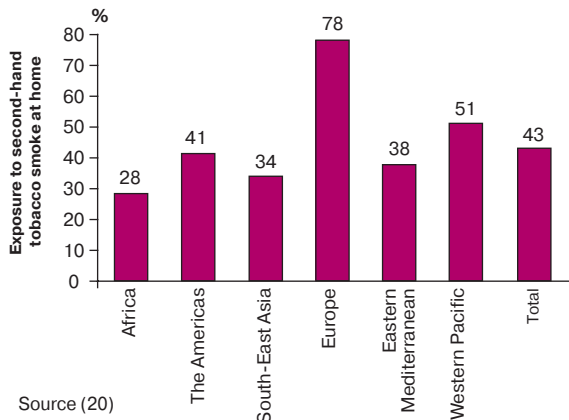
Children exposed to tobacco smoke



Gordon B., Mackay R. and Rehfuss E. —
The atlas of children's health and the environment. WHO, 2004

Pic. 19.

Average percentage of 13–15 year-olds living in a home where others smoke, by WHO region, 2008



Source (20)

Pic. 20.

Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)

- Smoking by women during pregnancy increases the risk for SIDS
- Infants who are exposed to secondhand smoke after birth are also at greater risk for SIDS
- Chemicals in secondhand smoke appear to affect the brain in ways that interfere with its regulation of infants' breathing
- Infants who die from SIDS have higher concentrations of nicotine in their lungs and higher levels of cotinine (a biological marker for secondhand smoke exposure) than infants who die from other causes

Pic. 21.

Strategies for reducing the risk for SIRS

- Positioning the baby to sleep on its back
- Protect children from tobacco:
 - Not smoking when pregnant
 - Not smoking in the home or around the baby

Pic. 22.

IPA Tobacco Control Program

Swati Y Bhave
Coordinator & TA Adolescent Health IPA
Ruth Etzel
TA Environmental Health IPA
Jonathan Klein
Director AAP Julius B. Richmond Center

Pic. 23.

Goals

- Increase the visibility and impact of international pediatric tobacco control efforts
- Engage and support international pediatric leaders and national pediatric organizations in:
 - a) advocacy
 - b) clinician education for tobacco control

Pic. 24–25.

Strategies

Disseminate best practices for tobacco control through:

- Clinical interventions to prevent adolescent and adult tobacco use
- Community public health and policy interventions
- Build support to children's tobacco control and prevention of secondhand tobacco smoke exposure.

Educational workshops — either regional and global IPA meetings, providing an overview of basic clinical and policy issues in tobacco control.

Leadership training — intensive leadership training to develop participants as tobacco control champions/educators able to spread cessation and prevention efforts to pediatric clinicians within their countries and organizations

Pic. 26.

Education

- Identify opportunities to further modify tobacco prevention and control curricula for pediatric clinicians in collaboration with national partners, consistent with:
 - National child health and public health delivery systems
 - Educational efforts of IPA member organizations

Pic. 27.

Priority countries for tobacco control as identified by WHO

Approximately two-thirds of the world's tobacco users live in fifteen countries:

- China, India, Indonesia, Russia
- Bangladesh, Brazil, Mexico, Turkey
- Pakistan, Egypt, Ukraine, Philippines
- Thailand, Vietnam and Poland

Pic. 28.

It is our responsibility as pediatricians to protect children from preventable diseases.
We can and we must ban those which are man-made!

От редакции

Уважаемые коллеги! Мы продолжаем публиковать лекции иностранных гостей, прозвучавшие на XV конгрессе педиатров в Москве (14–17 февраля 2011 г.). Предлагаем вашему вниманию две лекции видного славянского гастроэнтеролога профессора Р. Орела.

Рок Орел

Детский госпиталь Университетского медицинского центра Любляны, отделение гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии

Эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта

Проявления пищевой аллергии со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) достаточно разнообразны и зависят от вида и дозы аллергена, возраста пациента, уровня и глубины поражения пищеварительной системы. Морфологической основой клинической картины в большинстве случаев является иммунное воспаление с преимущественно эозинофильной инфильтрацией тканей при отсутствии других причин для тканевой эозинофилии,

таких как паразитарные заболевания, новообразования, коллагенозы, системные васкулиты, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). К эозинофильным поражениям ЖКТ относят эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный энтерит, эозинофильный колит, эозинофильный проктит и ряд других состояний. Эозинофилы в норме присутствуют в ЖКТ, селезенке, лимфатических узлах, тимусе, и играют важную роль в защите организма от паразитарных инвазий. В пищеварительной системе эозинофилы обычно находят в слизистой оболочке практически всех отделов ЖКТ (желудка, тонкой и толстой кишки), за исключением пищевода. В зависимости от отдела ЖКТ нормальное содержание эозинофилов варьирует в больших пределах, при превышении этого уровня следует заподозрить эозинофильное поражение данного органа (рис. 1–5).

Рис. 1.

Нормальное число эозинофилов в слизистой оболочке органов ЖКТ	
ПИЩЕВОД	ОБОДОЧНАЯ КИШКА
0 эозинофилов	10–20 эозинофилов
АНТРАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ ЖЕЛУДКА	ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНАЯ КИШКА
< 10 эозинофилов	< 25 эозинофилов

Рис. 2.

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ Спектр заболеваний	
ПИЩЕВОД	ТОЛСТАЯ КИШКА
Эозинофильный эзофагит	Эозинофильный колит
Эозинофильный гастроэнтерит	

Рис. 3.

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта с вовлечением эозинофилов	
IgE-опосредованные	не IgE-опосредованные
Пищевая анафилаксия Пищевая аллергия	ВЗК Целиакия
Эозинофильный эзофагит Эозинофильный гастроэнтерит Эозинофильный колит	

Rok Orel

University Medical Centre Ljubljana, Childrens Hospital, Dept. of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

Gastrointestinal eosinophilic disorders

Эозинофильный эзофагит (ЭЭ) является относительно новым синдромом в клинической практике (рис. 6–9). На сегодняшний день — это редко диагностируемое заболевание, протекающее с явлениями дисфагии, основной отличительной чертой которого является эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода. В норме слизистая оболочка пищевода не содержит эозинофилов, но несмотря на это, пищевод признается иммунологически активным органом, способным отвечать на воздействие аллергенов, что выражается в вос-

палительной реакции с участием эозинофильных клеток. ЭЭ по клинической картине во многом сходен с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), однако отличается от нее по этиологии и патогенезу, требует иного подхода к лечению (рис. 10). При ГЭРБ эозинофилы выявляются преимущественно в дистальной части пищевода, при этом ЭЭ сопровождается более обширной эозинофильной инфильтрацией в проксимальных отделах пищевода. Этиологическими факторами, ведущими к развитию ЭЭ, могут являться аллергические реакции

Рис. 4.

Причины эозинофильной инфильтрации органов ЖКТ

- Паразитарная инвазия
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- *Helicobacter pylori*
- Цитомегаловирусная инфекция
- Лекарственные вещества
- Болезни соединительной ткани и васкулиты
- Воспалительные заболевания кишечника
- Синдром гиперэозинофилии

Рис. 5.

Эозинофильные заболевания ЖКТ Диагностика

- Эндоскопия + гистологическая оценка (множественная биопсия)
- Подсчет эозинофилов в периферической крови
- Общий IgE
- Эотаксин 3
- IgE на пищевые аллергены + кожные скарификационные пробы + кожные аллергические пробы

Рис. 6.

Диагностика эозинофильного эзофагита

- Клинико-патологическая картина
- Симптомы +/–
- Эндоскопия +/–
- Аллергия +/–
- Гистология (> 15 эозинофилов в поле зрения)
- Исключение прочих причин эозинофилии

Рис. 7.

Эпидемиология эозинофильного эзофагита

- В среднем у 1–6% детей с симптомами ГЭРБ
- Генетическая предрасположенность
- Нет возрастных ограничений
- Соотношение мужчин и женщин составляет 3:2

Рис. 8.

Клиническая картина эозинофильного эзофагита

Обследовано 347 пациентов (Liacouras, 2003), из них:

- у 70% — рвота, регургитации;
- у 69% — боль в животе;
- у 19% — дисфагия.

Обследовано 105 пациентов (Noel, 2004). Ведущие симптомы:

- у 28% — дисфагия;
- у 27% — боль в животе;
- у 26% — рвота;
- у 13% — нарушения аппетита;
- у 7% — задержка пищевых остатков.

Рис. 9.

Эозинофильный эзофагит Клинические находки

Ассоциированные симптомы (у 50% пациентов)

- Свистящее дыхание
- Аллергический ринит
- Аллергический конъюнктивит
- Атопический дерматит

Семейный анамнез (40% пациентов)

- Астма
- Пищевая аллергия

Рис. 10.

Дифференциальная диагностика

Эозинофильный эзофагит

- Интермиттирующая симптоматика
- > 15 эозинофилов в поле зрения
- Вовлечение дистальных/проксимальных отделов пищевода
- pH проба: норма
- Кислотная блокада: безрезультатна

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

- Персистирующая симптоматика
- 1–5 эозинофилов в поле зрения
- Вовлечение дистальных отделов пищевода
- pH проба: аномальные значения
- Кислотная блокада: результативна

(в частности, пищевая аллергия, бронхиальная астма, atopический дерматит), грибковые или паразитарные инфекции, воспалительные заболевания кишечника, коллагенозы. В случае ЭЭ выявляют нормальную или минимально измененную слизистую оболочку пищевода, незначительные отклонения от нормы данных рН-метрии, которые не коррелируют с клинической картиной. Механическая обструкция обычно не наблюдается, и при отсутствии биопсии постановка верного диагноза у таких больных весьма затруднительна. Основой диагностики ЭЭ является клиническая картина, результаты эндоскопического исследования, а также гистопатологические критерии.

Эозинофильный гастроэнтерит — хроническое заболевание, характеризующееся эозинофильной инфильтрацией стенки желудка, кишечника (рис. 11). При эозинофильном гастродуодените чаще поражается антральный

отдел желудка. Антральный гастрит диагностируется при эндоскопическом исследовании с последующим морфологическим исследованием биоптата слизистой оболочки, при котором выявляется более 20 эозинофилов в поле зрения. Клиническая картина представлена болевым синдромом, диареей, рвотой, раздражительностью, нарушением сна, признаками ГЭР, нарушением аппетита и задержкой физического развития.

В клинической картине эозинофильного колита и проктита отмечается беспокойство и раздражительность ребенка, нарушение аппетита, а копрологический синдром представлен разжиженным стулом с примесью крови от небольших прожилок в слизи до тяжелых кровотечений (рис. 12).

На данный момент стандартной является терапия, включающая элиминационную диету и курс лечения кортикостероидами (рис. 13–16).

Рис. 11.

Эозинофильный гастроэнтерит

- Дебютирует чаще всего в 3-й декаде жизни
- Аллергический анамнез отягощен у 25–75% пациентов
- Периферическая эозинофилия — в 50% случаев
- Задействованы IgE-опосредованные или не-IgE-опосредованные механизмы
- Отмечаются боль в животе, тошнота, рвота, диарея, энтеропатия с потерей белка, анемия, потеря веса и др.

Рис. 14.

Алгоритм действий при эозинофильных заболеваниях ЖКТ

- Диагностика
- Элиминационная диета
- Регрессия симптоматики
- Эндоскопическая и гистологическая оценка
- Обратное введение 3–4 продуктов
- Эндоскопическая и гистологическая оценка

Рис. 12.

Эозинофильный проктоколит

- Аллергический проктит — дети раннего возраста
- Аллергия на коровье молоко
- Кровь в стуле
- Элиминационная диета
- Эозинофильный колит — взрослые

Рис. 15.

Основной метод лечения

- Кортикостероиды

Прочие терапевтические методики

- Ингибиторы мастоцитов (динатриевая соль кромоглиевой кислоты, кетотифен) — отдельные клинические случаи
- Антигистамины — без эффекта
- Антагонисты рецепторов лейкотриенов — сомнительные результаты
- Селективные анти-эозинофильные адгезивные молекулы
- Моноклональные зотаксиновые антитела (CAT 213)
- Агенты, провоцирующие апоптоз эозинофилов
- Биологические методы:
 - анти-IL 5 антитела
 - анти-IgE антитела (omalizumab)

Рис. 13.

Эозинофильные заболевания ЖКТ Диетотерапия

Элиминационная диета

- Диеты с исключением определенных продуктов (исключение «подозреваемых» пищевых аллергенов)
- Диеты с пониженной антигенной нагрузкой (избегать таких продуктов, как молоко, соя, пшеница, кукуруза, орехи, яйца, морепродукты)
- Элементарная диета (основанная на свободных аминокислотах)

Рис. 16.

Прогноз

- Пожизненная терапия
- Образование стриктур
- Показатель доброкачественного течения — только гистологические находки
- Повторные эндоскопии
- Суррогатные маркеры

Рок Орел

Детский госпиталь Университетского медицинского центра Любляны, отделение гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии

Кишечная микрофлора и пребиотики

Нарушение состава нормофлоры кишечника — широко распространенное состояние у детей с различной соматической патологией. Кишечный дисбиоз способствует нарушению постоянства внутренней среды организма, существенным сдвигам в функционировании других

систем и органов, поэтому коррекция дисбактериоза кишечника представляет актуальную проблему клинической педиатрии, с которой приходится сталкиваться врачам различных специальностей.

Известно, что одной из важнейших функций индигенной микрофлоры является ее участие в формировании колонизационной резистентности, которая, в частности, обеспечивается путем конкуренции с экзогенными бактериями за рецепторы связывания и факторы питания. Бактериостатическое действие оказывают низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микрофлоры, в первую очередь, короткоцепочечные жирные кислоты, лактат и др. Они способны ингибировать рост сальмонелл, дизентерийных шигелл, многих грибов.

Присутствие в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) нормофлоры (рис. 1, 2) стимулирует перистальтику толстой и тонкой кишки, опорожнение желудка, сокращает транзитное время для пищи. Большое значение придается индигенной флоре в процессах пищеварения и обмена веществ. Кишечные бактерии усиливают гидролиз белков, сбраживают углеводы, омыляют жиры, обладают амилазной и кazeинолитической активностью, участвуют в метаболизме желчных кислот, холестерина и ксенобиотиков окружающей среды. Микробиота пищеварительного тракта играет заметную роль в регуляции сорбции и экскреции различных ионов и катионов. В результате анаэробной деятельности микроорганизмов пищеварительного тракта образуются летучие жирные кислоты — биологически активные соединения, обладающие выраженным антимикробным эффектом и являющиеся регуляторами водного, электролитного и кислотно-основного балансов, углеводного и липидного метаболизма в печени и других тканях. Индигенная микрофлора способна синтезировать практически все необходимые для макроорганизма витамины. При различных хронических заболеваниях, а также приеме антибактериаль-

Рис. 1.

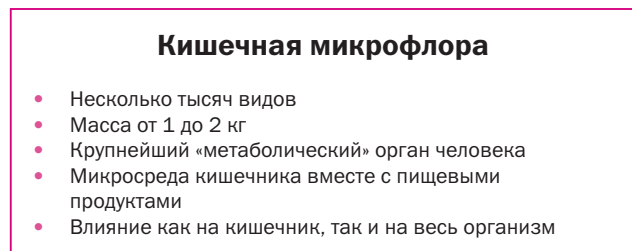


Рис. 2.



Rok Orel

University Medical Centre Ljubljana, Childrens Hospital, Dept. of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

Intestinal Microbiota and Prebiotics

Рис. 3.



ных препаратов может происходить нарушение баланса между нормальной и условно-патогенной флорой кишечника с преобладанием последней и развитием дисбактериоза, нуждающегося в коррекции. Пробиотики — это пищевые ингредиенты, которые не перевариваются ферментами человека и не усваиваются в верхних отделах ЖКТ, стимулируют рост и жизнедеятельность полезной микрофлоры. Основным свойством пребиотиков является их избирательное стимулирование полезной для человеческого организма кишечной микрофлоры, к которой, в первую очередь, относятся бифидобактерии и лактобациллы. Пребиотики представляют собой углеводы, состоящие из двух или более молекул,

Рис. 4.

Неперевариваемые пищевые волокна						
Неуглеводы	Неперевариваемые углеводы					
	Сложные углеводы			Олиго- и полисахариды	Моно- и дисахариды	Синтетические
	некрахмальные полисахариды		неперевариваемый крахмал			
	нерастворимые	растворимые				
Фитаты, лигнины, сапонины, танины, липиды, белки, продукты реакции Майяра	Целлюлоза, гемицеллюлоза В	Гемицеллюлоза А, пектины, смолы, слизи	Сырой крахмал в картофеле и бананах, обработанный крахмал в приготовленной пище	Фрукто-олиго- сахариды, галакто-олиго- сахариды, инулин	Лактоза, фруктоза, лактuloза	Полимеры глюкозы, мальто- декстрин, модифициро- ванный крахмал

Рис. 5.

В чем состоит действие пребиотиков?

- Повышение числа лакто- и бифидобактерий (защита, иммунное действие)
- Повышение выработки короткоцепочечных жирных кислот (колонизация, перистальтика)
- Улучшение всасывания питательных веществ, витаминов и минералов
- Снижение газообразования
- Подавление выработки токсинов и канцерогенов
- Общеукрепляющее действие

соединенных между собой бета-гликозидными связями. Отсутствие в ферментной системе человека бета-гликозидаз, то есть ферментов, расщепляющих такие связи, делает пребиотики неперевариваемыми углеводами. Пребиотики, не перевариваясь и не усваиваясь в верхних отделах ЖКТ, гидролизуются исключительно сахаролитической (нормальной) микрофлорой кишечника, то есть выступают их нутрицевтиками (рис. 1–5). Именно поэтому нам нужны пребиотики, которые мы успешно включаем в комплексную терапию болезней пищеварительного тракта.

Я ТОЧНО ЗНАЮ

«Достаточно помыться
один раз летом,
зимой не стоит
делать это так часто»

Петр, будущий профессиональный пловец.



Витамины и минералы
для успеха Вашего ребенка.

Пиковит®

www.krka.ru



Наши инновации и опыт –
залог эффективных
и безопасных препаратов
высочайшего качества.

 Союз Педиатров России рекомендует

Пиковит сироп – рег.з. № П 013559/02 от 31.08.07 г.; Пиковит таблетки, покрытые оболочкой – рег.з. № П 013559/01 от 05.09.07 г.; Пиковит Д, таблетки, покрытые оболочкой – рег.з. № П 013771/01 от 07.12.07 г.; Пиковит Форте таблетки, покрытые оболочкой – рег.з. № П 013746/01 от 26.02.07 г.; Пиковит Пребиотик – БАД – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.11.3.У.1521.3.10 от 11.03.2010 г.; Пиковит Омега-3 – БАД – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.11.3.У.1519.3.08 от 11.03.2010 г.; Пиковит Комплекс – БАД – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.23.3.У.9999.11.08 от 27.11.2008 г.; Пиковит Плюс – БАД – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.25.3.У.10955.12.08 от 19.12.08 г.

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

Л.И. Кафарская, М.Л. Шуникова, Б.А. Ефимов, А.Н. Шкопоров, Ю.М. Голубцова, Ю.А. Сигова

Российский государственный медицинский университет Росздрава, Москва

Особенности формирования микрофлоры у детей раннего возраста и пути ее коррекции с помощью пробиотиков

Контактная информация:

Кафарская Людмила Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (495) 434-17-66, e-mail: likmed@mail.ru

Статья поступила: 02.12.10 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

Статья освещает актуальную проблему видового состава биоценоза кишечника ребенка в разные возрастные периоды его жизни. Многочисленные исследования свидетельствуют, что видовой состав кишечной микрофлоры формируется в течение длительного времени, различается у детей разного возраста и характеризуется высоким уровнем не только анаэробной микрофлоры, но и аллохтонных бактерий. Известно, что созревание иммунной системы происходит при контакте новорожденного с бактериальными и пищевыми агентами, в том числе при участии бактерий нормальной микрофлоры кишечника, обладающих иммуномодулирующими свойствами. Учитывая данные литературы и результаты собственных исследований, авторы дают рекомендации по оптимизации применения пробиотических препаратов.

Ключевые слова: микрофлора кишечника, пробиотические штаммы, дети.

Нормальная микрофлора толстого кишечника человека представляет собой сложную экосистему, которая находится в динамическом равновесии и включает сотни видов и штаммов бактерий, активно воздействующих на интестинальную и системную физиологию человека. Формирование микрофлоры новорожденного ребенка начинается сразу после рождения и продолжается в течение длительного времени (все периоды физиологической адаптации). Изменение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника у детей раннего возраста связано со многими факторами: постепенное изменение диеты (переход от естественного вскармливания к адаптированным продуктам детского питания, затем — к пищевым продуктам для взрослых),

созревание системы общего и локального иммунитета с переходом от «наивного» состояния к «обученному» под влиянием постоянной антигенной стимуляции [1].

Кишечная микрофлора представлена множеством видов бактерий и выполняет ряд чрезвычайно значимых для организма хозяина функций. Одна из важнейших — создание противоинфекционной защиты, которая осуществляется с помощью механизмов колонизационной резистентности. Колонизационная резистентность обеспечивается способностью некоторых представителей нормальной микрофлоры прикрепляться к рецепторам эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника, препятствуя, таким образом, адгезии патогенных и условно-патогенных микроорганизмов — возбудите-

L.I. Kafarskaya, M.L. Shunikova, B.A. Efimov, A.N. Shkoporov, Y.M. Golubtsova, Y.A. Sigova

Russian State Medical University, Moscow

Features of microflora formation in young children and its correction with probiotics

The article covers the problem of current importance concerning the child bowel biocenosis species composition in different age periods of a child life. Numerous studies indicate that the species composition of the intestinal microflora is being formed during a long time. It is different in children depending on their age and is characterized by the high levels of not only the anaerobic microflora, but also allochthonous bacteria. It is known that the maturation of the immune system occurs during the newborn contacts with the bacterial and food agents, including bacteria of the normal intestinal flora, have immunomodulatory properties. Considering literature data and results of their own research, the authors provide recommendations for the optimizing use of probiotic preparations.

Key words: intestinal microflora, probiotic strains, children.

лей инфекционных болезней. Антагонистическая активность бактерий-комменсалов, направленная против экзогенной микрофлоры, основывается на различных биохимических механизмах: продукции антимикробных соединений, лантибиотиков, бактериоцинов, а также органических кислот [2]. Молочная и уксусная кислоты — основные органические кислоты, они снижают pH в желудочно-кишечном тракте, оказывают бактериостатическое действие. Представители нормальной микрофлоры принимают участие в неспецифической стимуляции гуморального и клеточного иммунитета.

До недавнего времени для изучения качественных и количественных параметров микрофлоры использовали исключительно культуральные методы. Однако, активное внедрение молекулярно-генетических технологий в практику микробиологических исследований позволило получить новую информацию о существовании некультивируемых групп микроорганизмов и более детально изучить состав интестинальной микрофлоры у людей разного возраста. Так, при исследовании динамики формирования кишечной микрофлоры у двух здоровых новорожденных близнецов с помощью мониторинга 16S рибосомальной ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) было показано, что в фекальной микрофлоре одного ребенка, находившегося на грудном вскармливании, в первый день после рождения в кишечнике доминировали бактерии вида *Escherichia coli* и в небольшом количестве — *Veillonella dispar*. Бифидобактерии и энтерококки выявлялись с 3-го дня жизни и доминировали до 8-го дня. В дальнейшем наблюдалось присоединение других стрептококков, руминококков и клостридий. На 15-й день были идентифицированы виды *Enterobacter aerogenes* и *Veillonella atypical*, примерно на 30-й день — виды, сходные с *Clostridium neonatale*. На 33-й день в образцах был идентифицирован вид *Bifidobacterium breve*. Микрофлора ребенка до 3,5 месяцев состояла преимущественно из бифидобактерий, клостридий, энтеробактеров и руминококков. В период грудного вскармливания у обоих детей с разной периодичностью выявлялись ампликоны стрептококков и энтерококков, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Enterobacter* [3].

Применение группо- и родоспецифических праймеров для количественной детекции бактериальной ДНК (ПЦР в реальном времени) показало, что преобладающими группами микроорганизмов в интестинальной микрофлоре у взрослых людей являются *Clostridium coccoides*, подгруппа *Clostridium leptum*, группа *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium* и *Atopobium* [4]. Таким образом, методы ПЦР позволяют определять сроки формирования бифидофлоры (с третьего дня жизни) и выявлять некультивируемые бактерии. Существенная часть облигатной микрофлоры кишечника здорового человека сформирована за счет бифидобактерий. В толстой кишке у детей бифидобактерии являются основной группой сахаролитических бактерий и составляют до 95% общей популяции микроорганизмов. У взрослых людей в количественном отношении бифидобактерии уступают только бактериям классов *Bacteroidetes* и *Clostridia*. В норме количество бифидобактерий у детей составляет 10^{10} – 10^{11} КОЕ/г, а у взрослых — 10^9 – 10^{10} КОЕ/г [5].

Бифидобактерии (род *Bifidobacterium*) — грамположительные полиморфные палочки, неспорообразующие, неподвижные, каталазонегативные, в большинстве случаев — строгие анаэробы; отличаются высоким процентным содержанием пар гуанин-цитозин в геномной ДНК; принадлежат семейству *Bifidobacteriaceae*, порядку *Bifidobacteriales*, подклассу *Actinobacteridae*, классу *Actinobacteria*. Бифидобактерии синтезируют аминокислоты, витамины группы К, тиамин, рибофлавин, никотиновую, пантотеновую, фолиевую кислоты, пиридоксин и цианокобаламин, которые всасываются в кишечнике. Кроме того, участвуют в расщеплении солей желчных кислот и оказывают выраженное иммуностимулирующее действие на систему местного иммунитета кишечника. Экспериментально было показано, что бифидобактерии обладают способностью ингибировать процессы канцерогенеза кишечника, печени и молочных желез, индуцированных мутагенами пищевого происхождения.

Обнаружено, что некоторые штаммы бифидобактерий, выделенные из кишечника новорожденных, способны к продукции конъюгированной линолевой кислоты (КЛК), представляют собой смесь частично гидрогенизированных (*cis9trans11* и *trans10cis12*) производных линолевой кислоты — промежуточных продуктов в биохимическом пути восстановления линолевой кислоты в стеариновую. Установлено, что данные вещества обладают иммуномодулирующими, антиканцерогенными и антиатеросклеротическими свойствами [6].

Бифидобактерии составляют важную часть аутохтонной микрофлоры кишечника человека. Это подтверждается высоким популяционным уровнем бифидобактерий, достигающим в норме 10^{10} – 10^{11} КОЕ/г (у взрослых — 10^9 – 10^{10} КОЕ/г), и способностью человеческого организма селективно стимулировать их размножение.

