

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

Вишневая Е.А., к.м.н.,

Алексеева А.А., к.м.н.

Дизайн

Архутин 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 Г.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.

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

Тираж 7000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»

Для физических лиц – 18100

Для юридических лиц – 18101

СОДЕРЖАНИЕ

5	ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ Л.С. Намазова-Баранова
	НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
6	В.В. Омеляновский, М.В. Авксентьева, Е.В. Деркач, Н.Д. Свешникова АНАЛИЗ СТОИМОСТИ БОЛЕЗНИ — ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ
	ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ
13	Н.В. Саввина, В.Б. Егорова ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ ПНЕВМОКОККОВОЙ КОНЬЮГИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ И ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ПЯТИ ЛЕТ ЖИЗНИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)
	НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ
18	Р.Ф. Тепаев КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ «ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ЛЕЧЕНИИ СЕПСИСА»
19	Р.Ф. Тепаев ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ЛЕЧЕНИИ СЕПСИСА
	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
24	Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Торшхоева, Т.В. Куличенко, А.Ю. Томилова, А.А. Алексеева, Т.В. Турти ПАЛЛИВИЗУМАБ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ АСТМЫ?
	ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
31	Т.Е. Привалова, С.А. Шадрин, Н.А. Шабаетова ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ТОПИЧЕСКОГО ЛИЗАТА В ДОШКОЛЬНЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ
38	Н.В. Малюжикова, А.В. Разваляева, М.В. Гарина, А.В. Шаталин, В.А. Горбунов МЕТОД ИЗМЕРЕНИЯ СОПРОТИВЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ОСНОВАННЫЙ НА ТЕХНИКЕ КРАТКОВРЕМЕННОГО ПРЕРЫВАНИЯ ПОТОКА: ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБ С БРОНХОЛИТИКАМИ
	ЛЕКЦИИ
47	Л.С. Намазова-Баранова, Н.И. Вознесенская КОНТРОЛЬ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИСКА У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
54	Л.С. Намазова-Баранова, Н.А. Маянский ИММУНОПАТОЛОГИЯ И МИКРОБЫ
	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ
58	А.А. Иванова, А.С. Колбин НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН: РИСКИ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ
	РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ
66	Н.Д. Вашакмадзе, Л.С. Намазова-Баранова, А.К. Геворкян, Л.М. Кузенкова, А.Д. Христочевский, Л.М. Высоцкая, А.С. Дадашев МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ II ТИПА
	В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА
70	Е.А. Вишнева, Р.М. Торшхоева, А.А. Алексеева, Ю.Г. Левина, К.Е. Эфендиева, А.Ю. Томилова БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА И ДОШКОЛЬНИКОВ: ОСОБЕННОСТИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ
75	А.В. Камаев РАЦИОНАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ПРИКОРМА ДЕТЯМ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РЕАКЦИЯМ КАК ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ АТОПИЧЕСКОГО МАРША
80	Т.Е. Панкратенко, Т.Ю. Абасеева, Т.В. Маргиева АНЕМИЯ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК
85	К.В. Романенко, А.П. Аверин, А.И. Гаева, Н.Ю. Богачев ОСОБЕННОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (ЧАСТЬ 1)
	ОБУЧЕНИЕ ОБУЧАЮЩИХ — ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ
90	В.А. Щербак, Н.М. Щербак ЛАКТАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ
94	Е.А. Вишнева, Р.М. Торшхоева, А.А. Алексеева, К.С. Волков ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ КАШЛЕ У РЕБЕНКА
98	БРЕМЯ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ
	КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
102	Е.А. Митникова, Т.В. Поздеева, О.В. Караштина, М.Б. Шабат, Т.С. Бердникова БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА У ДЕТЕЙ: СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ С РАННИМ ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ
	ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ
106	5 ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ (EUROPAEDIATRICS — 2011) (ВЕНА, 23–26 ИЮНЯ 2011 Г.)
108	16-Й КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОГО СОЮЗА ШКОЛЬНОЙ И УНИВЕРСИТЕТСКОЙ МЕДИЦИНЫ И ЗДОРОВЬЯ «EUSUM-2011» «ОБРАЗОВАНИЕ И ЗДОРОВЬЕ С ДЕТСТВА И ДО ВЗРОСЛОЙ ЖИЗНИ» (МОСКВА, 9–11 ИЮНЯ 2011 Г.)
112	РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ — 2011 (САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, 12–14 ОКТЯБРЯ)
	ПРЕСС-РЕЛИЗ
113	МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ И ПУТИ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ
	ПО МАТЕРИАЛАМ ЕРА/UNEPSA И IPA
116	ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО ЕРА /ВЫПУСК 09/АПРЕЛЬ 2011 (АНГЛИЙСКИЙ ВАРИАНТ)
122	ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО ЕРА /ВЫПУСК 09/АПРЕЛЬ 2011 (РУССКИЙ ВАРИАНТ)
126	IX МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ ПО РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЙОХАННЕСБУРГ, ЮЖНАЯ АФРИКА, 2–3 АВГУСТА 2010 Г. (АНГЛИЙСКИЙ ВАРИАНТ)
131	IX МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ ПО РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЙОХАННЕСБУРГ, ЮЖНАЯ АФРИКА, 2–3 АВГУСТА 2010 Г. (РУССКИЙ ВАРИАНТ)
	СТРАНИЦА ДЕТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ
132	Е.Г. Бирюкова НОВЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
	ЮБИЛЕЙ
136	В.Ю. Альбицкий К ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА РАМН А.А. БАРАНОВА

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

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 «Largo»,
56/40, Sevastopolsky prospect, Moscow, 117342

Circulation 7000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2011 volume 8 № 3

CONTENT

5	EDITORIALS L.S. Namazova-Baranova
	NEW TECHNOLOGIES IN MEDICINE
6	V.V. Omelyanovsky, M.V. Avxentyeva, E.V. Derkach, N.D. Sveshnikova ANALYSIS OF THE COST OF THE DISEASE — PROBLEMS AND SOLUTIONS
	VACCINATION IN MODERN WORLD
13	N.V. Savvina, V.B. Egorova ASSESSMENT OF TOLERABILITY OF PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE AND THE INFLUENCE OF THE VACCINATION ON THE INCIDENCE OF RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN DURING THE FIRST FIVE YEARS OF LIFE IN THE SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA)
	URGENT CONDITIONS IN PEDIATRICS
18	R.F. Tepaev OPENING ADDRESS TO ARTICLE «POLYCLONAL IMMUNOGLOBULINS IN SEPSIS'S TREATMENT»
19	R.F. Tepaev POLYCLONAL IMMUNOGLOBULINS IN SEPSIS'S TREATMENT
	LITERATURE REVIEW
24	E.A. Vishneva, L.S. Namazova-Baranova, R.M. Torshhoeva, T.V. Kulichenko, A.Y. Tomilova, A.A. Alekseeva, T.V. Turti PALIVIZUMAB: NEW OPPORTUNITIES FOR THE ASTHMA PREVENTION?
	ORIGINAL ARTICLES
31	T.E. Privalova, S.A. Shadrin, N.A. Shabaeva EXPERIENCE OF BACTERIAL TOPICAL LYSATE USE IN PRESCHOOL EDUCATIONAL ESTABLISHMENTS
38	N.V. Malyuzhinskaya, A.V. Razvalyaeva, M.V. Garina, A.V. Shatalin, V.A. Gorbunov THE METHOD OF MEASURING AIRWAY RESISTANCE IN PRESCHOOL CHILDREN, BASED ON THE TECHNIQUE BRIEFLY INTERRUPTING THE FLOW: BRONCHODILATORS TEST'S PRACTICE
	LECTURES
47	L.S. Namazova-Baranova, N.I. Voznesenskaya CONTROL OF ALLERGIC RHINITIS IN CHILDREN: CURRENT APPROACHES AND NEW OPPORTUNITIES
54	L.S. Namazova-Baranova, N.A. Mayanskiy IMMUNOPATHOLOGY AND MICROBES
	MADICATIONS AND SIDE EFFECTS
58	A.A. Ivanova, A.S. Kolbin NONSTEROID INFLAMMATORY MEDICINES IN PREGNANT WOMEN: THE RISKS OF ADVERSE EVENTS
	RARE DISEASES
66	N.D. Vashakmadze, L.S. Namazova-Baranova, A.K. Gevorkyan, L.M. Kuzenkova, A.D. Christochevsky, L.M. Vysotskaya, A.S. Dadashev MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE II
	FOR THE PRACTICAL USE IN PEDIATRICS
70	E.A. Vishneva, R.M. Torshhoeva, A.A. Alexeeva, Ju.G. Levina, K.E. Efendieva, A.Ju. Tomilova, N.I. Voznesenskaya BRONCHIAL ASTHMA IN INFANTS AND PRESCHOOL CHILDREN: SPECIFICS OF BASIC THERAPY
75	A.V. Kamaev EFFICIENT INTRODUCTION OF COMPLEMENTARY FOODS FOR CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS AND PREDISPOSITION TO ALLERGIC REACTIONS FOR PREVENTION OF ATOPIC MARCH
80	T.E. Pankratenko, T.Y. Abaseeva, T.V. Margjeva ANEMIA IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE
85	K.V. Romanenko, A.P. Averin, A.I. Gaeva, N.Yu. Bogachev FEATURES OF INTENSIVE NUTRITIONAL SUPPORT OF PREMATURE INFANTS IN INTENSIVE CARE UNIT (PART 1)
	TRAINING FOR TRAINERS — EDUCATIONAL PROGRAM FOR PARENTS
90	V.A. Sherbak, N.M. Sherbak LACTASE DEFICIENCY IN CHILDREN
94	E.A. Vishneva, R.M. Torshhoeva, A.A. Alekseeva, K.S. Volkov THE MEDICAL APPROACH TO THE PATIENT WITH COUGH
98	THE BURDEN OF ACUTE RESPIRATORY DISEASES
	CLINICAL OBSERVATION
102	E.A. Mytnikova, T.V. Pozdeeva, O.V. Karashtina, M.B. Shabat, T.S. Berdnikova WILSON'S DISEASE IN CHILDREN: A FAMILY CASE WITH AN EARLY PROGRESSION
106	INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
108	5TH EUROPAEDIATRICS CONGRESS (VIENNA, 23–26 JUNE 2011)
112	16-TH EUROPEAN UNION OF SCHOOL AND UNIVERSITY HEALTHCARE AND MEDICINE «EUSHUM-2011» «EDUCATION AND HEALTH FROM CHILDHOOD UP TO ADULTHOOD» (MOSCOW, 9–11 JUNE 2011)
116	RATIONAL PHARMACOTHERAPY — 2011 (ST. PETERSBURG, OCTOBER 12–14)
122	PRESS-RELEASE
126	MENINGOCOCCAL INFECTION AND ITS PROPHYLAXIS WAYS
131	MATERIALS OF EPA/UNEPSA AND IPA
132	EPA NEWSLETTER / ISSUE 09/ APRIL 2011 (ENGLISH)
133	EPA NEWSLETTER / ISSUE 09/ APRIL 2011 (RUSSIAN)
134	9TH INTERNATIONAL ROTAVIRUS SYMPOSIUM JOHANNESBURG, SOUTH AFRICA (ENGLISH)
135	9TH INTERNATIONAL ROTAVIRUS SYMPOSIUM JOHANNESBURG, SOUTH AFRICA (RUSSIAN)
	PAGE FOR CHILD HEALTH NURSE
136	E.G. Biryukova NEW EDUCATIONAL PROJECT FOR THE RUSSIAN FEDERATION NURSES
	JUBILEE
137	V.Yu. Albitskiy ON THE ANNIVERSARY OF RAMS ACADEMICIAN A.A. BARANOV



Дорогие друзья, любимые детские доктора, коллеги!

Это лето, похоже, опять выдалось жарким – и в переносном, и к сожалению, в прямом, смысле! Экстремальная жара, вновь накрывшая нашу страну, заставляет родителей бежать с детьми подальше от городов (тогда они частенько попадают в эпицентры пожаров), а иногда и подальше от страны (но тогда нередки случаи столкновения с новыми возбудителями, и порой, достаточно экзотическими!).... И в той, и в другой ситуации нас – педиатров, в первую очередь, конечно, беспокоит, как все эти коллизии могут отразиться на здоровье нашего детского населения. Не секрет, что впереди нас, увы!, ждут продолжающееся увеличение заболеваемости острыми инфекциями, в том числе, респираторными и кишечными, а также обострения хронической патологии. Поэтому в этом номере мы вновь решили привлечь ваше внимание к профилактике (читайте статьи о вакцинации против пневмококковой инфекции, возможностях профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, опыте применения бактериальных лизатов в дошкольных учреждениях, врачебной тактике при кашле у детей, бремени острой респираторной патологии, а также о наиболее часто задаваемых родителями вопросах по теме острых респираторных инфекций и возможностях защиты от них).

Мы, как всегда, постарались осветить разнообразие проблемы, с которыми сталкивается практикующий врач, может быть, не всегда очень часто... В этом номере Р.Ф. Тепаев продолжает освещать вопросы современных возможностей лечения сепсиса у детей; доктор Н.В. Малюжинская описывает новый метод измерения сопротивления дыхательных путей у детей дошкольного возраста, Н.Д. Вашакмадзе просвещает нас по теме мукополисахаридоза II типа, профессор А.С. Колбин описывает эффект нестероидных противовоспалительных средств, принимаемых во время беременности, на будущее потомство... Подготовили мы и материалы, которые заставляют задуматься (читайте лекции «Иммунопатология и микробы», «Контроль аллергического ринита у детей», клиническое описание семейного случая болезни Вильсона-Коновалова, короткие сообщения по рациональному введению прикорма для детей с дерматитом, про лактазную недостаточность, про анемию у детей с хронической почечной патологией, про нутритивную поддержку недоношенных и особенности базисной терапии астмы у детей раннего и дошкольного возраста).

Обратите внимание, даже эта летняя жара не заставила наших авторов отказаться от публикаций! Подчиняясь необходимости быть верными проводниками модернизации в здравоохранении, профессор В.В. Омеляновский с соавторами подготовили очень интересный и полезный материал по анализу стоимости болезни (проблемы и пути решения).

Как обычно, много нового вы найдете в рубриках «Информация Союза педиатров России», «Пресс-релизы», «По материалам ЕРА/UNEPSA».

Ну и наконец, о приятном! Как вам известно, 23–26 июня в Австрии состоялся V Европейский конгресс педиатров Europaediatrics-2011, собравший 2200 делегатов из 92 стран мира. Отдаю, что по сложившейся в последние годы доброй традиции, делегация Союза педиатров России была на этом Форуме самой представительной – 200 человек! За четыре дня конгресса мы, российские детские доктора, четырежды председательствовали на заседаниях, четырежды сами делали устные доклады, дважды руководили постерными сессиями и представляли 10 стендовых докладов. Колоссальный прорыв – ведь нас слушали и у нас учились педиатры не только со всей Европы, но фактически, всего мира!

Итак, все мы, ознакомившись с новейшими достижениями мировой педиатрии, вернулись на Родину с новыми идеями и планами, и... стали готовиться к следующему Форуму. Теперь уже известно, что право принимать следующий Europaediatrics в 2013 г. в тяжелой борьбе выиграли коллеги из шотландского города Глазго, а в 2015 г. – из столицы солнечной Италии – древнего Рима. Вот вам и перспективы!

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 friends, my beloved pediatricians, colleagues!

This year we, as it seems, are going to enjoy another hot summer – hot in all senses! Extreme heat that has invaded Russia once again makes parents rush with their kids as far from the cities as possible (and that's when they may get captured in the epicenters of forest fires) or from the country (and that's where they risk to encounter new and sometimes quite exotic infections)... Well, in both cases, we pediatricians are quite worried about the possible effect that all these factors may have on the health of our children. It's not a secret that what awaits us in future is, unfortunately, increase in acute infections morbidity rates (respiratory and intestinal as well) and exacerbation of chronic illnesses. That is why in this issue we have decided to bring your attention back to prophylaxis (read articles about vaccination against pneumococcal infection, new opportunities in RSV infection prevention, use of bacterial lysates in the nursery, pediatric tactics in child's cough treatment, burden of acute respiratory diseases, and also the most frequent parent's questions about acute respiratory infections and possible means of protection). We have also tried to cover various problems a pediatrician can encounter, maybe not really often, in his everyday life... In this issue R.F. Tepaev continues covering modern aspects of children's sepsis treatment; dr. Maluzhinskaya describes new technique of airways resistance measurement in children of pre-school age, N.D. Vashakmadze writes about Hunter's syndrome (type 2 mucopolysaccharidosis), prof. Kolbin A.S. speaks about possible effects of NSAIDs taken during pregnancy upon fetus and future infant... What we have also prepared – is something worth giving an extra thought to (read lectures "Immunopathology and microbes", "Allergic rhinitis control in children", clinical description of a familial Wilson's disease short articles about efficient additional feeding introduction in children with dermatitis, about lactase deficiency, anaemia in children with chronic renal pathology, nutrition of preterm infants and peculiarities of basic asthma therapy in early childhood and among children of preschool age).

Regardless the sun and summer heat, our authors haven't refused to provide us with some fresh articles! Like professor Omelyanovskiy, who along with his co-authors have prepared an extremely interesting and useful disease-cost-analysis.

Traditionally, one would find lots of interesting information in the following sections: "Information from Russian Pediatric Union", "Press Releases", "Following EРА/UNEPSA". Finally I would love to mention a few pleasures! As everybody knows, V European pediatric congress Europaediatrics-2011 with 2200 participants from 92 countries was held in Vienna, Austria on 23–26 June. Russian delegation on this congress traditionally was one of the biggest - it consisted of 200 participants! Four times Russian pediatricians were presiding over the oral and twice over poster sessions, four times they were lecturing themselves and 10 times were presenting their posters. That is quite impressive for we were sharing our knowledge with pediatricians from almost all over the world!

Now we're back home, full of ideas from congresses of the past and already preparing for the future forums. It has already been decided that the host city of the next Europaediatrics 2013 will be Glasgow, Scotland, and in 2015 – sunny and ancient Rome, Italy. So, here're the perspectives!

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

В.В. Омеляновский, М.В. Авксентьева, Е.В. Деркач, Н.Д. Свешникова

НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Анализ стоимости болезни — проблемы и пути решения

В статье обсуждаются вопросы оценки стоимости болезни, включающей в себя прямые, косвенные и «неосознаваемые» затраты. Представлены достоинства и недостатки различных подходов к учету затрат, в том числе метода микрокалькуляции прямых затрат по сравнению с использованием установленных нормативов возмещения расходов. Продемонстрировано, что изучение стоимости болезни не только выявляет бремя той или иной патологии, но позволяет государству рационально распределять ресурсы. По мнению авторов, несопоставимость результатов исследований с применением различных подходов к учету затрат не позволяет их использовать в управлении здравоохранением. Для решения этой проблемы необходима разработка единой методики проведения анализа стоимости болезни.

Ключевые слова: анализ стоимости болезни, клинико-экономический анализ, прямые затраты, косвенные затраты, «неосознаваемые» затраты, микрокалькуляция затрат, метод человеческого капитала, метод фрикционных затрат, абсентеизм, презентизм.



Контактная информация:

Омеляновский
Виталий Владимирович,
доктор медицинских наук,
профессор, директор НИИ
клинико-экономической
экспертизы и фармакоэкономики
РГМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 117997, Москва,
ул. Островитянова, д. 1,

тел.: (495) 245-38-07,

e-mail: niikeef@yandex.ru

Статья поступила: 28.04.2011 г.,

принята к печати: 23.05.2011 г.

Анализ стоимости болезни — изучение экономического бремени определенного заболевания или состояния здоровья для общества через идентификацию, измерение и оценку прямых и косвенных затрат [1]. Это методика, отражающая срез существующей практики независимо от применяемых или желаемых к применению технологий диагностики, лечения, профилактики.

Зарубежные эксперты не расценивают анализ стоимости болезни как метод клинико-экономического анализа, так как в его задачи не входит учет результатов применения конкретных медицинских технологий. В фундаментальной монографии [2], посвященной методам экономической оценки в здравоохранении, стоимость болезни не упоминается. Отечественные специалисты относят анализ стоимости болезни к дополнительным методам клинико-экономического анализа [3], подчеркивая тем самым важность этой методики для отечественного здравоохранения. В то же время в мировой медицинской периодике до сих пор идет дискуссия о практической значимости результатов анализа стоимости болезни для принятия управленческих решений в здравоохранении. Некоторые специалисты считают, что результаты расчета стоимости болезни могут дезориентировать лица, принимающие решения, так как выявление направлений, куда уходят наибольшие финансовые средства, не означает, что эти средства расходуются неэффективно. Говорить о неэффективности можно, только если существуют альтернативные варианты использования средств — другие технологии, которые смогут принести большую пользу в виде улучшения состояния здоровья. Для оценки же альтернативных вариантов решения проблем предназначены как раз полноценные клинико-экономические исследования (КЭИ) с использованием методов «затраты — эффективность», «затраты — полезность» и «затраты — выгода» [4, 5].

Однако нельзя отрицать, что информация о стоимости болезни необходима для проведения классических КЭИ. Так, в основе клинико-экономического обоснования новой технологии, более дорогой, чем используемые в настоящее время, часто лежит гипотеза о том, что ее применение позволит снизить риск или отсрочить раз-

V.V. Omelyanovskiy, M.V. Avxentyeva, E.V. Derkach, N.D. Sveshnikova

Research Centre of Clinical and Economical Expertise and Pharmacoeconomics, Moscow, Russia

Analysis of the cost of the disease — problems and solutions

The article discusses the estimation of the disease value, which includes direct, indirect and «intangible» costs. Advantages and disadvantages of different approaches to cost accounting, including the method of direct costs microcalculation compared with established norms of reimbursement are presented. It is demonstrated that disease's cost not only reveals the burden of a pathology, but also allows the State to rationally allocate resources. The authors conclude that lack of comparability of the results of studies with different approaches to cost accounting does not allow their use in health care management. To solve this problem is necessary to develop a common methodology for analyzing the cost of the disease.

Key words: cost of illness study, clinical and economical analysis, direct cost, indirect cost, impalpable costs, microcalculation of costs, human capital method, friction costs method, absenteeism, presenteeism.

вите серьезных заболеваний (например, инфаркта миокарда, инсульта, сахарного диабета и пр.). Полноценно оценить верность этой гипотезы без сведений о стоимости таких заболеваний невозможно. Результаты исследований стоимости болезни, использованные для проведения сравнительных КЭИ, в последующем могут лечь в основу подготовки доказательной базы для обоснования клинической эффективности и экономической приемлемости новой технологии при ее включении в ограничительные перечни и решении вопросов о финансировании.