До сих пор данные о видовых и штаммовых изменениях, происходящих в составе бифидофлоры человека по мере взросления, остаются ограниченными. Возрастная динамика видового состава бифидобактерий в последние годы изучается с использованием молекулярно-генетических методов для типирования бактерий [7].

Применение новых технологий позволило изменить наши представления о видовом составе бифидобактерий. При помощи классических бактериологических методов уже было установлено, что часто встречающимися видами в микрофлоре кишечника взрослого человека являются *Bifidobacterium adolescentis* и *B. longum*, а у детей первых месяцев жизни, находящихся на естественном вскармливании, — *B. infantis* и *B. breve*. Исследования с использованием самых современных методов идентификации (ПЦР, секвенирование генов 16S рРНК и метода «молекулярного штрих-кода»), проведенные в нашей лаборатории, показали, что доминирующими видами бифидобактерий у детей в возрасте 8–16 месяцев являются *B. longum* и *B. bifidum* (частота встречаемости — 75,9 и 51,7%, соответственно). Реже определялись *B. catenulatum* (20,7%), *B. breve* (20,7%), *B. adolescentis* (10,3%), *B. dentium* (6,9%), *B. animalis* (13,8%). Большинство детей оказалось носителями нескольких доминантных штаммов ($2,45 \pm 0,23$), принадлежащих к различным видам (в среднем $2 \pm 0,17$).

По прошествии 5-летнего периода наблюдения бифидофлора в той же группе обследованных детей претерпела значительные изменения как видового, так и штаммового состава. Наряду с *B. longum* (87,5%) существенно больший вес приобрели виды *B. adolescentis* (62,%) и *B. catenulatum* (50%), а *B. bifidum* — снизились (37,5%). У большей части обследованных произошла смена доминантных штаммов. В то же время у некоторых детей были обнаружены генетически тождественные штаммы как при первичном, так и повторном исследовании [8–10].

Лактобациллы относятся к порядку *Lactobacillales*, семейству *Lactobacillaceae*, роду *Lactobacillus*. Лактобациллы так же, как и бифидобактерии, относятся к облигатной микрофлоре кишечника человека. Однако, частота их обнаружения у детей в фекалиях на ранних этапах физиологической адаптации значительно ниже.

В наших исследованиях установлено, что только у 66,6% детей кишечник был колонизирован лактобациллами в первом полугодии жизни [11].

Некоторые авторы указывают, что лактобактерии выявляются лишь у 45–47% детей в возрасте от 1 до 6 месяцев жизни. В последующем частота их выявления возрастает, хотя и подвержена существенным колебаниям.

У здоровых детей, находящихся на грудном вскармливании, лактобактерии обнаруживаются в количестве 10^6 – 10^7 КОЕ/г. У детей, находящихся на искусственном вскармливании, уровень этих микроорганизмов выше — 10^8 КОЕ/г. Качественный и количественный состав лактобактерий, возможно, в большей степени зависит от контроля со стороны иммунной системы организма человека по сравнению с менее иммуногенными бифидобактериями.

К концу первого месяца жизни бактериоиды обнаруживаются только у 35% детей, уровень их составляет 10^9 КОЕ/г. В последующем частота обнаружения бактериоидов возрастает до 48% у детей в возрасте 2 месяцев и 59% — у детей в возрасте 5–6 месяцев жизни. Бактериоиды, колонизирующие кишечный тракт человека, обладают выраженными гликофильными свойствами, которые проявляются в способности к ферментации непереваривающихся человеком полисахаридов, входящих, например, в состав пищевых волокон растительного происхождения. Введение овощного прикорма (по сути — селективный фактор роста для бактериоидов) приводит к ускоренной колонизации бактериоидами толстой кишки ребенка.

Клостридии в кишечнике новорожденных появляются к 6–7 дню жизни и могут достигать уровня 10^6 – 10^7 КОЕ/г в исследуемом материале.

Нередко можно обнаружить *Clostridium difficile* и *C. perfringens*, способных вырабатывать энтеротоксины. В результате изучения качественного и количественного состава бактерий, относящихся к семейству *Enterobacteriaceae*, было выявлено всего 20 различных видов энтеробактерий. Преобладающими видами были *E. coli*, при этом со значительной частотой у детей обнаруживались эшерихии со сниженными ферментативными свойствами, а также штаммы, способные продуцировать гемолизины.

В нашей работе также было выявлено высокое содержание дрожжеподобных грибов рода *Candida* в испражнениях детей в возрасте 1–2 лет.

К концу первого года жизни по мере созревания иммунной системы ребенка происходит частичная или полная элиминация условно-патогенных бактерий. Таким образом, для детей раннего возраста характерны высокие уровни и частота выявления не только бифидобактерий, энтерококков, типичных эшерихий, но и бактерий, относящихся к условно-патогенным группам [11].

Особенности микробиоценоза кишечника ребенка связаны с состоянием его защитных систем, которые на протяжении долгого времени после рождения остаются функционально незрелыми. Слизистая оболочка младенцев также не способна к выработке собственных секреторных иммуноглобулинов. Число IgA-синтезирующих плазматических клеток слизистой оболочки тонкой кишки приближается к таковому у взрослых людей только ко второму году жизни. Созревание иммунной системы происходит при контакте новорожденного с бактериальными и пищевыми аллергенами, в том числе участия бактерий нормальной микрофлоры кишечника, обладающих иммуномодулирующими свойствами. У бифидобактерий этот эффект связан с их способностью к индукции синтеза некоторых про- и противовоспалительных цитокинов [12, 13].

Таким образом, один из важнейших показателей здоровья ребенка — высокий уровень бифидофлоры. Именно бифидобактерии представляют наиболее значимую составляющую пробиотических бактерий.

Последние годы отмечены значительными достижениями в области филогенетической систематики и таксономии в бактериологии, которые стали возможны благодаря разработке технологий секвенирования ДНК и созданию обширных баз данных нуклеотидных последовательностей генов 16S рРНК различных бактерий [14–16].

На основании анализа нуклеотидных последовательностей генов 16S рРНК виды *B. longum* и *B. infantis* были объединены в один вид *B. longum*, а *B. lactis* и *B. animalis* — в вид *B. animal*. Относительно недавно проведено секвенирование генома бифидобактерий *B. breve* UCC 2003 и *B. longum* в биотип *longum* [17].

Анализ особенностей генома бифидобактерий показал выраженную филогенетическую и экологическую адаптацию бифидобактерий к интестинальной экологической нише. Обнаружено большое количество генов, детерминирующих катаболизм поли- и олигосахаридов. Некоторые из этих углеводных субстратов, по-видимому, являются неперевариваемыми растительными полимерами, другие — гликопротеинами и гликоконъюгатами, синтезирующимися непосредственно кишечными эпителиоцитами. Способность к утилизации многочисленных сложных углеводов, скорее всего, необходима для эффективной персистенции бифидобактерий в просвете кишечника и их способности к продуктивной конкуренции с условно-патогенной флорой [17].

Использование молекулярно-генетических методов позволило продемонстрировать, что у большинства индивидуумов популяция фекальных бифидобактерий сфор-

мирована за счет нескольких преобладающих штаммов одного или разных видов, и что эти доминантные штаммы имеют выраженную тенденцию к длительному персистированию в кишечнике данного индивидуума.

В ходе повторного бактериологического обследования группы здоровых детей нами была выявлена персистенция штаммов *B. longum* в течение 5-летнего периода.

Было высказано предположение, что подобная консервативность штаммового состава кишечных бифидобактерий связана с отбором наименее иммуногенных для конкретного индивида штаммов, что, в свою очередь, определяется генетическими особенностями конкретного человека. Были охарактеризованы многие гены бифидобактерий, вовлеченные в пути биосинтеза незаменимых аминокислот и витаминов. Однако наиболее значимым оказалось открытие генов, возможно, участвующих в реципрокном взаимодействии с организмом человека. Среди них — гены, кодирующие потенциальные белковые адгезины: гликопротеин-связывающие фимбрии и белок М [18].

Обнаружение гена-ингибитора сериновой протеазы, возможно, имеет значение для иммуномодулирующего эффекта бифидобактерий или предотвращения их элиминации иммунной системой организма хозяина.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют, что видовой состав кишечной микрофлоры формируется в течение длительного времени, причем имеет

выраженные возрастные особенности. Значительным образом изменяется видовой состав, в частности, и бифидобактерий у детей различных возрастных групп и взрослых людей. Эти данные должны учитываться при отборе перспективных пробиотических штаммов для создания новых пробиотиков или их использовании в медицине или пищевой промышленности [19].

Из-за благотворного влияния на здоровье человека, бифидобактерии стали обычной культурой, добавляемой во многие ферментируемые молочные продукты, а также в состав многих препаратов-пробиотиков, являющихся частым компонентом в наборах терапевтических средств комплексного лечения различных заболеваний [20].

Использование лактобацилл в качестве основы для пробиотических штаммов имеет давнюю историю — со времен И.И. Мечникова. Различные штаммы лактобацилл традиционно применяют в производстве многих видов кисломолочных продуктов и медицинской практике.

Lactobacillus rhamnosus GG — один из наиболее изученных и перспективных штаммов лактобацилл; выделен из кишечника здорового человека; описан и запатентован в США еще в 1985 г. Шервудом Горбачом и Барри Голдиным. В 2009 г. был секвенирован геном *L. rhamnosus* GG. Штамм *L. rhamnosus* GG в полной мере соответствует понятию «идеальный штамм»: устойчив к действию кислоты, желчи, панкреатических ферментов, проявляет высокую авидность к эпителиоцитам кишеч-

НОВИНКА

БИФИФОРМ® КИДС

Пробиотик специально для детей с 3 лет



Лекарственное средство для профилактики и лечения дисбактериозов и желудочно-кишечных расстройств у детей с 3 лет



Содержит хорошо изученные лактобактерии LGG*, бифидобактерии и витамины группы В



Жевательные таблетки специально для малышей

www.biform.ru

*Более 400 исследований по всему миру.
J.Vanderhoof MD, E.M. Quigley 2008

Лекарственное средство
Рег. уд. №ЛСП-009020/10 от 31.08.2010 г.

Ferr@san

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ника. Вместе с тем, персистируя в пищеварительном тракте человека, в большей степени обнаруживает свойства не аутохтонного, а транзитного микроорганизма. *L. rhamnosus* GG оказывает исключительно позитивный эффект на иммунную систему пищеварительного тракта. Увеличивает количество IgA и других иммуноглобулинов секретирующих клеток в слизистой оболочке кишечника, стимулирует локальную продукцию и реализацию интерферонов, способствует транспорту антигенов в лимфоидные клетки Пейеровых бляшек. Этот штамм был впервые успешно применен для лечения пациентов с хронической почечной недостаточностью, кишечник которых был контаминирован ванкомицин-резистентными энтерококками. Штамм *L. rhamnosus* GG зарекомендовал себя как пробиотический, снижающий риск развития ротавирусной диареи у детей. Многолетние клинические испытания показали, что он также снижает риск развития atopических состояний у детей.

Сфера применения пробиотических средств постоянно расширяется, и, помимо педиатров и гастроэнтерологов, их стали активно изучать аллергологи и дерматологи.

Требования, предъявляемые к современным пробиотическим препаратам, достаточно высоки. Штаммы, входящие в их состав, должны быть хорошо изучены, фенотипически классифицированы, устойчивы к действию пищеварительных ферментов, желчи, обладать хорошими адгезивными возможностями и др. Кроме того, при подборе пробиотика необходимо учитывать возрастные особенности качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, видовой состав пробиотических микроорганизмов; анализировать информацию о мета-

болической активности пробиотических штаммов, т.к. с ней могут быть связаны иммунобиологические и клинические эффекты каждого штамма, входящего в состав препарата. Выбор и назначение пробиотика, содержащего бифидобактерии, должны осуществляться со знанием и учетом возрастных особенностей смены доминирующих видов в тех или иных группах пациентов.

В Российской Федерации зарегистрировано и широко используются как монокомпонентные, так и поликомпонентные пробиотические препараты отечественного и зарубежного производства.

Пробиотические комплексы Бифиформ разработаны для детей различных возрастных групп и взрослых. В этих комплексах с учетом возрастных особенностей предусмотрены специальные формы выпуска, а именно: Бифиформ Бэби — капли для детей с первых дней жизни, Бифиформ Малыш — саше для детей 1–3 лет, Бифиформ Комплекс (комбинация пребиотика инулина и 3 пробиотических штаммов) — для детей с 11 лет и взрослых, а также Бифиформ капсулы — для взрослых и детей с 2 лет.

Совсем недавно появилось лекарственное средство для детей с 3 лет — Бифиформ Кидс, созданный на основе изученной и доказавшей свою эффективность и безопасность комбинации пробиотических штаммов *Lactobacillus* GG (LGG) — 10^9 КОЕ и *B. lactis* (BB12) — 10^9 КОЕ и витаминов группы В.

Наши исследования, как и данные зарубежных ученых, еще раз подтвердили необходимость тесного взаимодействия специалистов фундаментальных и клинических дисциплин (микробиологов, педиатров и терапевтов) для оптимизации диагностических и лечебных мероприятий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gronlund M.M., Arvilommi H., Kero P. et al. Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0–6 months // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. ed. — 2000; 83: 186–192.
- Collado M.C., Hernández M., Sanz Y. Production of bacteriocin-like inhibitory compounds by human fecal Bifidobacterium strains // J. Food. Prot. — 2005; 68 (5): 1034–1040.
- Favier C.F., Vaughan E.E., De Vos W.M., Akkermans A.D. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates // Appl. Environ. Microbiol. — 2002; 68: 219–226.
- Matsuki T., Watanabe K., Fujimoto J. et al. Use of 16S rRNA gene-targeted group-specific primers for real-time PCR analysis of predominant bacteria in human feces // Appl. Environ. Microbiol. — 2004; 70 (12): 7220–7228.
- Ефимов Б.А. Микробиология кишечника человека, коррекция микрофлоры при дисбиотических состояниях: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Москва, 2005. — 48 с.
- Pariza M.W., Park Y., Cook M.E. The biologically-active isomers of conjugated linoleic acid // Prog. Lipid. Res. — 2001; 40: 283–298.
- Masco L., Huys G., Gevers D. et al. Identification of Bifidobacterium species using rep-PCR fingerprinting // Syst. Appl. Microbiol. — 2003; 26 (4): 557–563.
- Шкопоров А.Н., Ефимов Б.А., Володин Н.Н., Кафарская Л.И. Бифидобактерии: традиционный взгляд и современные генетические исследования // Вопросы практической педиатрии. — 2007; 2 (5): 76–79.
- Шкопоров А.Н., Кафарская Л.И., Афанасьев С.С. и др. Молекулярно-генетический анализ видового и штаммового разнообразия бифидобактерий у детей раннего возраста // Вестник Российской АМН. — 2006; 1: 45–50.
- Shkoporov A.N., Efimov B.A., Khokhlova E.V. et al. Application of several molecular techniques to study dominant Bifidobacterium spp. strains in healthy children / Second International Symposium on Propionibacteria and Bifidobacteria: Dairy and Probiotic Applications. — Wadahl, 2007.
- Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Постникова Е.А., Донских Е.Е. Особенности становления микрофлоры у детей раннего возраста // Детские инфекции. — 2006; 5 (1): 6–11.
- Salminen S. et al. Stimulation of the secretion of proinflammatory cytokines by Bifidobacterium strains // Microbiol. Immunol. — 2002; 46 (11): 781.
- Li M.C., He S.H. IL10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease // World.J. Gastroenterol. — 2004; 10 (5): 620–625.
- Wang X., Ahrne S., Jeppsson B., Molin G. Comparison of bacterial diversity along the human intestinal tract by direct cloning and sequencing of 16S rRNA genes // FEMS Microbiol. Ecol. — 2005; 54: 219–231.
- Satokari R.M., Vaughan E.E., Smidt H. et al. Molecular approaches for the detection and identification of bifidobacteria and lactobacilli in the human gastrointestinal tract // Syst. Appl. Microbiol. — 2003; 26 (4): 572–584.
- Satokari R.M., Vaughan E.E., Akkermans A.D. et al. Bifidobacterial diversity in human feces detected by genus-specific PCR and denaturing gradient gel electrophoresis // Appl. Environ. Microbiol. — 2001; 67 (2): 504–513.
- Schell M.A., Karmirantzou M., Snel B. et al. The genome sequence of Bifidobacterium longum reflects its adaptation to the human gastrointestinal tract // Proc. Natl. Acad. Sci. — 2002; 99 (22): 14422–14427.
- MacConaill L.E., Fitzgerald G.F., van Sinderen D. Investigation of protein export in Bifidobacterium breve UCC2003 // Appl. Environ. Microbiol. — 2003; 69 (12): 6994–7001.
- Gupta V., Garg R. Probiotics // Journal Indian Association of Medical Microbiology. — 2009; 27 (3): 202–209.
- He F., Morita H., Ouwehand A.C. et al. Lynch Probiotic manipulation of the gastrointestinal microbiota // Gut. Microbes. — 2010; 1 (5): 335–338.

А.Г. Тимофеева, Т.В. Маргиева, Т.В. Сергеева, А.Г. Кучеренко, И.Е. Смирнов, А.Н. Цыгин

Научный центр здоровья детей РАМН

Дисфункция эндотелия при нефротическом синдроме у детей

Актуальность. Эндотелиальная дисфункция — нарушение функции эндотелиальных клеток, предрасполагающее сосуды к вазоконстрикции, протромбогенному, провоспалительному и проатерогенному состояниям.

Цель исследования — изучить состояние эндотелия по уровню маркеров его дисфункции при нефротическом синдроме у детей.

Пациенты и методы. Обследовано 127 детей в возрасте от 2 до 17 лет (65 девочек и 62 мальчика) с давностью нефротического синдрома от 6 месяцев до 15 лет: 80 пациентов со стероидчувствительным нефротическим синдромом и 47 — со стероидрезистентным. Детей с хронической почечной недостаточностью в исследование не включали. Больные обследовались в активной стадии болезни и в стадии ремиссии. Контрольную группу составили 15 практически здоровых детей в возрасте от 5 до 16 лет, от родителей которых было получено информированное согласие на включение

в исследование. Для определения уровней sVCAM-1, PAI-1, Et-1, ФВ в сыворотке крови использован метод твердофазного энзим-связанного иммуносорбентного анализа (ELISA).

Результаты. У здоровых детей сывороточные уровни изученных нами маркеров состояния эндотелиальной системы составили: sVCAM-1 — $10,9 \pm 2,37$ нг/мл; NO — $24,09 \pm 3,48$ мМ/л; Et-1 — $0,6 \pm 0,3$ фМ/мл; PAI — $21,0 \pm 7,2$ нг/мл; ФВ — $1,0 \pm 0,5$ МЕ/мл. Независимо от варианта нефротического синдрома, уровень sVCAM-1 повышался более, чем в полтора раза по сравнению с контролем, уровень NO, Et-1, PAI-1 — в 2,5 раза, а ФВ — более чем в 3 раза. В стадии ремиссии не происходило нормализации изучаемых показателей.

Заключение. Таким образом, эндотелиальная дисфункция свойственна нефротическому синдрому независимо от чувствительности к стероидной терапии, а также активности патологического процесса.

99

Д.А. Морозов, О.Л. Морозова, Д.Ю. Лакомова, А.В. Стародубова, А.В. Максимова

НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

Механизмы инициации нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР)

Актуальность. Несмотря на значимые успехи в пренатальной и ранней диагностике обструктивных уropатий, внедрение новых высокотехнологичных методов их эндоскопической коррекции, до настоящего времени остаются нерешенными вопросы инициации воспалительного процесса и фибросклероза почечной паренхимы на фоне данной патологии.

Цель: изучить механизмы инициации нефросклероза у детей с ПМР на основании исследования биологических маркеров воспаления (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), трансформирующий фактор роста-бета1 (TGF- β 1)), повреждения почечной паренхимы (коллаген IV, альфа-глутатион-s-трансфераза (α -GST), π -глутатион-s-трансфераза (π -GST)), факторов ангиогенеза (вазculoэндотелиальный фактор роста (VEGF)).

Пациенты и методы. Исследование выполнено при поддержке Гранта Президента РФ МД-303.2010.7. Для

оценки степени активности воспалительного процесса, а также наличия и степени выраженности диспластических и склеротических процессов в мочевыводящих путях у 63 детей до и после коррекции ПМР было выполнено количественное определение в моче MCP-1, TGF- β 1, α -GST, π -GST, коллагена IV типа, VEGF методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем «Вектор БЕСТ» (Россия), «Invitrogen», «ARGUTUS MEDICAL» (Ирландия, Дублин) и «Bender Medsystems» (Австрия) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2010 (Stat Fax США). В зависимости от степени ПМР и методов его коррекции все пациенты были разделены на три группы: 1 группа — 20 пациентов с I–III степенью рефлюкса и консервативным лечением; 2 группа — 23 пациента с III–IV степенями рефлюкса (33 мочеточника) и эндоскопической коррекцией устьев мочеточников; 3 группа — 20 пациентов с III–V степенями рефлюкса,

с открытыми реконструктивно-пластическими операциями (30 мочеточников). В данной работе представлены результаты исследования указанных показателей до коррекции ПМР. Группу контроля составили 20 детей с малой хирургической патологией в предоперационном периоде, стратифицированные по возрасту и полу. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 for Windows корпорации StatSoft-Russia (2009).

Результаты. При проведении сравнительного межгруппового анализа показателей биологических маркеров воспаления выявлено, что в моче у пациентов с ПМР 1 и 2 групп достоверно значимых изменений MCP-1 выявлено не было: (1 группа $M = 36,68$ пг/мл, $SD = 22,05$; 2 группа — $M = 58,31$ пг/мл, $SD = 40,37$, $p_1 > 0,05$), однако в 3 группе больных уровень MCP-1 был достоверно выше, чем в 1 и 2 группах (3 группа — $M = 266,66$ пг/мл, $SD = 128,36$, $p_1 < 0,002$, $p_2 < 0,002$). Изменения данного показателя отражали активность воспалительного процесса в мочевыводящих путях и коррелировали со степенью ПМР. У пациентов 1 и 2 групп было отмечено значительное повышение TGF- β 1 в моче, тогда как у пациентов 3 группы достоверно значимых изменений данного фактора в моче не было. Анализ изменения содержания маркеров повреждения почечной паренхимы в моче показал, что исходные показатели π -GST у пациентов 2 группы были достоверно выше показателей 1 группы (1 группа — $M = 2,31$ мкг/л, $SD = 1,20$; 2 группа — $M = 8,44$ мкг/л, $SD = 11,22$, $p_1 < 0,0006$), и достигали максимальных значений у детей 3 группы (3 группа — $M = 34,28$ мкг/л, $SD = 16,92$, $p_1 < 0,002$, $p_2 < 0,002$). Установленные закономерности изменения π -GST свидетельствовали о пре-

имущественном повреждении дистальных канальцев почек и коррелировали со степенью ПМР. Сравнительный анализ содержания α -GST во всех группах больных показал отсутствие достоверно значимых изменений, что подтверждает повреждение, в первую очередь, дистальных канальцев почек (1 группа: $M = 0,83$ мкг/л, $SD = 0,38$; 2 группа: $M = 0,74$ мкг/л, $SD = 0,41$, $p_1 = 0,39$; 3 группа: $M = 0,87$ мкг/л, $SD = 0,48$, $p_1 = 0,81$, $p_2 = 0,39$). Уровень коллагена IV типа в моче у пациентов 2 группы был достоверно выше уровня данного фактора 1 группы (1 группа — $M = 8,45$ нг/мл, $SD = 7,89$; 2 группа — $M = 16,76$ нг/мл, $SD = 2,41$; $p_1 < 0,02$), однако наиболее высокие показатели коллагена IV типа наблюдались в 3 группе по сравнению с 1 и 2 группами (3 группа — $M = 47,35$ нг/мл, $SD = 12,21$, $p_1 < 0,003$, $p_2 < 0,003$). Изменения данного показателя, по всей видимости, связаны с вовлечением в патологический процесс базальной мембраны клубочков почек.

Повышение содержания в моче VEGF установлено во всех группах больных. Уровень VEGF во 2 группе было выше, чем в 1 группе (1 группа — $M = 449,5$ пг/мл, $SD = 199,04$; 2 группа $M = 848,7$ пг/мл, $SD = 586,939$, $p_1 < 0,05$), но наиболее значительное его повышение отмечалось в 3 группе по сравнению с 1 и 2-й (3 группа — $M = 3880$ пг/мл, $SD = 2563,74$, $p_1 < 0,002$, $p_2 < 0,002$). Нарастание VEGF в моче у пациентов коррелировало со степенью выраженности ПМР.

Заключение. Полученные данные могут быть включены в алгоритм обследования пациентов с ПМР для объективной оценки тяжести повреждения почечной паренхимы с помощью неинвазивных методов, что чрезвычайно важно для педиатрической практики.

О.А. Маклакова

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь

Структура болезней органов дыхания у детей, проживающих на территориях с нефтеперерабатывающей промышленностью

Актуальность. На рубеже XX века отмечается постоянный рост заболеваемости респираторной патологией у детей, особенно проживающих в условиях вредного воздействия загрязненной среды обитания.

Цель: изучение структуры болезней органов дыхания у детей в условиях аэрогенного воздействия химических факторов нефтеперерабатывающего производства.

Пациенты и методы. Объектом исследования являлись дети в возрасте 3–14 лет, проживающие на территории с активно функционирующим нефтеперерабатывающим предприятием (246 детей, из них 125 мальчиков и 121 девочка). Группу сравнения составили 54 ребенка, проживающих на «условно» чистых территориях.

Проведено комплексное клиничко-анамнестическое, клиничко-лабораторное, функциональное и химико-аналитическое обследование.

Результаты. В связи с близостью мест проживания к нефтеперерабатывающим площадкам в атмосферном воздухе исследуемых территорий выявлено превышение гигиенических нормативов содержания по сероводороду — в 10% случаев (до 1,04 ПДКм.р.), фенолу — в 50% (до 5 ПДКм.р.), этилбензолу — в 10% (до 2,7 ПДКм.р.). Исследование биологических сред (кровь) продемонстрировало у 41% детей наличие загрязняющих органических веществ, характерных для предприятий нефтеперерабатывающего профиля (толуола, бензола, этилбензола).

У детей с контаминациями биосред химическими токсикантами промышленного происхождения хронические заболевания органов дыхания (ХЗОД) диагностировалась в 25,6% случаев и были представлены в основном хроническими заболеваниями ЛОР-органов (ХЗЛОР) воспалительно-пролиферативного характера (63,8%), в 30% случаев дети имели аллергическую патологию дыхательных путей. Дети с ХЗОД в 43,3% имели сопутствующие транзиторные иммунодефицитные состояния, в 38,8% — болезни органов пищеварения, в 29,9% — малые аномалии развития сердца, в 26,9% — нарушения опорно-двигательного аппарата. Показатели внешнего дыхания, соответствующие физиологической норме, имели место только у 31,7% детей. В дошкольном возрасте основная часть отклонений (44%) носила рестриктивный характер. У школьников преобладали обструктивные нарушения (39,2%), свидетельствовав-

шие о значительной распространенности среди обследуемого контингента ХЗОД аллергической природы. На сравниваемых территориях ХЗОД верифицировались только у 12,4% детей, из них ХЗЛОР — у 78,9%, аллергическая природа заболевания установлена у 21,1%, рестриктивный характер функциональных нарушений органов дыхания — у 2,1% детей, обструктивный — у 29,4%. Различия были статистически достоверными.

Заключение. У детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях с превышением гигиенических нормативов содержания в атмосферном воздухе загрязняющих органических веществ, в структуре болезней органов дыхания преобладают ХЗЛОР, аллергообусловленные заболевания дыхательной системы, что необходимо учитывать при планировании лечебно-профилактических мероприятий на данных территориях.

И.А. Пермьяков, О.Ю. Устинова

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь

Особенности морфометрического статуса у детей, проживающих на территории промышленного центра с нефтеперерабатывающим комплексом

Актуальность. В настоящее время на многих территориях России отмечаются негативные тенденции в состоянии здоровья детского населения вследствие воздействия неблагоприятных социальных, экономических и экологических факторов.

Цель: изучение морфометрического статуса детей, проживающих в условиях воздействия химических факторов нефтеперерабатывающего производства.

Пациенты и методы. Обследованы дети в возрасте 3–14 лет, проживающие на территории с активно функционирующим нефтедобывающим и нефтеперерабатывающим предприятием (группа «О», $n = 246$) и на относительно благополучной территории (группа «С» — 100 детей). Использовался комплекс стандартных антропометрических измерений с применением региональных таблиц центильного типа, а также проводилась оценка мышечной силы кистевым динамометром.

Результаты. Установлено, что 78% детей «О» группы имели мезосоматический тип телосложения, 20% — макросоматотип, 2,0% — микросоматотип (только у девочек), у 10,2% детей отмечался дефицит массы тела, у 12% — ее избыток, у 25,4% — дисгармоничное развитие. В группе «С» микросоматотип встречался в 2 раза чаще и регистрировался в обоих половых груп-

пах, дефицит массы тела — только в 6,9% случаев, а ее избыток — в 6,3%. Прослеживалась выраженная тенденция к грацилизации детей «О» группы — во всех возрастных категориях показатели физического развития на 1,5–3,1 см были ниже, чем в группе «С» ($p < 0,01$). Оценка мышечной силы выявила достоверное снижение ее показателей у детей основной группы в каждой возрастной категории относительно группы сравнения: от 1,4–3,9 раза — у 4–5-летних детей до 1,2–1,7 раз — у 6–7-летних ($p < 0,01$).

Нами выявлена прямая корреляция снижения массы тела, мышечной силы и показателя грацилизации с содержанием в крови детей основной группы промышленных токсикантов. Наличие в крови толуола на уровне 0,02 мг/дм³ достоверно повышает вероятность дефицита массы тела и уменьшения обхватных размеров тела в 1,8 раза. Достоверное снижение мышечной силы относительно физиологических нормативов и показателей группы сравнения регистрируется при уровне толуола в крови выше 0,065 мг/дм³.

Заключение. Таким образом, показатели физического развития детей в условиях экологического неблагоприятия заметно отклоняются от физиологической нормы по сравнению с детьми группы сравнения.

Н.И. Вознесенская, Т.В. Маргиева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Острые респираторные инфекции у детей — выбор тактики ведения

Контактная информация:

Маргиева Теа Валиковна, кандидат медицинских наук, сотрудник нефрологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-30-43, e-mail: tea@nczd.ru

Статья поступила: 22.02.2011 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

Статья посвящена наиболее встречающейся в детском возрасте патологии — острой респираторной инфекции (ОРИ). Как известно, именно при ОРИ чаще всего отмечаются необоснованное назначение препаратов и полипрагмазия. В частности, это касается жаропонижающих, антибактериальных препаратов и средств, повышающих иммунитет, для лечения и профилактики частых ОРИ. В то же время неназначение того или иного лекарственного препарата может привести к осложнениям: тяжелому септическому течению бактериального процесса, развитию судорог и т.д. Авторы делятся своим опытом по выбору тактики ведения больного с ОРИ, а также назначению иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, жаропонижающие средства, антибиотики, профилактика, иммуномодуляторы, бактериальные лизаты, дети.

102

Инфекционная патология является центральной проблемой в детской популяции не только с высоким уровнем заболеваемости, но и смертности. В эру антибиотикотерапии и вакцинопрофилактики удалось значительно уменьшить смертность от этой группы болезней, но на смену уже изученным вирусам приходят новые. Создание новых антибактериальных, противовирусных и противопаразитарных средств существенно повлияло на исходы инфекционных болезней. Однако, микроорганизмы приспосабливаются к изменяющимся условиям с большей скоростью, чем ученые создают новые лекарственные средства для борьбы с ними. Поэтому в наши дни появилась еще одна глобальная проблема — неадекватно частое применение антибактериальных

средств привело ко все увеличивающейся во всем мире антибиотикорезистентности. Особенно актуально это для так называемых острых респираторных инфекций (ОРИ), которые составляют 90% всех болезней детского возраста. Ежегодно у детей регистрируется до 65–70 тыс. случаев ОРИ на 100 тыс. населения. Чаще болеют дети раннего и младшего школьного возраста, а среди них — дети из организованных учреждений [1–6].

ОРИ — группа полиэтиологических инфекционных болезней респираторного тракта, имеющих сходные эпидемиологические характеристики, механизмы развития и клинические проявления. Этим термином объединяют все острые неспецифические инфекционные болезни респираторного тракта вне зависимости от их лока-

N.I. Voznesenskaya, T.V. Margieva

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

Acute respiratory infections in children — a tactics choice

The article is devoted to the most common childhood diseases — acute respiratory infections (ARI). As it is known, the unjustified drug prescriptions and polypragmasy are the most often registered just at ARI. In particular it concerns antipyretics, antibacterial and drugs «enhance immunity» for the frequent ARI treatment and prevention. At the same time, fails of one or another drug can lead to complications: severe septic course of bacterial process, convulsions etc. The authors share their experiences on the choice of tactics for a patient with ARI, as well as the prescription of therapies.

Key words: acute respiratory infections, antipyretics, antibiotics, prophylaxis, immune modulators, bacterial lysates, the children.

лизации — от ринита до пневмонии. Этот термин удобен для эпидемиологических целей, поскольку входящие в него формы имеют много общего в патогенезе и путях передачи: речь идет, в основном, о воздушно-капельных инфекциях, хотя и контактный (через грязные руки) путь встречается довольно часто.

Большинство ОРИ (до 90%) вызывают респираторные вирусы, что оправдывает использование термина «острая респираторно-вирусная инфекция» (ОРВИ), указывающего на небактериальную этиологию болезни и ненужность назначения антибиотиков. Важность своевременной диагностики бактериального ОРИ очевидна — назначение антибиотика является надежной гарантией неосложненного течения болезни и быстрого выздоровления ребенка. Поскольку у большинства детей с ОРВИ этиотропное лечение не показано, то все внимание направляется на симптоматическую терапию. ОРВИ — не только наиболее встречающаяся патология у детей, но и основной повод для проявления высокой, часто избыточной, терапевтической активности. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено огромное количество средств для лечения ОРИ, но большинство из них, если и обладает эффектом, то очень слабым и, как правило, строго не доказанным, а вот их побочные действия — довольно часты. В этой связи становится понятной рекомендация ВОЗ «облегчать симптомы ОРВИ «домашними» средствами» [7].

Практикующий педиатр при выборе адекватной тактики ведения пациента с ОРИ должен ответить на 2 важных вопроса:

- назначать ли жаропонижающее средство;
- показана ли антибактериальная терапия?

В случае развития у ребенка частых ОРИ — решить вопрос об эффективной ее профилактике.

Жаропонижающие средства

Лихорадка, сопровождающая большинство случаев ОРИ, является защитной реакцией, поэтому понижение температуры тела жаропонижающими средствами оправдано лишь в определенных ситуациях. Лихорадка развивается вследствие воздействия на гипоталамические терморегуляторные центры эндогенных пирогенов — цитокинов (IL 1 и 6, TNF α , IFN γ , цилиарный нейротропный фактор). На животных моделях было продемонстрировано повышение летальности от инфекции при подавлении лихорадки [8]. Как известно, под влиянием умеренной лихорадки усиливается синтез интерферонов [9], повышается бактерицидная активность полинуклеаров. «Лихорадочные» цитокины стимулируют лейкоцитоз. У многих микробов снижается способность к размножению при повышении температуры. Однако, по данным ряда исследований, жаропонижающие средства получают 95% детей с ОРВИ, **в том числе с субфебрильной температурой (92%)** [10].

Повышение температуры тела большинством детей переносится легко, если не считать дискомфорт. Однако у детей с той или иной патологией лихорадка может значительно ухудшать общее состояние, а при поражении ЦНС — привести к отеку мозга, судорогам. Повышение

температуры наиболее опасно для детей первых 3 месяцев жизни.

В то же время нужно помнить, что снижение температуры при лихорадке с помощью жаропонижающих средств не влияет на вызвавшую ее причину: обеспечивается только переход установки «центрального термостата» на более низкий уровень. Жаропонижающие средства не сокращают длительность лихорадочного периода ОРИ, но удлиняют период выделения вирусов [9, 10].

Снижение температуры показано [2]:

- ранее здоровым детям в возрасте старше 3 мес: при температуре $> 39,0^{\circ}\text{C}$, и/или дискомфорте, мышечной ломоте и головной боли;
- детям с фебрильными судорогами в анамнезе, тяжелыми заболеваниями сердца и легких, а также детям 0–3 мес жизни: при температуре $> 38–38,5^{\circ}\text{C}$.

ВОЗ рекомендует для применения с жаропонижающей целью 2 препарата: парацетамол (разовая доза 10–15 мг/кг, суточная — 60 мг/кг) и ибупрофен (5–10 мг/кг на прием). Ибупрофен применяют в случаях, требующих и противовоспалительного эффекта (артралгии, мышечные боли и т.д.).

При заболевании ОРИ у детей не применяют ацетилсалициловую кислоту и ее производные (из-за риска развития синдрома Рея), метамизол внутрь (из-за опасности агранулоцитоза и коллаптоидного состояния), нимесулид (из-за гепатотоксичности) [2, 7, 10].

Антибактериальные средства

Учитывая, что преобладающее большинство ОРИ (85–90%) имеют вирусную этиологию, то назначение антибактериальных препаратов оправдано лишь в редких случаях (10–15%): имеются неопровержимые данные, подтверждающие наличие бактериального воспаления, либо вероятность последнего высока по данным клинического осмотра и лабораторного обследования [2].

Подтверждение бактериального генеза ОРИ у постели остро заболевшего ребенка представляет большие трудности из-за сходства клинических проявлений бактериальных и вирусных поражений дыхательных путей (повышение температуры тела, насморк, кашель, боли в горле). Экспресс-методы этиологической диагностики для применения на дому практически не доступны. Кроме того, выявление того или иного микробного возбудителя в материале дыхательных путей еще не говорит о его этиологической роли ввиду широко распространенного носительства.

Необходимо помнить, что при вирусной этиологии ОРИ антибиотики не только бесполезны, но и вредны, поскольку нарушают биоценоз дыхательных путей и способствуют их заселению несвойственной (чаще кишечной) флорой.

В то же время назначение антибиотиков при вирусных ОРИ — явление распространенное. В Москве антибиотики назначают 25% детей с ОРВИ; **в некоторых городах России эта цифра достигает 50–60%** [2]. Похожие показатели приводят и авторы из Франции (24%), США и Великобритании (по 25%) [11]. По опубликованным

данным мировой литературы, та же тенденция характерна для других стран: частота применения антибиотиков при ОРВИ у детей колеблется от 14 до 80%. В Канаде, например, в случаях с ОРИ, сопровождающейся фебрильной температурой, антибиотики были назначены 38% детей с бронхолитом, 24% — с обструктивным бронхитом и 14% — только с признаками ОРВИ [11]. В развивающихся странах антибактериальные препараты при заболеваниях ОРИ применяются также широко, хотя этот процесс сдерживается более низкой их доступностью. Но в Китае антибиотики получают 97% детей с ОРИ, обратившихся к медицинскому работнику [2, 11–15].

Помимо вышеуказанного вреда, применение антибиотиков у детей с ОРВИ чаще, чем при бактериальных инфекциях, вызывает побочные действия — различные аллергические реакции. Это объясняется тем, что при вирусных инфекциях не происходит характерного для бактериального воспаления массивного выброса медиаторов (например, циклического аденозинмонофосфата), препятствующих развитию аллергических реакций. Другая опасность избыточного применения антибиотиков — распространение лекарственно-устойчивых штаммов пневмотропных бактерий, что наблюдается во многих странах мира. Частота лекарственной устойчивости повышается и с увеличением длительности предшествующего антибактериального лечения [16]. Кроме того, неоправданное применение антибиотиков ведет к излишним расходам на лечение.

Необходимо также помнить, что антибиотики оказывают влияние на формирование иммунной системы ребенка. Характерное для новорожденного преобладание иммунного Т-хелперного ответа 2-го типа (Th2) уступает более зрелому ответу 1-го типа (Th1) в значительной степени под влиянием стимуляции эндо- и экзотоксинами. Такая стимуляция происходит как во время бактериальной инфекции, так и во время ОРВИ, поскольку и вирусная инфекция сопровождается усиленным (хотя и неинвазивным) размножением пневмотропной флоры. Применение антибиотиков ослабляет или вообще подавляет эту стимуляцию, что, в свою очередь, способствует сохранению Th2 направленности иммунного ответа, повышающей риск аллергических реакций и снижающей интенсивность противoinфекционной защиты [17].

Профессиональные общества педиатров большинства стран мира подчеркивают важность отказа от применения антибактериальных средств у детей с неосложненной респираторно-вирусной инфекцией. Американская академия педиатрии не рекомендует назначать антибиотики не только при неосложненной ОРВИ, но также при наличии слизисто-гнояного насморка, если он длится менее 10–14 дней. Французский консенсус допускает применение антибиотиков при ОРВИ лишь у детей с рецидивами отита в анамнезе; у детей в возрасте до 6 мес, если они посещают ясли, или наличии иммунодефицита [3, 4]. В отечественных рекомендациях [2] указано, что при неосложненных ОРВИ системные антибиотики в подавляющем большинстве случаев не показаны; при этом приведены такие симптомы в первые 10–14 дней болезни, которые не могут оправдать введение антибиотиков (табл. 1). Отступление от этого правила у ребенка с ОРВИ возможно, если у него в анамнезе есть рецидивирующий отит, неблагоприятный преморбидный фон (выраженная гипотрофия, врожденные пороки развития) или клинические признаки иммунодефицита.

Признаки бактериальной инфекции, при которых обосновано назначение антибактериального средства (табл. 2):

- гнойные процессы (синусит с отеком лица или глазницы, лимфаденит с флюктуацией, паратонзиллярный абсцесс, нисходящий ларинготрахеит);
- тонзиллит с высевом β -гемолитического стрептококка группы А;
- анаэробная ангина — обычно язвенная, с гнилостным запахом;
- острый средний отит, подтвержденный отоскопически, или протекающий с гноетечением;
- синусит — при сохранении клинических и рентгенологических изменений в пазухах через 10–14 дней от начала ОРВИ;
- респираторные микоплазмоз и хламидиоз (атипичная пневмония);
- пневмония.

В дебюте болезни педиатр чаще видит лишь косвенные симптомы вероятной бактериальной инфекции. Несмотря на то, что бактериальные ОРИ немногочисленны, именно они представляют наибольшую угрозу развития серьезных осложнений. Если же при последующем обследовании и наблюдении подозрение не подтверждается, анти-

Таблица 1. Клинические проявления острой респираторной инфекции, не требующие применения системных антибиотиков в первые 10–14 дней болезни

Синдром	Общие нарушения	Респираторные симптомы
Ринит, назофарингит Конъюнктивит Тонзиллит (вирусный) Фебрильные судороги Бронхит, трахеит Бронхолит Затемнение синусов Ларингит, круп	Температура тела ниже 38°C Температура тела выше 38°C менее 3 дней Нарушение аппетита Головная боль Герпетические высыпания Миалгия	Покраснение зева Кашель Насморк Осиплость голоса Рассеянные хрипы Бронхиальная обструкция Затрудненное дыхание

Таблица 2. Признаки вероятной бактериальной инфекции*

Признак	Возможное заболевание	Подтверждение
Боль в горле, налеты	Стрептококковая ангина	Посев на БГСА, АСЛ-О
Боль в ухе	Острый отит	Отоскопия
Увеличение лимфоузла	Лимфаденит	Посев из зева
Заложенность носа в течение 2 нед и более	Синусит	Рентгенография, УЗИ придаточных пазух носа
Одышка без обструкции	Пневмония	Рентгенография
Температура тела выше 38°C 3 дня и более	Пневмония или бактериальная инфекция другой локализации (в том числе мочевыводящих путей)	Рентгенография, анализ мочи, наблюдение
Асимметрия хрипов при аускультации	Пневмония, бронхит, вызванный микоплазмой	Рентгенография
«Втяжения» устойчивых мест грудной клетки	Пневмония	Рентгенография
Тяжелый токсикоз	Сепсис, пневмония	Госпитализация
Лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$, и/или более 5% юных форм, и/или СОЭ > 20 мм/ч	Пневмония или бактериальная инфекция другой локализации (в том числе мочевыводящих путей)	Рентгенография, анализ мочи, наблюдение

Примечание. * — Необходимо исследование маркеров бактериального воспаления, в первую очередь — уровня прокальцитонина в крови. БГСА — β-гемолитический стрептококк. АСЛ-О — антистрептолизин О.

биотик следует тут же отменить в целях снижения риска выработки устойчивости микроорганизмов.

Профилактика ОРИ

Как известно, лучшая профилактика инфекционных болезней на сегодняшний день — вакцинация, эффективность которой подтверждена ВОЗ. Однако на сегодняшний день специфическая иммунопрофилактика возможна только против гемофильной (внесена в Национальный календарь профилактических прививок с 2011 г. [18]), а также пневмококковой инфекций. Кроме того, в нашей стране проводится сезонная иммунопрофилактика гриппа.

Детям, часто и длительно болеющим респираторными инфекциями, а также с хронической патологией (когда очередной эпизод ОРИ может спровоцировать рецидив болезни), возможно проведение неспецифической иммунопрофилактики. К препаратам подобного действия относят лекарственные средства, обладающие иммуотропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту): интерфероны, индукторы эндогенного интерферона, иммуномодуляторы бактериального происхождения, тимические факторы (естественные и искусственные), витаминно-микроэлементные комплексы.

С позиций доказательной медицины, только небольшая часть этих лекарств может быть отнесена к средствам выбора для иммунопрофилактики острых респираторных инфекций, в частности топические бактериальные лизаты [6, 19, 20].

Среди обширной группы бактериальных иммуномодуляторов наиболее изученным препаратом систем-

ного действия, удовлетворяющим всем требованиям по эффективности и профилю безопасности в педиатрической практике, является Рибомунил (Pierre Fabre, Франция). Препарат представляет собой рибосомально-протеогликановый комплекс, состоящий из рибосом четырех наиболее актуальных возбудителей болезней верхних и нижних дыхательных путей (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*); содержит в качестве адъюванта протеогликаны клеточной стенки *K. pneumoniae*. Рибосомы, входящие в состав препарата, содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий. В организме человека они способны вызывать образование специфических антител к указанным возбудителям. Высокую иммуностимулирующую активность препарата объясняют содержанием в рибосомах иммуногенных детерминант общих с детерминантами клеточной поверхности, но связанных с РНК рибосом и в таком виде — более иммуногенных (1 мкг рибосом эквивалентен по иммуногенности 1 мг лизата и защищает так же, как 1 мкг ослабленной вакцины). Имеющиеся в препарате мембранные протеогликаны *K. pneumoniae* усиливают выраженность антительного ответа в 5 и более раз по сравнению с изолированным приемом рибосом, а также оказывают стимулирующее влияние на неспецифический иммунитет за счет усиления фагоцитарной активности макрофагов, полинуклеарных лейкоцитов, повышения концентрации факторов неспецифической резистентности [19, 21, 22].

Рибосомальный комплекс стимулирует образование специфических антител, идентичных антигенам респираторных патогенов как со стороны местного, так

и системного иммунитета; функциональную активность Т и В лимфоцитов; выработку специфических антител (IgM, IgG и, что особенно важно, сывороточного и секреторного IgA); выработку некоторых интерлейкинов (IL 1, 6) и интерферонов; увеличение CD3+ и CD4+ лимфоцитов; хемотаксис и фагоцитоз (макрофагальный и полинуклеарный).

Препарат имеет хорошую доказательную базу эффективности и безопасности: за 15 лет с 1985 по 1999 г. проведено 28 клинических исследований во Франции, Германии, России и других странах Европы, из них — 19 двойных слепых плацебоконтролируемых, выполненных с участием более 14 тыс. пациентов с рецидивирующими бронхолегочными инфекциями (как взрослых, так и детей) [12]. Что особенно важно, результаты большинства зарубежных клинических исследований, проведенных у детей, относятся к доказательствам с уровнями Ia, Ib, IIa [19, 23].

Таким образом, Рибомунил обладает двойным эффектом: специфической стимуляцией иммунитета к наиболее

распространенным патогенам и неспецифической активацией клеток системы иммунитета, а также хорошим профилем безопасности (практически не имеет противопоказаний и выявленных лекарственных взаимодействий с другими препаратами). Немаловажным достоинством является возможность его применения у детей с 6-месячного возраста.

Подводя итог вышесказанному, необходимо отметить, что для правильного ведения пациента с ОРИ необходимо одновременное решение вопроса о целесообразности антибактериальной терапии и начала адекватной симптоматической терапии, руководствуясь при этом принципами доказательной медицины и главным правилом врача: «не навреди». Учитывая, что мы живем в эпоху медицины профилактической (что более выгодно и с экономической точки зрения), нужно помнить о мерах предотвращения болезни — о специфической профилактике управляемых инфекций и неспецифической — других острых респираторных инфекций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. URL: http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/world_report/en/annex_ru.pdf
2. Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по лечению / под ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. — 2011. — 212 с.
3. Chalumeneau M., Salannave B., Assathiany R. et al. Connaissance et application par des pediatres de ville de la conference de consensus sur les rhinopharyngites aiguës de l'enfant // Arch. Pediatr. — 2000; 7 (5): 481–488.
4. Jacobs R.F. Judicious use of antibiotics for common pediatric respiratory infections // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2000; 19 (9): 938–943.
5. Pickering L.K. (ed.). Red book 2000. Report of the Committee on Infectious diseases. — Elk Grove Village. Ill. American Academy of Pediatrics, 2000.
6. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Вознесенская Н.И. Современные возможности иммунотерапии у часто болеющих детей с аллергией // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (1): 27–32.
7. World Health Organization. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. — WHO/FCH/CAH/01.02. WHO, 2001.
8. Bernheim H.A., Kluger M.J. Fever: Effect of drug-induced antipyresis on survival // Science. — 1976; 193: 237.
9. Lorin M.I. The Febrile Child: Clinical Management of Fever and Other Types of Pyrexia. — Wiley, New York, 1982.
10. Таточенко В.К. Жаропонижающие средства у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2004; 3 (5): 20.
11. Chalumeneau M., Salannave B., Assathiany R. et al. Connaissance et application par des pediatres de ville de la conference de consensus sur les rhinopharyngites aiguës de l'enfant // Arch. Pediatr. — 2000; 7 (5): 481–488.
12. Health Protection Agency. Antimicrobial resistance and prescribing in England, Wales and Northern Ireland, 2008. — London: Health Protection Agency, 2008.
13. 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): 1114–1119.
14. Wang K.Y., Seed P., Schofield P. Which practices are high antibiotic prescribers? A cross-sectional analysis // Br. J. Gen. Pract. — 2009; 59 (567): 315–320.
15. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js6160e/10.html>
16. Schrag S. et al. Effect of short-course high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial // JAMA. — 2001; 286: 49–56.
17. Таточенко В.К. Острые пневмонии у детей. — Чебоксары: Изд. Чувашского университета, 1994. — 58 с.
18. Приказ № 51/Н от 31 января 2011 г. «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» // Педиатрическая фармакология. — 2011; 8 (1): 130–137.
19. Колбин А.С. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт — взгляд с позиций доказательной медицины // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (3): 26–34.
20. Аллергия у детей — от теории к практике. Монография / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России, 2011. — 668 с.
21. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М., 2002. — С. 30.
22. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация, механизм действия // Российский аллергологический журнал. — 2005; 4: 30–43.
23. Бойль П., Робертсон К., Белланти Дж. А. Мета-анализ опубликованных клинических испытаний Рибомунила в профилактике бронхолегочных и ЛОР-инфекций // Мед. новости. — 2000; 9: 32–33.

РИБОМУНИЛ



Рег. удостоверение №011369/02 от 10.06.2005

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

- УМЕНЬШЕНИЕ ЧИСЛА РЕЦИДИВОВ БОЛЕЗНИ
- СОКРАЩЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
- УМЕНЬШЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ

В.А. Горяйнов, М.М. Каабак, Е.Н. Платова, М.М. Морозова, Л.А. Шишло, Н.Г. Дашкова, Э.Л. Салимов, О.Е. Кузнецов, А.В. Матвеев, И.М. Нечаенко

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского РАМН, Москва

Купирование гепатита С у реципиента аллотрансплантированной почки при помощи циклоспорина А

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.: (499) 248-13-44, e-mail: vik-kid@mail.ru

Статья поступила: 04.10.2010 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

108

Персистирующее инфицирование вирусом гепатита С (ВГС) считалось значительным этиологическим фактором развития гепатитов ни А ни В [1, 2], было тесным образом связано с такими болезнями печени, как хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома [3]. Эффективная анти-ВГС-терапия ограничивалась применением интерферона или комбинацией интерферона и рибавирина. Но связи с тем, что при терапии этими препаратами вирус гепатита С продолжает персистировать в организме половины инфицированных больных [4], потребовалась разработка альтернативных подходов к лечению ВГС-инфекции [5].

В доступной литературе мы нашли публикации, касающиеся, главным образом, трансплантации печени, и в связи с этим сочли целесообразным описать клинический случай успешной ликвидации гепатита С у пациентки после повторной трансплантации трупной почки. Пациентка К., 1984 года рождения, поступила в отделение трансплантации почки с диагнозом: «Гипоплазия почек. Терминальная стадия хронической почечной недостаточности. Состояние при проведении программного гемодиализа». Процедура программного гемодиализа начата с 16.12.1992 года. Вскоре у больной был диагностирован гепатит С, по поводу которого ей проведено соответствующее лечение. Однако, ВГС-виремия сохранялась.