Кроме того, информация о стоимости болезней может способствовать осознанию их социальной значимости, объективно подойти к определению приоритетов и распределению ресурсов здравоохранения, в том числе путем определения направлений, где особенно важно проводить клиничко-экономическую оценку альтернативных вариантов диагностики, профилактики и лечения.

Современная система экспертизы медицинских технологий и лекарственных препаратов для принятия решений по их включению в перечни возмещения и финансирования не может проводиться без оценки социальной значимости той нозологии, для лечения которой планируется применение данной технологии. Принятие таких решений определяет необходимость планирования и выделения определенных средств для их финансирования. С этой точки зрения социальная значимость заболевания определяется его эпидемиологией, системой диагностики, стандартами и реальной практикой лечения, социальным и экономическим (стоимость заболевания) бременем. Таким образом, экономическое бремя заболевания, или стоимость болезни, — существенный набор параметров для принятия управленческих решений по системе возмещения и финансирования медицинских технологий.

Эти параметры позволяют получить дополнительные сведения для оптимизации технологии ведения самого заболевания: дезагрегированные данные по больным и затратам на ведение заболевания (в том числе лечения), различные «сценарии» ведения пациентов или целых групп, требующих разных подходов и, соответственно, затрат.

Такие исследования позволяют проанализировать структуру расходов на заболевание для разработки предложений по их перераспределению внутри заболевания, получить возможность сравнения стоимости одного заболевания с другими нозологиями.

Детальное изучение заболевания и его последствий в рамках анализа социального и экономического бремени при отсутствии интереса к его лечению со стороны органов государственной власти может создать основу для формулирования основных аргументов по повышению статуса социальной значимости болезни и выделение дополнительных финансовых средств для его диагностики и лечения.

С другой стороны, такие исследования являются существенным пулом информации для разработки стратегии продвижения новых медицинских технологий и лекарственных препаратов, широко применяемой компаниями-производителями.

Косвенным свидетельством важности информации об ущербе, обусловленном заболеваниями, являются исследования бремени болезней, которые активно проводят ВОЗ и Мировой банк. Однако они используют собственный подход, когда ущерб от болезни для общества выражается не в деньгах, а числе потерянных лет жизни с поправкой на нетрудоспособность [6].

В литературе упоминаются два подхода к анализу стоимости болезни, один из которых основан на учете первичной

заболеваемости, а второй — на учете распространенности болезни [7, 8].

При использовании первого подхода рассчитываются ожидаемые затраты на когорту больных, заболевших в определенном году, на протяжении всей их жизни. Второй подход подразумевает расчет затрат на всех больных, страдающих определенной болезнью на конкретный момент времени (обычно год). Он является менее ресурсоемким: объем данных, необходимых для расчетов, здесь существенно меньше, чем в первом случае. С практической точки зрения два этих подхода дополняют друг друга. Сведения, полученные на основе учета распространенности, дают представление о наиболее затратных областях, где могут быть применены различные разумные методы сдерживания или перераспределения расходов. Напротив, для клиничко-экономического обоснования технологий, направленных на предотвращение заболеваний, необходимы данные на основе учета первичной заболеваемости — ожидаемые затраты на больных определенной болезнью в течение жизни.

В идеальном варианте анализ стоимости болезни должен проводиться с позиции общества и включать расчет всех затрат, обусловленных заболеванием, — прямых, не-прямых и так называемых неосязаемых (рис. 1).

Прямые затраты — это израсходованные ресурсы, демонстрирующие альтернативную стоимость потраченных средств, или издержки упущенных возможностей (сумма денег, которая могла быть потрачена на что-нибудь другое, не будь той или иной болезни). Прямые затраты делятся на медицинские (расходы системы здравоохранения на оказание медицинской помощи), немедицинские (расходы других отраслей хозяйствования, например системы социального обеспечения) и личные (расходы пациента на оплату проезда к месту получения помощи, а также связанные с изменением образа жизни вследствие болезни и пр.).

Косвенные затраты — это стоимость ресурсов, которые могли быть, но не были созданы из-за болезни людей: потери общества, обусловленные снижением производительности труда вследствие временной и стойкой нетрудоспособности и преждевременной смерти.

Неосязаемые затраты — это потери пациента в связи со страданиями, вызванными болезнью (например, боль или ограничение способности передвигаться в пространстве), которые очевидно имеют место, но плохо оцениваются в денежном выражении.

Рис. 1. Виды затрат, учитываемых при проведении анализа стоимости болезни



Оценка **прямых затрат**, обусловленных конкретным заболеванием, — общая задача как для анализа стоимости болезни, так и классических КЗИ «затраты–эффективность», «затраты–полезность» и «затраты–выгода». При этом подходы к учету прямых медицинских затрат в анализе стоимости болезни делятся на нисходящий («сверху вниз») и восходящий («снизу вверх»). Нисходящий подход заключается в разнесении известных расходов системы здравоохранения по группам болезней или отдельным заболеваниям. Например, чтобы узнать расходы на стационарное лечение больных острым инфарктом миокарда, мы должны весь объем расходов на стационарную помощь умножить на долю госпитализаций, обусловленных инфарктом, среди всех случаев стационарного лечения. Аналогично можно считать затраты на посещения врачей в амбулаторных условиях, лекарственное обеспечение и пр. Восходящий подход заключается в выявлении объема помощи, оказываемой больным определенным заболеванием, и оценке этого объема в денежном выражении, т.е. при использовании восходящего подхода затраты на стационарное лечение инфаркта миокарда будут рассчитываться как произведение числа койко-дней, проведенных в стационарах больными с инфарктом, и стоимости одного койко-дня; затраты на амбулаторное лечение — как произведение числа посещений и стоимости одного посещения и т.д.

Как следует из описания, два подхода отличаются по характеру требуемой информации, и выбор в существенной мере зависит от того, какая информация доступна. Нисходящий подход использован в классических работах D. Rice и B. Cooper (1966, 1976; США), рассматриваемых как первое полноценное изучение стоимости болезни, методика которого положена в основу всех современных исследований с аналогичными задачами [9, 10]. Авторы представили распределение прямых медицинских затрат по основным группам заболеваний, используя опубликованные данные Департамента социального страхования о расходах на здравоохранение по направлениям (стационарная помощь, посещения врачей и пр.), Национального центра статистики здравоохранения о числе койко-дней, проведенных больными с разными диагнозами в стационарах, и ряда других открытых источников информации (табл. 1). До сих пор нисходящий подход используется в ряде исследований по оценке стоимости болезней, но все большее распространение получает восходящий метод, возможно, потому что далеко не везде есть данные о распределении бюджета здравоохранения по видам помощи и диагнозам. Так, в РФ использование нисходящего подхода пока в принципе невозможно из-за отсутствия необходимой статистической отчетности.

Теоретически методика оценки прямых медицинских затрат с использованием восходящего подхода выгля-

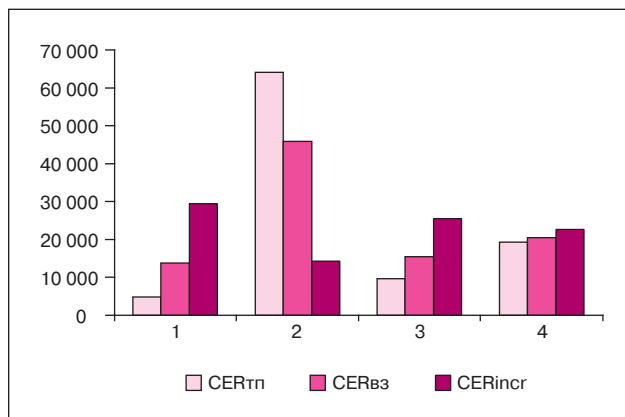
Таблица 1. Некоторые результаты анализа стоимости болезней в США, 1972 г., млн долл. США (B. Cooper, D. Rice [10])

Диагноз	Всего	Стационарная помощь	Посещения врачей	Услуги стоматологов	Другие профессиональные услуги	Лекарственные препараты	Очки и другие реабилитационные средства	Сестринский уход
Всего	75281	34219	16916	5581	1717	8628	1896	6274
Инфекционные и паразитарные болезни	1412	660	333	–	5	192	–	222
Новообразования	3872	2957	528	–	47	186	–	154
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	3436	920	1294	–	25	869	–	328
Болезни крови и кроветворных органов	491	228	151	–	4	77	–	31
Психические расстройства	6985	5261	685	–	9	434	–	596
Болезни нервной системы и органов чувств	5947	1033	1294	–	655	594	1896	475
Болезни системы кровообращения	10919	5271	1676	–	86	1305	–	2581
Болезни органов дыхания	5981	2473	1851	–	30	1460	–	117
Болезни органов пищеварения	11100	3996	880	5581	43	444	–	156
Болезни мочеполовой системы	4471	2699	1089	–	34	571	–	78
Беременность, роды и послеродовой период	2607	2881	151	–	39	86	–	–
Болезни кожи и подкожной клетчатки	1525	488	656	–	6	354	–	21
Болезни костно-мышечной системы и подкожной клетчатки	3636	1661	770	–	368	425	–	412
Врожденные аномалии	381	313	44	–	3	8	–	13
Травмы, отравления, насильственная смерть	5121	3134	1222	–	88	852	–	375
Другое	7398	794	4292	–	825	1271	–	716

дит достаточно простой. Необходимо определить число больных конкретным заболеванием, оценить объем оказываемой им медицинской помощи и рассчитать его стоимость в денежном выражении. На практике учет прямых медицинских затрат с использованием восходящего подхода в РФ сопряжен с многочисленными проблемами. Прежде всего, обычно недостаточно информации о распространенности болезни и ведении больных в реальной практике. При осуществлении государственного статистического наблюдения заболеваемость многими болезнями не учитывается и не анализируется, объемы оказываемой помощи — даже в виде обобщенных показателей (число посещений или койко-дней) — в привязке к конкретным нозологическим формам также зачастую не представлены в учетно-отчетной документации. Для получения необходимых для расчетов данных приходится использовать результаты выборочных исследований или экспертные оценки. Кроме того, множественные методические проблемы обусловлены особенностями финансирования здравоохранения. Это существенные вариации в расценках на оказание медицинских услуг в разных медицинских организациях и разных регионах, неадекватность существующих нормативов возмещения расходов и многоканальное финансирование медицинских организаций. В итоге при оценке затрат на оказание медицинской помощи в разных исследованиях используются различные подходы, вследствие чего результаты исследований несопоставимы. В одних работах расчеты выполняются на основе расценок на платные медицинские услуги, в других — используют тарифы обязательного медицинского страхования (ОМС), в третьих — нормативы финансового обеспечения Программы государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи. Кроме того, исследователи вынуждены прибегать к многочисленным допущениям. Например, при расчете затрат на основе тарифов ОМС иногда используется поправочный коэффициент, отражающий долю средств ОМС в общих расходах здравоохранения [11]. Все эти проблемы одинаково актуальны как для КЭИ, так и анализа стоимости болезни. При этом влияние избранного подхода к учету прямых затрат на выводы исследователей особенно хорошо выявляется в КЭИ. Выводы об экономической приемлемости медицинских технологий при использовании разных методов расчета прямых затрат могут быть диаметрально противоположными. Так, в КЭИ двух вариантов ведения больных с критической ишемией нижних конечностей — применение алпростадила (Вазапростана) по сравнению с типичной практикой — цена эффекта (соотношение «затраты–эффективность») при использовании алпростадила была при одном из способов расчета меньше по сравнению с типичной практикой, при других способах — больше (рис. 2). Показатель приращения затрат при разных способах учета различался вдвое и составлял от 14 до 29 тыс. руб. на дополнительный случай предотвращения ампутации при лечении больных с критической ишемией нижних конечностей алпростадилом по сравнению с типичной практикой. Очевидно, что если при проведении анализа стоимости болезни все время использовать разные подходы к учету прямых затрат, результаты в дальнейшем будут совершенно бесполезными из-за невозможности их сопоставления и обобщения.

На наш взгляд, каждый из подходов к расчету прямых затрат обладает своими достоинствами и недостатками. Тарифы системы ОМС отражают пока лишь часть статей расходов медицинских организаций, постепенный переход на полный тариф только планируется. Кроме того,

Рис. 2. Результаты анализа «затраты–эффективность» двух вариантов ведения больных с критической ишемией нижних конечностей: типичная практика и с применением алпростадила



Примечание. 1–4 — способы учета затрат на оказание медицинской помощи: 1 — расценки на услуги не учитывались (только затраты на лекарства); 2 — расценки федерального учреждения на платные услуги; 3 — тарифы ОМС; 4 — тарифы ОМС + бюджет; CERtp и CERвз — соотношение «затраты–эффективность» при двух вариантах лечения; CERincr — показатель приращения затрат.

тарифы, несомненно, занижены по сравнению с потребностью: затраты на суточную дозу некоторых лекарств в десятки раз превышают размер возмещения расходов за 1 койко-день соответствующего профиля (при этом расходы на лекарства в стационаре должны покрываться за счет средств ОМС). То же самое относится и к нормативам финансового обеспечения Программы государственных гарантий: занижены, что обычно и приводится в качестве аргумента в пользу использования расценок на платные медицинские услуги для расчета прямых затрат. Особенно настаивают на таком подходе врачи, поскольку с их точки зрения (вполне оправданной), если использовать для расчетов установленные финансовые нормативы, никакие новые технологии никогда не будут выглядеть экономически приемлемыми.

В то же время, если проводить расчеты с позиции государства и системы здравоохранения, расценки на платные медицинские услуги не подходят. Представим себе, что в будущем выполненные подобным образом расчеты будут использованы для обоснования включения нового препарата в программу обеспечения основными лекарственными средствами. При этом расходы на препарат рассчитываются с позиции государства (расходы на лекарства будут покрываться за счет средств федерального бюджета), а потенциальная экономия от снижения частоты осложнений — с позиции пациента, оплачивающего медицинскую помощь за счет собственных средств. С нашей точки зрения, такие расчеты не убедительны для организатора здравоохранения или чиновника, который хорошо знает, что расходы на лечение осложнений система будет оплачивать в рамках установленных тарифов. Нельзя сказать, чтобы проблемы учета прямых медицинских затрат были совсем не знакомы зарубежным экономистам. В публикациях, посвященных методике анализа стоимости болезни, нередко отмечается, что при расчете прямых затрат обычно учитывается не собственно стоимость медицинских услуг (cost), и тем более не альтернативная стоимость (opportunity cost), а размер возмещения расходов, принятый в системе здравоохранения (charges), поскольку доступны сведения только о последнем. Этот

аспект рассматривается некоторыми специалистами как серьезная методическая погрешность, поскольку размер возмещения расходов за оказание медицинской помощи не всегда отражает стоимость потраченных ресурсов, так как здравоохранение нигде в полной мере не функционирует по законам рынка. Прямые затраты, рассчитанные по установленным размерам возмещения расходов, не дают правильного представления об альтернативных издержках, поэтому зарубежные экономисты «золотым стандартом» считают метод микрокалькуляции затрат (microcosting), который заключается в тщательной идентификации всех израсходованных при оказании помощи ресурсов (время работы персонала и оборудования, расходные материалы и пр., необходимые для выполнения каждой услуги). Это, несомненно, более точный метод по сравнению с использованием установленных нормативов возмещения расходов, и различия в результатах расчетов могут быть весьма существенными. Так, А. Неегеу с соавт. (2002, Ирландия) рассчитали затраты на ведение больных ВИЧ, острым инфарктом миокарда (ОИМ) и сердечной недостаточностью на этапе стационарного лечения с использованием микрокалькуляции и сравнили результаты с установленным нормативом возмещения расходов: разница составляла от 9 до 66% (табл. 2). Авторы рекомендовали применять метод микрокалькуляции в случаях, когда для оказания медицинской помощи используются новые дорогостоящие технологии: в этих ситуациях установленные нормативы не успевают за реальными расходами [12].

В то же время метод микрокалькуляции чрезвычайно трудоемкий, поэтому несмотря на преимущества, решение о его использовании должно приниматься с учетом соотношения временных затрат и предполагаемой пользы. При теоретическом предпочтении этого метода любым другим на практике оправдано в тех случаях, когда одной из задач исследования является изучение различий в структуре затрат в разных организациях: например, расходы на ведение больных в общетерапевтическом и специализированном отделениях, центральной районной или областной больнице и т.п.

Кроме того, нельзя не отметить, что этот метод точен только для организаций, в которых собирали информацию, а экстраполяция полученных результатов на другие организации и, тем более, на всю страну будет, естественно, только допущением — тем большим, чем больше возможные вариации в ведении больных и расценках на медицинские услуги. Очевидно, что в РФ физически

невозможно в разумных пределах времени путем микрокалькуляции оценить расходы на ведение больных даже с одним заболеванием в репрезентативной выборке медицинских организаций. Соответственно, единственным реальным подходом для оценки стоимости болезни с позиции общества пока остается использование установленных в системе здравоохранения нормативов финансирования. Одновременно для дальнейшего совершенствования методики полезно проведение исследований, в которых можно было бы оценить, насколько отличаются результаты расчета прямых медицинских затрат при использовании разных подходов.

Учет **косвенных затрат** — еще более проблемный фрагмент анализа стоимости болезни. В зарубежных работах обсуждаются два основных метода оценки косвенных затрат: человеческого капитала и фрикционных затрат [1, 7, 8], оба не лишены серьезных недостатков.

При использовании **метода человеческого капитала** рассчитываются потери заработка человеком за время, которое он не мог работать из-за болезни (средний заработок в определенном возрасте умножается на вероятность дожить до данного возраста). При этом учитывается весь период нетрудоспособности больного на протяжении всей ожидаемой продолжительности трудоспособной жизни и предполагается, что заработная плата представляет собой рыночную стоимость труда. Одна из модификаций этого метода позволяла учитывать и домашнюю работу (в основном занятость домохозяйек), включив в расчеты средний заработок наемного персонала для помощи по дому (исходя из предположения, что ценность работы домохозяйки эквивалентна зарплате домработницы, хотя домохозяйка и не получает вознаграждения за свой труд).

Основная претензия, которую предъявляют к этому подходу — переоценка ущерба [13]. Часть экономистов считает, что в условиях, где проблемой скорее является безработица, чем физическая нехватка рабочих рук, общество несет потери только в период, пока работодатель не сможет найти ушедшему работнику адекватную замену. Этот период называется фрикционным, а метод, учитывающий потери только в течение этого периода, получил название метода фрикционных затрат. При временной нетрудоспособности у работодателя тем более есть возможность перераспределить нагрузку между работающими, и производительность труда при этом может не страдать вообще или страдать незначительно.

Таблица 2. Затраты на ведение больного

Заболевание	Затраты по ДСГ, евро	Затраты, рассчитанные методом микрокалькуляции, евро	Разница, %
Чрескожные реваскуляризационные вмешательства при ОИМ	3212	5316	66,0
Осложненный ОИМ	3284	2962	-9,0
Неосложненный ОИМ	2488	2776	11,0
ОИМ, приведший к смерти	2295	3049	33,0
Сердечная недостаточность	2224	2160	-3,0
ВИЧ-инфекция + серьезное сопутствующее заболевание	3936	4923	25,0
ВИЧ-инфекция без серьезного сопутствующего заболевания	2453	3676	50,0

Примечание. ОИМ — острый инфаркт миокарда; ДСГ — диагностически связанные группы.

Таким образом, если применяется метод фрикционных затрат, то потери учитываются не за все время нетрудоспособности, а только до того момента, пока работодатель не найдет замену ушедшему работнику и не получит от нового сотрудника тот же уровень производительности труда, что ранее был у человека, вынужденного уйти с работы. Этот метод также не лишен недостатков. Прежде всего, довольно сложно оценить длительность фрикционного периода. Кроме того, некоторые специалисты считают, что сама идея о том, что работающий человек может быть легко заменен другим, в результате чего общество не пострадает, противоречит принципам общественного здравоохранения, согласно которым человеческая жизнь сама по себе является ценностью [14].

Различия в результатах оценки не прямых затрат при использовании двух методов весьма существенны и опять-таки лучше видны на примерах КЭИ. Так, W. van der Hout изучал общие затраты при четырех стратегиях лечения ревматоидного артрита в Нидерландах. Если учитывать не прямые затраты методом человеческого капитала, то комбинированное лечение с использованием инфликсимаба выглядело экономически приемлемым; если же использовать метод фрикционных затрат, применение инфликсимаба характеризовалось неприемлемо высоким соотношением затрат на год качественной жизни (табл. 3) [15].

В советской экономике здравоохранения для оценки ущерба обществу от отсутствия на работе вместо заработной платы учитывалась доля валового внутреннего продукта (ВВП), которую производит один трудоспособный гражданин в календарный период времени [16].

Фактически — это модифицированный метод человеческого капитала со всеми присущими ему недостатками. Кроме того, ВВП — обобщающий экономический показатель, который в рыночных ценах выражает совокупную стоимость товаров и услуг, произведенных в стране во всех отраслях экономики, в том числе здравоохранении. Таким образом, представляется, что потери ВВП не эквивалентны потерям производительности труда на рабочем месте: больной человек продолжает участвовать в производстве ВВП: например, оплачивая медицинскую помощь или другие услуги, а также приобретая товары.

Относительно недавно появился новый подход к оценке потерь производительности труда: в условиях, когда работник пропускает работу без официального подтверждения нетрудоспособности или присутствует на работе, будучи больным, в результате чего снижается его производительность труда. Эти явления получили название **абсентизм** и **презентизм**, соответственно. Частоту пропусков работы без формального подтверждения и степень снижения работоспособности из-за болезни определяют путем опроса, после чего можно использовать методику человеческого капитала или фрикционных затрат для расчета экономического ущерба. Соответственно, проблемы выбора одного из двух методов оценки косвенных затрат актуальны для этого фрагмента анализа так же, как и для традиционного подхода, при котором учитывается документально подтвержденное отсутствие на работе.