04.11.1994 г. больной была выполнена аллотрансплантация трупной почки. Донор почки — труп мужчины, 35 лет, погибшего от черепно-мозговой травмы. Совместимость донора и реципиента — по ABO и двум антигенам системы HLA-A, B, Dr, несовместимость — по a3 и b12. Вскоре после включения почки в кровоток в ней развился острый тромбоз, и трансплантат пришлось удалить. Больной продолжено программное экстракорпоральное очищение крови.

19.10.1995 г. больной была выполнена повторная пересадка трупной почки. Донор — труп мужчины 40 лет, погибшего от черепно-мозговой травмы. Совместимость между донором и реципиентом — по ABO и двум антигенам системы HLA-A, B, Dr, несовместимость — по a3 и b12. В посттрансплантационном периоде назначена иммуносупрессивная терапия: кортикостероиды и циклоспорин А (Сандиммун Неорал). Больная была выписана под наблюдение специалиста по месту жительства. При катamnестическом обследовании в 1997 г. зафиксировано повышение уровня трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ) — до 74,3 ед/л, аланинаминотрансферазы (АЛТ) — до 59,7 ед/л), щелочной фосфатазы (ЩФ) — до 271 ед/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — до 339 ед/л. Больной проводилась гепатотропная терапия. Протокол иммуносупрессивной терапии был следующим: циклоспорин А в дозе

V.A. Goryainov, M.M. Kaabak, E.N. Platova, M.M. Morozova, L.A. Shishlo, N.G. Dashkova, E.L. Salimov, O.E. Kuznetsov, A.V. Matveev, I.M. Nechayenko

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

Relief of hepatitis C with cyclosporin A in the allografted kidney recipient

150 мг/сут, азатиоприн — 25 мг/сут, преднизолон — 6,25 мг/сут.

В мае 2008 г. выявлена протеинурия (600 мг/сут). При обследовании по месту жительства отмечено дальнейшее ее нарастание до 1000 мг/сут. Для купирования протеинурии больной были назначены ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, однако их применение оказалось безрезультатным.

27.10. 2008 г. была выполнена пункционная биопсия трансплантированной почки. Морфологическое исследование пунктата: в препарате 19 клубочков, из них нормальных — 13, склерозированных — 6; склероз стромы — до 70%; $t = 0$, $v = 0$, $i = 0$, $g = 0$, $ah = 3$, $ct = 2$, $ci = 2$, $cv = 2$, $cg = 1$, $mm = 1$. Заключение: хроническая трансплантационная нефропатия 2-й степени, хроническая гломерулопатия 1-й степени, артериолопатия 3-й степени. Тогда же зафиксировано нарастание креатинина крови до 1,6 мг%. В связи с выраженной нефропатией выполнено постепенное снижение дозы циклоспорина до полной его отмены с одновременным наращиванием дозы микофеноловой кислоты (Майфортик).

Вследствие проведенных изменений в терапии отмечено незначительное снижение уровня трансаминаз, протеинурия сохранялась на уровне 550 мг/сут, креатинин крови составлял 1,9 мг%.

При повторном катamnестическом обследовании содержание печеночных энзимов в сыворотке крови оставалось повышенным (АЛТ — 237 ед/л, АСТ — 281 ед/л, ЛДГ — 458 ед/л). Помимо этого отмечено повышение уровня билирубина в крови до 34,8 мкмоль/л и снижение альбумина — до 28 г/л. После внутривенного введения гепатотропных препаратов и инфузии витамина С отмечено снижение уровня трансаминаз. Постепенно проводилось снижение дозы преднизолона по причине активного гепатита С. Весной 2009 г. была увеличена доза микофеноловой кислоты до 1440 мг/сут, и вновь назначен ингибитор ангиотензин-превращающего фермента. Протеинурия сохранялась в пределах 1100 мг/л. В течение 2009 г. проводилось дозированное снижение преднизолона (по 1,25 мг 1 раз в 6 мес); потеря белка с мочой составляла 412–820 мг/сут, уровень креатинина крови — 1,2 мг%.

Ухудшение общего состояния было отмечено 07.09.2010 г.: больная жаловалась на вздутие живота, диарею, лихорадку (до 38,5 °С). Указанная клиническая картина развилась после увеличения дозы микофеноловой кислоты весной 2009 г. Наблюдалось обострение гепатита С, сопровождавшееся повышением общего билирубина в крови до 33,7 мкмоль/л, АСТ — до 139 ед/л, АЛТ — до 158 ед/л, ЩФ — до 626 ед/л, гамма-глутамилтранспептидазы — до 419 ед/л. Отмечалась анемия (эритроциты крови — 2,39 млн/мл, гемоглобин — 67 г/л, гематокрит — 19%), в связи с чем был назначен препарат Мирцера по 75 мкг 1 раз в 2 нед, а также была снижена доза микофеноловой кислоты до 1080 мг/сут; ципрофлоксацин применяли по 500 мг 2 раза в сут перорально.

Состояние больной ухудшалось: на фоне активного гепатита С прогрессировал асцит и сохранялась диарея, несмотря на прием ципрофлоксацина. Антибактериальная

терапия была усилена ванкомицином и гентамицином (*per os*). Одновременно доза микофеноловой кислоты вновь была снижена до 360 мг 2 раза в сут, а затем на 2 дня совсем отменена. Состояние больной несколько улучшилось, вследствие чего было решено возобновить прием Майфортика в дозе 180 мг 2 раза в сут. Сразу же наблюдался рецидив диареи, вследствие чего было решено отказаться от терапии микофеноловой кислотой и перевести больную на циклоспорин А, который был назначен в дозе 100 мг/сут. Наблюдалось нарастание асцита на фоне активного гепатита С. 04.10.2010 г. был выполнен лапароцентез, удалено 3,5 л асцитической жидкости; проведены инфузии альбумина, продолжена антибиотикотерапия.

После перевода больной на циклоспорин отмечено улучшение общего состояния, но с сохранением анемии (эритроциты крови — 3,25 млн/мм³, гемоглобин — 76 г/л, гематокрит — 24%). По поводу анемии доза Мирцеры была увеличена до 150 мкг на одно введение. Назначены препараты железа. В связи с выраженным холестазом, был назначен Урсофальк; в качестве гепатотропной терапии — Гептрал по 800 мг в сут.

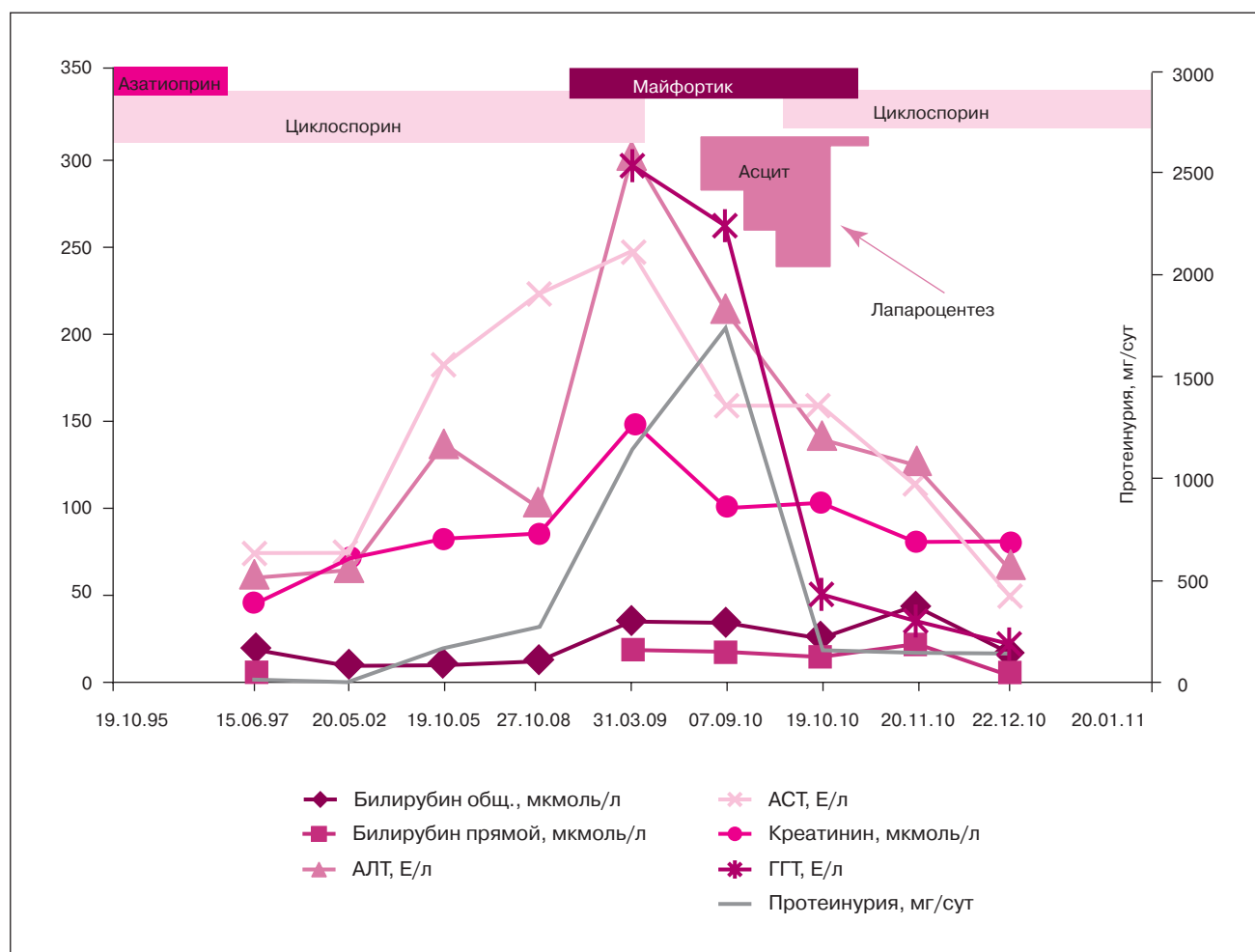
В настоящее время (на 31.12.2010 г.) состояние больной расценивается как средней тяжести. Функция трансплантата удовлетворительная (мочевина крови — 55 мг%, креатинин — 1,0 мг%), сохраняется незначительная гипербилирубинемия и гиперэнзимемия (билирубин крови общий — 15,2 мкмоль/л, АСТ — 48 ед/л, АЛТ — 66 ед/л). Динамика некоторых параметров на протяжении всего периода наблюдения приведена на рис.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отмена циклоспорина А через 14 лет после трансплантации почки способствовала снижению трансаминаз и креатинина крови, однако сопровождалась ростом протеинурии и появлением асцита. Возвращение циклоспорина А через 1 год после отмены в протокол иммуносупрессивной терапии способствовало купированию как клинической, так и лабораторной картины гепатита С. Циклоспорин А, являясь иммуносупрессантом, одновременно способен подавлять репликацию вируса гепатита С, причем обе функции не блокируют друг друга, и «в нужный момент» любая из них вступает в действие. При анализе описываемого клинического наблюдения мы столкнулись с некоего рода противоречием: с одной стороны, на более ранних этапах посттрансплантационного периода (в 2008 г.) мы были вынуждены отменить циклоспорин А из-за его гепатотоксического действия, сопровождавшегося резким нарастанием уровня трансаминаз в крови. Через 2 года после этого, в 2010 г., когда иммуносупрессия с применением микофенолата мофетила осложнилась обострением гепатита С (гипериммуносупрессия) с резким нарастанием уровней АСТ и АЛТ, мы отменили микофенолата мофетил и ввели в протокол иммуносупрессии циклоспорин А, что не замедлило купировать гепатит со снижением уровней АСТ и АЛТ.

Поражения печени являются основной причиной смертности реципиентов трансплантированных органов. Нарушения функции печени наблюдаются у 7–24%

Рис. Динамика параметров на протяжении всего периода наблюдения



реципиентов аллогенных органов [6]. Причиной половины этих поражений служит вирус гепатита С [7]. Циклоспорин А и его дериваты обладают выраженным угнетающим действием на вирус гепатита С [8], следовательно, его можно считать средством подавления указанного вируса. Об этом убедительно свидетельству-

ет приведенное нами описание клинического случая. Можно предполагать, что более широкое внедрение в практику представленного метода подавления вируса гепатита С будет способствовать дальнейшему улучшению результатов пересадки органов вообще и почки в частности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alter H.J., Purcell R.H., Shih J.W. et al. Detection of antibodies to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis // *New Engl. J. Med.* — 1989; 321: 1494–1500.
2. Choo Q.L., Kun G., Weiner A.J. et al. Isolation of a cDNA clone derived a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome // *Science.* — 1989; 246: 359–362.
3. Liang T.J., Jeffers L.J., Reddy K.R. et al. Viral pathogenesis of hepatocellular carcinoma in the United States // *Hepatology.* — 1993; 18: 1326–1333.
4. McHutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. Interferon- α -2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group // *New Engl. J. Med.* — 1998; 339: 1485–1492.
5. Watashi K., Hijikata M., Hosaka M. et al. Cyclosporin A suppresses replication of Hepatitis C viral genome in cultured hepatocytes // *Hepatology.* — 2003; 38: 1282–1288.
6. Natov S.N., Lau J.Y., Ruthazer R. et al. Hepatitis C virus genotype does not affect patient survival among renal transplant candidates // *The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. Kidney Int.* — 1999; 56: 700.
7. Rao K.V., Anderson W.R., Kasiske B.L. et al. Value of liver biopsy in the evaluation and management of chronic liver disease in renal transplant recipients // *Amer. J. Med.* — 1993; 94 (3): 241–250.
8. Feng Y., Jason M., Robotham B. Nelson et al. Cyclophilin A is an Essential Cofactor for Hepatitis C virus infection and the Principal Mediator of Cyclosporine Resistance in Vitro // *Journal of Virology.* — 2008; 82 (11): 5269–5278.

В.М. Чернов, И.С. Тарасова

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
Минздравсоцразвития России, Москва

Препараты железа фирмы «Сандоз» — 40 лет в России

Контактная информация:

Чернов Вениамин Михайлович, заместитель директора Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России

Адрес: 105062, Москва, Ленинский проспект, д. 117/2, тел.: (495) 936-91-59

Статья поступила: 26.01.2011 г., принята к печати: 10.03.2011 г.

Краткая история компании «Сандоз»

Официально точкой отсчета истории компании «Сандоз» является 1886 г., когда химик A. Kern и предприниматель E. Sandoz открыли в Базеле (Швейцария) компанию «Керн и Сандоз». Примерно в то же время было открыто представительство компании в России. Таким образом, история компании «Сандоз» в России насчитывает уже более 100 лет.

В 1996 г. компания «Сандоз» объединяется с компанией «Сиб-Гейги», и в результате этой крупнейшей корпоративной сделки на фармацевтическом рынке возникает группа компаний «Новартис». В 2003 г. группа компаний «Новартис» объединяет все свои предприятия, специализирующиеся на выпуске дженериков, под одним международным названием «Сандоз».

На сегодняшний день компания «Сандоз» — подразделение группы компаний «Новартис», является мировым лидером в области изготовления воспроизведенных лекарственных средств (дженериков). За последние несколько лет компания продолжила свой уверенный рост за счет ряда приобретений, в том числе таких предприятий как «Лек» (Словения), «Sabex» (Канада), «Hexal» (Германия), «Eon Labs» (США), онкологический инъекционный бизнес EBEWE (Австрия).

Продукцию компании «Сандоз» отличает гибкая ценовая политика, высокое качество и широкий ассортимент, именно поэтому в настоящее время лекарственные средства (ЛС) компании доступны 90% населения земного шара (около 1000 химических компонентов, выпускаемых более чем в 5000 формах для применения, поставляются в 130 государств мира).

Препараты железа, выпускаемые компанией «Сандоз»

Некоторые препараты компании «Сандоз» широко используются в гематологической практике. Прежде

всего, это относится к препаратам железа — Феррум Лек — в виде раствора для внутримышечного введения и в форме таблеток и сиропа для перорального приема. В нашей стране препарат для внутримышечного введения, представляющий собой комплекс с декстраном железа, начал закупаться, когда в России производились только препараты, содержащие сорбитол железа. Применение внутримышечных препаратов железа позволило успешно лечить тяжелую форму железодефицитной анемии (ЖДА) и отказаться от широко применявшихся в то время гемотрансфузий. Простота применения нового внутримышечного препарата и отсутствие необходимости внутривенного доступа позволили широко применять его в педиатрической практике.

Таблетки и сироп Феррум Лек представляют собой железо (III) — гидроксид полимальтозный комплекс (ГПК) — современный высокоэффективный и нетоксичный препарат для лечения ЖДА. Оригинальную субстанцию для производства этого препарата компания «Сандоз» получает от швейцарской компании «Вифор (Интернэшнл) Инк.», изготавливающей ее уже более 50 лет. Препараты железа на основе ГПК стали доступны на российском рынке только 10 лет назад; до этого времени в лечении ЖДА широко использовались солевые препараты железа (II) — сульфат, фумарат, глюконат. История применения солевых препаратов железа (II) насчитывает более 100 лет: они обладают высокой эффективностью в лечении ЖДА, но в то же время вызывают многочисленные нежелательные реакции (тошноту, нарушения стула, привкус железа во рту, потемнение эмали зубов), которые приводят к частому отказу пациентов от приема ЛС в течение необходимого времени (то есть обладают низкой комплаентностью, не позволяющей полностью устранить дефицит железа). Нежелательные явления, связанные с высвобождением

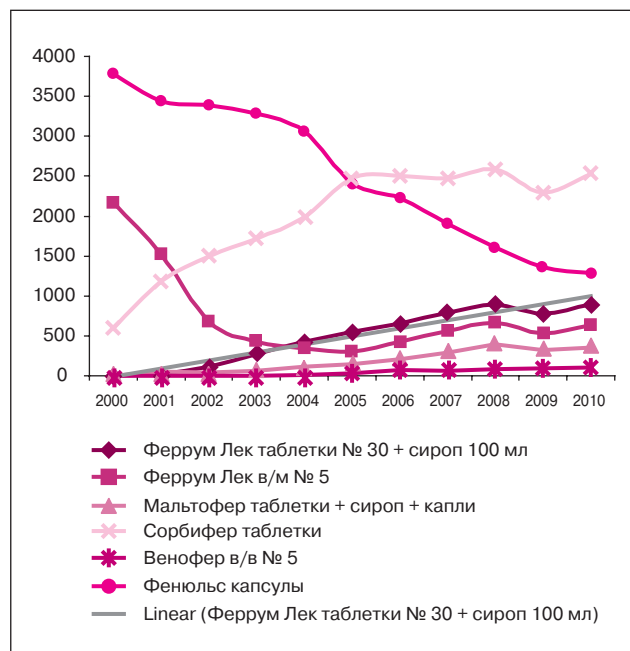
111

V.M. Chernov, I.S. Tarasova

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Health Care and Social Development
Ministry of Russia, Moscow

Preparations of iron from «Sandoz» — 40 Years in Russia

Рис. Динамика потребления (в тыс. упаковок) некоторых пероральных препаратов железа в России в 2000–2009 гг. и линейный тренд потребления препарата Феррум Лек (IMS Health 2000–2010)



свободного железа из солей железа (II), не наблюдаются при использовании железа (III) — ГПК вследствие надежной «упаковки» атомов железа в полимер мальтозы; при этом всасывание железа из ГПК в кишечнике осуществляется только путем активного транспорта, а не пассивной диффузии [1]. Механизм всасывания железа из препаратов на основе ГПК обуславливает ряд преимуществ этих ЛС: низкую токсичность, отсутствие нежелательных явлений, совместимость с пищей и другими ЛС, приятный вкус [1–3]. Все это привело к тому, что препараты железа на основе ГПК компании «Сандоз» стали препаратами выбора для лечения ЖДА как у взрослых, так и детей различного возраста.

Клинические исследования

Российские клинические исследования препаратов железа компании «Сандоз», проведенные за последние 10 лет, подтверждают и дополняют данные зарубежных клинических исследований. Высокая эффективность и низкий уровень отказов от лечения анемии препаратом в форме сиропа показаны в исследованиях Г.А. Самсыгиной с соавт. и И.Н. Захаровой с соавт. [4, 5]. В 2004 г. М.К. Соболевой также опубликованы данные

исследования эффективности и переносимости нового препарата по сравнению с солевыми препаратами железа для детей, выпускаемыми в растворимой форме [6]. Исследование показало крайне высокий уровень отказа (до 50%) от приема солевых препаратов железа при низком — от приема сиропа (менее 8%), что указывает на продолжение курса лечения анемии у детей с использованием препарата на основе ГПК.

Долгое время считалось, что солевые препараты железа для детей требуют меньше затрат для достижения уровня целевого гемоглобина. Фармакоэкономический анализ амбулаторного лечения ЖДА у детей показал, что оптимальным для лечения ЖДА у детей являются антианемические препараты в виде сиропа. Анализ «затраты-эффективность» также доказал меньшую потребность в посещениях врача, проведении лабораторных анализов и, как следствие, снижение затрат на лечение ЖДА более чем на 40% при использовании Феррум Лек сироп [7].

Препараты железа компании «Сандоз» на российском рынке

Динамика потребления (в тысячах упаковок) на российском рынке некоторых препаратов железа за период 2000–2010 гг. представлена на рис. [8]. По объему потребления таблетированный препарат Феррум Лек стойко занимает 3-е место, уступая препаратам Сорбифер Дурулес (ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия, по лицензии компании «АстраЗенека АБ», Швеция) и Фенюльс («Ранбакси», Индия); в 2007–2008 гг. объем его потребления превысил 1 млн упаковок. Тренд, построенный методом линейного регрессионного анализа, демонстрирует устойчивый рост потребления препарата железа на основе ГПК, замещающего препараты двухвалентного железа (несмотря на общее снижение потребления ЛС в 2009 г. из-за глобального экономического кризиса).

Потребление (в тысячах упаковок) препарата в виде раствора для внутримышечного введения за период 2001–2010 гг. также достаточно стабильно. Линейный тренд потребления данного препарата, приведенный в упаковках по 5 ампул, демонстрирует плавное повышение, начиная с 2005 г, что говорит об устойчивой потребности и его заслуженном месте среди парентеральных препаратов железа.

Таким образом, препараты железа на основе ГПК в форме таблеток и сиропа, а также раствора для инъекций компании «Сандоз» хорошо известны в России, широко применяются врачами для лечения железодефицитных состояний, что в сочетании с их эффективностью и хорошей переносимостью больными дает возможность для дальнейшего использования этих препаратов как оптимальных ЛС в лечении ЖДА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Geisser P. et al. Structure/histotoxicity relationship of peroral iron preparations // *Drug. Res.* — 1992; 42: 1439–52.
2. Langstaff F.J., Geisser P., Heil W.G., Browder J.M. Treatment of iron deficiency anemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate // *Brit. Journal of Clinical Research.* — 1993; 4: 191–198.
3. Andrade J.V.D. et al. Tratamento da anemia ferropriva com hidróxido de ferro polimatado (ABP Supl.) // *Arq. Bras. Med.* — 1992; 66: 253–258.
4. Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Левина А.А. Дефицит железа у детей: проблемы и решения // *Consilium medicum, Педиатрия.* — 2002; 1: 17–19.

5. Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Малова Н.Е. Выбор препаратов железа для ферротерапии железодефицитной анемии у детей // *РМЖ.* — 2003; 11 (1).
6. Соболева М.К. Эффективность ферропрепаратов и их побочные действия при лечении железодефицитной анемии у детей раннего возраста // *Педиатрия.* — 2004; 1: 79–83.
7. Стременкова И.А., Батурин В.А., Филимонов Ю.А. Фармакоэкономический анализ амбулаторного лечения железодефицитной анемии у детей // *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* — 2006; 11: 11–13.
8. IMS Database, 2000–2009 гг.

Феррум Лек®

Железа(III) гидроксид полимальтозат

ЖЕЛЕЗО С ОТЛИЧИЕМ

- ▲ Отличное от солей железа
- ▲ Хорошая переносимость¹
- ▲ Приятный вкус



Формы выпуска:

Сироп 50 мг/5 мл по 100 мл в упаковке.

Жевательные таблетки 100 мг по 30 шт. в упаковке.

**ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ
И ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА¹
ВЫСОКИЙ КОМПЛАЕНС У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ¹**

1. Jacobs P. et al. Hematology 2000; 5: 77-83
a Novartis company

 **SANDOZ**

123317 Москва, Пресненская набережная дом 8,
строение 1, комплекс «Город столиц»,
8 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ,
ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**

XV Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» Москва, 14–17 февраля 2011 г.

14–17 февраля 2011 г. в Москве прошел XV Конгресс педиатров России.

В этом году в работе Конгресса приняло участие рекордное число делегатов — 5044 из 132 городов. Это врачи, ученые, организаторы здравоохранения из всех субъектов Российской Федерации, а 146 представителей — из зарубежных стран. Впервые созданный Форум детских медицинских сестер также был очень представительным — 275 участниц.

Выход нашей профессиональной ассоциации на принципиально новый уровень работы подтверждается и вниманием первых лиц государства к мероприятию, и участием в его работе — впервые! — президента, проф. С. Кабрала (Бразилия) и паст-президента Международной педиатрической ассоциации (IPA) проф. Чок Ван Чана (Гонконг).

Пленарное заседание и Торжественная церемония открытия Конгресса состоялись в Зале Церковных Соборов Храма Христа Спасителя 14 февраля 2011 г.

С началом работы присутствующих поздравил Председатель Исполкома Союза педиатров России, главный внештатный специалист педиатр Министерства здравоохранения и социального развития РФ, директор Научного центра здоровья детей РАМН, академик РАМН, вице-президент РАМН, вице-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA-UNEPSA) А.А. Баранов.

На Пленарном заседании с докладами по ключевым вопросам современного детского здравоохранения выступили: Г.Г. Онищенко, руководитель Роспотребнадзора, академик РАМН — «Неотложные меры по снижению инфекционной заболеваемости у детей в РФ», О.В. Чумакова, заместитель директора Департамента развития меди-

цинской помощи детям и службы родовспоможения Минздравсоцразвития России — «Модернизация детского здравоохранения — актуальные проблемы», профессор С. Кабрал — «Табакокурение и дети», профессор Ч.В. Чан — «Всемирное детское здравоохранение: цели и задачи врачей в новом тысячелетии».

Приветствия участникам и гостям Конгресса направили Президент Российской Федерации Д.А. Медведев, Председатель Совета Федерации Федерального Собрания РФ С.М. Миронов, Председатель Государственной Думы Федерального собрания РФ Б.В. Грызлов, министр здравоохранения и социального развития РФ Т.А. Голикова, председатель комитета Госдумы РФ по науке и наукоемким технологиям, академик РАН и РАМН В.А. Черешнев, президент Российского союза промышленников и предпринимателей А.Н. Шохин и другие.

Атмосферу праздника участникам Конгресса создали и обратившиеся к детским врачам директор Департамента развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздравсоцразвития России В.И. Широкова, от лица Русской православной церкви — настоятель храма Живоначальной Троицы в Чертанове священник Константин Сопельников, заместитель председателя комитета Госдумы РФ по охране здоровья, академик РАМН Н.Ф. Герасименко, первый заместитель руководителя фракции «Единая Россия» в Госдуме РФ Т.В. Яковлева, специальный представитель Президента РФ по международному культурному сотрудничеству М.Е. Швыдкой, заместитель руководителя Департамента здравоохранения города Москвы А.А. Корсунский, официальный представитель ВОЗ в Российской Федерации доктор Луиджи Мильорини.

Своего рода отчетом стала демонстрация фильма «Союз педиатров России: итоги 2010». Вот только несколько самых ярких эпизодов: XIV Конгресс педиатров «Актуальные проблемы педиатрии», конференции в федеральных округах РФ — Северо-Западном (Санкт-Петербург, май), Уральском (Ханты-Мансийск, апрель) и Северо-Кавказском (Ставрополь, сентябрь). И по праву историческими можно назвать участие делегации Союза педиатров России в 26-м Всемирном конгрессе детских врачей в августе 2010 г. в Йоханнесбурге (ЮАР) и избрание в Исполнительный комитет Международной педиатрической ассоциации — впервые за 100 лет! — российского педиатра, профессора Л.С. Намазовой-Барановой.

За заслуги в области детского здравоохранения на открытии XV Конгресса педиатров России различными наградами были отмечены наши коллеги:



В Зале Церковных Соборов Храма Христа Спасителя
14 февраля 2011 г.

- грамотами Комитета Совета Федерации РФ по социальной политике и здравоохранению: Мельник Ирина Сергеевна (Братск), Григорьева Ирина Максимовна (Чебоксары), Казьмирчук Ольга Николаевна (Астрахань), Балаболкин Иван Иванович (Москва), Брюнина Марина Рифовна (Уфа), Слабкина Ирина Васильевна (Иркутск), Поленок Татьяна Николаевна (Красноярск), Пономарева Лариса Владимировна (Самара), Воротникова Нина Ивановна (Барнаул);
- грамотами и памятными подарками от фракции «Единая Россия» в Государственной думе РФ: Иванова Елена Васильевна (Кемерово), Миллер Юлия Владимировна (Барнаул), Галактионова Марина Юрьевна (Красноярск), Князева Ирина Владимировна (Иваново), Черемисинова Юлия Викторовна (Казань), Сергейчева Любовь Александровна (Ульяновск), Никифорова Татьяна Федоровна (Новочебоксарск);
- благодарностями Комитета Государственной думы РФ по охране здоровья: Шукурова Татьяна Олеговна (Оренбург), Пушкин Александр Борисович (Сургут), Вишнякова Валентина Александровна (Чита), Сенякович Владимир Михайлович (Москва), Хузина Любовь Алексеевна (п. Бохан, Бурятский АО), Мармазинская Галина Николаевна (Ханты-Мансийск);
- благодарностями Роспотребнадзора: Бондаренко Татьяна Петровна (Иркутск), Волкова Галина Анатольевна (Ульяновск), Гурец Ирина Сергеевна (Дубна, Московская область), Калугина Татьяна Ивановна (Новосибирск), Федорова Ольга Сергеевна (Томск);
- Почетной грамотой Союза педиатров России — В. В. Романенко (Екатеринбург).

Незабываемым для участников стало награждение на сцене Зала Церковных Соборов Храма Христа Спасителя **Победителей Конкурса на звание «Детский врач года» за 2010 год**. Ими стали:

- в номинации «За верность профессии» — Ханды Мария Васильевна (Якутск) и Николаева Татьяна Никитична (Ярославль);
- в номинации «Врач, ученый, педагог» — Муравьева Валентина Николаевна (Ставрополь);
- в номинации «Организатор здравоохранения» — Крекова Наталья Петровна (Кемерово);
- в номинации «Педиатр-новатор» — Нуриахметова Василя Карамовна (Саянск);
- в номинации «Педиатр-специалист» — Мазур Лилия Ильинична (Самара), Пак Ки О (Иркутск), Содномова Сэсэгма Октябрьевна (Улан-Удэ);
- в номинации «Педиатр-наставник» — Лебедекова Светлана Евгеньевна (Оренбург);
- в номинации «Педиатр скорой помощи» — Дузь Светлана Александровна (Ульяновск);
- в номинации «Участковый педиатр» — Куковская Ольга Алексеевна (Иркутская область).

Победителями Конкурса «Детская медицинская сестра 2010 года» стали:

- в номинации «Палатная медицинская сестра» — Воробец Екатерина Викторовна (Санкт-Петербург);
- в номинации «Операционная медицинская сестра» — Бородин Татьяна Юрьевна (Иркутск);



В номинации «За верность профессии» награждается Татьяна Никитична Николаева



Победитель номинации «Палатная медицинская сестра» — Екатерина Викторовна Воробец

- в номинации «Медицинская сестра образовательного учреждения» — Ломакова Елена Анатольевна (Москва);
- в номинации «Старшая медицинская сестра» — Сабитова Динара Хуснулловна (Казань);
- в номинации «За верность профессии» — Сипягина Татьяна Анатольевна (Иваново).

Праздничную атмосферу в зале поддерживали неповторимая телеведущая Яна Чурикова и выступления известных артистов и художественных коллективов: Зары, Дианы Гурцкой, Марка Тишмана, солиста Большого театра Эльчина Азизова, Сергея Галанина, группы «Премьер-министр», Государственного музыкального театра национального искусства под руководством Владимира Назарова.

В заключение выступили танцевальная группа и солисты Детского музыкального театра «Домисолька» под руководством художественного руководителя О. Юдахиной, а потом, по традиции, юные артисты вместе с залом исполнили Гимн Союза педиатров России.

Научная часть XV Конгресса — пленумы, симпозиумы, круглые столы, мастер-классы, лекции ведущих ученых, школы — проходила 15–17 февраля 2011 г. в Центре международной торговли на Красной Пресне.



Во время заседаний

За 3 дня в 10 залах прошли 144 научных симпозиума и 4 круглых стола, 12 лекций, 11 встреч с профессорами. Активное участие в заседаниях Конгресса приняли академики Российской академии медицинских наук Володин Н.Н., Насонов Е.Л., Сухарев А.Г., Тутельян В.А., Учайкин В.Ф. и члены-корреспонденты РАМН Балаболкин И.И., Богомильский М.Р., Караулов А.В., Колесникова Л.И., Литвицкий П.Ф., Огородова Л.М., Полунина Н.В., Поляков В.Г., Румянцев А.Г., Шахгильдян И.В.

На XV Конгрессе с международным участием с лекциями выступили и ведущие зарубежные ученые: Буске Ж., Лобонотью А., Ги Ж.М. (Франция), Бек М., Гедике Г., Познер М., Рат Б., Хоффман Б., Эрлер Т., Фрейджен Б. (Германия), Бегетти М., Майлланд Ф., Человски К., Хашке Ф. (Швейцария), Орел Р., Ключевшек Д. (Словения), Шиманска Т. (Польша), Прим Пури (Ирландия), Варнер Дж. О., Гиссен Т., Томсон М. (Великобритания), Колачек С. (Хорватия), Маклин В., Селфилд Й. (США), Кирстйенс Й. (Нидерланды), Адели Х., Харт А. (Канада), Дзулиан Ф. (Италия), Хатамова Е. (Израиль), Ангастиниотис М. (Кипр), Усонис В. (Литва), Амарян Г.Г. (Армения), Полухов Р. (Азербайджан), Нестеренко З.В. (Украина), коллеги из Беларуси.

Все больший резонанс среди отечественных докторов приобретают мастер-классы, в которых участвуют самые известные зарубежные специалисты.

В этом году состоялись мастер-классы «Трудности диагностики и лечения аллергических болезней у детей», «Биологическая терапия в детской ревматологии», «Лабораторная педиатрия: современные подходы к общеклиническим исследованиям (при участии Международной федерации талассемии)», по детской гастроэнтерологии и гепатологии.

Особенно представительным был международный мастер-класс по детской хирургической эндоскопии, урологии, колопроктологии, детской анестезиологии-реаниматологии и гастроэнтерологии, в котором участвовали профессора Прим Пури (Ирландия) — президент Европейской ассоциации детских хирургов и Мировой федерации в ассоциации детских хирургов, Л. Бой — директор медицинского центра Университета Nijmegen (Нидерланды), Ж.-М. Ги (Франция) — руководитель образовательного отдела Европейской ассоциации детских хирургов.

На XV Конгрессе делегаты обсудили обращение к ним Президента РФ Д.А. Медведева, высказанное в Послании Федеральному Собранию, результаты приоритетных национальных проектов «Здоровье» и «Демография», роль педиатров в реализации ФЦП «Здоровый образ жизни». Традиционно большое внимание уделяется таким

принципиально важным направлениям, как актуальные вопросы вакцинопрофилактики в педиатрии, охрана репродуктивного здоровья детей и подростков, детская травматология и ортопедия, детская хирургия, уроandroлогия, оториноларингология.

Союз педиатров России продолжал знакомить участников конгресса с забытыми страницами истории отечественной медицины. На XV Конгрессе проведен симпозиум «История отечественной педиатрии» под председательством академика РАМН А.А. Баранова и профессора В.Ю. Альбицкого. Удивительно, но и сегодня не потерял актуальности труд М.В. Ломоносова «О сохранении и размножении русского народа». Нельзя не отметить и доклад, написанный совместно с С.А. Шер, «К 30-летию ликвидации натуральной оспы» — слишком большую роль это профильное направление медицины сыграло в истории человечества.

В рамках работы Конгресса проведено совместное заседание профильных комиссий по педиатрии и гигиене детей и подростков Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздравсоцразвития РФ.

Второй год подряд Союз педиатров России выдавал своим членам сертификат международного образца Европейской аккредитационной организации непрерывного медицинского образования.

Особо хочется отметить I Форум детских медицинских сестер. Такого интереса, активного, живого участия не ожидали сами организаторы. Видно, этот вопрос давно назрел, поэтому первая попытка в рамках Конгресса детских врачей собрать делегатов — детских медицинских сестер получила столь широкий отклик. Несомненно, привлекали научная и практическая программы, специально подготовленные для этого Форума. По итогам Форума принято решение о создании в Союзе педиатров России секции детских медицинских сестер.

Союз педиатров России и педиатрический факультет Первого МГМУ им. И.М. Сеченова провели Школы по системе непрерывного профессионального обучения с выдачей сертификатов (в Школе повышения квалификации педиатров — 287, общественного здоровья и здравоохранения — 247, детского аллерголога-иммунолога — 545, детского ревматолога — 290, специалиста по медицинскому обеспечению в образовательных учреждениях — 135, детского хирурга — 235, по актуальным вопросам питания здорового и больного ребенка — 433, по детской неврологии, генетике и редким болезням — 237, по детской гастроэнтерологии — 203, медицинских сестер — 275). Итого по Школам — 2887!

Впервые самые активные слушатели Школ были награждены поездкой на V Европейский конгресс педиатров в Вену (июнь 2011 г.). Это слушатели Школы детского аллерголога-иммунолога Горохова Н.А. (Москва), Максимьяк И.Р. (Москва), Боева Н.С. (Астана) и слушательница Школы по детской гастроэнтерологии Будылина М.В. (Чебоксары). Большим успехом у делегатов Конгресса пользовалась выставка «Здоровье матери и ребенка — 2011».

На **Закрытии** были подведены итоги работы Конгресса и оглашены результаты **Конкурса молодых ученых**. В этом году было подано 58 заявок из 13 городов России, а также 1 — из Украины.

Победителем Конкурса молодых ученых стала работа Семенюты Анны Александровны (Ангарск Иркутской области) «Динамика репаративных процессов в области межкишечного анастомоза, сформированного с помощью различных видов кишечного шва в эксперименте на крысах».

Второе место разделили:

- Горак Андрей Романович (г. Львов, Украина) — «Особенности ультразвуковой картины артропатий у больных гемофилией»;
- Ишанова Юлия Сергеевна (аспирант Российского государственного медицинского университета) — «Исследование слуха у недоношенных детей различного гестационного возраста методом регистрации ВОАЭ в 6 месяцев жизни».

Третье место присуждено работам:

- Кузнецовой Елены Евгеньевны, студентки 3 курса, «Создание компьютерной базы данных для сбора и оценки постмаркетинговой информации о влиянии фармакотерапии в период беременности и лактации на здоровье новорожденных и детей, находящихся на грудном вскармливании» (Москва);
- Куниной Анны Викторовны и Куниной Светланы Викторовны, студенток Саратовского государственного медицинского университета, «Маммология от античности до наших дней. Роль педиатра в ранней диагностике и профилактике заболеваний молочных желез у девочек-подростков».

Поощрительными призами от Союза педиатров России были отмечены:

- Нежкина Алина Игоревна за работу «Динамика нарушений здоровья и образа жизни студентов 16–17 лет в течение первого года обучения в медицинском вузе» (Ивановская ГМА). Ей вручено приглашение принять участие в XVI Европейском Конгрессе по школьной и университетской медицине, который состоится летом 2011 года в г. Москве;
- Курносов Юрий Владимирович, врач Пермской краевой детской клинической больницы за работу «Неонатальные факторы риска при рождении глубоко-недоношенных детей, транспортируемых из районов Пермского края в специализированные отделения». Ему вручено приглашение принять участие в следующем Конгрессе педиатров России, который вновь по традиции будет проводиться в феврале 2012 г. в Москве.

Специальными дипломами Союз педиатров России наградил:



Обсуждение постерного доклада

- Лола Валерия Валерьевича, аспиранта НЦЗД РАМН (Москва), за работу «Подход к хирургическому лечению врожденной плоско-вальгусной деформации стоп у детей»;
- Петрова Евгения Игоревича, аспиранта НЦЗД РАМН (Москва), за работу «Суперселективная эндоваскулярная окклюзия гемангиом печени и селезенки у детей»;
- Шамова Бориса Константиновича, аспиранта НЦЗД РАМН (Москва), за работу «Особенности фиброзирования мочеточника при мегауретере у детей».

Специальные призы от спонсоров Конгресса получили:

- Волков Константин Станиславович, НЦЗД РАМН (Москва), за работу «Особенности диагностики у детей с длительным кашлем». Ему вручено приглашение принять участие в Научно-практической конференции педиатров России «Фармакология и диетология в педиатрии», которая состоится в сентябре 2011 г. в г. Казани;
- специальный приз — кухонный комбайн — вручен Ульянову Александру Александровичу, врачу из г. Ханты-Мансийска, за работу «Анализ показателей эргоспирометрии и гормонального статуса у спортсменов, занимающихся зимними видами спорта».

И, наконец, три поездки для участия в V Европейском конгрессе педиатров в Вене (июнь 2011 г.) вручены:

- Крутых Татьяне Александровне, студентке 4-го курса Орловского государственного университета, за работу «Анализ практики грудного вскармливания (по результатам анкетирования матерей)»;
- Алябьевой Наталье Михайловне, НЦЗД РАМН (Москва), за работу «Определение капсультных серотипов пневмококка методом мультиплексной ПЦР»;
- Сновской Марине Андреевне, врачу НЦЗД РАМН (Москва), за работу «Пути оптимизации диагностики и лечения детей с множественной аллергией».

По итогам работы XV Конгресса педиатров России принята **резолюция**, содержащая наиболее актуальные и перспективные направления работы Союза педиатров России на ближайшее будущее.

Резолюция XV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» и I Форума детских медицинских сестер

14–17 февраля 2011 года состоялся XV Конгресс педиатров России, в рамках которого впервые проведен I Форум детских медицинских сестер. В работе Конгресса приняли участие более 5 тысяч участников: руководителей органов управления и учреждений здравоохранения, ученых-педиатров — представителей академической и вузовской науки, врачей-педиатров и специалистов амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждений всех уровней здравоохранения из 132 городов всех федеральных округов: Центрального, Северо-Западного, Южного, Северо-Кавказского, Приволжского, Уральского, Сибирского, Дальневосточного.

118

В работе Конгресса приняли участие иностранные делегаты. Из 9 стран ближнего зарубежья (Украина, Беларусь, Казахстан, Молдова, Армения, Азербайджан, Грузия) прибыли 113 участников, в том числе трое из стран Балтии (Латвия, Литва). Страны дальнего зарубежья (Германия, Великобритания, Швейцария, Словения, Франция, Нидерланды, Италия, Кипр, Польша, Хорватия, Израиль, США, Бразилия, Китай, Марокко) были представлены 33 делегатами.

В рамках работы Конгресса состоялось совместное заседание профильных комиссий по педиатрии и гигиене детей и подростков Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздравсоцразвития России с участием представителей Департамента развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздравсоцразвития России, а также членов Исполкома Союза педиатров России.

В преддверии Конгресса и во время его работы проведены 7 мастер-классов с участием ведущих российских и зарубежных специалистов: «Трудности диагностики и лечения аллергических болезней у детей», «Антибактериальная терапия и проблема антибиотикорезистентности в педиатрии», «Биологическая терапия в детской ревматологии», «Лабораторная педиатрия: современные подходы к общеклиническим исследованиям», «Детская хирургическая эндоскопия, урология, колопроктология, и детская анестезиология-реаниматология», «Детская гастроэнтерология и гепатология», а также мастер-класс для детских медицинских сестер. Мастер-классы проводились на базе ведущего педиатрического учреждения страны — Научного центра здоровья детей РАМН.

Участниками Конгресса констатируется, что в стране сохраняется, хотя и с тенденцией к улучшению, неблагоприятная демографическая ситуация, особенно в отношении детского населения. Число детей в возрасте от рождения до 17 лет включительно за 10 лет уменьшилось с 34,9 млн (1999) до 25,4 млн человек (2009). В то же время отмечается некоторое повышение рождаемости. Так, по предварительным данным, в 2010 году родилось более 1,7 млн детей, что почти на 28 тыс. больше, чем в 2009 году.

Значительные успехи достигнуты в снижении младенческой смертности (с 12,4 в 2003 г. до 7,5 в 2010 г.

на 1000 детей, родившихся живыми). Уровень этого показателя в настоящее время существенно приблизился к европейским значениям. Динамика показателей смертности детей в более старших возрастных группах на протяжении последних лет также имеет устойчивую тенденцию к снижению.

В стране насчитывается 495,4 тыс. детей-инвалидов (195,0 на 10000 детского населения в возрасте от 0 до 17 лет включительно). Только за последний год число детей-инвалидов уменьшилось на 11,2 тыс. человек. В структуре причин инвалидности ведущее место занимают психические расстройства, болезни нервной системы, соматическая патология, врожденные аномалии.

Ежегодно до 40% детей рождаются больными или заболевают в период новорожденности. При этом общая заболеваемость новорожденных снизилась с 6020,6 (2004) до 5536,9 (2009) на 10000 новорожденных. В среднем каждый десятый младенец рождается недоношенным и с низкой массой тела. Общая заболеваемость детей первого года жизни не изменяется в течение последних восьми лет (2600–2700 на 1000 детей, достигших возраста 1 года), хотя за тот же период частота отдельных классов болезней возросла на 42–43% (врожденные аномалии, болезни нервной системы, почек и мочевыводящих путей).

Общая заболеваемость детей в возрасте до 14 лет с 2000 г. увеличилась на 34,1%, при этом среди детей в возрасте 15–17 лет — на 68,2%. Среди детей всех возрастов отмечается преимущественный рост хронической патологии. Ее доля в структуре всех нарушений здоровья в настоящее время превышает 30%.

Прямое влияние на демографические процессы оказывает состояние репродуктивного здоровья детей и подростков, вступающих во взрослую жизнь, то есть в фертильный возраст. По данным официальной статистической отчетности, за последние 5 лет частота нарушений менструаций среди девочек в возрасте 10–14 лет увеличилась на 80%, среди 15–17-летних — на 50%, среди девушек этой возрастной группы распространенность сальпингита и оофорита увеличилась на 30%. Более 40% детей подросткового возраста имеют заболевания, которые в дальнейшем могут ограничить возможность реализации репродуктивной функции. По данным научных исследований, среди мальчиков частота андрологических болезней увеличилась на 50%, почти у 150 девочек в возрасте 15 лет из каждой тысячи обследованных выявляются болезни мочеполовой системы, из которых 84% — гинекологическая патология. По результатам выборочных исследований и данным осмотров при военно-врачебной экспертизе, болезни мужских половых органов ежегодно выявляются более чем у 4000 юношей в возрасте 17–18 лет.

Вызывает серьезную тревогу состояние психического здоровья, особенно детей старшего подросткового возраста. Если за последние пять лет частота психических

расстройств и расстройств поведения среди детей в возрасте до 14 лет снизилась на 7,3%, то среди 15–17-летних показатель вырос на 35,8%.

Делегаты и участники Конгресса признают, что состояние здоровья детей во многом зависит от воздействия различных факторов риска. В возрасте детей до 5 лет здоровье ребенка в значительной степени обусловлено факторами риска перинатального характера. По мере взросления детского организма на процессы становления здоровья возрастает влияние комплекса факторов, отражающих условия жизнедеятельности и образ жизни: социально-экономических, так называемых школьных факторов, характера и качества питания, стереотипов поведения, уровня физической активности и др. Данные официальной статистической отчетности и результаты научных исследований свидетельствуют об увеличении распространенности среди детей всех возрастов неблагоприятных факторов, влияющих на формирование нарушений здоровья и развития.

Увеличение заболеваемости среди детей, рост частоты факторов риска определили формирование выраженных медико-социальных последствий этих процессов. Не более 10% детей в полном объеме справляются с требованиями школьных образовательных программ. Среди 85% старшеклассников, имеющих хронические болезни, выявляются признаки социальной и психологической дезадаптации. Около 30% детей старшего подросткового возраста имеют ограничения в выборе профессии и трудоустройстве. Снижается репродуктивное здоровье молодежи. По данным эпидемиологических исследований, среди бесплодных браков — до 35% по причине мужского бесплодия, до 40% — женского бесплодия, остальные случаи — бесплодие обоих супругов, корни которого, зачастую, лежат в детском и подростковом возрасте. Ежегодно по состоянию здоровья 30% юношей в возрасте 17 лет признаются негодными к военной службе.

Делегатами констатируется, что в этой ситуации сохранение, укрепление и восстановление здоровья каждого ребенка продолжает оставаться приоритетной государственной задачей.

Работа Конгресса строилась с учетом изложенных проблем: обсуждены наиболее актуальные вопросы профилактической и клинической педиатрии, состояния здоровья детей, медико-социальные проблемы его формирования, а также организации медицинской помощи детям.

Вся работа Конгресса была традиционно сформирована по принципу Школы послевузовского профессионального образования педиатров. Так, были проведены «Школа повышения квалификации педиатров», «Школа детского аллерголога-иммунолога», «Школа педиатра «Общественное здоровье и здравоохранение», «Школа детского ревматолога», «Школа специалиста по медицинскому обеспечению детей в образовательных учреждениях», «Школа по актуальным вопросам питания здорового и больного ребенка», «Школа по детской неврологии, генетике и редким болезням», «Школа детского хирурга», «Школа по детской гастроэнтерологии и гепатологии», а также «Школа детских медицинских сестер».

В рамках работы Конгресса проведено 142 научных и научно-практических симпозиумов и круглых столов, на которых прозвучало 664 доклада. Ведущими зарубежными и российскими специалистами в различных областях педиатрии и детской хирургии, а также в лабораторной и инструментальной диагностике было проведено 10 «Встреч с профессором», а также прочитаны лекции для практических врачей.

Участниками Конгресса обсуждены результаты работы по реализации приоритетного национального проекта «Здоровье», особенно на уровне первичного звена здравоохранения. Была подчеркнута необходимость его продолжения, в первую очередь, в отношении мероприятий, повышающих качество и доступность медицинской помощи детям на всех уровнях ее оказания.

Значительное внимание было уделено проблеме младенческой и детской смертности. Подчеркнуты успехи в снижении младенческой смертности, особенно в неонатальном периоде. В то же время высказана озабоченность по поводу недостаточно высоких темпов снижения постнеонатальной смертности, сохранения высокого уровня смертности детей первого года жизни на дому и летальности в первые сутки нахождения в стационаре. Кроме того, отмечен достаточно высокий уровень смертности детей в возрасте до 5 лет, являющихся основным демографическим потенциалом страны. Отмечено, что решение представленных вопросов лежит, преимущественно, в сфере повышения эффективности и качества амбулаторно-поликлинической помощи детям.

Всесторонне обсуждена проблема сохранения и восстановления репродуктивного здоровья детей и подростков. Отмечено, что снижение репродуктивных возможностей формируется, зачастую, в детском и подростковом возрасте. Проблема обсуждена и с позиций первичной профилактики нарушений репродуктивного здоровья, и с позиций лечения, в том числе высокотехнологичного, болезней органов репродуктивной системы как у девочек, так и у мальчиков.

Участниками подчеркнуто, что вопросы сохранения и укрепления репродуктивного здоровья детей и подростков являются крайне актуальными в свете реализации определенных государством направлений демографической политики в стране.

На Конгрессе были широко освещены вопросы питания здоровых и больных детей. Рассмотрены проблемы, связанные с влиянием питания на формирование здоровья детей в различные возрастные периоды, и пути их решения, а также оптимизации вскармливания детей первого года, в том числе недоношенных. Подчеркнута важность и своевременность внедрения современных технологий питания с позиций снижения уровня заболеваемости детей; необходимость проведения обучения педиатров по актуальным вопросам питания детей разного возраста как с лечебных, так и профилактических позиций. Обсуждались вопросы организации питания детей первого года жизни в России и за рубежом.

На ряде симпозиумов проведено активное заинтересованное обсуждение проблем, связанных с развитием и ростом ребенка на первом году жизни, а также с уходом за ребенком на этом возрастном этапе.

В рамках работы «Школы детского аллерголога-иммунолога» совместно с представителями Роспотребнадзора подведены некоторые итоги расширения Национального календаря профилактических прививок, изложены современные схемы вакцинации, представлены эффективные и безопасные вакцины. Ведущими специалистами в области вакцинопрофилактики инфекционных болезней у детей представлены научно обоснованные предложения расширения Национального календаря профилактических прививок за счет включения вакцинопрофилактики против пневмококковой, менингококковой, папилломавирусной инфекций, ветряной оспы, гепатита А. Кроме того, отмечено, что при проведении вакцинопрофилактики инфекционных болезней необходимо постоянно обновлять применяемые вакцины, а также использовать

комбинированные вакцины. Участниками Школы подчеркнута целесообразность широкой пропаганды вакцинопрофилактики среди детей и их родителей в средствах массовой информации. В ряду других важнейших вопросов «Школы детского аллерголога-иммунолога» рассмотрены современные эффективные технологии диагностики и лечения аллергических болезней у детей.