Таким образом, с методической точки зрения анализ стоимости болезни пока никак нельзя назвать совершенным. И в зарубежных странах, и в РФ специалисты предлагают различные подходы к учету прямых и косвенных затрат,

Таблица 3. Инкрементальное соотношение «затраты–эффект» для комбинированного лечения ревматоидного артрита

Точка зрения исследования	Инкрементальное соотношение «затраты–эффект», евро/год качественной жизни
Система здравоохранения	186 000
Общество (учет косвенных затрат методом человеческого капитала)	22 000
Общество (учет косвенных затрат методом фрикционных издержек)	131 000

Таблица 4. Характеристика основных методов анализа стоимости болезни

Метод	Достоинства	Недостатки
Оценка прямых медицинских затрат		
Нисходящий подход	Наиболее точно позволяет представить распределение расходов здравоохранения по всем основным группам заболеваний Минимизирован риск того, что при сложении расходов на отдельные заболевания получится сумма, превышающая национальный бюджет здравоохранения	Метод применим только при наличии национальной статистики распределения расходов здравоохранения по диагнозам Если какие-либо расходы не включены в формы статистического наблюдения, они исключаются и из анализа, что искажает результаты Учитываются расходы только по основному диагнозу, в то время как большая часть больных имеет сопутствующую патологию
Восходящий подход	Более точный метод, чем нисходящий подход Позволяет учитывать влияние сопутствующей патологии на расходы, оценивать расходы на больных с разными стадиями болезни и т.п.	Высокий риск того, что при сложении расходов на отдельные заболевания получится сумма, превышающая национальный бюджет здравоохранения

Таблица 4. Продолжение

Метод	Достоинства	Недостатки
Микроалькуляция затрат	Наиболее точный метод учета прямых медицинских затрат на уровне конкретной медицинской организации	Очень трудоемкий метод Результаты характеризуются низкой обобщаемостью из-за существенных вариаций в тактике ведения больных и стоимости медицинских услуг в различных организациях
Расчет затрат на основе установленных нормативов возмещения расходов	В наибольшей мере соответствует выполнению исследования с позиции системы здравоохранения (дает представление о расходах системы)	Установленные нормативы возмещения расходов часто не соответствуют истинным расходам медицинских организаций
Расчет затрат на основе цен на платные медицинские услуги в коммерческом секторе	В условиях дефицита государственного финансирования цены на платные услуги могут быть ближе к реальной стоимости	Не подходит для проведения анализа с позиции системы здравоохранения и общества В отсутствие ясных механизмов ценообразования трудно оценить, насколько цены на платные услуги отражают их стоимость
Оценка косвенных затрат		
Метод человеческого капитала с оценкой ущерба для общества на основе недополученного индивидуумами дохода	Соответствует принципам общественного здравоохранения: человеческая жизнь рассматривается как ценность для общества	Переоценивает ущерб от заболевания в условиях безработицы
Метод человеческого капитала с оценкой ущерба для общества на основе недопроизведенного ВВП	Соответствует принципам общественного здравоохранения: человеческая жизнь рассматривается как ценность для общества	Переоценивает ущерб от заболевания в условиях безработицы Нетрудоспособность в связи с заболеванием не в полной мере исключает человека из процесса производства ВВП, так как он продолжает приобретать товары и услуги
Метод фрикционных затрат	По мнению некоторых специалистов, больше соответствует реальной практике, при которой в условиях безработицы ушедший работник быстро заменяется другим	Отсутствие данных о длительности фрикционного периода Не в полной мере соответствует принципам общественного здравоохранения, где человеческая жизнь рассматривается как ценность для общества

использование которых дает несопоставимые результаты. Каждый из методов обладает своими достоинствами и недостатками (табл. 4). В то же время информация о стоимости болезней уже сегодня нужна организаторам здравоохранения для более объективного принятия

решений о распределении ресурсов. Необходима разработка **унифицированной согласованной методики проведения анализа стоимости болезни** в РФ, которая позволит в ближайшее время рассчитать расходы общества на основные заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Berger M.L., Bingefors K., Hedblom E.C. et al. Torrance Health care cost, quality and outcomes. ISPOR book of terms // Torrance. — Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- Drummond M.E., O'Brien B., Stoddart G.L., Torrance G.W. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. — Oxford University Press, 1999.
- Отраслевой стандарт 91500.14.0001-2002 «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (утв. Приказом Минздрава России от 27 мая 2002 г. № 163).
- Byford S., Torgerson D.J., Raftery J. Cost of illness studies // BMJ. — 2000; 320: 335.
- Currie G., Kerfoot K.D., Donaldson C. et al. Are cost of injury studies useful? // Injury Prev. — 2000; 6 (3): 175–176.
- Murray C.J.L., Lopez A.D. Global comparative assessments in the health sector: disease burden, expenditure and intervention packages. — Geneva: World Health Organization, 1994.
- Tarricone R. Cost-of-illness analysis. What room in health economics? // Health Policy. — 2006; 77: 51–63.
- Segel J.E. Cost-of-Illness Studies: A Primer — Published Research Abstract. January 2006. URL: http://www.rti.org/pubs/coi_primer.pdf
- Rice D.P. Estimating the cost-of-illness. Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare // Public Health Service. — 1966.
- Cooper B., Rice D.P. The economic cost-of-illness revisited // Soc. Secur. Bull. — 1976; 39 (2): 21–36.
- Клинико-экономический анализ / под ред. П. А. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2008. — 707 с.
- Heerey A., McGowan B., Ryan M., Barry M. Microcosting versus DRGs in the provision of cost estimates for use in pharmacoeconomic evaluation // Exp. Rev. Pharmacoecon Outcomes Res. — 2002; 2 (1): 29–33.
- Koopmanschap M.A., Rutten F.F., van Ineveld B.M., van Roijen L. The friction cost method for measuring indirect costs of disease // J. Health. Econ. — 1995; 14: 171–189.
- Rice D.P. Cost of illness studies: what is good about them? // Injury Prev. — 2000; 6: 177–179.
- Van den Hout W.B. The value of productivity: human-capital versus friction-cost method // Ann Rheum Dis. — 2010; 69 (Suppl. 1): 89–91.
- Кузнецов В.С., Гузюкина Т.В., Орлова Э.Р. и др. Оценка экономической эффективности новых способов профилактики, диагностики, лечения и медико-социальной реабилитации / Методические рекомендации. — М., 1987.

Н.В. Саввина, В.Б. Егорова

Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск

Оценка переносимости пневмококковой конъюгированной вакцины и влияние вакцинопрофилактики на заболеваемость респираторными инфекциями у детей первых пяти лет жизни в Республике Саха (Якутия)

Контактная информация:

Саввина Надежда Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом организации здравоохранения и общественного здоровья Института последипломного обучения врачей СВФУ им. М.К. Аммосова

Адрес: 677000, Якутск, ул. Кулаковского, д. 36, тел.: (4112) 36-34-89

Статья поступила: 22.02.2011 г., принята к печати: 23.05.2011 г.

13

Одним из наиболее частых этиологических факторов развития инфекции верхних дыхательных путей является пневмококк. Наиболее подвержены этой инфекции дети в возрасте до 5 лет. Известно, что единственной эффективной мерой предупреждения развития пневмококковой инфекции является специфическая иммунопрофилактика. Авторы представляют собственный опыт вакцинации детского населения из групп риска. Проведен анализ эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции 7-валентной конъюгированной вакциной у 596 детей в возрасте до 5 лет. В результате иммунизации выявлена низкая реактогенность вакцины и выраженный клинический эффект. Таким образом, данная вакцина может быть рекомендована для внесения в региональный календарь прививок республики Саха (Якутия).

Ключевые слова: дети, пневмококковая инфекция, вакцинопрофилактика.

Пневмококковая инфекция в настоящее время является актуальной проблемой современной педиатрии, т.к. *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк) остается широко распространенным возбудителем инфекционных заболеваний у детей раннего возраста. Известно

90 различных серотипов пневмококков с возрастающей резистентностью к антибиотикам [1–3].

Группами максимально высокого риска приобретения инфекций с широким спектром клинических проявлений считаются преимущественно дети раннего и лица

N.V. Savvina, V.B. Egorova

The M.K. Ammosov North-East Federal University, Yakutsk

Assessment of tolerability of pneumococcal conjugate vaccine and the influence of the vaccination on the incidence of respiratory infections in children during the first five years of life in the Sakha Republic (Yakutia)

One of the most frequent etiology agent of upper respiratory tract infection is pneumococcus. Most susceptible to this infection are children under 5 years old. It is known that the only effective prevention of pneumococcal infections is a specific immunoprophylaxis. Authors represent their own experience of vaccination for the child population at risk. The analysis of the effectiveness of 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in 596 children under 5 years old is demonstrated. The immunization is revealed low reactogenicity of vaccine and evident clinical effect. Thus, this vaccine may be recommended for inclusion in a regional immunization schedule in Republic of Sakha (Yakutia).

Key words: children, pneumococcal infection, vaccine prophylaxis.

пожилого возраста. Клинические проявления пневмококковой инфекции разнообразны: острые респираторные инфекции (ОРИ), отит, фарингит, бронхит, пневмония, менингит, сепсис, пневмония, артрит, эндокардит и др., характеризующиеся тяжелым течением и осложнениями, которые нередко приводят к летальному исходу [4].

Назофарингеальная колонизация пневмококка у детей 1-го года жизни достигает 20%, а в детских организованных коллективах — 50–60%. Длительность носительства пневмококков одного серотипа варьирует от одного до нескольких месяцев [5]. В проведенных исследованиях выявлено, что 62,8% детей в возрасте от 6 мес до 6 лет, проживающих в условиях Севера (Республике Саха — Якутия), имеют выраженные изменения микробиотоза верхних дыхательных путей. Из них у 41,7% в носоглотке высеваются *Staphylococcus aureus* и *S. pneumoniae* [6].

Отмечено, что количество пневмококков в мокроте увеличивается во время ОРИ и бронхитов [3, 7]. В практике врачей-педиатров Республики Саха (Якутия) проблема ОРИ имеет наибольшую актуальность, так как в структуре общей и первичной заболеваемости детей на долю этой патологии приходится больше случаев, чем на все остальные инфекции. Кроме того, уровень заболеваемости хроническими болезнями органов дыхания в республике находится на 2-м месте среди регионов Дальневосточного федерального округа (ДФО) и составляет 61,8 на 1000 населения, что в 1,5 раза выше, чем в целом по ДФО [6].

Ведущая патология верхних дыхательных путей — острый средний отит и синусит. Среди возбудителей этих заболеваний пневмококки делят первое место с гемофильной палочкой [8].

В период 2007–2008 гг. совместно с ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва) при поддержке благотворительного Фонда Вишневской-Ростроповича (FVR) и Агентства США по международному развитию в Якутске проведена лабораторная (микробиологическая) оценка заболеваемости детского населения бактериальными менингитами. Выявлено, что у 75% больных причиной менингита был пневмококк, у 16,7% — менингококк, у 8,3% — гемофильная палочка типа b. Полученные данные отличаются от общестатистических по России, где соотношение основных возбудителей в течение последних лет имело устойчивый характер: *Neisseria meningitidis* — у 66–68%, *S. pneumoniae* — у 15–16%, *Haemophilus influenzae* тип b — у 3–6% больных. Пневмококковый менингит дает самый высокий уровень летальности (до 15%) и инвалидизации (до 60%): задержку психического развития — у каждого шестого ребенка, эпилепсию — у каждого седьмого, глухоту — у каждого четвертого [9]. Частота данного заболевания, а также его прогноз во многом зависят от проводимых профилактических мероприятий.

В настоящее время высокую заболеваемость и детскую смертность от пневмококковой инфекции можно существенно снизить и предотвратить с помощью вакцинации. Впервые 7-валентная конъюгированная вакцина от пневмококковой инфекции (ПКВ7) была внедрена

в США в 2000 г. В России вакцина зарегистрирована в январе 2009 г. ПКВ7 индуцирует Т-зависимый иммунный ответ, что вызывает формирование иммунологической памяти. Все имеющиеся данные об эффективности вакцины позволяют утверждать, что при внедрении вакцинации в региональный календарь детям с возраста 2 мес удастся добиться существенного снижения заболеваемости, инвалидности и смертности детского населения от заболеваний, вызванных пневмококковой инфекцией [10].

В разработке региональных программ вакцинопрофилактики по опыту отдельных субъектов были выделены основные шаги к их созданию и внедрению [3].

Шаг 1. Обоснование разработки региональной программы вакцинопрофилактики.

Шаг 2. Выбор стратегии и приоритетных направлений Программы.

Шаг 3. Определение источников финансирования.

Шаг 4. Управление реализацией Программы.

Шаг 5. Механизмы реализации Программы.

Шаг 6. Возможные результаты внедрения Программы.

Шаг 7. Законодательное оформление Программы.

В Республике Саха (Якутия) в качестве приоритетной группы для вакцинации против пневмококковой инфекции выбраны дети раннего возраста, а также часто и длительно болеющие дети. Финансирование региональной программы вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции среди детей первых 5 лет жизни осуществляется за счет средств СМО «Сахамедстрах» и средств экономики бюджета.

Всего за период с ноября 2009 г. по настоящее время в Якутске было привито более 1700 детей в возрасте от 2 мес до 5 лет.

Цель исследования: проанализировать реактогенность, влияние на заболеваемость ОРИ вакцинации против пневмококковой инфекции у детей в возрасте 2 мес — 5 лет жизни.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследуемую группу составили 596 часто и длительно болеющих детей вышеуказанной возрастной группы, вакцинированных 7-валентной конъюгированной вакциной Превенар (капсульные полисахариды серотипов 4, 6В, 9В, 14, 19F, 23F и олигосахариды серотипа 18С). Вакцинация осуществлялась по рекомендованным схемам с учетом возраста ребенка. Контроль переносимости проведен в течение 3 дней после иммунизации. Анализ профилактической эффективности вакцины в Якутске выполнен на клинических базах кафедры детских болезней с курсом организации здравоохранения и общественного здоровья Института последипломного обучения врачей Северо-Восточного федерального университета (зав. кафедрой — д.м.н., проф. Н. В. Саввина): детских поликлинических отделениях Городских больниц № 2 и 3 среди детей групп риска. С целью оценки эффективности профилактических прививок проведен анализ амбулаторных карт 596 привитых детей. Вакцинации подлежали:

- дети с рецидивирующими респираторными инфекциями;

- дети, болеющие ОРИ 4 и более раз в год, с продолжительностью эпизода ОРИ более 10–14 дней;
- дети из групп предполагаемого риска по развитию инвазивных (тяжелых) форм пневмококковой инфекции: перенесшие острую пневмонию, имеющие в анамнезе повторные эпизоды острого отита, синусита, рецидивирующий бронхит;
- дети из многодетных семей;
- дети из городского дома ребенка.

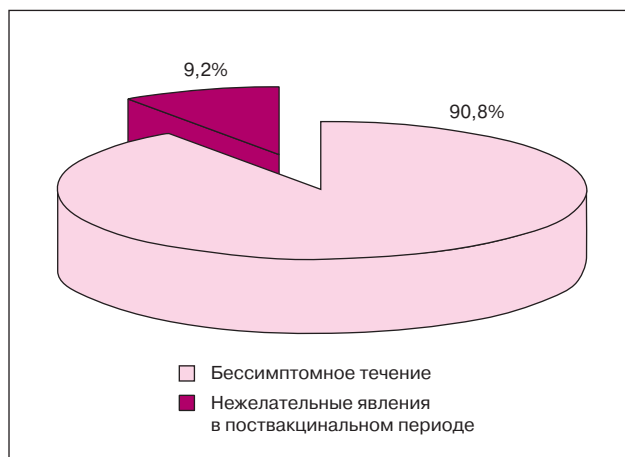
Для оценки влияния вакцинации на заболеваемость органов дыхания проведен анализ частоты эпизодов ОРИ и развития бактериальных осложнений, заболевания ЛОР-органов, средней продолжительности течения респираторной инфекции у вакцинированных детей. Полученные данные сравнивали с аналогичными за год, предшествующий вакцинации. При анализе переносимости вакцинации учитывались местные, общие реакции на прививку, а также частота и длительность течения ОРИ через 6 мес после проведенной вакцинации.

Местной реакцией считали изменения наружных покровов, которые развивались в месте введения вакцины (гиперемия, отек, уплотнение), а также субъективные ощущения пациентов (болезненность, жжение, затруднение движения рукой). Местные реакции были разделены:

- на слабые (гиперемия и отек до 20 мм в диаметре, субъективные ощущения незначительные, длительностью не более 2 сут);
- сильные (гиперемия и отек более 20 мм в диаметре, субъективные ощущения значительные, длительностью более 2 сут).

Общими реакциями считали умеренное повышение температуры тела, легкое недомогание. Выявлена низкая реактогенность вакцины Превенар: динамическое наблюдение за привитыми детьми в поствакцинальном периоде показало отсутствие поствакцинальных осложнений. Отмечены лишь слабые местные и общие реакции в первые 3 дня (рис.).

Рис. Течение поствакцинального периода



Процент местных реакций на введение вакцины составил 9,8%. При этом в большинстве случаев наблюдались слабые по своей выраженности реакции. Наиболее частыми проявлениями были: уплотнение в месте инъекции (16,9%), гиперемия (14,3%), отек (7,2%). Общие реакции в виде повышения температуры до 38°C, недомогание отмечались лишь в 1,8% случаев (табл. 1). Все дети с поствакцинальными реакциями в терапии не нуждались. Проведение вакцинации у детей из групп риска снизило уровень заболеваемости ОРИ по сравнению с предшествующим вакцинации периодом.

В ходе наблюдения за детьми в течение 6 мес после вакцинации установлено сокращение продолжительности ОРИ в 1,6 раз — с $14,5 \pm 2,1$ до $8,7 \pm 1,2$ сут. До вакцинации у всех детей отмечались эпизоды ОРИ от 4 до 12 раз в год. Бронхит перенесли 42,3% детей, отиты — 36,7%, синуситы — 11,2%. У 10,2% детей до вакцинации были случаи заболевания пневмонией, при которых они нуждались в стационарном лечении (табл. 2).

Таблица 1. Структура поствакцинальных реакций

Слабые местные реакции абс., (%)			Общие реакции абс., (%)
Уплотнение в месте инъекции	Гиперемия	Отек	Повышение температуры до 38°C
101 (16,9)	82 (14,3)	42 (7,2)	11 (1,8)

Таблица 2. Динамика заболеваемости острыми респираторными инфекциями и ЛОР-органов до и после вакцинации 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной

n = 596	До вакцинации		Через 6 мес после вакцинации	
	абс.	%	абс.	%
ОРИ	596	100	198	33,2
Бронхит	252	42,3	89	14,9
Пневмония	61	10,2	4	0,7
Отит	219	36,7	24	4,0
Синусит	67	11,2	14	2,3

Через 6 мес после вакцинации у детей из групп риска отмечено снижение частоты ОРИ в 3 раза, заболеваемости пневмониями, синуситами, отитами и бронхитами, которые часто осложняют течение ОРИ у детей (см. табл. 2). Снижение уровня заболевания привело к сокращению антибактериальной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования по влиянию пневмококковой конъюгированной вакцины на заболеваемость органов дыхания и ЛОР-органов имеют некоторые ограничения в интерпретации. В проведенном анализе не учитывался вакцинальный анамнез детей, количество введенных им доз Превенара в зависимости от возраста, в связи с ограниченностью числа привитых детей в возрасте 2–12 мес исследователи не выделяли заболеваемость по возрастным группам.

Для достоверной оценки эффективности вакцинопрофилактики по международным стандартам требуется продолжение исследования — постоянное динамическое наблюдение за привитыми детьми. При расширении программы вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей первых пяти лет жизни станет возможным оценка реальной клинической эффективности вакцинации по возрастным группам и выявление непрямого эффекта на другие возрастные группы детей и взрослых в республике Саха.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alter S.J. Pneumococcal infections // *Pediatr. Rev.* — 2009; 30 (5): 155–164.
2. Брико Н.И. Распространенность и возможности профилактики пневмококковых инфекций в мире и в России // *Новости вакцинопрофилактики. Вакцинация.* — 2009; 2 (58): 5–7.
3. Ковтун О.П., Романенко В.В., Казакевич Н.В., Саввина Н.В. Региональная программа вакцинопрофилактики: пути создания, достижения и перспективы // *Педиатрическая фармакология.* — 2010; 7 (4): 19–24.
4. Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция — недооцененная угроза // *Детские инфекции.* — 2008; 2: 13–17.
5. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и соавт. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС II // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2005; 2: 154–166.
6. Ахременко А.Я., Уварова А.В., Саввина Н.В. Особенности микрофлоры верхних дыхательных путей у часто болеющих детей в условиях Севера // *Журнал инфекционной патологии.* — 2010; 17 (3): 21–22.
7. Таточенко В.К. Календарь вакцинопрофилактики во втором десятилетии XXI века // *Вопросы современной педиатрии.* — 2010; 9 (3): 14–20.

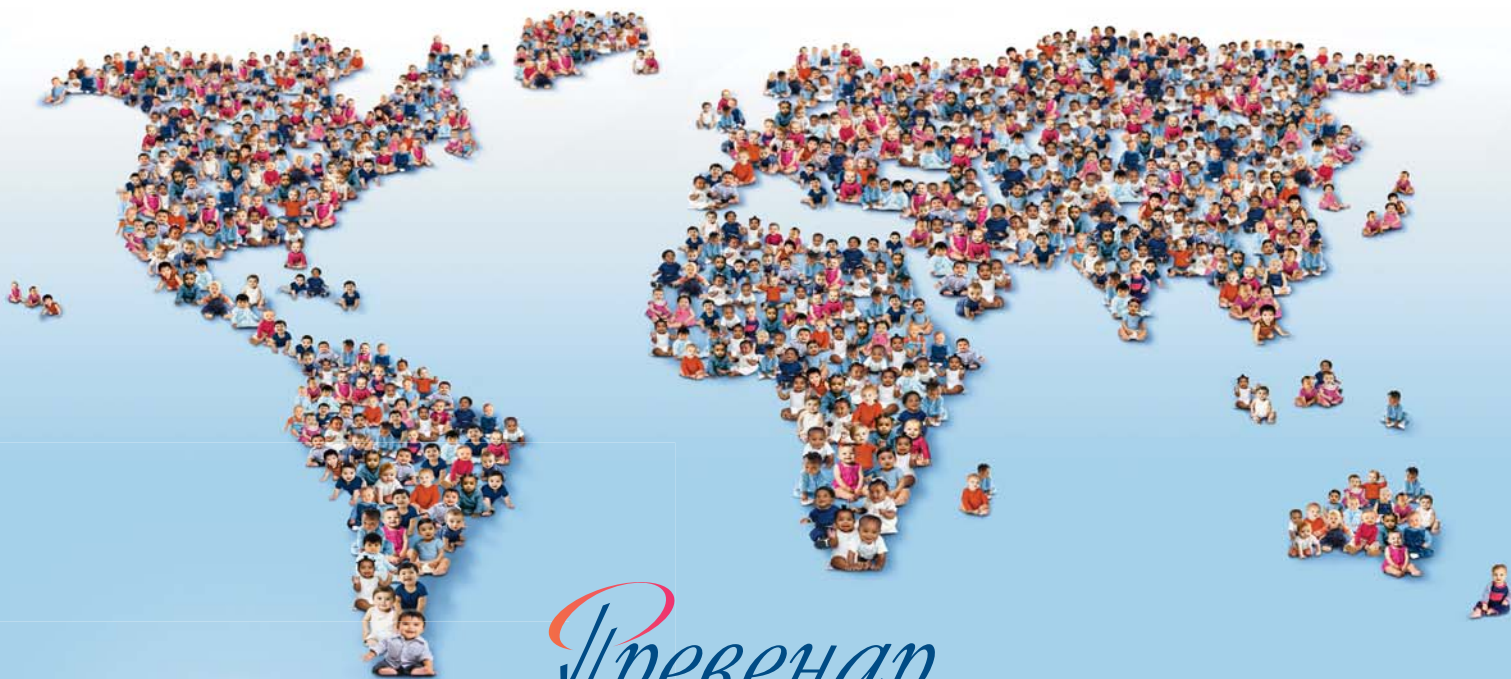
В то же время результаты нашего исследования по применению пневмококковой конъюгированной вакцины у детей являются одними из первых в России и демонстрируют соответствие собственных результатов данным международных клинических исследований, систематизированных в мета-анализах и обзорах литературы [11–13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей из групп риска приводит к снижению как заболеваемости отитами, синуситами, острыми респираторными инфекциями, пневмониями, так и тяжести течения инфекционного процесса, что уменьшает число обращений к педиатру, а также частоту использования антибактериальных препаратов. Программа вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей является приоритетной в Якутии. Для достижения значимого положительного эффекта на уровень заболеваемости населения необходима плановая вакцинация всех детей, достигших возраста 2 мес.

Учитывая данные опыта применения пневмококковой вакцины в зарубежных странах и некоторых регионах РФ, можно предположить, что внедрение этой вакцины позволит существенно уменьшить затраты бюджета здравоохранения, связанные с пневмококковыми инфекциями.

8. Гаращенко М.Ю., Костинов М.П. Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмококковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средними отитами // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006; 5: 24–28.
9. Баранов А.А., Намазова Л.С., Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания — серьезная проблема современного здравоохранения // *Педиатрическая фармакология.* — 2008; 5 (1): 28–32.
10. Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С. Международный опыт применения пневмококковых конъюгированных вакцин: проблемы, достижения, перспективы // *Вопросы современной педиатрии.* — 2009; 1: 130–134.
11. Харит С.М. Пневмококковая инфекция у детей: возможности профилактики // *Вопросы современной педиатрии.* — 2009; 8 (5): 64–72.
12. Царькова С.А., Кузнецов П.В., Купреева Н.Г. Пневмонии у детей: старые проблемы и новые возможности // *Педиатрическая фармакология.* — 2011; 8 (1): 12–16.
13. Намазова Л.С., Галицкая М.Г., Федосеенко М.В. Пневмококковые инфекции и вакцинация: можно ли с помощью профилактики уменьшить бремя болезни? // *Педиатрическая фармакология.* — 2007; 4 (6): 16–21.



Превенар

Вакцина Пневмококковая Полисахаридная
Конъюгированная Адсорбированная

**ПРОВЕРЕНО
МНОГОЛЕТНИМ
ОПЫТОМ**



ПРЕВЕНАР ПЕРВАЯ ПНЕВМОКОККОВАЯ КОНЪЮГИРОВАННАЯ ВАКЦИНА ДЛЯ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ С 2 МЕСЯЦЕВ ДО 5 ЛЕТ¹

- мировой опыт применения более 10 лет²
- снижение инвазивных пневмококковых инфекций на 78%²
- уменьшение числа случаев пневмококковых пневмоний на 65%²
- низкая реактогенность³



Литература

1. Инструкция по применению вакцины Превенар, одобренная Роспотребнадзором 17 ноября 2008 года, приказ №01-11/175-08
2. Plishvili T. et al. 2010
3. Black S. et al. Pediatr Infect Dis J. 2000;19:187-195



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

Р.Ф. Тепаев

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Комментарий к статье «Использование поликлональных иммуноглобулинов в лечении сепсиса»



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 одному из важнейших разделов комплексной терапии сепсиса у детей — иммунотерапии. Чем же объясняется интерес клиницистов к иммуномодуляции при сепсисе? Несмотря на использование самых эффективных антиинфекционных препаратов, современных технологий интенсивной терапии, летальность у детей от сепсиса достигает 7–10%, а в развивающихся странах — 30%. Триггером септического состояния часто выступают бактериальные и грибковые антигены. Они стимулируют моноциты и макрофаги, индуцируя синтез провоспалительных медиаторов, ключевая роль среди которых принадлежит цитокинам. Кроме того, они активируют каскад комплемента, систему свертывания крови и кинина. Следствием является синдром системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome — SIRS), с одной стороны, и синдром неадекватного противовоспалительного ответа (compensatory anti-inflammatory response syndrome — CARS) — с другой. Понимание патогенеза сепсиса и септического шока подтолкнуло исследователей к изучению влияния противовоспалительной терапии на течение сепсиса. Цель терапии заключалась в прекращении синтеза провоспалительных цитокинов и/или их инактивации. Результаты клинических исследований, анализирующих эффективность различных противовоспалительных агентов (антиэндотоксиновые, антицитокиновые антитела, антагонисты рецепторов к интерлейкину 1, растворимые рецепторы к фактору некроза опухолей), разочаровали. В экспериментальных работах показано, что поливалентные иммуноглобулины улучшают опсонизацию, предупреждают неспецифическую активацию комплемента, снижают либерацию и усиливают инактивацию эндотоксина и суперантигенов. А какова же клиническая эффективность поливалентных иммуноглобулинов, какие из них предпочтительнее использовать в качестве адъювантной терапии при сепсисе у детей — IgG или IgGMA? Надеюсь, в представленной статье вы найдете аргументированные ответы на эти актуальные вопросы.

Р.Ф. Тепаев

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Использование поликлональных иммуноглобулинов в лечении сепсиса

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 02.05.2011 г., **принята к печати:** 23.05.2011 г.

Сепсис — одна из ведущих причин летальности у детей. Современные представления о патогенезе сепсиса как результата запредельной активации механизмов защиты организма определяют актуальность терапии, модулирующей воспалительный ответ. В работе представлен сравнительный анализ эффективности иммунотерапии, включающей поликлональные иммуноглобулины: стандартные IgG и IgGMA, как адъювантной терапии сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока у детей.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, дети, поликлональные иммуноглобулины.

19

Сепсис — одна из ведущих причин летальных исходов у детей на госпитальном этапе [1–3]. Ежегодно диагностируется около 750 тыс. случаев тяжелого сепсиса в США, аналогичная статистика имеет место и в Европе. При этом в половине случаев развивается шок, рефрактерный к инфузионной терапии [4]. Несмотря на достигнутые успехи, которые позволили существенно снизить летальность с 90% в 60-е годы прошлого столетия, в настоящее время от сепсиса погибает каждый десятый ребенок и каждый четвертый взрослый пациент; летальность при септическом шоке достигает 50%, несмотря на потенциальные возможности антибактериальной и сопроводительной терапии [1, 2]. Важно отметить, что повышение агрессивности терапевтических и хирургических видов лечения, частоты использования внутрисосудистых катетеров, расширение области применения иммуносупрессивной и цитостатической терапии, трансплантологии, рост инфекций, вызванных полирезистентными патогенами, сопровождается ежегодным приростом заболеваемости сепсисом у детей до 1,5% в год [5, 6].

Основополагающей терапевтической стратегией в комплексном лечении сепсиса является антибиотикотерапия, при необходимости — хирургическое лечение очагов инфекции, инфузионная терапия, адекватное использование инотропной и прессорной поддержки. И все же показатели летальности остаются высокими. Почему? Открытие эндогенных медиаторов, опосредующих иммунологические реакции, привело к пониманию природы сепсиса как результата запредельной активации механизмов защиты организма, значительно более выраженной, чем непосредственное воздействие микро-организма, что ведет к быстрому истощению защитных и компенсаторных механизмов и развитию полиорганной недостаточности.

Микроорганизмы, а точнее такие патоген-ассоциированные молекулы, как эндотоксин или липополисахарид грамотрицательных бактерий, липотейхоевая кислота грамположительных бактерий, пептидогликаны бактерий, маннаны грибов, ДНК и РНК вирусов, в процессе

R.F. Tepaev

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

Polyclonal immunoglobulins in sepsis's treatment

Sepsis — one of the leading causes of mortality in children. Modern view on the pathogenesis of sepsis as a result of the exorbitant activation of protection mechanisms, determines the relevance of therapy, modulating the inflammatory response. This article presents the comparative analysis of the effectiveness of immunotherapy, including polyclonal immunoglobulins IgG and standard IgGMA, as adjuvant therapy for sepsis, severe sepsis, septic shock in children.

Key words: sepsis, septic shock, children, polyclonal immunoglobulins.

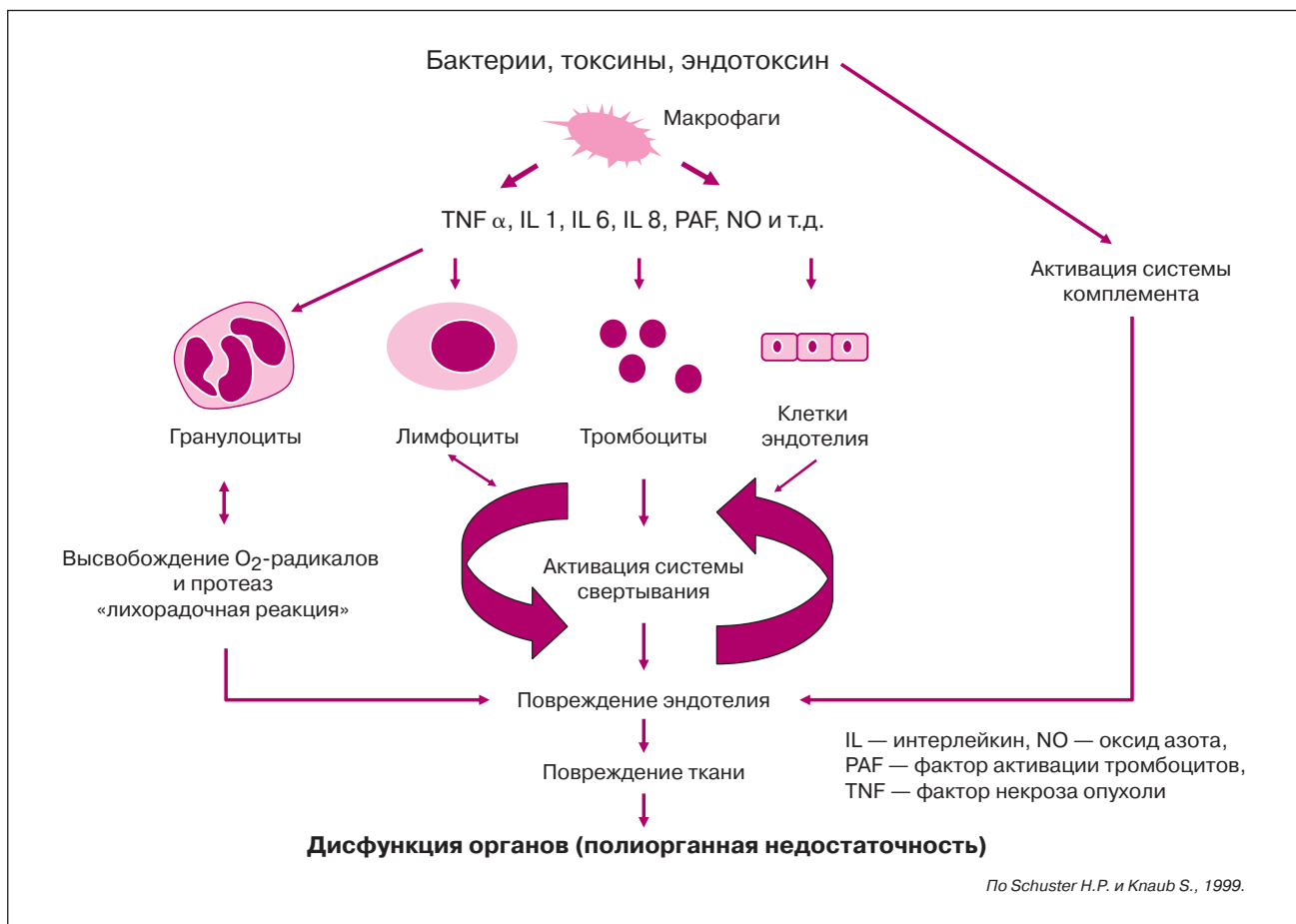
формирования нормального иммунного ответа индуцируют разнообразные эффекторный механизмы: продукцию провоспалительных медиаторов (таких, как цитокины и хемокины), привлечение клеточных элементов иммунной системы, активацию адаптивной иммунной системы и регуляцию острого иммунного ответа в контексте сохранности собственных тканей.

Начальным этапом активации врожденного иммунитета является синтез *de novo* полипептидов, называемых цитокинами, способных вызывать разнообразные реакции различных клеточных линий, иммунных эффекторов, гладких мышц сосудов и паренхиматозных клеток. В патогенезе сепсиса (рис. 1) наиболее значимы фактор некроза опухолей (tumor necrosis factor, TNF) и интерлейкины 1, 6, 8, опосредующие септический шок. Связывание цитокинов с соответствующими рецепторами приводит к активации сигнального каскада воспалительного ответа с развитием следующих реакций: лейкоцитарно-эндотелиальная адгезия, активация прокоагулянтного потенциала крови, индукция синтеза оксида азота (NO) с развитием, в конечном счете, гипоперфузии тканей и полиорганной недостаточности; при отсутствии своевременной диагностики, адекватной терапии септический шок неминуемо заканчивается летальным исходом. К сожалению, прогресс в изучении патогенеза сепсиса не сопровождался адекватным клиническим успехом. На протяжении последних 30 лет исследователи проводят

поиски наиболее рациональной иммуномодулирующей терапии. Однако, результаты клинических работ, посвященных иммунотерапии при тяжелом сепсисе и септическом шоке, не обнадеживали. Так, три главных исследования: использование p80 растворимого рецептора к TNF (спонсор — Immunex Corporation, США), ингибитора синтеза оксида азота (GlaxoSmithKline, США) и анти-эндотоксиновых человеческих моноклональных антител (Centocor, США) не продемонстрировали улучшения показателей выживаемости пациентов при септическом шоке [7–9]. Мета-анализ F. Zeni и соавт., в котором рассмотрены результаты 15 клинических исследований применения противовоспалительной терапии при тяжелом сепсисе и септическом шоке, проиллюстрировал схожие результаты [10].

В 2003 г. впервые были опубликованы обнадеживающие результаты терапии тяжелого сепсиса с использованием рекомбинантного человеческого активированного протеина C (Drotrecogin alfa) (Results of the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis — PROWESS). Отмечено снижение летальности на 6,1% у взрослых пациентов [11]. К сожалению, применение данного препарата при тяжелом сепсисе у детей сопровождалось повышением риска гемокоагуляционных расстройств без тенденции к снижению показателей летальности, что послужило поводом к приостановке данного исследования [12].

Рис. 1. Активация воспалительной каскадной системы при сепсисе



Таким образом, результаты всех вышеперечисленных исследований не позволили использовать их в лечении сепсиса у детей, что нашло свое отражение в работе международной организации «Компания по выживанию при сепсисе» (The Surviving Sepsis Campaign — SSC). SSC разрабатывает рекомендации по диагностике, менеджменту, терапии тяжелого сепсиса и септического шока на основе клинических исследований, соответствующих критериям доказательной медицины (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2008). Из всего спектра иммунотерапии рекомендации включают только использование поликлональных иммуноглобулинов как адъювантной терапии при тяжелом сепсисе у детей (grade 2C) [13].

В настоящее время в арсенале педиатров имеется целый ряд препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГВВ), среди которых особое место занимает Пентаглобин — иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения, поликлональный и поливалентный, содержащий важнейшие циркулирующие классы иммуноглобулинов M, G, A.

В экспериментальных работах показано, что поливалентный иммуноглобулин, обогащенный антителами класса M и A, обладает более выраженным иммуномодулирующим потенциалом в сравнении со стандартными поливалентными иммуноглобулинами: повышает бактерицидность сыворотки за счет усиления опсонизации [14], предупреждает неспецифическую активацию комплемента [15], антибиотик-ассоциированную либерацию эндотоксина, связывает эндотоксин [16] и различные суперантигены [17].

Необходимо отметить, что пентамерная структура молекулы IgM (рис. 2) по сравнению с IgG имеет значительно более сильную способность к агглютинации бактериальных антигенов. Образующиеся таким образом большие комплексы «антиген + IgM» легче распознаются фагоцитирующими клетками, поглощаются и элиминируются. Доказано, что фагоцитоз при индуцировании IgM в 1000 раз активнее, чем при опосредовании IgG [18].

Антитела класса IgM активнее запускают комплемент-зависимый цитолиз бактерий [19] и имеют высокую способность ингибирования и утилизации продуктов расщепления комплемента, что играет значительную роль в контексте сохранности собственных тканей при синдроме системного воспалительного ответа. Для нейтрализации одной бактерии необходима одна молекула IgM или 2000 молекул IgG [20]. Кроме того, антитела к грамотрицательным возбудителям сконцентрированы в иммуноглобулиновой фракции класса M [21]. Это особенно важно учитывать в терапии новорожденных детей, поскольку в антенатальный период трансплацентарно передаются только антитела IgG. Антитела класса M через плаценту не проходят, что наряду с низкой способностью новорожденного синтезировать собственные иммуноглобулины способствует недостаточной его защищенности от грамотрицательных возбудителей [22].

При сравнении раствора иммуноглобулина с обычными IgG-препаратами при помощи теста пассивной гемагглютинации было показано, что он в 32 раза активнее относительно клинически значимых грамположительных

Рис. 2. Структурные преимущества IgM

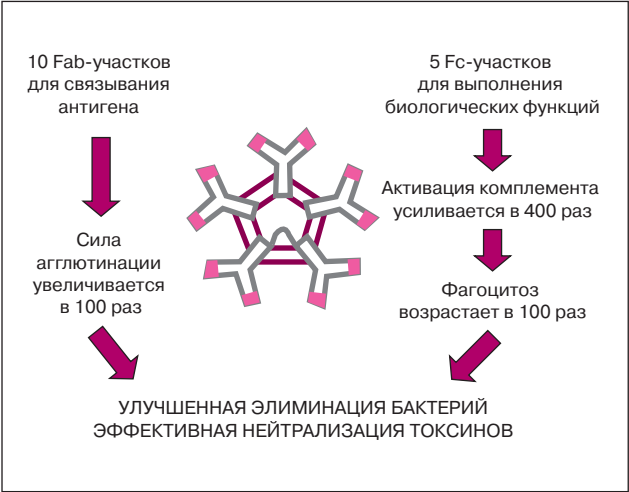
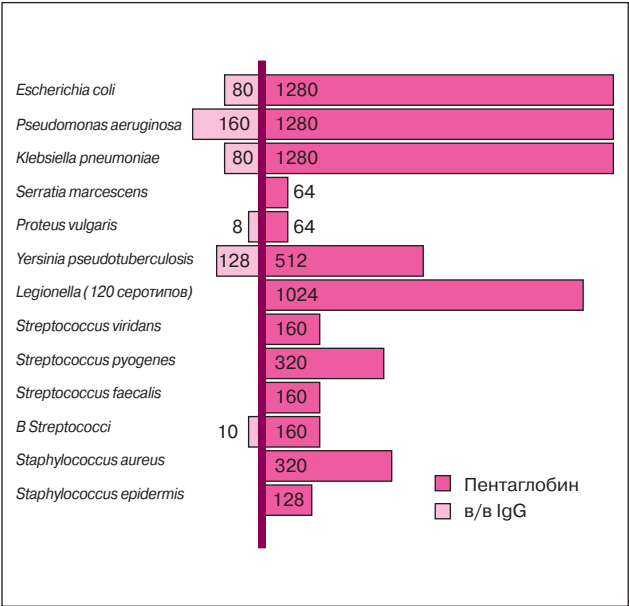


Рис. 3. Титры антител в Пентаглобине против некоторых клинически значимых грамположительных и грамотрицательных бактерий

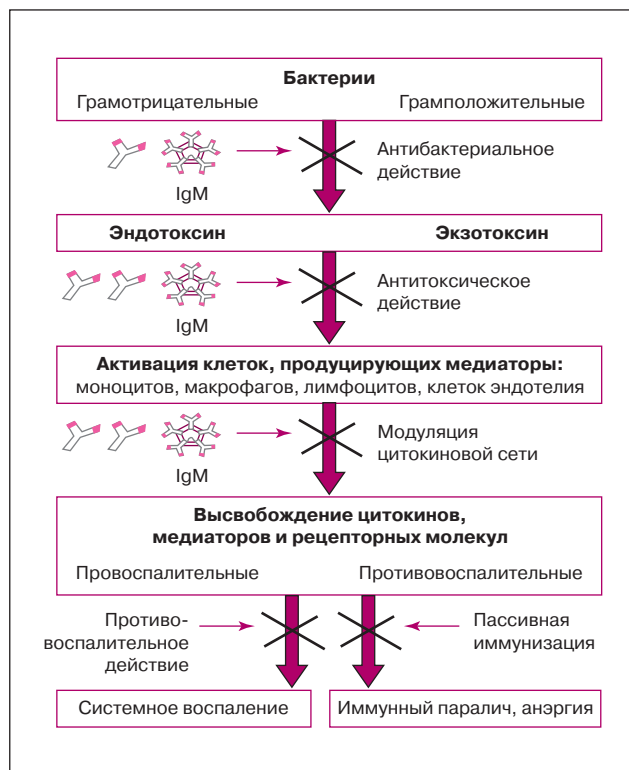


и грамотрицательных микроорганизмов и *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, в частности (рис. 3) [23].

В экспериментальной работе D. Berger и соавт. при изучении эффективности нейтрализации эндотоксина установлено, что Пентаглобин нейтрализовал эндотоксин на 50%, в то время как препарат IgG — максимально на 10% [16].

Подводя итог результатам доклинических исследований, важно подчеркнуть, что иммуномодулирующий эффект поликлонального поливалентного ИГВВ при сепсисе и септическом шоке превосходит аналогичный эффект при использовании поливалентных иммуноглобулинов класса G. Основные цели иммунной терапии поликлональным поливалентным ИГВВ при тяжелых бактериальных инфекциях заключаются в нейтрализации и элими-

Рис. 4. Эффекты иммуноглобулинов



нации бактериального возбудителя, токсинов и через модуляцию воспалительного ответа — предотвращение гемодинамических нарушений и дисфункций органов (рис. 4).

Однако, доказательством эффективности препарата являются клинические исследования. Именно они служат основанием для возможности внедрения доклинических исследований в клиническую практику. В качестве иллюстрации приведем исследование 2002 г., выполненное группой по инфекционным заболеваниям Кокрановского сотрудничества. Основным статистическим показателем данного мета-анализа является относительный риск (ОР) летального исхода. Показатель рассчитывается как отношение летальности в исследуемой группе к контрольной. Соответственно:

- при $ОР = 1$ — нет разницы между новой и старой формой терапии;
- $ОР > 1$ — новая терапия приносит пациенту вред;

- $ОР < 1$ — новая терапия приносит пациенту пользу и является тем более эффективной, чем меньше значение ОР.