В рамках работы специализированных симпозиумов были широко представлены новые эффективные технологии профилактики, диагностики и лечения, в том числе восстановительного, детей с болезнями педиатрического и хирургического профиля. Ведущие ученые-клиницисты представили новые высокотехнологичные методы обследования и лечения детей с тяжелой инвалидизирующей и опасной для жизни патологией.

На «Школе детского хирурга» были представлены новые хирургические технологии, освещены вопросы детской хирургической эндоскопии, урологии, колопроктологии, анестезиологии-реаниматологии, травматологии и ортопедии детского возраста. Кроме того, ряд симпозиумов был посвящен организационным и медицинским технологиям при оказании помощи детям с черепно-мозговой травмой, перитонитами и гнойными заболеваниями мягких тканей и костей.

Широко обсуждались вопросы совершенствования системы оказания первичной медико-санитарной и специализированной, включая высокотехнологичную, помощи детям. Состоялось обсуждение ключевых проблем совершенствования организации и повышения доступности и качества медицинской помощи детям (кадровое, финансовое, технологическое и материально-техническое обеспечение учреждений первичного звена). Рассмотрены вопросы работы детских поликлиник и деятельности педиатрической службы в системе образовательных учреждений. Продемонстрированы научно обоснованные подходы к разработке порядков и стандартов оказания медицинской помощи детям, представлен проект порядка оказания педиатрической медицинской помощи.

Ведущими учеными в области организации медицинской помощи детям и клинической педиатрии были представлены современные эффективные технологии, внедрение которых позволит значительно повысить эффективность и качество оказания медицинской помощи в учреждениях первичного звена.

Проведен анализ проблем, связанных с повышением доступности и качества высокотехнологичной медицинской помощи детям. Оценены современный уровень организации и доступность высокотехнологичной помощи в педиатрии. Подчеркнута необходимость расширения объемов высокотехнологичной помощи, сети учреждений ее оказывающих, а также повышения уровня и совершенствования системы финансирования.

В свете решения проблем снижения заболеваемости и инвалидности у детей были рассмотрены организационные меры по повышению доступности и качества помощи детям по восстановительной медицине. Подчеркнута необходимость развития сети структур, оказывающих комплексную реабилитационную помощь (на муниципальном, региональном и федеральном уровнях). Ведущими специалистами в области восстановительной медицины и комплексной реабилитации представлены современные технологии, показана их эффективность в практике педиатра и детского хирурга.

В рамках работы Конгресса рассмотрены наиболее актуальные вопросы детской инвалидности. Констатируется ежегодное снижение числа детей-инвалидов. Показано, что в результате несовершенства системы медико-

социальной экспертизы в России значителен недоучет детей-инвалидов, подчеркнута необходимость перехода при установлении статуса «ребенок-инвалид» на Международную классификацию функционирования. Специалисты представили эффективные технологии профилактики инвалидности у детей и работы с детьми-инвалидами.

Для решения медико-социальных проблем детей подросткового возраста, обусловленных высокой заболеваемостью, низким уровнем физического развития (низкий уровень годности к военной службе, ограничение возможности профессионального образования, трудоустройства, низкие репродуктивные возможности), ведущими учеными, работниками практического здравоохранения и специалистами военно-врачебной экспертизы предложены современные подходы к организации раннего выявления нарушений в состоянии здоровья детей подросткового возраста, их восстановительного лечения.

Участники Конгресса приветствовали решение Президента и Правительства Российской Федерации о проведении с 2011 года диспансеризации детей в возрасте 14 лет (в рамках мероприятий по модернизации здравоохранения). Внесено предложение о необходимости в дальнейшем расширить комплекс мер по сохранению, восстановлению и укреплению здоровья детей подросткового возраста на основе разработанного НЦЗД РАМН и представленного в Минздравсоцразвития России проекта федеральной целевой программы.

Впервые в структуре Конгресса проведена «Школа по детской неврологии, генетике и редким болезням». В рамках работы Школы рассмотрены актуальные вопросы медицинской помощи детям с церебральным параличом и страдающим эпилепсией, рассмотрены проблемные вопросы психосоматической патологии и когнитивной педиатрии. Широко обсуждены задачи психолого-педагогической поддержки семьи в процессе лечения ребенка. Ведущими российскими и зарубежными специалистами представлены проблемы, связанные с диагностикой и ведением детей с наследственными и редкими болезнями.

В рамках симпозиумов по общественному здоровью были рассмотрены региональные особенности состояния здоровья детей, качества их жизни, медико-социальные аспекты формирования здоровья. Специалистами представлены медико-социальные технологии профилактики формирования нарушений здоровья и развития, а также технологии реабилитации. Проанализированы проблемы и пути их решения, связанные с оказанием медицинской помощи детям-сиротам, медико-социальным аспектам профилактики сиротства, а также обсужден ряд этических и правовых проблем педиатрии.

В рамках работы Школы по медицинскому обеспечению детей в образовательных учреждениях прошло широкое обсуждение проблемы формирования здорового образа жизни детей в современных социально-экономических условиях. Были представлены научно обоснованные современные формы и методы проведения работы по формированию у детей поведения, безопасного для здоровья и жизни. Также были рассмотрены вопросы охраны психического здоровья школьников и проблемы питания детей в образовательных учреждениях.

На совместном заседании профильных комиссий по педиатрии и гигиене детей и подростков Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздравсоцразвития России были широко рассмотрены вопросы модернизации здравоохранения, в полной мере затрагивающие систему оказания медицинской помощи детям.

На I Форуме детских медицинских сестер обсуждались вопросы сестринского образования в России и за рубежом, роли и места медицинских сестер в процессе внедрения новых технологий диагностики и лечения, организации грудного вскармливания, социального сиротства, юридические и биоэтические аспекты работы. Много внимания уделялось технологиям, связанным с оказанием медицинской помощи, в том числе реабилитационной, детям первого года жизни, проблемам формирования здорового образа жизни детей и подростков, а также самих медицинских сестер.

При обсуждении вопросов, связанных с совершенствованием сестринского дела в России, участники I Форума обратили внимание на следующее:

- совершенствование сестринского дела в педиатрии является одним из условий успешности модернизации отечественного здравоохранения, повышения доступности и качества медицинской помощи детям;
- недостаточное кадровое обеспечение учреждений здравоохранения в целом и, особенно, системы оказания медицинской помощи детям, связанное с социальной и профессиональной незащищенностью, продолжающимся оттоком сестринского персонала из ЛПУ;
- высокую интенсивность труда и нагрузку медицинской сестры при отсутствии соответствующего оснащения рабочих мест;
- неадекватно низкий уровень оплаты труда при повышении требований к сестринскому персоналу, дисбаланс в оплате труда различных категорий медицинских сестер.

По результатам работы Школ сертификаты Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова получили 2887 специалистов. Состоялось, ставшее уже традиционным, вручение 248 специалистам — членам Союза педиатров России, принявшим активное участие в работе Конгресса, Международного сертификата Европейской аккредитационной организации непрерывного медицинского образования.

Конгресс стал импульсом для значительного развития профилактического направления в педиатрии, разработки и внедрения действенных программ первичной, вторичной и третичной профилактики распространенных болезней детского возраста, внедрения новых организационных, профилактических, оздоровительных, диагностических, лечебных и реабилитационных технологий в практику работы педиатров и организаторов здравоохранения страны.

По результатам работы делегаты и участники XV Конгресса педиатров России считают необходимым:

1. Просить Союз педиатров России обратиться:
 - 1.1. В Государственную Думу Федерального Собрания Российской Федерации с предложением:
 - 1.1.1. Сформировать государственную политику по охране здоровья детей путем принятия дополнений и изменений в законодательные акты Российской Федерации в сфере охраны здоровья детей, в том числе привести федеральное и региональные законодательства в соответствие с Конвенцией ООН «О правах ребенка».
 - 1.1.2. Внести дополнения и изменения в соответствующие Федеральные Законы с учетом поэтапного перехода Российской Федерации с 2012 года на рекомендованные ВОЗ критерии живорождения, мертворождения, перинатальной, неонатальной и младенческой смертности.

1.1.3. Внести дополнения и изменения в федеральное законодательство по пересмотру порядка установления статуса «ребенок-инвалид»:

- предусмотреть возможность «отсроченного» установления инвалидности с предварительной разработкой и реализацией индивидуальной программы реабилитации за счет средств федерального бюджета;
- для детей с хроническими болезнями при снятии инвалидности и необходимости постоянного дорогостоящего медикаментозного лечения предусмотреть обеспечение дорогостоящими препаратами за счет средств федерального бюджета;
- предусмотреть необходимость финансирования пребывания матерей в стационарах по уходу за ребенком-инвалидом (за счет федерального, регионального или муниципального бюджета).

1.2. В Правительство Российской Федерации с предложением:

1.2.1. Рассмотреть и принять федеральную целевую программу «Сохранение и укрепление здоровья детей старшего подросткового возраста», разработанную Научным центром здоровья детей РАМН, одобренную Президиумом РАМН (протокол 13, § 2 от 21.10.2009 г.), представленную в Минздравсоцразвития России.

1.2.2. Преобразовать Научный центр здоровья детей РАМН в Национальный центр, ведающий вопросами сохранения и укрепления здоровья детей с филиалами во всех федеральных округах. Обеспечить своевременное регулярное финансирование из средств федерального бюджета создания в структуре Национального центра Института детской хирургии с клиниками высокотехнологичной хирургической помощи детям.

1.2.3. При формировании бюджетов здравоохранения всех уровней предусмотреть финансирование службы охраны материнства и детства в объемах не менее 35% от консолидированного регионального бюджета здравоохранения.

1.2.4. При ежегодном пересмотре Программ государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи:

- провести разделение нормативов объема оказания медицинской помощи для взрослого и детского населения с увеличением нормативов объемов амбулаторной помощи детям до 15 посещений в год на одного ребенка;
- предусмотреть ежегодное увеличение нормативов финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи и подушевые нормативы финансирования на уровень, выше инфляционного, с постепенной ликвидацией дефицита финансирования Программы госгарантий.

- 1.2.5. Принять меры к организации отечественного производства современных лекарственных препаратов для детей, включая вакцины.
- 1.3. К органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации и муниципальных образований:
 - 1.3.1. Обеспечить уровень финансирования мероприятий по модернизации системы медицинской помощи детям не ниже определенного Президентом Российской Федерации к Федеральному Собранию в 2010 г.
 - 1.3.2. Расширить спектр мероприятий в части охраны здоровья детей в рамках реализации региональных целевых программ.
 - 1.3.3. Создать условия и принять меры к расширению сети учреждений (подразделений), оказывающих комплексную реабилитационную помощь детям всех возрастов.
 - 1.3.4. Принять меры к совершенствованию организации и технологическому обеспечению реализации современных технологий пренатальной диагностики.
 - 1.3.5. Предусмотреть выделение дополнительных финансовых средств на обеспечение детей-инвалидов, являющихся сиротами, дополнительными услугами и техническими средствами реабилитации, не предусмотренными «Федеральным перечнем реабилитационных мероприятий, технических средств и услуг, предоставляемых инвалиду».
2. Просить Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации:
 - 2.1. Продолжить работу по совершенствованию системы вакцинопрофилактики инфекционных болезней у детей в Российской Федерации путем расширения Национального календаря профилактических прививок за счет введения вакцинации против инфекций, вызванных пневмококком, папилломавирусом, вирусом ветряной оспы, вирусом гепатита А, менингококком, ротавирусом.
 - 2.2. Обеспечить переход при проведении профилактических прививок на использование современных комбинированных вакцин, позволяющих значительно повысить эффективность вакцинации и снизить риск развития поствакцинальных осложнений.
 - 2.3. Продолжить работу по повышению доступности и качества высокотехнологичной медицинской помощи детям.
 - 2.3.1. Увеличить объемы и долю оказания высокотехнологичной медицинской помощи детям в структуре Государственного задания.
 - 2.3.2. Усовершенствовать систему анализа потребности территорий в оказании различных видов высокотехнологичной помощи детям для формирования Государственного задания.
 - 2.3.3. Разработать и внедрить новую систему финансирования — увеличить его объемы, дифференцировать финансирование единицы объема высокотехнологичной медицинской помощи в зависимости от нозологической формы, обеспечить поступление финансовых средств в учреждение «вслед за больным» (аналогично «Родовому сертификату»).
 - 2.4. Повысить доступность и качество комплексной реабилитационной помощи детям с хронической патологией и детям-инвалидам, создать условия для развития системы и сети учреждений по оказанию помощи по восстановительной медицине и комплексной реабилитации детей.
 - 2.4.1. Создать разноуровневую систему оказания помощи: организация федерального и межрегиональных научно-методических центров восстановительного лечения и реабилитации, региональных лечебных центров (субъект Российской Федерации — отделения региональных детских больниц), отделений восстановительной медицины в поликлиниках, домах ребенка, центральных районных больницах.
 - 2.4.2. Укомплектовать федеральные, межрегиональные, региональные и муниципальные учреждения и подразделения восстановительной медицины и комплексной реабилитации современным реабилитационным оборудованием.
 - 2.4.3. Разработать и утвердить нормативное и методическое обеспечение порядка организации и оказания реабилитационной помощи детям в специализированных учреждениях (отделениях) различного уровня.
 - 2.5. Утвердить приказами Минздравсоцразвития России «Порядок оказания педиатрической медицинской помощи детям», «Порядок оказания медицинской помощи детям в образовательных учреждениях», «Порядок проведения диспансеризации детей в возрасте 14 лет в 2011 и 2012 годах».
 - 2.6. Разработать и принять изменения и дополнения в нормативную правовую базу, определяющую содержание работы с детьми-инвалидами.
 - 2.6.1. Утвердить приказом Минздравсоцразвития России переход на проведение медико-социальной экспертизы на основе Международной классификации функционирования ограничений жизнедеятельности и здоровья (одобрена 54-й сессией ВОЗ, май 2001 г.).
 - 2.6.2. Внести изменения и дополнения в приказы Минздравсоцразвития России от 04.08.2008 г. № 37н «О разработке индивидуальных программ реабилитации инвалидов» в части разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации ребенку-инвалиду и контроля за ее эффективностью и качеством и от 23.12.2009 г. № 1013н «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы, учреждениями медико-социальной экспертизы» в части установления статуса «ребенок-инвалид».
 - 2.7. Совместно со Службой надзора в сфере здравоохранения и социального развития рассмотреть вопрос о привлечении Союза педиатров России к работе по проведению сертификации

врачей педиатрических специальностей, разработать и внедрить систему непрерывного последиplomного профессионального образования врачей.

- 2.8. Разработать и принять «Правила маркетинга заменителей грудного молока в учреждениях здравоохранения Российской Федерации».
- 2.9. Создать условия для развития сети учреждений и внедрения современных технологий фетальной терапии и неонатальной хирургии.
- 2.10. Принять меры по развитию Центров медицинской профилактики на базе существующих детских амбулаторно-поликлинических и образовательных учреждений.
- 2.11. Организовать и провести совещание руководителей органов управления и учреждений здравоохранения для обсуждения состояния сестринского дела в стране с акцентом на активное привлечение сестринского сообщества к модернизации здравоохранения.
- 2.12. Организовать и провести работу по стандартизации оказания сестринской помощи в педиатрии.
3. Просить Министерство массовой информации и коммуникаций Российской Федерации обеспечить возможность широкой пропаганды в средствах массовой информации сведений по вопросам формирования у подрастающего поколения устойчивых стереотипов здорового образа жизни.
4. Просить Министерство образования и науки Российской Федерации:
 - 4.1. Принять все возможные меры по повышению доступности и обеспечению качества питания детей в образовательных учреждениях.
 - 4.2. Шире привлекать профессиональное медицинское сообщество к подготовке учебных Программ по формированию здорового и безопасного образа жизни учащихся (воспитанников).
5. Федеральному научно-практическому Центру иммунопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья Роспотребнадзора и РАМН:
 - 5.1. Разработать протоколы и стандарты предварительного, перед проведением вакцинации, обследования детей с отклонениями в состоянии здоровья.
 - 5.2. Проанализировать, в аспекте расширения Национального календаря профилактических прививок, обеспеченность штатами врачей и среднего медицинского персонала детских поликлиник и при необходимости внести предложения по внесению изменений в нормативные правовые акты по штатным нормативам медицинского персонала учреждений.
6. Рекомендовать органам управления здравоохранением субъектов Российской Федерации:
 - 6.1. Принять меры для увеличения объема профилактической работы, в том числе с женщинами на дородовом этапе, при проведении профилактических медицинских осмотров здоровых и диспансерном наблюдении больных детей; содействовать обеспечению реализации расширенных программ диспансеризации детей всех возрастных групп.
 - 6.2. При разработке и принятии профилактических педиатрических программ учитывать региональные факторы формирования здоровья детей

(социально-экономические, экологические, этнографические, культурные и др.), а также особенности уровня и структуры заболеваемости.

- 6.3. Создать условия для организации работы отделений медико-социальной помощи в детских амбулаторно-поликлинических учреждениях.
- 6.4. Шире внедрять в практику работы амбулаторно-поликлинических учреждений такие современные формы и методы медицинского обеспечения, как восстановительное лечение, медико-социальная помощь, дневные стационары, стационары на дому.
- 6.5. Принять меры по расширению сети учреждений (подразделений), оказывающих комплексную реабилитационную помощь детям на региональном и муниципальном уровнях.
- 6.6. Широко внедрять современные принципы питания детей всех возрастных групп, в том числе раннего возраста, содействовать пропаганде грудного вскармливания, активизировать работу по восстановлению системы полноценного питания детей в образовательных учреждениях, шире использовать специализированные продукты промышленного производства, в том числе отечественные, с целью профилактики и коррекции алиментарно-зависимых состояний.
- 6.7. Предусмотреть активное привлечение среднего медицинского персонала к реализации мероприятий по формированию устойчивых стереотипов здорового образа жизни детей и подростков.
7. Обратиться в Российскую академию медицинских наук с предложениями:
 - 7.1. Всемерно содействовать расширению фундаментальных и прикладных исследований по клинической и профилактической педиатрии, в частности по медико-социальным аспектам формирования здоровья детей, вакцинопрофилактике и другим аспектам профилактической работы в современных условиях.
 - 7.2. Обеспечить по результатам научных исследований разработку методического сопровождения реализации мероприятий по охране здоровья детей в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» и реализации основных направлений демографической политики в Российской Федерации.
 - 7.3. Обеспечить разработку научно обоснованных стандартов и протоколов профилактики, диагностики наиболее распространенных болезней детского возраста, лечения и комплексной реабилитации детей, в том числе в амбулаторно-поликлинических условиях.
8. Сообщество детских медицинских сестер обращается в Исполком Союза педиатров России с просьбой организовать в рамках Союза педиатров постоянно действующую комиссию детских медицинских сестер для разработки научно-практических и образовательных программ последующих форумов, а также создать на сайте Союза педиатров России страницу для медицинских сестер с целью регулярного размещения информации образовательного характера.

Принята единогласно на пленарном заседании Конгресса 17 февраля 2011 г.

Йохан Эрих¹, Герхард Гедике²

¹ Детская больница, медицинская школа Ганновера

² Госпиталь Шарите, больница Берлинского университета

Европейская ассоциация педиатров (UNEPSA / EPA)

Европейская педиатрическая ассоциация (European Pediatric Association, EPA), ранее Союз национальных европейских педиатрических обществ и ассоциаций (National European Paediatric Associations and Societies, UNEPSA), была основана в 1976 г. Клаусом Бетке, бывшим директором Haunerschen Kinderspital в Мюнхене (рис. 1), вместе с Бертилем Линдквистом из Швеции (рис. 2). Оба выдающихся европейских педиатра, работающие с середины прошлого века, по праву могут считаться отцами EPA/UNEPSA.

Заслуга профессора Бетке состоит в том, что EPA/UNEPSA стала такой успешной в течение первых

десяти лет в Европе, начиная с 1976 г. В разделенной «холодной войной» Европе того времени профессор Бетке был «пионером наведения мостов» между детскими обществами Восточной и Западной Германии. В 1984 г. (за 5 лет до падения Берлинской стены) под эгидой EPA/UNEPSA, в сотрудничестве с недавно умершим профессором Падзер из Эрфурта, он организовал совместный Конгресс в знак укрепления сотрудничества между Востоком и Западом. Прежде всего, это интеграция европейской педиатрии с мировой педиатрией, позднее представленной Международной педиатрической ассоциацией (International Paediatric Association, IPA) [1]. Тесное сотрудничество с европейскими педиатрами было достигнуто при участии президентов национальных педиатрических сообществ и их исполнительных советов. EPA/UNEPSA была и остается соединяющим звеном со Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Советом Европы (Council of Europe, CoE), Международной педиатрической ассоциацией (International Paediatric Association, IPA) и всегда имеет своих представителей в этих организациях.

В 1986 г. профессор Эберхард Шмидт из Дюссельдорфа был принят на должность генерального секретаря и успешно продолжил работу в UNEPSA до 1994 г. вместе с Жаном Рей из Франции, а затем с Тимоти Чамбером из Великобритании. За это время был создан научный журнал, к сожалению, оказавшийся не очень успешным; проведен ежегодный конгресс по конкретным вопросам защиты, профилактики, обеспечения и перспективы в области педиатрии. Резюме полученных европейских данных были направлены Национальным президентам детских ассоциаций во всех европейских странах для общего ознакомления, и они служили источником информации на международном уровне. Поскольку до середины 1990-х годов отсутствовала возможность электронной передачи информации, был достигнут предел интерактивного обмена данными, и EPA/UNEPSA приступила к поиску других сфер деятельности.

С 1994 г. Армидо Рубино из Неаполя, Йохан Эрих из Ганновера, Мануэль Кац от Беэр-Шевы, Ян Янда из Праги и Герхард Гедике из Берлина создали новую основу связи с использованием сайта (<http://www.epa-unepsa.org/>), связанного с большинством веб-сайтов национальных ассоциаций. Регулярный информационный бюллетень (<http://www.epa-unepsa.org/newsletters>) гото-

Рис. 1. Профессор Клаус Бетке со своей супругой Гертрудой по случаю празднования его 95-летия в 2009 г. в Мюнхене



Рис. 2. Бертиль Линдквист (справа) с Жаном Рей из Франции



вится вице-президентом EPA/UNEPSA Мануэлем Мойя из Аликанте.

Еще одним направлением деятельности EPA/UNEPSA является подготовка педиатров общей практики на европейских конгрессах педиатров, проводимых раз в два года. Название «EUROPAEDIATRICS» предложил профессор Йоханнес Бродель из Ганновера. С 2009 г. Совет утвердил проведение специальных съездов по отдельным темам комплекса в последующие годы («Достижения в педиатрии», Флоренция, 2009; Лондон, 2010). Конгрессы EUROPAEDIATRICS начали проводить с 2000 г. Один из первых проходил в Риме и собрал 1700 участников. Последний конгресс состоялся в 2009 г. в Москве и объединил 3525 специалистов из 80 стран мира. **Следующий конгресс EUROPAEDIATRICS будет проходить в Вене с 26 июня 2011 г.** (<http://www.europaediatrics2011.org/>).

С 2005 по 2008 г. Армидо Рубино вступил на второй срок полномочий в качестве президента. Он курировал переименование UNEPSA в EPA/UNEPSA и ввел персональное, а также институциональное членство. Андреас Константинопулос из Афин стал президентом в 2008 г. В новой Европе 37 детских организаций и союзов из 47 стран стали членами EPA/UNEPSA. Число членов из других стран, в том числе персональных, в которое входят и получатели журнала «Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal», также постоянно увеличивается. Журнал «Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal» будет интересен всем педиатрам, не имеющим непосредственного доступа к университетским библиотекам. Авторы и редколлегия журнала представляют интересы педиатров и их пациентов. Кроме того, EPA планирует через персональное членство укрепление европейского альянса педиатров, что не может быть достигнуто исключительно за счет институционального членства. Таким образом, EPA/UNEPSA представляет не только страны Европейского Союза, но и многие другие территории Европы вне ЕС. Следует также отметить, что в странах ЕС проживает только половина из более 200 млн детей: это означает, что другая половина живет за его пределами. Следовательно, специальным направлением деятельности EPA/UNEPSA является изучение структур педиатрической помощи на Востоке и Западе, Севере и Юге. Специально созданная рабочая научная группа изучает разнообразие педиатрической помощи с учетом «наличия, доступности, доступности по стоимости, справедливости и эффективности педиатрической помощи». С 1998 г. в различных исследованиях и публикациях по первичной и третичной педиатрической помощи (табл. 1) сообщается, что в Европе можно идентифицировать три различных системы первичной педиатрической помощи: педиатрическая система, смешанная система и система общей практики (GP) [2]. Большинство стран с системой GP оказались в Западной и Северной Европе, в то время как страны Восточной Европы отдают предпочтение системе педиатрической помощи. После объединения Востока и Запада некоторые страны Восточной

Таблица 1. Направления исследовательской деятельности EPA/UNEPSA

Демография педиатрической медицинской помощи в Европе
Детская медико-санитарная помощь в Европе
Помощь новорожденным в Европе
Подростковое здравоохранение в Европе
Профилактическая медицинская помощь детям в Европе
Детская трансграничная помощь в Европе
Третичная педиатрическая медицинская помощь в Европе

Европы вошли в Европейский Союз и изменили свои системы здравоохранения с педиатрической помощи на GP. Непубликованные данные из исследования EPA в 2010 г. показали, что такие изменения в некоторых странах породили больше проблем, чем преимуществ. В текущем исследовании EPA «Prevention and Prophylaxis» приняли участие 44 страны, в которых проживает более 160 млн детей. Первые результаты исследования были обнародованы на конгрессе «EUROPAEDIATRICS 2009» в Москве и показали, что наряду с разнообразием педиатрической помощи все еще имеет место значительный дефицит обеспечения лечения и ухода за детьми в некоторых странах. Последующие исследования EPA будут сосредоточены на демографии детского здравоохранения в 46 европейских странах с использованием этих сведений в качестве основы для планирования в педиатрии. Еще одна тема исследований EPA/UNEPSA — «третичная педиатрическая медицинская помощь» в отдельных областях: детской нефрологии, неонатологии, онкологии и подростковой медицине. Данные по детской нефрологии указывают, что только около 1% педиатров специализируется в детской нефрологии, и лишь половина из них имеет достаточный опыт в области диализа и трансплантации почки [3]. Кроме того, результаты констатируют диспаритет в области трансплантационной медицины, что означает невозможность пересадки органа примерно 1/3 детей с терминальной почечной недостаточностью, проживающих в Европе.