Наименьший эффект был получен при использовании антиэндотоксиновых и антицитокиновых моноклональных антител ($ОР 0,97$ и $0,93$, соответственно). Отмечено снижение летальности в группе, получавшей стандартные иммуноглобулины ($ОР 0,73$); максимальное снижение летальности отмечалось в группе пациентов, в терапию которых был включен IgGMA-обогащенный поликлональный иммуноглобулин ($ОР 0,48$) [24].

В 2005 г. A. Neilson и соавт. опубликовали работу «Фармакоэкономический анализ «стоимость — эффективность» применения IgGMA-обогащенного иммуноглобулина в лечении тяжелого сепсиса и септического шока». В исследование включено 435 пациентов, показатель ОР составил $0,52$ [25].

Самая масштабная работа по данному вопросу выполнена K. Kreyman и соавт., опубликованная «Critical Care Medicine» в 2007 г. В мета-анализ были включены все опубликованные ранее (27 исследований с общим количеством пациентов — 2202) рандомизированные контролируемые исследования по поливалентным иммуноглобулинам для лечения сепсиса или септического шока у взрослых, детей и новорожденных. Установлено снижение летальности на 15% в группе пациентов (дети и взрослые), получавших стандартные поливалентные иммуноглобулины ($ОР 0,85$), и на 34% — в группе, получавшей IgGMA-обогащенный поликлональный иммуноглобулин ($ОР 0,66$). У новорожденных аналогичные показатели составили 37 ($ОР 0,63$) и 50% ($ОР 0,5$), соответственно. Авторы пришли к выводу, что поливалентные иммуноглобулины способствуют снижению летальности при сепсисе и септическом шоке, наилучшие результаты получены при назначении IgGMA-обогащенного иммуноглобулина [26]. В заключение хотелось бы процитировать слова одного из ведущих специалистов в области сепсиса и критических состояний — A. Edmund. В своей статье «Применять или нет поликлональные внутривенные иммуноглобулины для лечения сепсиса и септического шока?», опубликованной в журнале «Critical Care Medicine» в 2007 г., анализируя все представленные в литературе мета-анализы, он отвечает на этот скорее риторический вопрос: «В соответствии с имеющимися в настоящее время результатами ответ должен быть: внутривенным иммуноглобулинам IgG — нет, обогащенному IgGMA-иммуноглобулину — да!» [27].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. DuPont H.L., Spink W.W. Infections due to Gram-negative organisms: an analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center, 1958–1966 // *Medicine*. — 1969; 48: 307–332.
2. Stoll B.J., Holman R.C., Schuchat A. Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths in the United States, 1979 through 1994 // *Pediatrics*. — 1998; 102: 18.
3. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in

- sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine // *Chest*. — 1992; 101 (6): 1644–1655.
4. Balk R.A. Severe sepsis and septic shock: definitions, epidemiology, and clinical manifestations // *Crit. Care Clin*. — 2000; 16: 179–192.
5. Angus D.C. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // *Crit. Care Med*. — 2001; 29: 1303–1310.

6. Watson R.S., Carcillo J.A., Linde-Zwirble W.T. et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003; 167 (5): 695–701.
7. Fisher C.J., Agosti J.M., Opal S.M. et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein: the Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group // N. Engl. J. Med. — 1996; 334: 1697–1702.
8. Nasraway S.A. Sepsis research: we must change course // Crit. Care Med. — 1999; 27: 427–430.
9. McCloskey R.V., Straube R.C., Sanders C. et al. Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. CHES Trial Study Group // Ann Intern Med. — 1994; 121: 1–5.
10. Zeni F., Freeman B., Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment // Crit. Care Med. — 1997; 25: 1095–1100.
11. Ely E.W., Laterre P.F., Angus D.C. et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis // Crit. Care Med. — 2003; 31: 12–19.
12. Nadel S., Goldstein B., Williams M.D. et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: A multicentre phase III randomized controlled trial // Lancet. — 2007; 369: 836–843.
13. Dellinger R.P. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // Intensive Care Med. — 2008; 34 (1): 17–60.
14. Garbet N.D., Munro C.S., Cole P.J. Opsonic activity of a new intravenous immunoglobulin preparation: Pentaglobin compared with Sandoglobulin // Clin. Exp. Immunol. — 1989; 76: 8–12.
15. Rieben R. et al. Immunoglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulin prevents complement activation in vitro and in vivo in rat model of acute inflammation // Blood. — 1999; 93: 942–951.
16. Berger D. et al. Antiendotoxic therapy with polyclonal and polyvalent immunoglobulins: In vitro and in vivo studies. In: Host Defense Dysfunction in Trauma, Shock and sepsis / Faist E., Meakins J., Schildberg F.W. (eds). — Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 1993. — P. 1163–1174.
17. Norrby-Teglund A. et al. Varying titers of neutralizing antibodies to streptococcal superantigens in different preparations of normal polyspecific immunoglobulin G: Implications for therapeutic efficacy // Clin. Infect Dis. — 1998; 26: 631–638.
18. Seifer J. IgM — Gegenstand aktueller klinischer forschung // Krankenhauspharmazie. — 1988; 9: 17–20.
19. Borsos T., Rapp H.J. Complement fixation on cell surfaces by 19s and 7s antibodies // Science. — 1965; 150: 505–506.
20. Opferkuch W. Immunoglobulin M — physiologische mechanismen und wirkungsweise. In: Ungeheuer E., Heinrich D. Bacterein, Endotoxin, Sepsis — Immunoglobulin M. — Springer Verlag: Berlin. — 1985; 19: 54–59.
21. Baumgartner J.D. et al. Prevention of gram-negative sepsis and death in surgical patients by antibody to endotoxin core glycolipid // Lancet. — 1985; 59–63.
22. Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. — Москва: Медицина, 1996. — 384 с.
23. Stephan W. et al. Eigenschaften und wirksamkeit eines humanen immunoglobulin M-praparates fur die intravenose anwendung. Arzneimittel // Drug research. — 1985; 6: 933–936.
24. Alejandria M.M., Lansang M.A., Dans L.F., Mantaring J.B. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock // Cochrane Database Syst. Rev. — 2002; 1: CD001090.
25. Neilson A.R., Burchardi H., Schneider H. Cost-effectiveness of immunoglobulin M-enriched immunoglobulin (Pentaglobin) in the treatment of severe sepsis and septic shock // J. Crit. Care. — 2005; 20 (3): 239–249.
26. Kreymann K.G. et al. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock // Crit. Care Med. — 2007; 35 (12): 2677–2685.
27. Edmund A.M. Neugebauer. To use or not to use? Polyclonal intravenous immunoglobulins for the treatment of sepsis and septic shock // Crit. Care Med. — 2007; 35 (12): 2855–2856.

Новинка

5 ЗВЕЗД ЗАЩИТЫ КОЖИ МАЛЫША



НАШ САМЫЙ
СУХОЙ и ТОНКИЙ

Теперь на 20% тоньше!

Е.А. Вишнева¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Р.М. Торшхоева^{1, 2}, Т.В. Куличенко^{1, 2},
А.Ю. Томилова^{1, 2}, А.А. Алексеева^{1, 2}, Т.В. Турти¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

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

Паливизумаб: новые возможности профилактики астмы?

Контактная информация:

Вишнева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-03-92

Статья поступила: 14.03.2011 г., принята к печати: 23.05.2011 г.

Неуклонный рост распространенности аллергических болезней обуславливает социальную значимость данной патологии. Данные статистики зачастую не отражают истинной картины заболеваемости. Социально-экономическое бремя аллергии заставляет специалистов искать новые пути профилактики возникновения и развития данной патологии. Связь между перенесенным в раннем детском возрасте бронхолитом, вызванным респираторной синцитиальной вирусной (РСВ) инфекцией, и развитием астмы в дальнейшем доказана большим количеством рандомизированных исследований. Возможность использования препарата моноклональных антител к РСВ позволит снизить не только заболеваемость этой инфекцией, предотвратить развитие бронхолита, но и уменьшить, таким образом, риск возникновения астмы в раннем детском возрасте.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, респираторный синцитиальный вирус, профилактика.

На сегодняшний день аллергия является глобальной медико-социальной проблемой. По данным ВОЗ, около 5% взрослого населения и 15% детской популяции страдают бронхиальной астмой, при этом показатели заболеваемости варьируют в различных регионах мира (от 1 до 30%). Бронхиальная астма (БА) — одна из наиболее распространенных хронических болезней детского возраста. Низкая заболеваемость бронхиальной астмой, по данным официальной статистики в России, не отражает истинной картины. Проведенные в последнее время эпидемиологические исследования в Москве и других крупных городах свидетельствуют о том, что

истинная распространенность аллергических болезней в 3–5 раз меньше регистрируемых пациентами симптомов, 1,5–3 раза меньше «диагностированной болезни» и в 2–20 раз выше официально зарегистрированных показателей. По данным европейского исследования распространенности аллергических болезней среди подростков (GA²LEN), распространенность симптомов БА составляет 19,9%; верифицированный диагноз — 5,1%. Для сравнения, по данным официальной статистики за 2008 г., заболеваемость бронхиальной астмой составляла 2,84% (что почти в 2 раза ниже выявленной в исследовании) [1, 2].

Е.А. Vishneva¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2}, R.M. Torshhoeva^{1, 2}, T.V. Kulichenko^{1, 2}, A.Y. Tomilova^{1, 2},
A.A. Alekseeva^{1, 2}, T.V. Turti¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State University

Palivizumab: new opportunities for the asthma prevention?

The steady increase in the prevalence of allergic diseases causes the social significance of this pathology. These statistics often do not reflect the true morbidity picture. The social and economic burden of allergy forces experts to seek new ways of preventing the beginnings and development of this pathology. The relationship between bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus (RSV) infection in the early childhood and further development of asthma was proved by numerous randomized trials. The use of the drug for RSV monoclonal antibodies will reduce not only the incidence of the infection, prevent the development of bronchiolitis, but reduce the risk of asthma in early childhood.

Key words: asthma, children, respiratory syncytial virus, prophylaxis.

БА — хроническое заболевание, склонное к прогрессированию и протекающее с частыми обострениями. Течение болезни обуславливает необходимость длительной дорогостоящей фармакотерапии, направленной на достижение контроля над болезнью, так как в настоящее время не существует методов и лекарственных средств, способных полностью излечить астму. Ограничения в выполнении физических нагрузок, снижение социальной активности, затруднения при выборе профессии крайне негативно влияют на качество жизни пациентов с БА. Медицинские, экономические и социальные последствия бронхиальной астмы вызывают беспокойство мирового медицинского сообщества, обусловив принятие международных и национальных программ по борьбе с бронхиальной астмой.

Всемирной организацией здравоохранения и Международным экспертным советом разработана глобальная стратегия по профилактике и лечению БА — GINA. Регулярно это международное руководство дополняется новыми современными рекомендациями, основанными на базе доказательной медицины.

Считается, что причины развития астмы обусловлены рядом факторов (внешних и внутренних), как изменяемых, так и неизменных, к которым относятся: семейный анамнез, генетическая предрасположенность, а также факторы внешней среды, например — вирусные инфекции [3–5].

Респираторный синцитиальный вирус (РСВ) является основной причиной инфекций нижних дыхательных путей у новорожденных и детей младшего возраста. РСВ относится к семейству *Paramyxoviridae*, подсемейству *Pneumovirinae* (табл. 1), геном вируса представлен одноцепочечной РНК и содержит 10 генов, которые кодируют 11 белков; ген M2 содержит две открытые рамки считывания (рис. 1).

Белки NS1 и NS2 ингибируют активность интерферонов. Ген N кодирует белок нуклеокапсида, который связывает геномную РНК. Ген M кодирует белок матрикса, необходимый для сборки вирионов. Белки SH, G и F образуют капсид. Гликопротеиды F (от англ. fusion — слияние) и G необходимы для проникновения вируса в клетку и обуславливают иммунный ответ, являются антигенами. Белок F на поверхности вириона также вызывает слияние плазматических мембран близлежащих клеток и образование синцития. M2 является вторым белком матрикса и требуется для транскрипции, кодирует фактор элонгации M2–1 и регулятор транскрипции M2–2, M2 содержит эпитопы CD8. L кодирует РНК-полимеразу, а фосфопротеин P является его кофактором. Геном вируса транскрибируется последовательно от гена NS1 к L, при этом снижается уровень экспрессии соответствующих генов. Атомная структура белков N и M расшифрована [6].

Длительные исследования структуры и строения РСВ позволили смоделировать модель вириона (рис. 2).

Таблица 1. Научная классификация

Отряд	<i>Mononegavirales</i>
Семейство	<i>Paramyxoviridae</i>
Подсемейство	<i>Pneumovirinae</i>
Род	<i>Pneumovirus</i>
Геном	(-) SsRNA, 15,25kb
Гены	NS1, NS2, N, P, M, SH, G, F, M2, L
Международное научное название	<i>Human respiratory syncytial virus</i>

РС инфекция имеет выраженную сезонность — эпидемиологический подъем заболеваемости отмечается с началом осени и длится до весны.

Нестойкость иммунитета и наличие различных штаммов вируса объясняют развитие РСВ инфекции в любом возрасте, нередко — возникновение реинфекции. Чаще всего первичная инфекция возникает в возрасте от 6 нед до 2 лет [8]. Два года — критический возраст, до достижения которого все дети инфицируются РСВ, а половина из них переносит эту инфекцию дважды [9]. Специфические материнские антитела защищают ребенка от РСВ в течение 2–3 мес, собственные нейтрализующие IgG антитела начинают вырабатываться лишь во втором полугодии жизни. Высокий риск повторного инфицирования в один и тот же сезон — особенность РСВ. Однако, повторные эпизоды инфекции у иммунокомпетентных детей обычно протекают легче [10].

Дети школьного возраста, подростки и взрослые без хронической соматической патологии и дефектов иммунной системы переносят РС инфекцию в виде легкой формы респираторной инфекции верхних дыхательных путей — назофарингита.

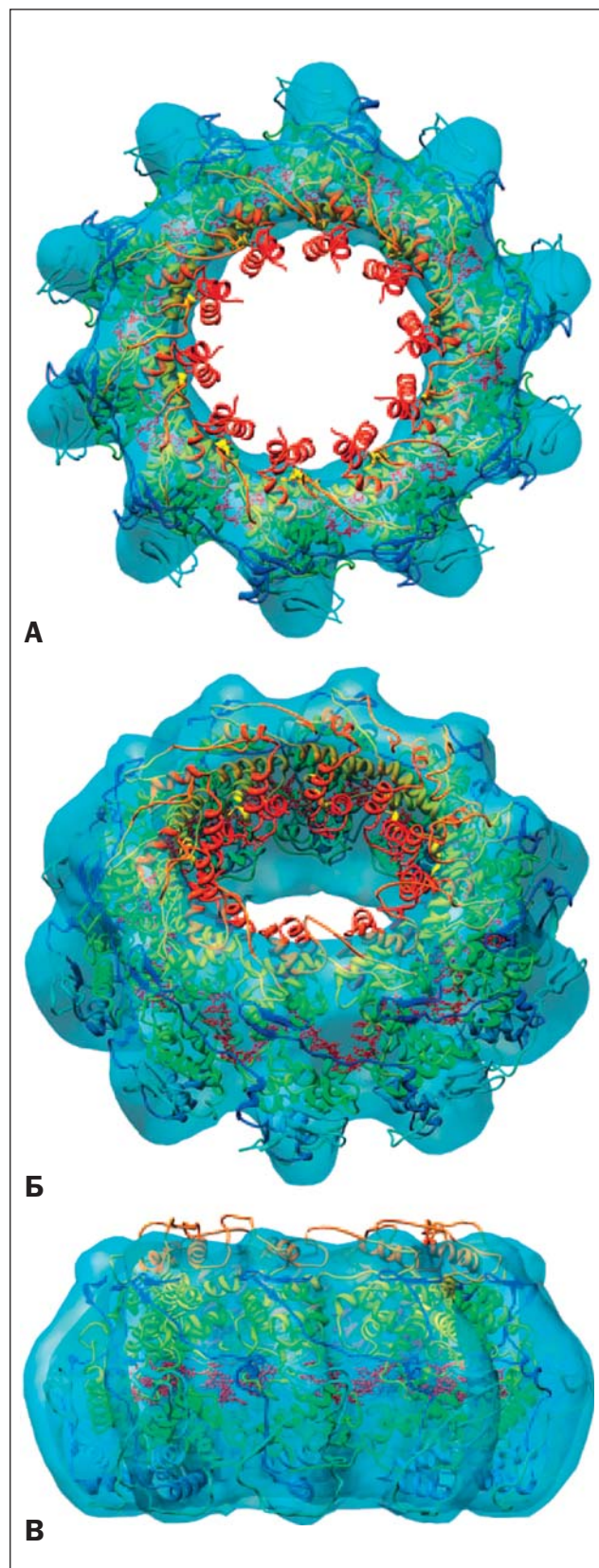
Однако у детей в возрасте до 1 года почти в 50% случаев РС инфекция протекает с поражением нижних дыхательных путей. Возможно возникновение стенозирующего ларинготрахеита, трахеобронхита, бронхиальной обструкции, а у некоторых детей развивается тяжелый бронхолит или пневмония [11]. Данная инфекция в эпидемиологический сезон обуславливает возникновение до 74% бронхолитов и 19–54% пневмоний у младенцев. РСВ инфекция — главная причина госпитализации детей до 1 года: в 80% случаев по поводу бронхолитов и 30–60% — вследствие пневмоний [11]. Наиболее критический возраст, в котором дети с РСВ инфекцией нуждаются в проведении стационарного лечения — 2–5 мес. Почти 7% госпитализированным необходимо проведение искусственной вентиляции легких.

Смертность от РСВ инфекции составляет примерно 0,5% в развитых странах. Но в государствах с низким уровнем

Рис. 1. Схематическое изображение генома респираторно-синцитиального вируса



Рис. 2. Структура респираторно-синциального вируса [7]



развития здравоохранения в различные годы смертность достигает 1–6% госпитализированных детей [12, 13]. Ранее уже сообщалось о наличии связи между перенесенным в раннем детском возрасте РСВ бронхолитом и развитием астмы в дальнейшем [14–17], рецидиви-

рующими свистящими хрипами [18, 19] и аллергической сенсibilизацией в детстве [17, 20]. Корреляция между РСВ инфекцией в раннем детстве и астмой в старшем возрасте менее очевидна — одни исследования подтверждают ее [17, 20], другие — отрицают [19–22].

Для выявления корреляции перенесенной на первом году жизни РСВ инфекции с развитием респираторной и аллергической патологии в дальнейшем J. Henderson с соавт. использовали результаты масштабного популяционного когортного исследования (Avon Longitudinal Study of Parents and Children), проведенного в Эйвоне (Великобритания) [23]. Под наблюдением находились беременные женщины с предполагаемой датой родов от 1 апреля 1991 г. по 31 декабря 1992 г., а в дальнейшем и их дети. Материалы исследования были получены при анализе опросников для самоконтроля, которые матери заполняли в ходе беременности, а затем ежегодно. Учитывались социальные факторы и образ жизни родителей, а также состояние здоровья ребенка. С возраста 7 лет дети ежегодно обследовались для определения динамики показателей.

Для выявления детей, госпитализированных по поводу РСВ бронхолита, анализировалась документация двух клиник в г. Бристоль. Изучались данные о госпитализированных детях, подходивших для включения в исследование по возрасту, перенесших госпитализацию по поводу РСВ бронхолита в течение первых 12 мес жизни. По каждому госпитализированному ребенку проводился учет лабораторных и вирусологических показателей, полученных при анализе назофарингеального аспирата, взятого в период госпитализации. В исследование включались только пациенты с РСВ инфекцией, подтвержденной иммунофлуоресцентным анализом. Контрольную группу составили дети, у которых в течение первых 12 мес жизни бронхолита в анамнезе отмечено не было.

В ходе наблюдения анализировались: наличие и частота эпизодов свистящих хрипов за 2 периода продолжительностью 12 мес (с 30 по 42-й и с 69 по 81-й мес жизни — контрольные точки исследования), верифицированная астма на момент достижения возраста 91 мес и выявленная атопия по результатам кожных тестов по состоянию на 7 лет. Опросник рассылался матерям при достижении детьми возраста 42 и 81 мес. При положительном ответе учитывалось количество эпизодов — 1, 2, 3, 4, 5 и более. При достижении ребенком возраста 91 мес, матерям был задан вопрос: «Не говорил ли врач, что у Вашего ребенка астма»? При достижении детьми возраста 7 лет проводилось физикальное обследование, включавшее кожный тест со стандартной панелью воздушных и пищевых антигенов. Атопия учитывалась при наличии положительной реакции (диаметр эритемы более 2 мм) как минимум на один аллерген: клеща домашней пыли, кошачью шерсть и смесь сорных трав.

Всего в исследовании приняли участие 14541 беременных женщин. Родились 14062 младенца, из них 13971 (51,7% — дети мужского пола) новорожденный дожил до 1 года. По поводу бронхолита было госпитализировано 444 ребенка, из них 284 младенца (64%) соответствовали критериям включения в исследование. У 150 детей (1,1% когорты) как минимум в 1 случае была подтверждена РСВ инфекция; у 16 детей определены другие вирусы, у 43 получены отрицательные образцы, у 75 — вирусов не выявлено.

Сведения о динамике удалось получить не во всех случаях: по прошествии 42 мес опросники были заполнены 9922 матерями, через 81 мес получены данные от 7278 матерей и от 8112 — на контрольной точке в 91 мес. Кожное тестирование по достижению возраста 7 лет проведено 6425 пациентам.

Факторами, в значительной степени обусловившими отсутствие данных, стали: преждевременные роды, низкий вес ребенка при рождении, молодой возраст матери, отсутствие грудного вскармливания, низкий социальный уровень, курение в период беременности и пассивное курение в течение 6 мес после родов.

Пациентов с перенесенным бронхиолитом среди тех, у кого не удалось получить сведения о динамике, было больше во всех контрольных точках: по состоянию на 42 мес (1,3% перенесших РСВ в группе с отсутствием данных, 1,0% переболевших РСВ в анамнезе с полностью полученными результатами; $p = 0,06$), 81 мес (1,4 и 0,9%, соответственно; $p = 0,01$) и 91 мес (1,3 и 0,9%, соответственно; $p = 0,02$).

Среди пациентов, не явившихся на кожное тестирование в возрасте 7 лет, было больше детей, перенесших РСВ бронхиолит, чем среди тех, кто явился на обследование (1,4 и 0,7%, соответственно; $p < 0,001$).

Распространенность свистящих хрипов в группе РСВ к 30–42 мес составила 28,1%, в контрольной группе — 13,1%; к 69–81 мес — 22,6 и 9,6%. Кумулятивная распространенность диагностированной бронхиальной астмы через 91 мес составила 38,4% в группе детей, перенесших РСВ бронхиолит, и 20,1% — в контрольной группе. При обследовании в возрасте 7 лет наличие сенсibilизации было выявлено у 14,6% пациентов из группы бронхиолита и у 20,1% — контрольной группы (табл. 2). Распространенность атопии по данным кожных проб составила 20,6%. Аллергия к клещу домашней пыли выявлена в 12,6% случаев, сенсibilизация к смеси трав — в 11,6%, кошачьей шерсти — у 6,6%.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что тяжелый РСВ бронхиолит на первом году жизни, потребовавший стационарного лечения, значительно повышает риск развития бронхиальной астмы в более позднем детском возрасте. Тем не менее, достоверной связи между РСВ бронхиолитом, перенесенным в раннем детстве, и аллергической сенсibilизацией к возрасту 7 лет в данной популяции выявлено не было.

Однако, при анализе связей между РСВ бронхиолитом и возникновением бронхиальной обструкции в дальнейшем значительное количество факторов могло способствовать возникновению ошибок в пользу положительной связи: например, молодой возраст матери, низкий вес при рождении и преждевременные роды, а также социальные факторы — условия проживания и экспозиция табачного дыма. Процент выбывших из исследования

пациентов с РСВ инфекцией в анамнезе был выше, чем среди детей контрольной группы.

Для выявления корреляции тяжести перенесенного бронхиолита (с учетом случаев госпитализации и амбулаторной помощи) и повышения риска развития бронхиальной астмы в раннем детском возрасте, а также связи астмы у матери и развитием бронхиолита и БА у ребенка K. Carroll с соавт. было проведено популяционное ретроспективное когортное исследование [24].

В исследование были включены дети ($n = 90\,341$), родившиеся в период с 1995 по 2000 гг. В рамках программы здравоохранения TennCare (США, штат Теннесси) был создан статистический контент, благодаря которому дети, подходящие для участия в исследовании (доношенные, с нормальным весом при рождении, без сопутствующей патологии), постоянно включались в программу на протяжении первого года жизни. Тяжесть бронхиолита определялась по параметрам, в соответствии с которыми дети были разделены на группы: госпитализация, обращение в отделение неотложной помощи, амбулаторные визиты. В период с 3,5 до 5,5 лет жизни регистрировались случаи развития астмы. Диагноз подтверждался на основании медицинской и аптечной документации. Учитывались выставленный диагноз, обращение за неотложной помощью, амбулаторные визиты по поводу симптомов астмы и наличие рецептов на бета-агонисты короткого действия, либо рецептов на другие препараты для лечения астмы (в том числе ингаляционные кортикостероиды, бета-агонисты длительного действия).

Учитывался также семейный анамнез — наличие астмы у матери. С его помощью оценивалось, насколько данный наследственный фактор обуславливает корреляцию между бронхиолитом, перенесенным в детском возрасте, и развитием астмы в дальнейшем.

Также оценивалась связь между тяжестью бронхиолита в младенчестве и заболеваемостью по астме за первый год у детей с диагнозом, установленным до 4,5-летнего возраста. Учитывались дети с диагнозом «Астма», установленным в возрасте 3,5–4,5 лет, при наличии медицинского наблюдения продолжительностью 1 год (с 4,5 до 5,5 лет) — именно в этом периоде и определялись показатели заболеваемости. Учитывались случаи госпитализации по поводу астмы, обращения в отделение неотложной терапии и/или курсовой прием системных кортикостероидов.

По данным исследования, у 18% детей в младенчестве зарегистрировано как минимум 1 обращение по поводу бронхиолита. Из них амбулаторная помощь потребовалась в 9% случаев, лечение в условиях отделения неотложной терапии — в 4%, госпитализация — в 5%. У детей без анамнеза обращений по поводу бронхиолита уровень вероятности по астме составлял 1,86 (95% ДИ 1,74–1,99), 2,91 (95% ДИ 2,21–2,62) и 2,82 (95% ДИ 2,61–3,03), соответственно.

Таблица 2. Распространенность астмы и атопии в исследовании по группам

Диагноз	Группа РСВ	Контрольная группа	Вероятность	95% ДИ	p
Бронхиальная астма (подтвержденная), 91 мес	28/73 (38,4%)	1613/8039 (20,1%)	2,5	1,4–4,3	0,002
Атопия — кожное тестирование, 7 лет	7/48 (14,6%)	1319/6377 (20,7%)	0,7	0,2–1,7	0,4

Диагноз «Астма» был выставлен 11% детей в возрасте 4–5,5 лет. 18% детей с наличием клинически значимого бронхиолита в раннем возрасте соответствовал 31% случаев астмы в раннем детском возрасте.

Бронхиальная астма в раннем детском возрасте выставлена детям с легким течением бронхиолита — в 9% случаев, обратившимся за амбулаторной помощью — в 16%, получавшим лечение в отделениях интенсивной терапии — в 19% и находившимся на госпитализации по поводу бронхиолита — в 22%. 15% детей в младенчестве перенесли 1 эпизод бронхиолита, 3% — по 2 и более. По сравнению с детьми без данной патологии в анамнезе вероятность астмы в раннем детстве составляла 2,01 (95% ДИ 1,91–2,12) и 3,33 (95% ДИ 3,09–3,66) для детей с 1, 2 и более эпизодами бронхиолита, соответственно. У 51 699 детей в исследовании были известны данные по наследственному анамнезу. Диагноз «Бронхиальная астма» выявлен у 7% (3 827/51 699) матерей.

Анализ проведенного наблюдения свидетельствует о том, что для детей, у матерей которых была выявлена астма, риск ее развития в раннем детском возрасте выше; однако статистически достоверных связей между наличием астмы у матери, тяжестью бронхиолита и развитием астмы у ребенка не обнаружено ($p = 0,29$).

При наличии астмы у матери и бронхиолита в младенчестве относительная вероятность развития астмы в раннем детском возрасте увеличивалась по мере нарастания тяжести бронхиолита и достигала максимального уровня у детей, матери которых страдали астмой.

У детей с анамнезом госпитализации по поводу бронхиолита, матери которых страдали астмой, вероятность развития астмы в раннем детском возрасте была в 4,18 раз выше, чем у детей без каких-либо факторов риска.

В исследовании не учитывались причины бронхиолита. Однако в связи с тем, что до 80% обращений по поводу бронхиолита происходило в период с ноября по апрель, результаты настоящего исследования, по-видимому, отражают показатели заболеваемости астмой, связанные в большинстве случаев с РСВ.

Результаты данного исследования свидетельствуют о наличии прямой связи между тяжестью бронхиолита, перенесенного в младенческом возрасте, и развитием астмы в раннем детском возрасте. Тяжесть перенесенного бронхиолита коррелирует не только с увеличением показателей распространенности астмы, но и с повышением уровня астматической заболеваемости в раннем детстве. Анализ полученных результатов показал, что к фенотипу астмы, связанной с бронхиолитом, относится до 1/3 всех случаев астмы раннего детского возраста.

В феврале 2011 г. S. Szabo с соавт. доложили о результатах мета-анализа исследований, в которых наблюдались дети, перенесшие РСВ инфекцию и бронхиолит. Данные 34 работ свидетельствовали о развитии астмы (период наблюдения в отдельных исследованиях составил 30 лет), из них 40% проведены с участием контрольных групп (детей, не болевших РСВ инфекцией). Несмотря на существенные различия в оценке распространенности БА, результаты наблюдений указывают на значительное увеличение риска возникновения астмы и бронхиальной обструкции после госпитализации по поводу РСВ инфекции, который сохраняется на протяжении всего детского возраста.

Таким образом, профилактика РСВ инфекции у детей первого года жизни является одной из первоначальных задач в достижении цели предотвращения развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Эффективная специфическая профилактика может серьезно снизить частоту тяжелых форм инфекции, количество госпитализаций и смертность.

Иммунопрофилактика несет особое значение еще и в связи с тем, что эффективного и безопасного этиотропного лечения РСВ инфекции пока не существует.

Разработанные ранее вакцины против РСВ инфекции оказались недостаточно эффективными, от них пришлось отказаться. Применение внутривенного иммуноглобулина ограничивалось вследствие широкого списка противопоказаний для детей с нарушением гемодинамики, пороками сердца, хроническими сердечно-легочными заболеваниями. Большие объемы и продолжительность инфузии, риск гематогенного инфицирования, а также отсрочка вакцинации против кори до 10 мес после последней дозы иммуноглобулина обуславливали ограничения использования подобной иммунопрофилактики [25].

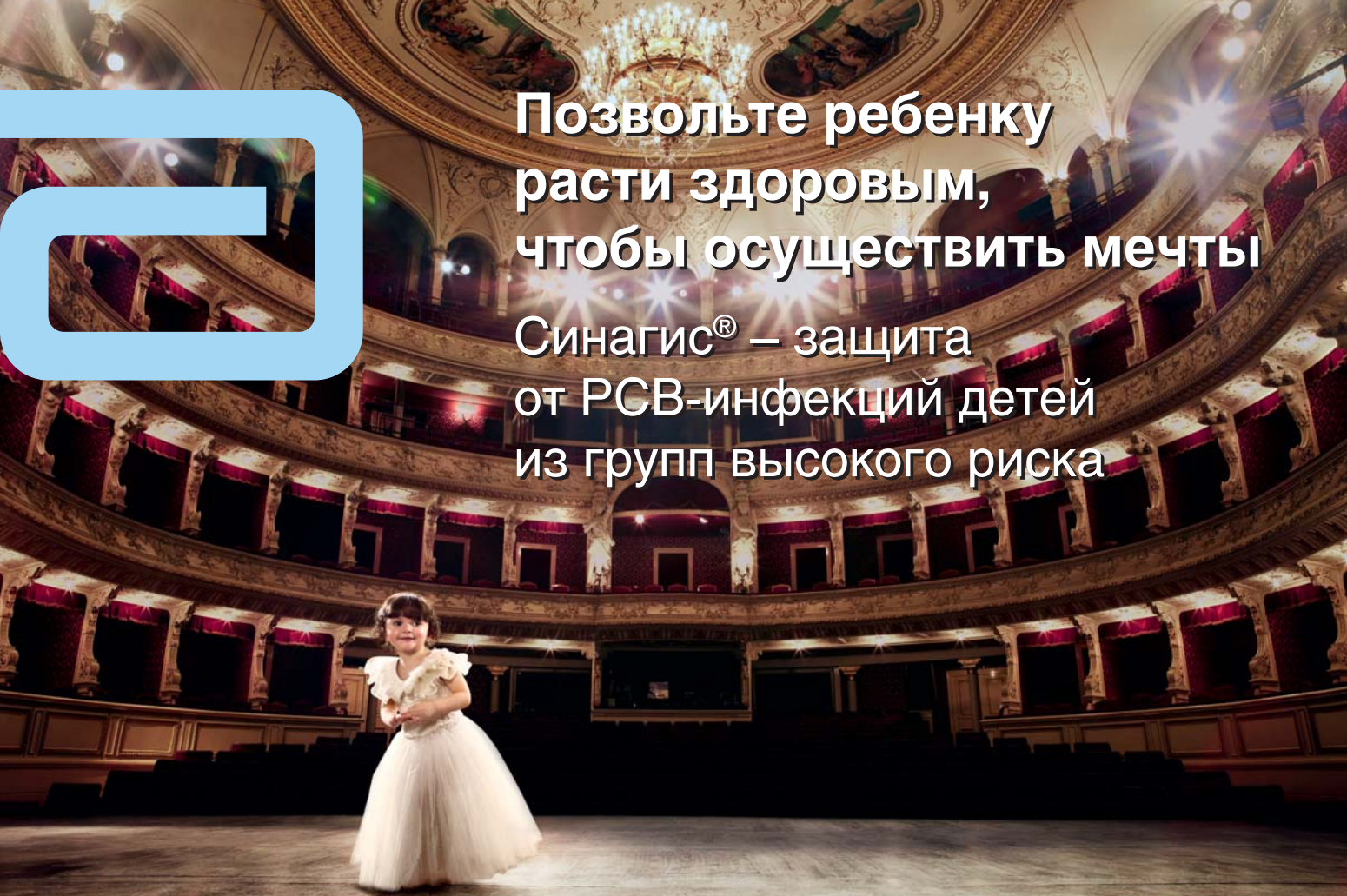
Длительные научные разработки и исследования в этой области стали предпосылкой для появления в 1997 г. препарата моноклональных антител к F-протеину РСВ — одному из поверхностных белков вируса. Структура этого протеина идентична у вирусов различных штаммов, а антитела к этому белку обладают высокой степенью кросс-реактивности. Основой лекарственного средства, получившего в дальнейшем название «паливизумаб», являются гуманизированные антитела — иммуноглобулины класса IgG₁.

На сегодняшний день паливизумаб (Синагис, Abbott Laboratories) уже более 10 лет эффективно применяется для сезонной пассивной иммунизации в США, Европе и Японии. В 2010 г. препарат был зарегистрирован в России.

Использование моноклональных антител позволяет снизить общую длительность госпитализации, предотвратить развитие дыхательной недостаточности и снизить потребность в проведении интенсивной терапии детям с РСВ бронхиолитом. Однако, следует помнить, что паливизумаб не предназначен для лечения РСВ инфекции. Достаточная концентрация анти-РСВ антител сохраняется после однократного введения в течение 4 нед, поэтому для адекватной иммунопрофилактики препарат необходимо вводить 1 раз в месяц в течение всего эпидемического сезона — обычно это 5 мес (с ноября по март включительно). Предпочтительно первое введение препарата до подъема заболеваемости [26].

Эффективность и безопасность паливизумаба подтверждена в целом ряде клинических исследований с участием детей из групп риска тяжелого течения РСВ инфекции: недоношенные, дети с бронхолегочной дисплазией и врожденными пороками сердца. Наиболее частые нежелательные реакции на препарат, сравнимые по частоте с группой плацебо, — повышение температуры тела, реакция на месте введения, нервозность [27–31].

В настоящее время для иммунопрофилактики РСВ инфекции в эпидемический сезон паливизумаб рекомендован и широко применяется в 60 странах мира и недавно начал использоваться в России [26, 32]:



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 «ЭББОТТ 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)

- у детей в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 месяцев;
- недоношенных детей в возрасте до 6 мес, родившихся на 35-й нед беременности или ранее;
- детей в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца.

Связь между перенесенным в раннем детском возрасте РСВ бронхолитом и развитием астмы в дальнейшем несомненна и доказана большим количеством рандомизи-

рованных исследований. Применение препарата моноклональных антител к РСВ позволило бы значительно снизить не только заболеваемость этой инфекцией, предотвратить развитие бронхолита, но и уменьшить, таким образом, распространенность астмы в раннем детском возрасте. Для подтверждения экономической эффективности применения препарата с этой целью необходимо проведение дальнейших рандомизированных исследований с тщательным фармакоэпидемиологическим анализом профилактики РСВ в долгосрочном периоде наблюдения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергия у детей: от теории — к практике / под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России, 2010–2011.
2. Moorman J.E., Rudd R.A., Johnson C.A. et al. National surveillance for asthma — United States, 1980–2004 // *MMWR Surveill Summ.* — 2007; 56: 1–54.
3. Gern J.E., Rosenthal L.A., Sorkness R.L., Lemanske R.F. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2005; 115: 668–674.
4. Chan-Yeung M., Ferguson A., Watson W. et al. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005; 116: 49–55.
5. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates // *N. Engl. J. Med.* — 1995; 332: 133–138.
6. Tawar R.G., Duquerry S. Crystal structure of a nucleocapsid-like nucleoprotein-RNA complex of respiratory syncytial virus // *Science.* — 2009; 326 (5957): 1279–1283.
7. MacLellan K., Loney C., Yeo R.P., Bhella D. The 24-Angstrom Structure of Respiratory Syncytial Virus Nucleocapsid Protein-RNA Decameric Rings // *J. Virol.* — 2007; 81 (17): 9519–9524.
8. Johnson S., Oliver C., Prince G.A. et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus // *J. Infect. Dis.* — 1997; 176: 1215–1224.
9. Shay D.K., Holman R.C., Newman R.D. et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996 // *JAMA.* — 1999; 282: 1440–1446.
10. Fenton C., Scott L.J., Plosker G.L. Palivizumab: a review of its use as prophylaxis for serious respiratory syncytial virus infection // *Paediatr. Drugs.* — 2004; 6: 177–197.
11. Hall C.B., Weinberg G.A., Iwane M.K. et al. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children // *N. Engl. J. Med.* — 2009; 360: 588–598.
12. Stensballe L.G., Devasundaram J.K., Simoes A.F. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus // *Ped. Inf. Dis. J.* — 2003; 22: 21–32.
13. Nair H., Nokes D., Gessner B. et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet.* — 2010; 375 (9725): 1545–1555.
14. Pullan C.R., Hey E.N. Wheezing, asthma and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy // *BMJ.* — 1982; 284: 1665–1669.
15. Mok J.Y.Q., Simpson H. Outcome of lower respiratory tract infection in infants: preliminary report of a seven year follow-up study // *BMJ.* — 1982; 285: 333–337.
16. McConnochie K.M., Roghmann K.J. Wheezing at 8 and 13 years: changing importance of bronchiolitis and passive smoking // *Pediatr. Pulmonol.* — 1989; 6: 138–146.
17. Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergsson F., Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7 // *Am. J. Resp. Crit. Care. Med.* — 2000; 161: 1501–1507.
18. Osundwa V.M., Dawod S.T., Ehlayel M. Recurrent wheezing in children with respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in Qatar // *Eur. J. Pediatr.* — 1993; 152: 1001–1003.
19. Stein R.T., Sherrill D., Morgan W.J. et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years // *Lancet.* — 1999; 354: 541–545.
20. Murray M., Webb M.S.C., O'Callaghan C. et al. Respiratory status and allergy after bronchiolitis // *Arch. Dis. Child.* — 1992; 67: 482–487.
21. Carlsen K.-H., Larsen S., Bjerre O.E., Leegaard J. Acute bronchiolitis: predisposing factors and characterization of infants at risk // *Pediatr. Pulmonol.* — 1987; 3: 153–160.
22. Noble V., Murray M., Webb M.S.C. et al. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis // *Arch. Dis. Child.* — 1997; 76: 315–319.
23. Henderson J., Hilliard T.N., Sherriff A. et al. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: A longitudinal birth cohort study // *Pediatr. Allergy. Immunol.* — 2005; 16: 386–392.
24. Carroll K.N., Wu P., Gebretsadiq T. et al. The severity-dependent relationship of infant bronchiolitis on the risk and morbidity of early childhood asthma // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2009; 123 (5): 1055–1061.
25. American Academy of Pediatrics. Recommendations of the Committee on Infectious Diseases and the Committee on Fetus and Newborn: respiratory syncytial virus immune globulin intravenous — indications for use // *Pediatrics.* — 1997; 99 (4): 645–650.
26. Synagis Official FDA information, side effects and uses. URL: <http://www.drugs.com/pro/synagis.html>
27. Meissner H.C., Welliver R.C., Chartrand 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.
28. Feltes T.F., Cabalka A.K., Meissner H.C. et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease // *J. Pediatr.* — 2003; 143: 532–540.
29. Sorrentino M., Powers T. Effectiveness of palivizumab: evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 respiratory syncytial virus season. The Palivizumab Outcomes Study Group // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2000; 19: 1068–1071.
30. Palivizumab Outcomes Study Group. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000–2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry // *Pediatr. Pulmonol.* — 2003; 35: 484–489.
31. Cohen A.H., Sorrentino M., Powers T. Effectiveness of Palivizumab for preventing serious RSV disease // *J. Respir. Dis.* — 2000; 2: 30–32.
32. Куличенко Т.В. Паливизумаб: новые возможности профилактики тяжелых форм РС вирусной инфекции у детей // *Педиатрическая фармакология.* — 2010; 7 (4): 24–31.

Т.Е. Привалова¹, С.А. Шадрин¹, Н.А. Шабаета²¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар² Детская краевая клиническая больница, Краснодар

Опыт применения бактериального топического лизата в дошкольных образовательных учреждениях

Контактная информация:

Привалова Татьяна Евгеньевна, ассистент кафедры педиатрии № 2 Кубанского государственного медицинского университета

Адрес: 350007, Краснодар, ул. Площадь Победы, д. 1, тел.: (861) 268-54-18

Статья поступила: 17.03.2011 г., принята к печати: 23.05.2011 г.

В организованных коллективах, как известно, значительно выше риск развития острой респираторной патологии. Авторы изучили состояние здоровья 1340 детей, посещающих дошкольное учреждение, и обосновали целесообразность проведения оздоровительных мероприятий, в том числе применения бактериального топического лизата. В статье продемонстрированы эффективность указанного препарата во время его применения, а также непродолжительность его действия, что обуславливает целесообразность повторных курсов введения препарата с целью профилактики формирования очагов хронической инфекции в носоглотке и снижения частоты острых респираторных инфекций.

Ключевые слова: дети дошкольного возраста, микробиологический мониторинг, состояние здоровья, бактериальный топический лизат.

Одной из нерешенных проблем пребывания детей в дошкольных образовательных учреждениях (ДОУ) является высокая острая заболеваемость инфекциями респираторного тракта. По данным литературы, острые респираторные инфекции (ОРИ) у ребенка возникают в среднем 8–10 раз на первом году посещения детского учреждения, 5–6 раз — на втором и 3–4 раза — на третьем. В группе часто болеющих детей ОРИ регистрируется практически ежемесячно [1–3].

Частота данной патологии обусловлена многими факторами: возрастным несовершенством иммунной систе-

мы, гиперплазией лимфоидной ткани, способствующей в некоторых случаях формированию очагов хронической инфекции, посещение ДОУ детьми с остаточными проявлениями ОРИ и др.

Несмотря на большое количество работ, посвященных этой проблеме, на сегодняшний день нет достаточно эффективных методик оздоровления, поэтому дальнейшее совершенствование и создание альтернативных программ оздоровления остается актуальным.

В последнее десятилетие перспективным направлением оздоровления дошкольников является органи-

T.E. Privalova¹, S.A. Shadrin¹, N.A. Shabaeva²¹ Kubansky State Medical University, Krasnodar² Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar

Experience of bacterial topical lysate use in preschool educational establishments

Substantially higher risk of acute respiratory pathology in organized groups is well known. The authors examined 1340 preschool children and justified the usefulness of the health-improving measures, including topical application of bacterial lysate. The article demonstrates the effectiveness of this drug, as well as the short duration of its action, hence the usefulness of repeated courses of drug administration to prevent the formation of chronic infection focuses in the nasopharynx and reduce the incidence of ARI.