Результаты проекта по подростковой медицине, возглавленного Мехмедом Вуралом из Стамбула, собранные из 29 европейских стран, показывают, что часто специальное медицинское обслуживание молодежи, предлагающее амбулаторное и стационарное лечение, является платным [4]. Специальная подготовка в области подростковой медицины доступна в 14 из 29 стран, а в 15 — признана слишком узкой. В странах с системной педиатрической помощью очевидна более четкая структура подготовки в области подростковой медицины по сравнению с системой GP.

Современные, но пока еще неполные, исследования, возглавляемые Эвой Ола из Дебрецена, по лечению новорожденных в Европе показывают, что до сих пор нет универсальной стандартизации в подходах к лечению младенцев в палатах интенсивной терапии I–III уров-

ней. EPA/UNEPSA стремится к гармонии и стандартизации помощи в неонатальных структурах совместно с Европейским исследовательским обществом в области педиатрии (ESPR) и Национальными ассоциациями неонатологии.

Как и другие Европейские детские ассоциации, EPA/UNEPSA задает себе вопрос: «Достаточно ли мы делаем для здоровых и больных детей в Европе»? В отличие от большинства узкоспециализированных ассоциаций, EPA, без сомнения, прилагает огромные усилия для обеспечения больных детей любыми достижениями в сфере здравоохранения. EPA/UNEPSA создана во благо всех детей в Европе, особенно тех, кто не имеет доступа к высоким технологиям медицины. Вместе со всеми педиатрами и их специализированными детскими ассоциациями EPA берет на себя эту задачу и стремится к объединенному и конструктивному сотрудничеству с европейскими странами [5]. К сожа-

лению, европейские педиатры не говорят в один голос, и слишком редко их мнение можно услышать в средствах массовой информации или политических органах. Вот поэтому EPA/UNEPSA хочет стать голосом детей и их опекунов. С 2010 г. членство в EPA/UNEPSA не ограничивается только детскими ассоциациями, оно открыто для всех практикующих педиатров частной практики, больниц и организаций гражданского здравоохранения в Европе.

Адреса авторов:

Prof. Dr. med. Jochen HH Ehrich, Abteilung für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Kinderklinik der Medizinischen Hochschule, Carl Neuberg Str. 1, 30625 Hannover

Prof. (em.) Dr. med. Gerhard Gaedicke, Dieter Scheffner Fachzentrum für Medizinische Hochschullehre der Charité, Charité Platz 1, 10117 Berlin

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Betke K., Ehrich J.H., Janda J. et al. Thirty years of the Union of National European Paediatric Societies and Associations (UNEPSA) // Eur. J. Pediatr. — 2007; 166: 349–357.

2. Katz M., Rubino A., Collier J. et al. Demography of pediatric primary care in Europe: delivery of care and training // Pediatrics. — 2002; 109: 788–796.

3. Ehrich J.H., El Gendi A.A., Drukker A. et al. Demography of paediatric renal care in Europe: organization and delivery // Nephrol. Dial. Transplant. — 2005; 20 (2): 297–305.

4. Ercan O., Alikasifoglu M., Erginoz E. et al. Demography of adolescent health care delivery and training in Europe // Eur. J. Pediatr. — 2009; 168: 417–426.

5. Barak S., Rubino A., Grguric J. et al. EPA/UNEPSA Committee. The future of primary paediatric care in Europe: reflections and Report of the EPA/UNEPSA Committee // Acta. Paediatr. — 2010; 99: 13–18.

Европейские страны, являющиеся членами EPA/UNEPSA

1. Австрия	11. Дания	21. Нидерланды	30. Турция
2. Албания	12. Израиль	22. Польша	31. Украина
3. Армения	13. Ирландия	23. Португалия	32. Финляндия
4. Бельгия	14. Испания	24. Россия	33. Франция
5. Болгария	15. Италия	25. Румыния	34. Хорватия
6. Босния и Герцеговина	16. Латвия	26. Сербия и Черногория	35. Чешская Республика
7. Венгрия	17. Литва	27. Словакия	36. Швейцария
8. Германия	18. Люксембург	28. Словения	37. Швеция
9. Греция	19. Македония	29. Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии	38. Эстония
10. Грузия	20. Молдова		

Jochen H.H. Ehrich¹ and Gerhard Gaedicke²

¹ Children's Hospital, Hannover Medical School

² Charité Hospital, University Hospital Berlin

European Paediatric Association (EPA/UNEPSA)

The European Paediatric Association (EPA), previously the Union of the National European Paediatric Associations and Societies (UNEPSA), was founded in 1976 by Klaus Betke the former Director of the Haunerschen Kinderspital in Munich (Fig.1), together with Bertil Lindquist from Sweden (Fig.2). Both of these outstanding European Paediatricians active since the middle of the last century can rightfully be thought of as the fathers of EPA/UNEPSA.

It is to Professor Betke's credit that EPA/UNEPSA had such a successful first ten years in Europe in 1976. In the divided, «Cold War» Europe of this time, Prof. Betke was also a «pioneer of bridge-building» between the divided Paediatric Organisations in East and West Germany. As early as 1984–5 years before the fall of the Berlin Wall — and under the auspices of EPA/UNEPSA in collaboration with the recently deceased Prof. Patzer from Erfurt, he organised, a combined Congress as a sign of the aspired stronger cooperation between East and West. In 1978 Betke und Lindquist with their international careers drawing to a close, came to the consensus, that more milestones in the development of European Paediatrics were achieved in the first ten years; most notably, the integration of European Paediatrics with global Paediatrics, as then represented by the International Paediatric Association (IPA). An intensive contact was achieved by the European Paediatricians at the level of National Presidents and their executive boards. UNEPSA did not consider itself at this time as a «European Association of Paediatrics», rather as a central union of all European Paediatric Councils in the areas of primary, secondary and tertiary paediatrics, and associated areas. Last but not least, EPA/UNEPSA was and remains the connection to central organisations such as the World Health Organisation (WHO), the Council of Europe (CoE) and the International Paediatric Association (IPA) and is represented through its members in these organisations. A milestone is the development of an ongoing forum for discussion on the diverse care provision structures in Europe. It is to the special credit of these UNEPSA pioneers, that an ongoing communication and intensive cooperation was initiated, in order to achieve a consensus and harmony in the numerous areas of health provision for children in Europe. More than 30 years after the end of the Second World War and the resultant subsequent isolation, the Eastern European countries were able to enjoy the much valued, friendly atmosphere and open exchange of ideas among their Western European colleagues. This

was due to the close personal contact of individual European Paediatricians, especially those employed in University Children's Hospitals, who were able to «break the ice».

In 1986 Professor Eberhardt Schmidt from Düsseldorf took over the position of General Secretary and continued the work of UNEPSA together with Jean Rey from France, followed by Timothy Chambers from Great Britain who very successfully carried on until 1994. At this time a scientific journal was established, which unfortunately was not successful, and an annual Congress on specific questions in paediatrics was held with its focus on the challenges of Protection,

127

Fig. 1. Prof. Klaus Betke with his wife Gertrud on the occasion of an academic session celebrating his 95 birthday in 2009 in Munich



Fig. 2. Bertil Lindquist (right) with Jean Rey from France



Tabl. 1. Research activities of EPA/UNEPSA

Demography of paediatric health care in Europe
Child friendly health care in Europe
Neonatal health care in Europe
Adolescents' health care in Europe
Preventive health care for children in Europe
Paediatric cross-border care in Europe
Tertiary paediatric health care in Europe

Prevention, Provision and Perspectives in Paediatrics. A summary of the collection of European data was sent to the National Presidents of Paediatric Associations in all European countries for their information and served as an information source on an international level. As there was no possibility of electronic data communication up to the mid 1990s, the limits of interactive information exchange were soon reached and EPA/UNEPSA looked for other fields of activity.

From 1994 on, Armido Rubino from Naples, Jochen Ehrich from Hannover, Manuel Katz from Beer Sheva, Jan Janda from Prague and Gerhard Gaedicke from Berlin established a new communication basis with the use of a homepage (<http://www.epa-une psa.org/>), which is linked with most of the National Associations' websites. The regular Newsletter (<http://www.epa-une psa.org/newsletters>) is produced by the Vice President of EPA/UNEPSA, Manuel Moya from Alicante.

A further focus of EPA/UNEPSA is the training of general paediatricians at the bi-annual European Paediatric Congresses. The name «EUROPAEDIATRICS» was suggested by Prof. Johannes Brodehl from Hannover. Since 2009 the Board has authorised special Congresses on selected complex themes in the intervening years («Excellence in Paediatrics» Florence 2009, London 2010). The EUROPAEDIATRICS Congresses began in the year 2000 in Rome with 1.700 participants. The last Congress held in 2009 in Moscow was very well attended, with 3.525 participants from 60 countries. **The next EUROPAEDIATRICS Congress will be held in Vienna on 26th June 2011** (<http://www.europaediatrics2011.org/>).

From 2005 to 2008 Armido Rubino took on a second period of office as President. He oversaw the renaming of UNEPSA to EPA/UNEPSA and initiated personal as well as institutional membership. Andreas Konstantopoulos from Athens has been the President since 2008. In the new Europe of 47 countries, 37 Paediatric Organisations and Unions have become members of EPA/UNEPSA, and more from other countries continue to join. The number of personal memberships, which includes the receipt of the journal «Evidence-based Child Health: A Cochrane Review Journal», is also increasing. **The journal «Evidence-based Child Health: A Cochrane Review Journal» will be of great interest for all paediatricians having no immediate access to university libraries.** Personal membership has many advantages and strengthens the represented interests

of paediatricians and their patients. Furthermore, EPA expects through individual memberships a strengthening of the alliance of European Paediatricians, something which cannot be achieved solely through institutional membership. As a result of the described developmental progress, EPA/UNEPSA represents not only those countries of the European Union, but also many other countries of the geographical Europe outwith the EU. Whereby it must also be noted that only around half of the more than 200 million children in Europe live within the EU, this means that the other half lives outside the EU. Consequentially, a special point of focus of EPA/UNEPSA activities is the research of paediatric care structures in East and West as well as North and South. A scientific work group has been set up to study the diversity of paediatric care with regard to «availability, affordability, accessibility, equity, efficacy, and efficiency of paediatric care». Since 1998 diverse studies and publications on primary and tertiary paediatric care (Table 1), Katz et al. (2) report that in Europe three different paediatric care systems of «primary paediatric care» could be identified; 1. the paediatric system, 2. the mixed system, and 3. the GP system. The majority of countries with a GP system were found to be in Western and Northern Europe, while the countries of Eastern Europe showed a preference for the paediatric care system. After the fall of the East-West divide and the entrance of some Eastern European countries to the European Union, some countries changed their care system from the paediatric care system to the GP system. Unpublished data from an EPA study in 2010 has revealed that the change of these care systems in some countries has led to more problems than advantages. In a current EPA study on Prevention and Prophylaxis as well as nursing care, 44 countries, in which a total of more than 160 million children live, took part. The initial study results were disclosed at the Paediatric Congress «Europaediatrics 2009» in Moscow and showed, together with the large differences in paediatric care, further considerable deficits in care provision in some countries. Future EPA studies will concentrate on the demography of «Paediatric Health Care» in 46 European countries, which will be used as a basis for future planning in Paediatrics.

A further focal point of EPA/UNEPSA's studies is «Tertiary Paediatric Care» in special care structures in paediatric nephrology, neonatology, oncology and adolescent medicine. The data on paediatric nephrology shows, that approximately 1% of all paediatricians have a subspecialty in the area of paediatric nephrology, however only half of these have sufficient experience in the areas of dialysis and kidney transplantation (3). The results show, furthermore, the great disparity in the area of transplantation medicine, which means that there are no satisfactory transplantation possibilities on offer to roughly one third of children with terminal kidney insufficiency living in Europe.

The demographic data on Adolescent Medicine in 29 European countries, headed by Mehmed Vural from Istanbul, shows that in half of the countries a special medical service for «youths/teens» is on offer in outpatient and inpatient treatment (4). A special training in adolescent medicine is available in 14 of 29 countries, and in 15 countries is recognised as an independent

subspecialty. In countries with the paediatric care system a more strongly structured training system is evident in the area of adolescent medicine than in countries with the GP system.

The current, but as yet incomplete, study headed by Eva Olah from Debrecin on neonatal care in Europe shows that still no universal standardisation has been approached in neonatal intensive care wards grade I to III in the different European countries. EPA/UNEPSA strives together with the European Society for paediatric Research (ESPR) and the National Neonatology Associations for a harmony and standardisation of the care structures in neonatology.

As other European Paediatric Associations, EPA/UNEPSA asks if «we do enough for healthy and sick children in Europe»? Contrary to the majority of subspecialty aligned Associations, for EPA it is, without question, regardless of many positive developments in the areas of protection and prevention of healthy children, that huge cooperative efforts must be made to allow for the participation of sick children in the large and small improvements in health care. EPA/UNEPSA is committed to all children in Europe, especially those who have no access to high

technology/performance medicine. Together with all Paediatricians and their specialised Paediatric Associations, EPA takes on this challenge and strives towards a cooperative and constructive collaboration with all European Paediatricians (5). Unfortunately European Paediatricians do not speak with one voice and are much too seldom heard by the opinion makers in the media and politics. This is why EPA/UNEPSA wishes to be the voice of children and their carers. Since 2010 that is why membership in EPA/UNEPSA is not only confined to Paediatric Associations, but is open to all practicing paediatricians in private practice, hospitals and civil health organisations in Europe.

Address of authors

Prof. Dr. med. Jochen HH Ehrich, Abteilung für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Kinderklinik der Medizinischen Hochschule, Carl Neuberg Str. 1, 30625 Hannover

Prof. (em.) Dr. med. Gerhard Gaedicke, Dieter Scheffner Fachzentrum für Medizinische Hochschullehre der Charité, Charité Platz 1, 10117 Berlin

LITERATURE

1. Betke K., Ehrich J.H., Janda J. et al. Thirty years of the Union of National European Paediatric Societies and Associations (UNEPSA) // Eur. J. Pediatr. — 2007; 166: 349–357.
2. Katz M., Rubino A., Collier J. et al. Demography of pediatric primary care in Europe: delivery of care and training // Pediatrics. — 2002; 109: 788–796.
3. Ehrich J.H., El Gendi A.A., Drukker A. et al. Demography of paediatric renal care in Europe: organization and delivery // Nephrol. Dial. Transplant. — 2005; 20 (2): 297–305.

4. Ercan O., Alikasifoglu M., Erginoz E. et al. Demography of adolescent health care delivery and training in Europe // Eur. J. Pediatr. — 2009; 168: 417–426.
5. Barak S., Rubino A., Grguric J. et al. EPA/UNEPSA Committee. The future of primary paediatric care in Europe: reflections and Report of the EPA/UNEPSA Committee // Acta. Paediatr. — 2010; 99: 13–18.

European countries — members of EPA/UNEPSA

1. Albania	11. Finland	21. Lithuania	30. Slovakia
2. Armenia	12. France	22. Luxembourg	31. Slovenia
3. Austria	13. Georgia	23. Macedonia	32. Spain
4. Belgium	14. Germany	24. Moldova	33. Sweden
5. Bosnia-Herzegovina	15. Greece	25. Poland	34. Switzerland
6. Bulgaria	16. Hungary	26. Portugal	35. The Netherlands
7. Croatia	17. Ireland	27. Roumania	36. Turkey
8. Czech Republic	18. Israel	28. Russia	37. Ukraine
9. Denmark	19. Italy	29. Serbia-Montenegro	38. United Kingdom
10. Estonia	20. Latvia		

А.А. Модестов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва



Ведущий рубрики:
Модестов Арсений Арсеньевич,
доктор медицинских наук,
профессор, заведующий отделом
постдипломного профессионального
образования НЦЗД РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел.: (499) 134-01-50

С 14 по 17 февраля 2011 года в Москве состоялся I Форум детских медицинских сестер, прошедший в рамках XV Конгресса педиатров России. В работе форума приняли участие 275 медицинских сестер из различных субъектов Российской Федерации — от Камчатки до Калининграда.

Участники 1-го Форума обратились к председателю Исполкома Союза педиатров России академику РАМН А.А. Баранову с просьбой помочь в создании образовательного информационного пространства, направленного на повышение квалификации и престижа сестринского педиатрического сообщества страны.

Создание «Рубрики медицинской сестры» в рецензируемом ВАК журнале «Педиатрическая фармакология» — свидетельство важности сестринского труда, активного участия представителей самой многочисленной медицинской профессии в модернизации здравоохранения страны.

Наша рубрика будет состоять из 2 разделов — опыт регионов и подготовка научной программы 2-го Форума детских медицинских сестер.

Материал об итогах работы 1-го Форума представляет Елена Хатамова, медицинская сестра — магистр из Израиля. Последние 6 лет Елена Шумиэловна работала старшим помощником главной медицинской сестры отделения для новорожденных Государственной больницы имени Эдит Вольфсон (Тель-Авив).

I Форум детских медицинских сестер России

Организаторы 1-го Форума медицинских сестер: Союз педиатров России, Научный центр здоровья детей РАМН, Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

В рамках программы Форума было проведено 8 научно-практических симпозиумов, на которых заслушаны 59 докладов, проведены 2 круглых стола, 2 мастер-класса, прочитаны лекции. Обсуждены актуальные вопросы повышения квалификации детской медицинской медсестры с учетом существующих проблем.

Научная программа Форума включала обсуждение следующих вопросов:

1. Роль и место детских медицинских сестер в реформе здравоохранения России.
2. Здоровье детского населения России.
3. Здоровье детей России: юридическая ответственность педиатрического сообщества.
4. Социальное сиротство в России: проблемы и пути решения.
5. Национальная программа вскармливания детей первого года жизни — здоровый старт в жизни ребенка.
6. Образовательные программы подготовки специалистов сестринского дела.
7. Высокие медицинские технологии — основа модернизации здравоохранения России.
8. Опыт работы по реабилитации детей и подростков НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения (новые технологии), обмен мнениями.
9. Коммуникация и консультирование в работе медицинской сестры.
10. Маркетинг в работе детских медицинских сестер.
11. Лидерство в сестринском деле.
12. Здоровая кожа ребенка — залог здоровой жизни.
13. Социальные проблемы и современные клинические решения острых отравлений алкоголем у детей.
14. Медико-организационные и клинические особенности работы медицинских сестер.

В рамках 1-го Форума участники ознакомились с достижениями в области медицинской техники, фарминдустрии, представленными ведущими отечественными и зарубежными производителями.

Большой интерес участников форума вызвал круглый стол, на котором обсуждались вопросы сестринского образования за рубежом и в России. За рубежом сестринское образование предусматривает подготовку обычной дипломированной медсестры, медсестры-бакалавра и медсестры-магистра. Во всем мире растет спрос на высококвалифицированную медсестру-бакалавра, поскольку заработная плата врача выше и менее выгодна для лечебного учреждения, чем заработная плата медсестры-бакалавра. Стремительные изменения в области медицинских технологий ввели новые, сложные процедуры, которые могут быть выполнены безопасно и умело непосредственно медсестрами-бакалаврами, а не врачами. Врачи, которые ревностно держатся за функции, считающиеся престижными и сложными, решили передать исполнение менее сложных процедур медсестрам из-за отсутствия времени или интереса, что увеличило нагрузку медсестер [1].

В борьбе за жизнь пациентов важно взаимное уважение и сотрудничество между всеми врачами и медсестрами. Отсутствие коммуникации и сотрудничества приводят к ухудшению здоровья пациентов. С развитием науки и техники и умелым использованием их достижений потребовалось критическое мышление в работе, а соответственно, постоянное обучение медицинских сестер [2].

Из проблем, негативно влияющих на развитие сестринской деятельности в России, можно отметить низкий престиж профессии, небольшую заработную плату, практическое отсутствие социальной защищенности самого многочисленного персонала системы здравоохранения. Можно также добавить и плохую организацию рабочего места, низкую безопасность труда, неуважительное отношение администрации и некоторой части врачебного корпуса к специалистам среднего звена. Все это не способствует притоку в профессию талантливой молодежи, более того, значительная часть выпускников медицинских колледжей не стремится к работе в лечебно-профилактических учреждениях общего профиля или уходит из системы здравоохранения вообще [3].

В настоящее время многие страны испытывают дефицит медсестер. В целях решения этой проблемы правительства и системы здравоохранения пытаются привлечь как можно больше квалифицированных кандидатов.

Один из таких методов — субсидирование сестринского образования сверх обычных государственных компенсаций на высшее образование [2].

При обсуждении вопросов, связанных с совершенствованием сестринского дела в России, участники 1-го Форума обратили внимание на некоторые факты:

- совершенствование сестринского дела в педиатрии является залогом успешной реализации реформы отечественного здравоохранения, повышения доступности и качества медицинской помощи детям;
- недостаточное кадровое обеспечение учреждений здравоохранения в целом и системы оказания меди-

цинской помощи детям, в частности, связано с социальной и профессиональной незащищенностью, продолжающимся оттоком сестринского персонала из ЛПУ;

- отсутствие соответствующего оснащения рабочих мест при высокой интенсивности труда и нагрузке медицинской сестры;
- неадекватно низкий уровень оплаты труда при повышении требований к сестринскому персоналу, дисбаланс в оплате труда различных категорий медицинских сестер.

На симпозиумах также много внимания уделялось технологиям, связанным с оказанием медицинской помощи, в том числе реабилитационной, детям первого года жизни, проблемам формирования здорового образа жизни детей и подростков, а также самих медицинских сестер. По результатам работы участники 1-го Форума детских медицинских сестер приняли следующее решение [4]:

1. Одобрить инициативу Союза педиатров России по организации форумов детских медицинских сестер в рамках ежегодных конгрессов педиатров России.
2. Просить Исполком Союза педиатров России:
 - 2.1 Подготовить и направить в адрес Минздравсоцразвития РФ следующие предложения:
 - организовать совещание руководителей органов и учреждений здравоохранения для обсуждения состояния сестринского дела в стране с акцентом на активное привлечение сестринского сообщества к модернизации здравоохранения;
 - активизировать работу по стандартизации оказания сестринской помощи в педиатрии;
 - рассмотреть вопрос о повышении размеров оплаты труда среднего медицинского персонала;
 - при информатизации отрасли обратить первоочередное внимание на оснащение автоматизированных рабочих мест медицинских сестер.
 - 2.2 Обратиться к органам управления здравоохранением субъектов Российской Федерации и муниципальных образований предусмотреть активное привлечение среднего медицинского персонала к реализации мероприятий по формированию устойчивых стереотипов здорового образа жизни детей и подростков.
3. Поддержать инициативу НЦЗД РАМН по привлечению медицинских сестер к участию в научно-практических конференциях врачебного сообщества и проведению научных исследований.
4. Оргкомитету 1-го Форума детских медицинских сестер России обратиться к председателю Исполкома Союза педиатров России академику РАМН А.А. Баранову с просьбой создать на сайте страницу для медицинских сестер с целью регулярного размещения информации образовательного характера.
5. Создать Постоянную комиссию детских медицинских сестер России в рамках Союза педиатров России, которая периодически будет информировать о новшествах в работе учреждений.

Участники Форума отметили важность обмена опытом и обсуждения стратегий по улучшению качества рабо-

ты сестринской службы в России, подчеркнули высокий научный уровень сделанных сообщений и их большое практическое значение, а также хорошую организацию

мероприятия. По словам самих участников, такие форумы сегодня просто необходимы, причем не только медицинским сестрам, но и всему здравоохранению в целом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Notzer N., Ribac J., Abramovitz R. et al. The Impact of Bachelor Degree Completion Programs on Career Development of Nurses in Israel // International Journal of Nursing Studies. — 2003; 41: 713–719.
2. Riba S., Greenberger C., Reches H. State Involvement in Professional Nursing Development in Israel // Journal of Issues in Nursing. — 2004; 9 (3).

3. Двойников С.И. «Больше дела, меньше слов» — «Facta, non verba». — Ремедиум, Приволжье. — 2009; 3.
4. Резолюция 1-го Форума детских медицинских сестер России, 2011.

Е.Ш. Хатамова

Государственная больница им. Эдит Вольфсон, Тель-Авив

Низкий престиж профессии медицинской сестры

132

Для обсуждения актуальных вопросов и особенностей современного сестринского дела на 1-й Форум детских медицинских сестер съехались медицинские работники из многих российских регионов. С началом преобразований в системе здравоохранения в России изменился и подход к работе медицинской сестры. Об этом говорили сами участники форума, подчеркивая, что некоторые изменения коснулись профессионального уровня медсестер и качества обслуживания пациентов. На современном этапе медсестринское дело — важная составная часть системы здравоохранения.

В ходе подготовки I Форума с целью выявления проблемных вопросов в работе детских медицинских сестер на 20 территориях страны по анкете, разработанной в НЦЗД РАМН (Москва), были организованы социологические опросы, в которых участвовали свыше 1200 человек, работающих в различных лечебно-профилактических учреждениях страны. В качестве волонтеров выступили медицинские сестры — будущие участницы форума. Результаты показали, что большинство опрошенных не испытывают удовлетворения от своей работы, что связано с низким уровнем технологического оснащения и информатизации рабочих мест медицинских сестер. Респонденты отмечали неблагоприятную психологическую обстановку, частые стрессовые ситуации в коллективах, отсутствие своевременной информации о работе учреждений.

Респонденты отметили потребность в освоении навыков эффективной коммуникации с детьми и их родителями, а также знания рыночных механизмов в здравоохранении, в связи с чем на Форуме были организованы 2 мастер-класса: «Коммуникация и консультирование в работе медицинской сестры» и «Маркетинг в работе

детских медицинских сестер». Участники отметили важность проведения мастер-классов и выразили пожелания по интересующим их темам для следующего форума.

Вместе с тем хотелось бы обратить внимание на одну из проблем, негативно влияющих на развитие сестринской деятельности во всем мире, — **низкий престиж профессии медицинской сестры**. Ведь и сам форум, подчеркнувший, что врачи и сестры являются одной командой, был организован для повышения престижа, самооценки детских медсестер, чувства удовлетворенности от выбранной специальности был организован 1-й Форум, подчеркнувший, что врачи и медсестры являются одной командой.

Для достижения широкого общественного признания требуется вначале поднять престиж профессии в глазах самих медработников. Иными словами, медсестры должны больше верить в себя, в престижность самой профессии. Существенную помощь в этом может оказать законодательство, утвердив расширенные полномочия медсестер [1].

Американские ученые, заинтересованные проблемами медсестринского дела, провели исследование по изучению состава медицинского персонала с нескольких позиций: уровня образования, опыта работы, заботы о больных в среднем за смену в больнице, причем учитывали количество мест для пациентов, уровень технологии преподавания и известность медицинского учреждения с точки зрения обучения. Исследователи установили, что увеличение процента медсестер со степенью бакалавра уменьшает осложнения и риск смертности пациентов в течение первых 30 дней после операции [2].