Key words: preschool children, microbiological monitoring, health status, topical bacterial lysate in children's collective.

зация в каждом административном округе Краснодара «Центров содействия укреплению здоровья обучающихся и воспитанников образовательного учреждения», которые должны обслуживать и оказывать медицинскую помощь детям в ДОУ всего округа. Основными задачами деятельности Центра являются оздоровительная работа, валеологическое образование, консультативная деятельность, комплексная диагностика. На наш взгляд, Центры являются важным организационным этапом повышения качества оздоровительной работы в ДОУ.

Кафедра педиатрии № 2 КГМУ на протяжении трех лет активно сотрудничает с одним из Центров Центрального округа Краснодара, расположенного на базе МДОУ «ЦРР-ДС № 90».

Сотрудниками кафедры в течение трех лет изучено состояние здоровья 1340 детей, посещающих ДОУ. К практически здоровым (т.е. I группе здоровья) можно отнести лишь 9,8%, ко II группе — 62,2%, к III — 28% детей. Большинство (до 70%) обследуемых имеют патологию лимфоидных органов респираторного тракта (гипертрофия аденоидов I–III степени, небных миндалин II–III степени, лимфаденопатии). Отмечено, что 70–80% детей в осенне-весенний период года посещают ДОУ с подострыми катаральными явлениями в виде ринитов, фарингитов в стадии разрешения.

Учитывая достаточно длительное пребывание в течение суток детей в ДОУ, логично предположить формирование у них группового лабиального микробиоценоза верхних дыхательных путей. В этой связи попытка создания коллективного иммунитета представляется весьма заманчивой.

Одним из перспективных методов, позволяющих снизить высокую заболеваемость ОРВИ в ДОУ, является включение в программу оздоровления топического лизата ИРС 19 — местного иммуномодулятора, в состав которого входят антигены 18 основных возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей. Антигены непатогенны, однако их состав, количество и свойства обеспечивают достоверный устойчивый эффект у взрослых и детей при профилактике и лечении ринитов, синуситов, отитов, ларингитов, трахеитов, фарингитов, ринофарингитов, тонзиллитов, бронхитов [2, 4–6].

Указанный иммуномодулятор предназначен для ингаляционного введения через носовые ходы. Слизистая оболочка в этой области имеет большую поверхность, интенсивно снабжается кровью и пронизана лимфатическими сосудами. Будучи активной физиологически, она образует входные ворота для большинства возбудителей инфекции и служит своего рода местом их сбора в случае врожденной или приобретенной иммунной недостаточности.

Кроме достоверного лечебного эффекта при острой и хронической патологии верхних дыхательных путей, многие авторы отмечают активное профилактическое действие препарата [5, 6]. Данные свойства позволяют предполагать возможность применения последнего для коллективной иммунизации в группах детей, посещающих ДОУ.

Цель исследования: обоснование применения топического лизата ИРС 19 в оздоровительной программе

детей, посещающих ДОУ, для создания коллективного иммунитета.

Под нашим наблюдением находились 78 детей, постоянно посещающих МДОУ «ЦРР-ДС № 90» Краснодара, в возрасте от 4 до 5 лет 11 мес. Мальчиков (46%) и девочек (54%) было примерно поровну. Топический лизат вводили детям двух старших групп ($n = 52$). Контрольную группу составили дети того же возраста, не получающие лечения ($n = 26$).

Кроме того, в исследование включили 9 взрослых человек, непосредственно принимающих участие в обслуживании детей во время их пребывания в ДОУ — воспитателей, помощников воспитателей.

Критериями включения в исследование были:

- дети, посещающие ДОУ города Краснодара не менее 1 года, в возрасте от 4 до 5 лет 11 мес;
- добровольное информированное согласие родителей на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись:

- наличие у ребенка признаков ОРВИ;
- применение других иммуномодулирующих средств;
- нерегулярное посещение ДОУ с нарушением режима дозирования препарата;
- отказ родителей.

Все родители перед началом исследования подписали добровольное информированное согласие, в котором были разъяснены цели назначения этого препарата, механизм действия и ожидаемые эффекты, возможные побочные реакции и правила поведения ребенка во время приема препарата (не пропускать дни приема; не получать других иммуномодулирующих, противовирусных, антибактериальных препаратов; сообщать обо всех побочных реакциях).

Топический лизат принимался в течение 3 нед в рекомендуемой дозировке по профилактической схеме — эндоназально, по 1 дозе в каждый носовой ход, двукратно в течение суток: утром перед завтраком и после дневного сна. Для каждого ребенка и взрослого использовался индивидуальный флакон с препаратом, который хранился в личном шкафу. В выходные дни родители вводили препарат дома по тому же регламенту. Все наблюдаемые получили полный курс, из исследования никто не выбыл.

Во время проведения курса эпидемиологическая обстановка в городе была благоприятная. Препарат применялся два сезона: в весенний (март–апрель) и осенний (сентябрь–октябрь) периоды. Выбор сезона применения препарата обусловлен региональными климатическими особенностями. Как правило, в сентябре–октябре и марте–апреле в Краснодарском крае метеорологические условия сохраняются стабильными и сезонного повышения заболеваемости ОРВИ не отмечается.

В течение всего периода приема препарата оценивались клинические проявления по специально разработанной индивидуальной карте, в которую входили следующие симптомы: самочувствие, температура, затруднение носового дыхания, выделения из носа, характер выделений, состояние слизистой оболочки носа, задней стенки глотки (гиперемия, гипертрофия, наличие слизи, кашля), небных миндалин (гипертрофия, гиперемия), перифери-

ческих лимфатических узлов, количество эпизодов ОРВИ за истекший период.

Каждый клинический симптом оценивался по 3-балльной шкале: отсутствие патологических признаков — 0 баллов, умеренно выраженный признак — 1, значительно выраженный — 2. Регистрация проявлений проводилась на 7 и 21-й дни приема препарата, затем через 1 и 6 мес после окончания каждого курса. Кроме систематического осмотра педиатром, в начале исследования и через 6 мес пациенты осматривались ЛОР-врачом.

Перед началом курса приема препарата и после его окончания через 1 и 6 мес проведен бактериологический посев со слизистых оболочек носа и зева. Забор материала для посева проводился утром натощак при поступлении в ДОО. Предварительно родителей предупреждали, чтобы дети не чистили зубы, не полоскали полость рта. Для взятия материала использовали стерильные пробирки с носоглоточным тампоном и транспортной средой. Сразу после забора материала образцы доставлялись в бактериологическую лабораторию ДККБ Краснодара.

Высеивали нативный материал на элективные среды (шоколадный, кровяной, желточно-солевой агары, среду Сабуро, энтерококкагар), после чего питательные среды помещали в термостат при температуре 37°C на 24 ч. На 2-е сут определялась видовая принадлежность выявленных микроорганизмов по их биохимической активности, на 3–4-е сут — определение чувствительности к антибиотикам (антибиотикограмма) дискодиффузионным методом.

С целью выяснения субъективной оценки действия препарата было дважды проведено анкетирование родителей после окончания приема первого курса и через 6 мес после окончания второго курса. Анкета для родителей включала следующие вопросы: сведения о негативных проявлениях во время приема препарата (ринорея, чихание, зуд, першение, сыпь), количество эпизодов ОРВИ за истекший период.

Предварительный осмотр детей исследуемой группы показал, что в большинстве случаев (у 68 человек; 87%) отмечались изменения со стороны слизистой оболочки носа в виде гиперемии, сухости, отека различной степени, что, вероятно, было следствием остаточных явлений персистирующих респираторных инфекций. Практически у всех детей определялось увеличение размеров поднижнечелюстных лимфоузлов до 1,5–2,5 см, их уплотнение; пальпировались группы переднешейных и заднешейных лимфоузлов. У 60 (77%) пациентов выявлена гипертрофия небных миндалин I–III степени; у 38 (48%) — изменения состояния слизистой оболочки задней стенки глотки в виде рыхлости, умеренной гипертрофии; у 22 (28%) — диагноз «Гипертрофия аденоидов I–III степени» подтвержден ЛОР-врачом, из них III степени — у 5 (6,4%).

Таким образом, практически здоровых детей не было. Все они находились в состоянии реконвалесценции после перенесенной ранее и/или подостро протекающей респираторной инфекции.

Отметим также, что и все взрослые (воспитатели и помощники воспитателей), обслуживающие детей, имели под-

твержденные ЛОР-врачом явления хронического фарингита, хронического тонзиллита в стадии ремиссии.

Практически во всех случаях препарат переносился хорошо, лишь у 4 детей (7,7%) на 2–3-й день приема отмечались умеренные серозные выделения из носа, у 2 (3,8%) — чихание, что не служило показанием к отмене препарата. Указанные проявления к 7-му дню прекращались.

В течение всего периода наблюдения самочувствие детей было удовлетворительным, температура — в пределах нормы. Остальные симптомы варьировали в широком диапазоне, что отражалось в количественной балльной оценке. Максимальное количество баллов (2) за конкретный симптом присваивалось, в основном, за счет выявления заложенности, отека, гиперемии слизистой и выделений из носа, гипертрофии слизистой задней стенки глотки и небных миндалин, увеличения переднезадней, поднижнечелюстных групп лимфоузлов и их уплотнения.

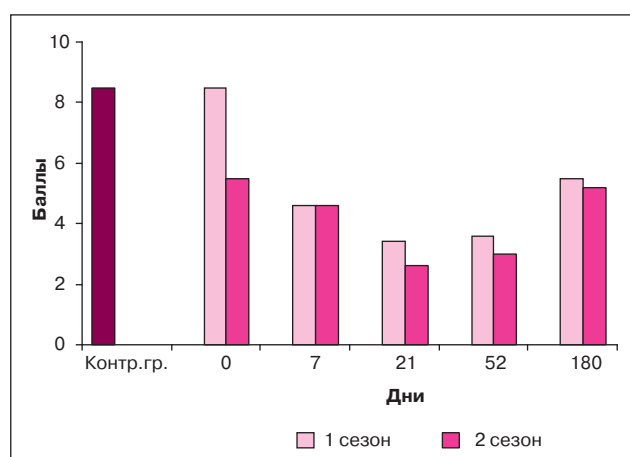
При предварительном осмотре (день 0) детей оценка симптомов в среднем составила $8,5 \pm 0,37$ баллов. Уже на 7-й день у большинства детей отмечалось значительное улучшение в объективном статусе в виде уменьшения гиперемии, сухости слизистой оболочки, заложенности и выделений из носа, некоторого уменьшения плотности лимфоузлов. Балльная оценка симптомов достоверно уменьшилась до $4,6 \pm 0,23$; $p < 0,001$. К моменту окончания курса приема препарата (21-й день) у всех наблюдаемых самочувствие было хорошее. Продолжалось улучшение объективных данных по основным оцениваемым признакам за счет отсутствия гиперемии, сухости, отека слизистой оболочки, прекращения выделений из носа при аденоидитах, уменьшения размеров и плотности определяемых ранее групп лимфоузлов. Балльная оценка объективных признаков достоверно снизилась (по сравнению с оценкой симптомов на 7-й день) до $3,4 \pm 0,15$ баллов; $p < 0,001$.

Осмотр детей через 1 мес после окончания курса приема препарата (52-й день) выявил стабильность объективных данных с балльной оценкой $3,6 \pm 0,20$.

Контрольный осмотр детей через 6 мес от начала курса лечения выявил ухудшение состояния по сравнению с объективными данными на момент окончания курса в виде повторного появления гиперемии и отека слизистой носа, затруднения носового дыхания, увеличения и уплотнения периферических лимфоузлов. У половины детей отмечено повторное увеличение и изменение консистенции периферических лимфатических узлов, появление симптомов аденоидита, фарингита, сохраняющаяся гипертрофия небных миндалин.

Это отражено в достоверном увеличении балльной оценки — с $3,4 \pm 0,15$ до $5,5 \pm 0,32$; $p < 0,01$. Однако и через 6 мес от начала введения препарата объективные данные оставались лучше, чем в начале наблюдения, что достоверно отражено в балльной оценке — $5,5 \pm 0,32$ и $8,5 \pm 0,37$, соответственно; $p < 0,001$. Данное обстоятельство указывает на относительно короткий промежуток профилактического действия иммуномодулятора — в пределах нескольких месяцев и необходимость повторного введения препарата.

Рис. 1. Динамика балльной оценки клинических симптомов в основной и контрольной группах



С учетом полученных результатов было принято решение о проведении повторного курса иммуномодулятора с аналогичной оценкой результатов.

Наиболее значимые изменения объективных данных при проведении второго сезона наблюдения отмечались к моменту окончания курса (21-й день). Средний балл оцениваемых симптомов снизился с высокой степенью достоверности с $5,5 \pm 0,32$ до $2,6 \pm 0,29$; $p < 0,001$. Заметим, что средний балл на момент окончания приема препарата (день 21-й) во втором сезоне был максимально низким и достоверно отличался от подобного в первом сезоне ($2,6 \pm 0,29$ и $3,4 \pm 0,15$; $p < 0,05$). Клинически это проявлялось в значимых изменениях при объективной оценке основных пяти признаков состояния ЛОР- и лимфоидных органов: состояние слизистой оболочки носа, задней стенки глотки, степень увеличения небных миндалин, аденоидов и периферических лимфоузлов.

Как и в первом сезоне исследования, наблюдение за детьми, получающими препарат, продолжалось в течение 6 мес. За это время отмечено также некоторое ухудшение объективных данных на 52 и 180-й дни без достоверных различий балльной оценки клинических проявлений в сезонах исследования.

Во время приема препарата явления ОРИ не зарегистрированы ни в одном случае. При анкетировании родителей отмечено, что за истекший период снизилось количество ОРИ до единичных случаев. По данным анкетирования родителей, опроса воспитателей, журнала посещаемости,

сти, дети практически в полном составе посещали ДОО в зимне-весенний период, следующий после окончания второго курса применения топического лизата.

Дети контрольной группы, не получавшие коллективной иммунизации, по данным анкетирования родителей и журнала учета посещаемости, за истекший период перенесли по 3–5 эпизодов ОРЗ. За 1 год наблюдения у 7 детей (26,9%) отмечено значимое увеличение степени гипертрофии небных миндалин, а у 3 — проведена аденомотомия в плановом порядке.

При осмотре в декретированные исследованием сроки детей контрольной группы средний балл объективных признаков находился в пределах $8,7 \pm 0,93$, при этом не прослеживалась достоверная динамика симптомов.

Интересен тот факт, что воспитатели, получающие препарат, также отметили снижение негативных проявлений со стороны носоглотки и отсутствие эпизодов ОРИ в указанный период.

Динамика балльной оценки клинических симптомов основной (получающей иммуномодулятор два сезона исследования) и контрольной групп представлена в табл. 1 и на рис. 1.

Длительная персистенция острой респираторной патологии в организованных дошкольных учреждениях должна способствовать формированию своеобразного лабильного микробиоценоза в верхних дыхательных путях. Эндоназальное применение с профилактической целью топического лизата не может не отражаться на микрофлоре данного отдела респираторного тракта.

Мы провели исследование микробного статуса слизистой оболочки носа и зева у 52 детей дошкольного возраста, получавших иммуномодулятор. Для оценки влияния препарата на микробиологический состав носоглотки трехкратно выполнен динамический контроль: перед введением препарата, через 1 и 6 мес после окончания первого сезона наблюдения (табл. 2).

Исследование микробного статуса носоглотки перед введением препарата выявило следующее. В большинстве случаев (35 детей; 67,3%) со слизистой оболочки носа выделялись единичные микробные агенты, смешанная микрофлора — в 15 (28,8%), в 2 (3,8%) — посев роста микробов не дал. Микрофлора носа, в основном, была представлена нормальной флорой: *Staphylococcus epidermidis* выделен у 29 детей (55,8%), *Streptococcus viridans* — у 5 (9,6%), *Haemophilus parainfluenzae* — у 2 (3,8%), *Corynebacterium pseudodiphthericum* — у 1 (1,9%). Среди условно-патогенной микрофлоры первое место по частоте выявления занимал *Staphylococcus aureus* —

Таблица 1. Динамика балльной оценки клинических симптомов в основной и контрольной группах детей ($M \pm m$)

Группы	Дни наблюдения				
	0	7	21	52	180
1 сезон исследования	$8,5 \pm 0,37$	$4,6 \pm 0,23^{**}$	$3,4 \pm 0,15^{**}$	$3,6 \pm 0,20$	$5,5 \pm 0,32^{*}$
2 сезон исследования	$5,5 \pm 0,32$	$4,6 \pm 0,33$	$2,6 \pm 0,29^{**}$	$3,0 \pm 0,36$	$5,2 \pm 0,31^{**}$
Контрольная группа	$8,6 \pm 0,93$	$8,7 \pm 0,88$	$8,6 \pm 0,99$	$8,7 \pm 0,87$	$8,8 \pm 0,83$

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

Таблица 2. Частота выделения микрофлоры из носа и зева у детей до и после применения бактериального топического лизата ($n = 52$)

Микроорганизмы	До лечения		Через 1 месяц		Через 6 месяцев	
	нос	зев	нос	зев	нос	зев
<i>S. pneumoniae</i>	5 (9,6%)	24 (46,2%)	6 (11,5%)	8 (9,6%)	5 (9,6%)	5 (3,3%)
<i>S. aureus</i>	13 (25,0%)	19 (36,5%)	8 (15,4%)	10 (19,2%)	20 (38,5%)	30 (57,7%)
<i>E. faecalis</i>	3 (5,8%)	11 (21,2%)	5 (9,6%)	14 (26,9%)	5 (9,6%)	15 (28,8%)
<i>E. faecium</i>	1 (1,9%)	4 (7,7%)	3 (5,8%)	8 (15,4%)	5 (9,6%)	10 (19,2%)
<i>E. durans</i>	–	–	–	3 (5,8%)	2 (3,8%)	5 (9,6%)
<i>S. viridans</i>	5 (9,6%)	13 (25%)	15 (28,8%)	28 (53,8%)	10 (19,2%)	43 (82,7%)
<i>E. coli</i>	–	1(1,9%)	–	3 (5,8%)	–	3 (5,8%)
<i>S. epidermidis</i>	29 (55,8%)	1(1,9%)	35 (67,3%)	5(9,6%)	6 (11,5%)	3(5,8%)
<i>C. albicans</i>	1 (1,9%)	14 (26,9%)	–	15 (28,8%)	3 (5,8%)	15 (28,8%)
<i>H. parainfluenzae</i>	2 (3,8%)	4 (7,7%)	–	10 (19,2%)	4 (7,7%)	7 (13,5%)
<i>S. agalactiae</i>	–	2 (3,8%)	–	2 (3,8%)	2 (3,8%)	3 (5,8%)
<i>S. hemolyticus</i>	–	1 (1,9%)	–	2 (3,8%)	3 (5,8%)	3 (5,8%)
<i>K. pneumoniae</i>	–	1 (1,9%)	–	3 (5,8%)	–	5 (9,6%)
<i>C. pseudodiphthericum</i>	1 (1,9%)	–	2 (3,8%)	5(9,6%)	1 (1,9%)	3 (5,8%)
Mix	15 (28,8%)	37 (71,2%)	13 (25%)	42 (80,8%)	16 (30,8%)	45 (86,5%)
Не обнаружено	2 (3,8%)	2 (3,8%)	3 (5,8%)	–	1 (1,9%)	1 (1,9%)

у 13 (25,0%), *Streptococcus pneumoniae* — у 5 (9,6%), *Enterococcus faecalis* — у 3 (5,8%). Низкая частота выделения из носа характерна для *Enterococcus faecium* и *Candida albicans* — по 1 человеку (1,9%).

Микрофлора зева была более разнообразной и в основном представлена условно-патогенными микроорганизмами. Так, сочетанный высеv от двух до пяти групп микробных агентов встречался у 37 пациентов (71,2%). Почти у половины детей из зева выделялся *S. pneumoniae* (у 24; 46,2%). Второе место по частоте занимал *S. aureus* — у 19 (36,5%). У 1/3 детей выявлялись энтерококки: *E. faecalis* (у 11; 21,2%) и *E. faecium* (у 4; 7,7%). В единичных случаях, не превышающих 2–4% (2–3 человека), выделялись *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus hemolyticus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. Нормальная микрофлора зева была представлена *C. albicans* (у 14; 26,9%), *S. viridans* (у 13; 25,0%), *H. parainfluenzae* (у 4; 7,7%) (рис. 2).

Через 1 мес после окончания 3-недельного курса приема препарата отмечены значимые изменения в частоте выделения нормальной и условно-патогенной флоры как со слизистой оболочки носа, так и зева. Так, в посевах из носа значительно уменьшилось выделение *S. aureus* (с 25,0 до 15,4%) за счет увеличения частоты выделения нормальной микрофлоры (*S. epidermidis* и *S. viridans*). При анализе посевов из зева произошло снижение выделения *S. pneumoniae* почти в 5 раз (с 46,2 до 9,6%), *S. aureus* (с 36,5 до 19,2%) за счет увеличения нормальной микрофлоры: *S. viridans* — с 25,0 до 53,8%, *H. parainfluenzae* — 7,7 до 19,2%. Частота выделения энтерококков (*E. faecalis*, *E. faecium*, *Enterococcus durans*) осталась почти неизменной.

Через 6 мес после окончания первого курса приема иммуномодулятора проведен повторный мониторинг микробного состава носоглотки и получены следующие результаты. По-прежнему сохранялась низкая высеваемость со слизистых оболочек носа и зева *S. pneumoniae* (9,6 и 3,3%), высокая доля нормальной микрофлоры — *S. viridans* (19,2 и 82,7%), *H. parainfluenzae* (7,7 и 13,5%), *C. albicans* (5,8 и 28,8%). В то же время, по сравнению с предыдущим исследованием, увеличено выделение в носу и зева *S. aureus* (38,5 и 57,7%) более чем в 2 раза.