За рубежом, например в Израиле, стимулами для профессионального развития сестринского дела являются: заин-

тересованность медсестер в обеспечении карьерного роста посредством обучения; соображения финансовой прибыли; интерес государства, ответственного за общее благосостояние общества [3].

Проанализируем исследование Д. Уайт и соавт. из Университета Эдинбурга среди медсестер, получивших степень магистра в области сестринского дела в течение последнего десятилетия [4]. Участников опрашивали о главном преимуществе дополнительного обучения. Большинство из них отметили, что получение образования принесло ощущение удовлетворенности и личного достижения, чувство собственного достоинства и повышенной самооценки после окончания института. Другими словами, они получили большую независимость, самостоятельность, возможность защищать свои позиции и публиковать статьи в научных журналах. Некоторые из них также отметили, что вторая и третья степени образования повышают престиж профессии в сравнении с парамедицинскими и другими специальностями в медицине. Среди прочих преимуществ образования были отмечены такие, как умение решать сложные проблемы и развитие академических навыков (способность понимать предмет и видеть его глубину).

Изучив исследования американских коллег, следует спросить себя: а есть ли у нас компетентные силы, способные заставить учиться не желающих повышать квалификацию медсестер, и что следует ожидать после такого обучения — вклад в профессию или ущерб от нее?

Безусловно, необходимо поощрять желание медсестер к повышению образования, исходя из любви к профессии и чувства ответственности, обеспечив им соответствующее финансовое вознаграждение.

Образование медсестер, гарантирующее им высокие должности, повышает профессиональный имидж, производительность труда, улучшает качество обслуживания пациентов и способствует восприятию сестринской профессии как имеющей значительный вклад в здравоохранение.

Требуется обучать медсестер навыкам лидерства и руководства, поощрять к участию в исследованиях для развития и расширения знаний в области предмета дисциплины, а также научных исследованиях, соответствующих международным стандартам, в целях содействия повышению престижа сестринского дела в любой стране мира.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Notzer N., Ribac J., Abramovitz R. et al. The Impact of Bachelor Degree Completion Programs on Career Development of Nurses in Israel // International Journal of Nursing Studies. — 2003; 41: 713–719.
2. Aiken L.H., Clarke S.P., Cheung R.B. et al. Educational levels of hospital nurses and surgical patient mortality // Journal of the American Medical Association. — 2003; 290: 1617–1623.
3. Riba S., Greenberger C., Reches H. State Involvement in Professional Nursing Development in Israel // Journal of Issues in Nursing. — 2004; 9 (3).
4. Whyte D.A., Lugton J., Facett T.N. Fit for Purpose: The Relevance of Master Preparation for Professional Practice of Nursing // Journal of Advanced Nursing. — 2000; 31 (5): 1072–1080.

В помощь педиатру!



**Рекомендуется
приучать ребенка
к горшку в возрасте
около 18 месяцев**

Признаки готовности:

- ☐ ребенок остается сухим больше 2 часов подряд в дневное время;
- ☐ акты дефекации становятся регулярными и предсказуемыми;
- ☐ ребенок умеет ходить и в состоянии самостоятельно садиться на горшок;
- ☐ ребенок знает и понимает, для чего предназначен горшок и/или унитаз;
- ☐ у ребенка имеется фразовая речь (не менее чем из двух слов);
- ☐ ребенок начинает демонстрировать свою независимость при помощи слова «нет»;
- ☐ ребенок понимает и готов следовать инструкциям родителей;
- ☐ жестами или словами ребенок в состоянии сигнализировать о потребности в осуществлении физиологического акта;
- ☐ ребенок умеет самостоятельно снимать трусы, подгузник, колготки при попытке воспользоваться горшком;
- ☐ ребенок демонстрирует нежелание ходить в запачканном подгузнике;
- ☐ ребенок проявляет интерес к подражанию действиям других членов семьи в туалете.

**Рекомендуется
начинать приучение
ребенка к горшку
в возрасте около
18 месяцев**

www.pediatr-russia.ru

Владимир Кириллович Таточенко

К 80-летию со дня рождения



134

Заслуженному деятелю науки Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору, самому известному в стране детскому диагносту и клиницисту Владимиру Кирилловичу Таточенко исполнилось 80 лет.

Владимир Кириллович родился 23 марта 1931 года в Москве. В 1954 году он с отличием закончил педиатрический факультет 2-го Московского медицинского института и, получив специальность врача-педиатра, начал профессиональную карьеру в НИИ педиатрии Академии медицинских наук (с 1998 года — НИИ педиатрии в структуре Научного центра здоровья детей РАМН), где трудится до настоящего времени. После окончания клинической ординатуры Владимир Кириллович работал научным сотрудником туберкулезного (впоследствии — пульмонологического) отделения, а в 1976 году был избран на должность руководителя инфекционного (впоследствии — диагностического) отделения, которым заведовал до 2007 года. В настоящее время В.К. Таточенко является главным научным сотрудником НЦЗД РАМН.

Первые научные исследования Владимира Кирилловича были проведены под руководством профессора И.В. Цимблера и посвящены детскому туберкулезу. В 1960 году В.К. Таточенко защитил кандидатскую диссертацию «Бронхолегочные поражения при первичном туберкулезе у детей». В дальнейшем результаты научной работы в этой области были обобщены в монографии «Бронхолегочный туберкулез у детей» (1970). Пульмонологическое отделение НИИ педиатрии, в котором работал В.К. Таточенко, славилось на всю страну своей уникальностью: здесь впервые были изучены хронические воспалительные процессы в легких у детей (монография «Пневмосклерозы у детей», 1971), внедрено бронхографическое исследование, начато лечение детей с муковисцидозом (монография «Муковисцидоз у детей», 1974).

Работая в качестве медицинского советника ЮНИСЕФ в Азии (1962–65 гг.), В.К. Таточенко изучал состояние здоровья детей в Индии. Полученные данные были обобщены в докторской диссертации «Здоровье детского населения и проблемы здравоохранения Индии», которую Владимир Кириллович защитил в 1968 году.

Возглавив в 1977 году отделение респираторных инфекций, В.К. Таточенко сконцентрировал внимание на проблеме острых заболеваний нижних дыхательных путей у детей. Накопленный опыт по изучению острой респираторной патологии нашел отражение в монографиях «Бронхиты у детей» (1978), «Острые заболевания органов дыхания у детей» (1981), «Острая пневмония у детей» (1995), а также руководстве, написанном совместно с профессором С.В. Рачинским, «Болезни органов дыхания у детей» (1990).

В течение многих лет Владимир Кириллович являлся не только консультантом ЮНИСЕФ и ВОЗ по проблемам детского и семейного здоровья, планирования семьи в странах Европы и развивающихся странах Азии (Индии, Пакистане, Бангладеш, Таиланде, Индонезии, Афганистане, Монголии), но и видным деятелем других областей медицины: 1967–1985 гг. — куратор международного отдела здоровья Института социальной гигиены в Москве (в составе делегаций СССР участвовал в сессиях ВОЗ); 1968–1997 гг. — член Комитета экспертов ВОЗ по охране материнства и детства; 1992–2004 гг. — член Комитета советников Европейского бюро ВОЗ по расширенной программе иммунизации.

Владимир Кириллович — один из ведущих экспертов по вопросам вакцинопрофилактики в нашей стране, обладающий уникальным опытом и знанием не только различных аспектов вакцинации, но и возможных поствакцинальных осложнений у детей. Благодаря его работам значительно сократился перечень противопоказаний, были определены подходы к иммунопрофилактике у детей с различной хронической патологией. Экспертное мнение В.К. Таточенко в этой области отражено в многократно переиздававшемся справочнике «Иммунопрофилактика у детей» (совместно с проф. Н.А. Озерецковским). Новое издание этой «настойной книги» для каждого педиатра вышло в марте 2011 года, приятно порадовав Владимира Кирилловича, его коллег и друзей непосредственно накануне юбилея.

В 1994 году профессору В.К. Таточенко присвоено звание Заслуженного деятеля науки Российской Федерации. Под его руководством выполнено 13 докторских и более 80 кандидатских диссертаций. Переиздаваемые и обновляемые Владимиром Кирилловичем руководства и справочники «Педиатру на каждый день», «Антимикробная химиотерапия в педиатрии», «Практическая пульмонология детского возраста», клинические рекомендации «Лихорадочные синдромы у детей» незаменимы для педиатров и в амбулаториях, и стационарах и являются настольными книгами всех детских врачей страны.

Поздравляем!



Владимир Кириллович Таточенко — уникальный ученый, врач. Он работает в институте педиатрии 57 лет! Его первая статья была опубликована в 1954 году, с тех пор их написаны сотни. Он долго работал в Индии, до сих пор выступает с лекциями и докладами по всему миру. Кто еще из известных вам педиатров работал в африканских госпиталях на 600 больных под открытым небом? А кто еще может так быстро и умно написать статью или рецензию? Владимиру Кирилловичу за его долгую медицинскую карьеру присвоено множество почетных научных званий и степеней. Единственной несправедливостью я считаю то, что профессор Таточенко, такой талантливый ученый, не стал действительным членом РАМН. Расцениваю это как большую ошибку. Здоровья, и чтобы долгие годы был с нами.

А. А. Баранов
Директор НЦЗД РАМН,

Председатель Исполкома Союза педиатров России



Дорогой Владимир Кириллович! Вы были моим самым большим Потрясением, когда я, робкий ординатор, впервые зашла в наш лекционный зал много-много лет назад и впервые Вас услышала... И Вы стали моим Кумиром в педиатрии, когда я увидела, как Вы осматриваете детей и ставите диагнозы. Но что самое удивительное, с каждым годом

тот пьедестал, на который Вы давным-давно поднялись на недосягаемую для всех остальных высоту знаний и интеллекта, только растет и растет! И мы обречены карабкаться и карабкаться вверх... Конечно, с одной стороны, это стимулирует нас на постоянное стремление вперед, за Вами, но с другой, очень отрезвляет, когда в очередной раз понимаешь, сколько еще нужно узнать

и успеть, чтобы стать ... нет, не таким, конечно, но хотя бы похожим на Кириллыча...

И конечно, зависть. Она преследует всех, кто хоть раз пообщался с Вами или просто прочитал хотя бы одну Вашу статью... Все вокруг завидуют Вам — что у них не такая большая Голова, как у Вас, и потому столько знаний, как у Вас, не помещается! И что не такое большое Сердце, как у Вас, и потому нет тех сотен и даже тысяч людей, которые скромно надеются хотя бы когда-нибудь быть причисленными к тому почетному кругу посвященных, которые могут называть себя Вашими учениками!

Здоровья, Вам, Человек невыносимой глубины знаний, ширины кругозора и высоты чувства юмора!

МЫ ВАС ОЧЕНЬ ЛЮБИМ!!!

Лейла Намазова-Баранова

Заместитель директора по научной работе — директор
НИИ профилактической педиатрии
и восстановительного лечения НЦЗД РАМН



Дорогой Владимир Кириллович!

Зная Ваше отношение к юбилеям и прочим условным праздникам, спешим заверить Вас, что это только лишь повод еще раз сказать Вам о нашей благодарности и любви. Мы ценим каждый день с Вами и каждому радуемся, как юбилейному. Мы признательны Вам за тот особый Дух Свободы Мысли и Творчества, который живет в нашем коллективе. Наша работа немыслима без него, и, будьте уверены, он навсегда уже останется с нами. Вы учите нас не только педиатрии, медицине, диагностике, Вы заставляете нас мыслить неформально, доверять интуиции, видеть суть. Обсуждение любой проблемы с Вами — это возможность преодолеть ограничения сомнительных застарелых формул.

Мы никогда не видели Вас праздным. Но даже в самые загруженные работой, докладами, лекциями дни мы никогда не получали отказа в помощи и совете. Вы — один из самых востребованных и приглашаемых ученых в педиатрии, при этом Вы доступны и открыты для дискуссий и споров. Вы, обладающий уникальным опытом, блестящей эрудицией, никогда не поучаете нас и никогда не настаиваете на своей правоте. Вы умеете слушать и доверять, Вы даете нам такой необходимый и важный шанс думать, рассуждать.

Вы для нас абсолютно земной и реальный. И этому спокойному, легкому, ироничному отношению к окружающему миру Вы учите и нас. У Вас есть уникальная способность — просто жить и радоваться мгновениям жизни. Шутка ли, нарубить и заквасить за выходной день 30 кг капусты на зиму? А покупка наколенников для безопасной езды на роликах? Зачем? — для того, чтобы удобнее было менять трубы на даче... Отказаться от предоставляемого фирмой такси по возвращении с очередного конгресса, потому что «на метро быстрее и удобнее»... Не садиться в трамвай по дороге на работу, потому что «пешком приятнее и полезнее»... Вы щедро делитесь с нами этой радостью и мудростью уже много лет.

Вы помните обо всех наших заботах и интересах, которыми мы с Вами когда-либо поделились: о наших близких, о наших детях, друзьях, увлечениях и проблемах. Ваши советы никогда не бывают директивными или навязчивыми, но они всегда своевременны и искренни.

Мы желаем Вам быть, творить, шутить, рецензировать, огородничать, учить, лечить, путешествовать — столько, сколько еще отмерено свыше. Мы не будем лукавить и не будем желать Вам еще сотни лет — ведь Вы не оцените такую примитивную лесть! Ход времени, головокружительное переплетение причин и следствий, непостижим. И Вы знаете, чувствуете это лучше кого бы то ни было.

Мы желаем себе, чтобы Вы оставались с нами столько, сколько будет возможно. Вы для нас — не только Ученый и Врач, Вы — наш мудрый Учитель и Друг, с которым мы познаем истинные измерения Жизни.

Коллектив отделения диагностики и восстановительного
лечения НИИ педиатрии НЦЗД РАМН

Валерию Юрьевичу Альбицкому — 70 лет



136

14 апреля 2011 года исполняется 70 лет Заслуженному деятелю науки Российской Федерации, профессору Валерию Юрьевичу Альбицкому — выдающемуся ученому в области общественного здоровья и здравоохранения, создателю школы социальной педиатрии, историку медицины, талантливому педагогу и общественному деятелю. В первую очередь, образ Валерия Юрьевича ассоциируется со словом Ученый. Ему посчастливилось родиться, вырасти и получить прекрасное образование в Казанском медицинском институте — одном из старейших учебных заведений страны, славящемся своими научными школами. Значимую роль в судьбе Валерия Юрьевича сыграли известные профессора, высокообразованные профессионалы, такие как Н. И. Жучкова, Т. Д. Эпштейн, М. Х. Вахитов. Не только замечательные педагоги, но и врожденные способности и целеустремленность способствовали формированию Альбицкого как ученого, определению его дальнейшей научной карьеры.

После окончания в 1964 году КГМИ Валерий Юрьевич в течение года работал педиатром Алексеевской центральной районной больницы, но очень быстро понял, что клиническая медицина — не его поприще. Некоторое время, совмещая должность инспектора Министерства здравоохранения Республики Татарстан и ассистента кафедры социальной гигиены и организации здравоохранения, он определился с дальнейшей профессиональной судьбой, навсегда связав ее с наукой.

Область интересов Валерия Юрьевича как медика всегда была связана с проблемами общественного здоровья, в частности социальными проблемами в педиатрии: в 1970 г. он защитил кандидатскую диссертацию «Детская смертность и ее причины в г. Казани» под руководством проф. Т. Д. Эпштейна и проф. М. Х. Вахитова, которая явилась результатом кропотливого труда, начатого еще в студенческие годы.

С 1976 по 1979 г. Валерий Юрьевич руководил кафедрой социальной гигиены и организации здравоохранения Читинского медицинского института. Эта должность позволила отточить мастерство чтения лекций, сделать их интересными, нестандартными, увлекательными, а также дала большой опыт руководства коллективом.

Другим большим научным направлением в работе В. Ю. Альбицкого стало изучение состояния здоровья различных контингентов детского населения. Этой теме он посвятил весь период работы в г. Горьком (Нижнем Новгороде): с 1979 года руководил отделом профилактики и диспансеризации Горьковского НИИ педиатрии, а с 1988 — организовал и возглавил кафедру медико-социальных проблем охраны здоровья матери и ребенка ФУВ Горьковского медицинского института. Кафедра стала третьей в стране после Санкт-Петербургской и Московской.

«Визитной карточкой» Валерия Юрьевича в социальной педиатрии считается докторская диссертация «Особенности состояния здоровья и система организационных и профилактических мероприятий оздоровления часто болеющих детей» (научный консультант — А. А. Баранов, 1987). Его монография «Часто болеющие дети», написанная в соавторстве с А. А. Барановым (1986), несмотря на солидный срок со времени издания, не потеряла своей актуальности и до сих пор занимает первое место в списках цитирования ученых и практических врачей, изучающих проблему часто болеющих детей.

Большое внимание В. Ю. Альбицкий уделял изучению заболеваемости различных детских контингентов, образа жизни семей, факторов медико-социального риска, проблем здоровья детей из семей социального риска, оптимизации медицинского обслуживания детского населения, что стало приоритетным направлением в работе его кафедры, получило отражение в ряде публикаций, в том числе учебном пособии «Новые организационные формы медицинского обслуживания детей» (соавт. — А. А. Баранов, 1993). В 1989 году Валерий Юрьевич получил звание профессора.

После возвращения в Казань в 1993 году, В. Ю. Альбицкий становится заведующим отделом Республиканского центра охраны семьи, материнства и детства МЗ РТ и одновременно профессором кафедры социальной гигиены и организации здравоохранения КГМУ; основным направлением его деятельности вновь становится проблема детской смертности. Результаты этого творческого этапа нашли свое отражение в монографиях: «Фетоинфантильные потери» (соавт. — Л. А. Никольская, М. Ю. Абросимова, 1997), «Смертность в дотрудоспособном возрасте: тенденции и потенциальные потери» (соавт. — К. Ш. Зыятдинов и др., 1999), «Детская смертность. Причины, тенденции и пути снижения» (соавт. — А. А. Баранов и др., 2001).

С именем Альбицкого связан метод исчисления младенческой смертности, способ оценки ее сезонных колебаний; он стал одним из инициаторов и идеологов перехода на международные (ВОЗ) критерии регистрации живорождений.

Интересовался Валерий Юрьевич и вопросами репродуктивного здоровья. Им предложена система показателей, характеризующих репродуктивное здоровье, которой посвящены следующие монографии: «Репродуктивно-демографические показатели» (соавт. — А. А. Баранов, А. Х. Яруллин, Ю. Г. Максимов, 1994), «Репродуктивное здоровье и поведение женщин России» (соавт. — А. Н. Юсупова, Е. И. Шарапова, Г. М. Волкова, 2001).

Новый пласт проблем социальной педиатрии был поднят В. Ю. Альбицким, когда в 1998 году он организовал и возглавил первую в стране кафедру биомедицинской этики и медицинского права с курсом истории медицины.

Очередной виток жизни и карьеры произошел в 2003 году — Валерий Юрьевич был приглашен на рабо-

ту в Москву. Под его руководством был создан отдел социальной педиатрии в Научном центре здоровья детей РАМН (директор — академик РАМН А. А. Баранов). По сути, отдел стал центром социальной педиатрии в стране.

Одним из первых исследований, проведенных в отделе, явилось изучение региональных особенностей детской инвалидности и смертности в РФ, опубликованных в виде атласов (2007). В лаборатории медико-социальных проблем охраны здоровья детей (заведующий — проф. А. А. Модестов), которая входит в состав отдела, закончена большая работа по анализу современного состояния проблем детской инвалидности и смертности; близка к завершению тема изучения заболеваемости детского населения с использованием новых, современных подходов.

В состав отдела, руководимого В. Ю. Альбицким, входит также лаборатория проблем медицинского обеспечения и качества жизни детского населения (заведующая — докт. мед. наук И. В. Винярская). Сотрудниками лаборатории проводится работа по методическому обеспечению оценки качества жизни детей, внедрению этого показателя в педиатрию, координации исследований в стране. Закончен большой раздел, посвященный изучению качества жизни детей разных возрастов, региональных особенностей, состояния здоровья, социального статуса. В настоящее время новые разработки направлены на использование качества жизни как критерия оценки эффективности медицинских технологий.

Задачами лаборатории правовых проблем охраны здоровья детей (заведующий — докт. мед. наук Ю. Е. Лапин) являются совершенствование правового обеспечения охраны здоровья детей в РФ, этическая экспертиза новых медицинских технологий.

Валерий Юрьевич — основатель серии научных изданий «Социальная педиатрия», в рамках которой опубликовано уже 11 книг, в том числе «Медико-социальные проблемы современного сиротства» (В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов, Т. А. Гасиловская и др., 2007), «Инвалидность детского населения России» (А. А. Баранов, В. Ю. Альбицкий, Д. И. Зелинская, Р. Н. Терлецкая, 2008), «Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения)» (2 издания; А. А. Баранов, В. Ю. Альбицкий, 2009), «Государственная политика в области охраны здоровья детей: вопросы теории и практика» (А. А. Баранов, Ю. Е. Лапин, 2009), «Изучение качества жизни в педиатрии» (А. А. Баранов, В. Ю. Альбицкий, И. В. Винярская, 2010), «Медико-социальные проблемы психического здоровья детей в России» (Б. Д. Менделевич, Т. В. Яковлева, В. Ю. Альбицкий, 2010) и др.

В. Ю. Альбицкий — автор более 350 публикаций, из них 37 книг и монографий.

За большой вклад в отечественную науку в 2006 году профессору Альбицкому было присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ».

С талантом Ученого в Валерии Юрьевиче Альбицком сочетается талант Педагога. Его по праву можно считать основателем отечественной школы социальных педиатров. Он любит свое дело и заражает этой любовью окружающих. Учениками юбиляра с гордостью называют себя 20 докторов и 46 кандидатов наук из разных уголков России. Аналитический склад ума, обширные познания, умение руководить людьми, доброжелательность сделали Валерия Юрьевича прекрасным учителем и наставником.

Неотъемлемой частью многогранной натуры В. Ю. Альбицкого является любовь к Истории, сопровождающая его на протяжении всей жизни. Валерий Юрьевич — прекрасный знаток истории, особенно родной страны. Еще студентом он увлекся историей медицины, на четвертом

курсе был «замечен» и приглашен изучать деятельность знаменитого казанского терапевта Н. А. Виноградова. Это определило одно из направлений его дальнейшей творческой деятельности.

Будучи ассистентом кафедры социальной гигиены и организации здравоохранения КГМИ, Валерий Юрьевич активно изучал историю Казанской медицинской школы, в результате чего появились монографии о Н. А. Виноградове (1972), Ф. Г. Мухамедьярове (1973), А. В. Вишневском (1974), «Очерки Казанской медицинской школы» (1991).

В должности заведующего кафедрой биомедицинской этики и медицинского права с курсом истории медицины Валерий Юрьевич внес огромный вклад в летопись родной alma mater. При его активном участии были изданы биографические словари казанских профессоров-гигиенистов (1995) и деканов КГМУ (1997). Под редакцией Н. Х. Амирова и В. Ю. Альбицкого опубликован справочник «Казанский государственный медицинский университет» (1999). Апофеозом этого проекта стало издание биографического словаря «Заведующие кафедрами и профессора КГМУ» (2004) и «Истории Казанского государственного медицинского университета» (2006), приуроченных к 1000-летию Казани, 200-летию Казанского университета и 190-летию Казанского медицинского университета. В 2000 г. к 80-летию Министерства здравоохранения РТ вышло юбилейное издание «Здравоохранение Республики Татарстан».

В Москве В. Ю. Альбицкий продолжает свою «историческую» деятельность. Основной ее задачей является написание истории Научного центра здоровья детей РАМН, в котором трудится юбиляр. Профессору Альбицкому удалось установить и доказать, что НЦЗД ведет свою историю от старейшего педиатрического учреждения России — Московского воспитательного дома, основанного императрицей Екатериной II 1 сентября 1763 года. Результатом этого кропотливого труда стала монография «Императорский московский воспитательный дом» (В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов, С. А. Шер, 2009), открывшая новую серию «История Научного центра здоровья детей РАМН». Таким образом, в 2013 году НЦЗД отметит свой 250-летний юбилей.

Валерий Юрьевич активно занимается общественной деятельностью. Он является заместителем главного редактора журналов «Вопросы современной педиатрии» и «Российский педиатрический журнал», основателем в этих изданиях рубрик «Социальная педиатрия и организация здравоохранения», «История медицины», членом нескольких диссертационных советов.

Благодаря своей неравнодушной гражданской позиции, профессор Альбицкий активно участвует в борьбе за сохранение первичного звена педиатрической службы. Постоянно сотрудничает с политическими деятелями на благо улучшения охраны здоровья детей.

Портрет Валерия Юрьевича Альбицкого был бы неполным без упоминания еще одного таланта — ведь он — Поэт. Талант поэта проявился еще в детстве и не иссякает до сих пор. Стихи — и шуточные, и серьезные, и лирические, и трагические — радуют, внушают оптимизм, заставляют задуматься и сопереживать. Ораторские и литературные дарования делают Валерия Юрьевича не только прекрасным докладчиком, но и душой любой компании.

В свой 70-летний юбилей Валерий Юрьевич Альбицкий — полный неиссякаемой энергии, оптимизма, страстно любящий свою работу человек.

Ученики и коллеги профессора Альбицкого поздравляют его и желают крепкого здоровья, творческого долголетия, благополучия и дальнейших успехов!

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Серия «Клинические рекомендации для педиатров»

Аллергология и иммунология

Под общей редакцией: А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. 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 atopического 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 «Полилит», 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. Наложным 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, коллектив 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. Наложным платежом: 423 руб. По предоплате: 390 руб.

Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению

Под редакцией: А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. Обложка, 230 с., 2011 г.

Издание представляет собой клинические рекомендации по диагностике и лечению основных лихорадочных синдромов, наблюдаемых у детей. В каждом разделе читатель найдет необходимые сведения о синдроме, указания (фактически протоколы) по клинической диагностике, 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. Наложным 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. Наложным 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, участковым 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. Наложным 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. Наложным 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. Наложным 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. Наложным 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.

Платательщик: 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



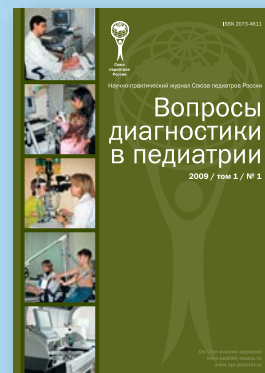
Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Периодичность выхода журналов 6 раз в год (1 раз в два месяца). Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, e-mail: sales@nczd.ru



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.**

Измещение 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 ☐ Педиатрическая фармакология ☐ Вопросы диагностики в педиатрии ☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год (наименование платежа, нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Измещение 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 ☐ Педиатрическая фармакология ☐ Вопросы диагностики в педиатрии ☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ 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.