Рис. 2. Частота выделения микрофлоры из зева ($n = 52$)

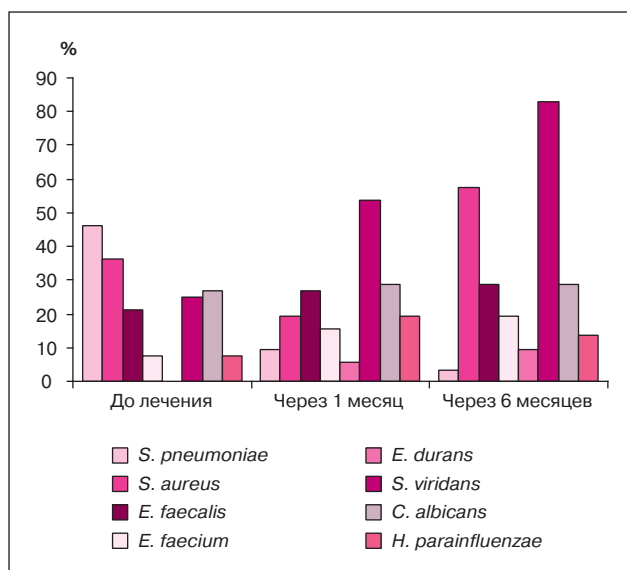
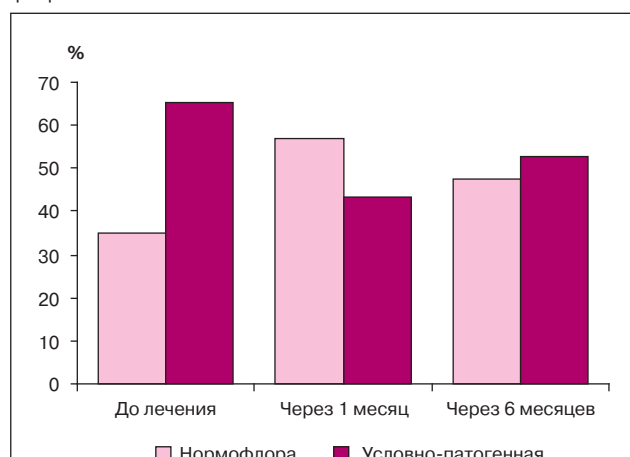


Рис. 3. Частота выделений нормальной и условно-патогенной флоры зева



Необходимо отметить, что микробиоценоз носа был более скудный, в основном представлен нормофлорой, и существенно не изменялся на фоне приема препарата.

Рис. 3 наглядно демонстрирует суммарное соотношение нормальной и условно-патогенной микрофлоры зева в динамике наблюдения. Как видно, до лечения в зеве преобладала условно-патогенная микрофлора (65,4%), через 1 мес после окончания первого курса приема препарата начинает преобладать нормофлора (56,8%). Однако через 6 мес этот положительный эффект нивелируется.

Сравнительный анализ частоты выделения (см. рис. 2) и структуры микрофлоры зева и носа (рис. 4 А, Б, В) при микробиологическом мониторинге подтверждает вышеизложенные тенденции. Обращает внимание увеличение общего числа высевок, частоты выявления смешанной флоры (более 2 возбудителей), а также изменение структуры высеянной флоры.

Кроме определения микробных культур, выполнены антибиотикограммы с определением чувствительности выделенной условно-патогенной флоры к 18 антибиотикам 6 основных групп: пенициллины, макролиды, цефалоспорины, аминогликозиды, фторхинолоны, карбопенемы.

При анализе антибиотикограмм установлено, что в большинстве случаев выявленная до начала приема иммуномодулятора условно-патогенная микрофлора, клинически значимая в формировании респираторных заболеваний (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*), была резистентна к наиболее доступным в амбулаторной практике группам антибиотиков (пенициллинам, макролидам, частично — цефалоспорином). Сохранялась чувствительность к фторхинолонам, цефалоспорином второго и третьего поколения, карбопенемам, аминогликозидам, которые, безусловно, не могут быть широко использованы для санации носоглотки.

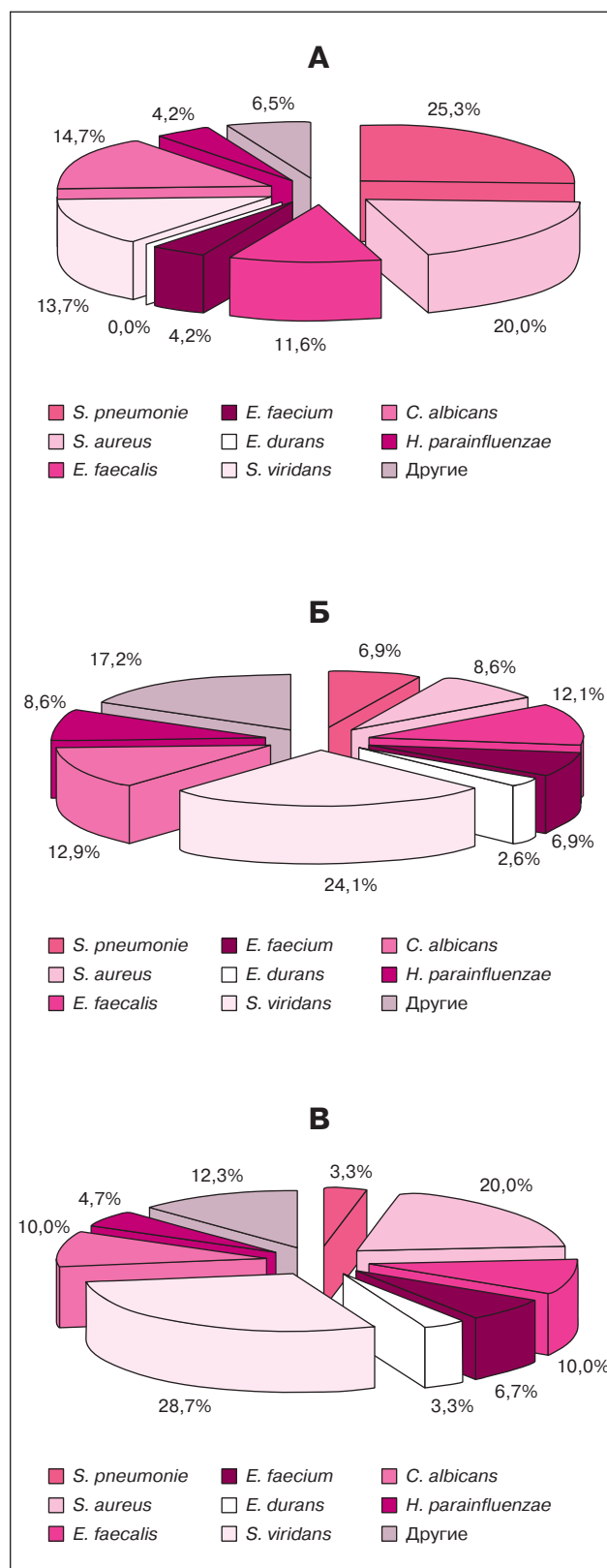
Через 6 мес после окончания первого курса препарата существенно изменилась антибиотикочувствительность микрофлоры. Так, несмотря на количественное увеличение частоты выделения *S. aureus*, *E. faecalis* и *E. faecium*, отмечается изменение их антибиотикорезистентности:

Рис. 4. Структура микрофлоры зева и носа

А — до лечения

Б — через 1 месяц после лечения

В — через 6 месяцев после лечения



появляется чувствительность к Амоксиклаву, азитромицину. Данный факт, вероятно, связан с выделением других серотипов микроорганизмов, которые в настоящем исследовании мы не определяли.

Таким образом, создание «Центров содействия укреплению здоровья обучающихся и воспитанников образовательного учреждения» является удачным плацдармом разработки, апробации и внедрения оздоровительных программ в ДОУ. Проведенное исследование показывает целесообразность коллективного применения топического лизата ИРС 19 для оздоровления детей, посещающих ДОУ. Клиническое наблюдение в группе детей, получающих препарат, выявило достоверное улучшение здоровья по оцениваемым параметрам и его сохране-

ние в течение 6 мес. Микробиологический мониторинг носоглотки подтверждает положительную клиническую динамику: происходит значимое уменьшение условно-патогенной микрофлоры и увеличение нормофлоры через 1 мес после окончания приема препарата. Через 6 мес данная тенденция нивелируется, что является клинико-микробиологическим показанием для повторного введения препарата с целью профилактики формирования очагов хронической инфекции в носоглотке и снижению частоты ОРИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вельтищев Ю.Е. Проблемы охраны здоровья детей России // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2000; 1: 5–9.
2. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Торшоева Р.М. и др. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей, проживающих в мегаполисах // Детские инфекции. — 2007; 2: 49–52.
3. Рапопорт И.К., Котомина Е.В. и др. Заболеваемость по результатам профилактических медицинских осмотров детей дошкольного и младшего школьного возраста, посещающих образовательные учреждения Южного административного округа Москвы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2005; 1: 5–9.

4. Катосова Л.К., Намазова Л.С. и др. Мониторинг носительства условно-патогенной микрофлоры ротоглотки здоровых детей // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (2): 9–13.
5. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г., Гаращенко Т.И. Применение и механизм действия ИРС 19 в группе длительно и часто болеющих детей // Иммунология. — 2000; 5: 56–58.
6. Полевщиков А.В., Рязанцев С.В., Хлебникова Н.А. Оценка клинической эффективности препарата ИРС 19 при лечении острых ринофарингитов // Новости оториноларингологии и логопатологии. — 2000; 3 (23): 231–234.

37

**ПРОСТУДЕ
И ГРИППУ
ДОСТУПА
НЕТ**



**НЕ ДАЙТЕ
ИНФЕКЦИИ
ПРОНИКНУТЬ
В ОРГАНИЗМ**

ИРС®19 — Иммуномодулирующий Респираторный Спрей — активизирует все звенья местного иммунитета в «воротах инфекции» против вирусов и бактерий.

Быстрый лечебный эффект с первых дней заболевания. Надежная профилактика респираторных инфекций на 3-4 месяца. Дополнительный эффект элиминации патогенов.

Разрешен к применению у взрослых и детей с 3-х месяцев

ИРС® 19 (лизат бактерий смесь)

Регистрационный номер в России: П №012103/01. Спрей назальный. Фармакологическая группа: Иммуностимулирующий препарат на основе бактериальных лизатов. Показания к применению: Профилактика хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов. Лечение острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов, таких как ринит, синусит, ларингит, фарингит, тонзиллит, трахеит, бронхит и др. Восстановление местного иммунитета после перенесенных гриппа или других вирусных инфекций. Подготовка к плановому оперативному вмешательству на ЛОР-органах и послеоперационный период. Противопоказания: Повышенная чувствительность к компонентам препарата, аутоиммунные заболевания. Применение во время беременности: Использование препарата во время беременности не рекомендуется. Способ применения и дозы: ИРС® 19 применяют интраназально путем аэрозольного введения, 1 доза = 1 короткое нажатие пульверизатора. В целях профилактики взрослым и детям с 3 мес.: по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 2 нед. Для лечения: детям с 3 мес. до 3 лет: по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день до исчезновения симптомов инфекции. Детям старше 3 лет и взрослым: по 1 дозе в каждый носовой ход 2 — 5 раз в день до исчезновения симптомов инфекции. Побочное действие: возможны эритемоподобные и экземоподобные реакции, крапивница, ангионевротический отек; приступы астмы и кашель, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, повышение температуры тела (>39°C), в единичных случаях — тромбоцитопеническая пурпура и узловатая эритема. В начале лечения может наблюдаться ринофарингит, синусит, ларингит, бронхит. Особые указания: В начале лечения могут иметь место кратковременное чиханье и усиление выделений из носа. Если эти реакции примут тяжелое течение, следует уменьшить кратность введения препарата или отменить его. В начале лечения в редких случаях возможно повышение температуры тела > 39°C, требующее отмены препарата. У пациентов с бронхиальной астмой возможно учащение приступов, требующее прекращения лечения. Передозировка: До настоящего времени о случаях передозировки не сообщалось. Условия хранения: в строго вертикальном положении при температуре не выше 25°C, не замораживать, в недоступном для детей месте. Условия отпуска из аптек: без рецепта. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация предназначена для медицинских работников, не для пациентов.

www.prostude.net
www.abbott-products.ru

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411 6911, факс: (495) 411 6910

Abbott
A Promise for Life

Н.В. Малюжинская, А.В. Разваляева, М.В. Гарина, А.В. Шаталин, В.А. Горбунов

Волгоградский государственный медицинский университет

Метод измерения сопротивления дыхательных путей у детей дошкольного возраста, основанный на технике кратковременного прерывания потока: применение проб с бронхолитиками

Контактная информация:

Малюжинская Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая курсом клинической аллергологии ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии и клинической аллергологии ФУВ ВолГМУ

Адрес: 400081, Волгоград, ул. Твардовского, д. 5, тел.: (8442) 47-96-55, e-mail: maluzhinskaia@yandex.ru

Статья поступила: 22.11.2010 г., принята к печати: 23.05.2011 г.

38

Цель: оценить перспективы применения новой неинвазивной методики измерения функции внешнего дыхания (ФВД) в педиатрии. **Пациенты и методы:** использовался спирограф SuperSpiro с модулем MicroRint. У 36 детей в возрасте 5–7 лет, страдающих бронхиальной астмой, проводились измерения показателей ФВД — объема форсированного выдоха (ОФВ₁), пиковой скорости выдоха (ПСВ) и сопротивления дыхательных путей (Rint) до и после ингаляции 200 мкг сальбутамола (проба с бронхолитиком). Вычислялся прирост/падение показателей второй попытки относительно исхода каждого метода, затем ряды данных для каждой методики сравнивались между собой. **Результаты:** прирост ОФВ₁ в среднем составил 14,5%, прирост ПСВ — 17,5% к исходным значениям. Падение индекса Rint составило в среднем 0,25 кПа/л/с. В группе с положительным исходом пробы по данным ФВД (30 больных из 36) падение Rint имело место во всех случаях и составило в среднем 0,28 кПа/л/с. Выявлена корреляция между показателями: Rint и ОФВ₁, $r = -0,93$; Rint и ПСВ, $r = -0,96$. **Вывод:** методика Rint для детей дошкольного возраста является альтернативой классической спирометрии.

Ключевые слова: дети, аллергические болезни, бронхиальная астма, сопротивление дыхательных путей, проба с бронхолитиком.

Одной из нерешенных проблем детской аллергологии остается диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста [1, 2]. Применение стандартной пневмотахометрии/пикфлоуметрии у детей до 5–6 лет весьма ограничено, поскольку ребенок неспособен

осуществить форсированный выдох. Назрела насущная необходимость в создании дешевого, стандартизированного и доступного метода измерения параметров дыхания, не требующего форсированного выдоха [3–6].

N.V. Malyuzhinskaya, A.V. Razvalyeva, M.V. Garina, A.V. Shatalin, V.A. Gorbunov

Volgograd State Medical University

The method of measuring airway resistance in preschool children, based on the technique briefly interrupting the flow: bronchodilators test's practice

Objective: To evaluate the prospects of a new noninvasive technique for measuring airflow obstruction in pediatrics. **Materials and methods:** The spirometer SuperSpiro with module MicroRint. Indicators of airflow obstruction (FEV₁, PEF) and airway resistance (Rint) before and after inhalation of 200 micrograms salbutamol (test with bronchodilator) were measured in 36 children of 5–6 years old with asthma. Calculated the growth/fall in the second attempt on the outcome of each method, then the data series for each method were compared with each other. **Results:** FEV growth averaged 14,5%, an increase of PEF — 17,5% by the end. Fall Rint index averaged 0,25 kPa/l/s. Under positive-sum test according to the ERF (30 patients out of 36) Rint drop occurred in all cases, and an average of 0,28 kPa/l/s with. Correlation (Rint and FEV $r = -0,93$, Rint and PEF $r = -0,96$) between the indices is very high. **Conclusion:** The technique Rint is an alternative to the classical spirometry in young children.

Key words: children, allergic diseases, bronchial asthma, airway resistance, test with bronchodilator.

Rint (resistance by the interrupter technique) — метод прерывистого измерения сопротивления дыхательных путей, впервые описанный в 1927 г., отвечает приведенным выше требованиям [3, 7, 8].

Методика Rint позволяет проводить различные функциональные пробы (с бронхолитиками, физической нагрузкой, метахолином) [9–11]. Наиболее частой из всех проб является проба с бронхолитиком сальбутамолом, которая определяет наличие/отсутствие бронхоспазма и обратимости обструкции, что важно при постановке диагноза бронхиальной астмы [12].

Однако, до сих пор не существует стандартизированных методик проведения такой пробы, а следовательно, нет единого мнения в интерпретации результатов теста [12–17]. Не решен вопрос, какие значения можно считать критическими и достаточными для положительной пробы; неясно также, в каком виде полученные данные выражать — в абсолютных величинах ($\text{кПа} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}$) или же в процентах к исходным показателям [18–22]. Данные исследований чувствительности метода, его специфичности и прогнозирующей ценности пробы с бронхолитиками в последние годы разнятся [12, 23–26].

Целью данного исследования явилось выяснить целесообразность применения методики Rint в диагностике бронхиальной астмы у детей раннего возраста, а также определить ее чувствительность и специфичность по сравнению со стандартной спирометрией и установить пороговые значения падения сопротивления (cut-off values).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое контролируемое исследование на базе аллергологического отделения для детей Негосударственного учреждения здравоохранения «Отделенческой клинической больницы ОАО РЖД» Волгограда. Методом простого случайного отбора в исследование было включено 36 пациентов в возрасте от 5 до 6 лет (19 мальчиков и 17 девочек) с первично верифицированным на основании данных анамнеза, клинической картины и результатов аллергологического обследования диагнозом «Бронхиальная астма» [1, 2]. Критерии исключения: прием в течение предшествующих началу исследования 4 недель регулярной бронходилатационной терапии (β_2 -агонистов короткого действия > 4 раз в сутки или β_2 -агонистов длительного действия 1 и/или более раз в сутки), а также регулярной противовоспалительной противоаллергической терапии (антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ингаляционные, назальные и системные кортикостероиды). Рандомизация не проводилась, в исследование включалась вся выборка. На этапе включения учитывались данные антропометрии, возраст, пол ребенка. Группу контроля составили условно здоровые дети в возрасте 5–6 лет, которые проходили в клинике диагностические или лечебные процедуры. Включение в исследование проводилось методом простого случайного отбора при отсутствии у детей критериев исключения: кашель или затрудненное дыхание, в анамнезе — хронические заболевания легких, проявления атопии, анатомические аномалии верхних дыхательных путей, поражение голосовых связок (на основании сведений медицинской документации, беседы с ребенком

и родителями, по данным физикального осмотра), острые респираторные заболевания в течение 4 недель, предшествующих включению, а также прием в эти сроки антигистаминных препаратов и/или системных кортикостероидов. У всех законных представителей детей, включенных в исследование и соответствующих всем критериям отбора, получено информированное согласие на проведение исследования.

Использованное оборудование, условия проведения процедуры, методика оценки и интерпретации результатов полностью соответствовали стандартам и протоколам процедуры измерения сопротивления дыхательных путей методом кратковременного прерывания потока воздуха (Rint) у детей ERS/ATC (2007) [27]. Каждому ребенку исходно проводилось измерение сопротивления по стандартной методике определения сопротивления дыхательных путей (Rint) на спироанализаторе «SuperSpiro» (фирма «Micro Medical», Великобритания). В ходе выполнения процедуры не запрещалось присутствие родственников для облегчения адаптации ребенка, но не допускалось влияние на технику дыхания (подсказки, советы и иные действия были исключены).

Исследование функции легких осуществлялось при спокойном дыхании. Ребенок, сидя прямо, в комфортной позе, со слегка запрокинутой головой, плотно обхватывал фильтр прибора губами; использовался носовой зажим. Исследователь держал прибор параллельно полу, при этом ассистент плотно фиксировал щеки ребенка. Для адаптации пациента к звуку клапана проводилась демонстрационная попытка, после чего учитывалось среднее значение сопротивления из 7 приемлемых попыток. В случае, если ребенок проявлял нервозность, боязнь или иные признаки дискомфорта, процедура прекращалась.

У каждого ребенка проводилось два последовательных теста измерения сопротивления Rint insp и Rint exp. Через минимальный промежуток времени (не более 2 мин) проводилось измерение ряда показателей с помощью спирографа (PEF, MEF, FEV₁, MEF₅₀, FVC) согласно стандартным процедурам [28]. Затем производили ингаляцию 2 доз (200 мкг) сальбутамола (Вентолин, GSK, Польша) через спейсер (или чеймбер). Спустя 15–20 мин пациенту повторно производили серию измерений показателей Rint и спирометрию. Вычислялся прирост/падение показателей второй попытки относительно исходных результатов у каждого метода, затем ряды данных для каждой методики сравнивались между собой. Критерии оценки результатов пробы: при падении индексов Rint на $0,21 \text{ кПа} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}$ и более проба оценивалась как положительная, а обструкция обратимая. При падении индексов Rint менее чем на $0,21 \text{ кПа} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{с}$ проба оценивалась как отрицательная, обратимости нет [20, 22, 29, 30].

В качестве нормативных популяционных значений использовали показатели Rint, полученные в ходе одноцентрового исследования. Сравнение проводили также с национальными нормативными значениями, установленными при исследовании детей в дошкольных учреждениях Волгограда с 01.10.2008 по 01.10.2009 гг. и демонстрирующими обратную зависимость индексов Rint от роста ребенка:

$R_{int\ exp} (кПа \cdot л^{-1} \cdot с) = 2,03 - 0,01 \cdot \text{рост (см)}, r = -0,64;$
 $(p < 0,001); R_{int\ insp} (кПа \cdot л^{-1} \cdot с) = 1,38 - 0,007 \cdot \text{рост (см)},$
 $r = -0,61 (p < 0,001).$ Поскольку полученные данные являются сопоставимыми с другими представленными нормативными значениями индексов R_{int} в различных популяциях детей ($R_{int\ insp} = 2,27 - 0,01 \cdot \text{рост};$
 $R_{int\ exp} = 2,12 - 0,01 \cdot \text{рост}$ — по E. Lombardi;
 $R_{int\ insp} = 2,28 - 0,01 \cdot \text{рост}; R_{int\ exp} = 2,02 - 0,01 \cdot \text{рост}$ — по N. Beydon) [17, 26], их использование является допустимым и целесообразным (табл. 1).

Для определения воспроизводимости методики у некоторых детей проводились повторные измерения сопротивления (с интервалом 15 мин, одним исследователем). У каждого ребенка проводилось два последовательных теста измерения сопротивления — $R_{int\ insp}$ и $R_{int\ exp}$. Воспроизводимость определяли по правилу $M \pm 2s$ для ΔR_{int} и рассчитывали коэффициент воспроизводимости. Коэффициент вариации рассчитывали по формуле: $CV = s/M \times 100$.

Обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 и MedCalc 11.4.1 (StatSoft, USA). Характер распределения данных оценивался критериями Шапиро–Уилкса. Поскольку изучаемые параметры имели распределение, близкое к нормальному, то для них рассчитывали средние величины (M), стандартные отклонения (s), доверительный интервал (95% ДИ). Для оценки достоверности различий в группах сравнения использовали параметрический критерий (t -критерий Стьюдента для независимых выборок). При оценке воспроизводимости — t -критерий Стьюдента для парных сравнений. Для анализа взаимосвязи нормально распределенных количественных признаков — параметрический корреляционный метод Пирсона (r).

Для оценки диагностической ценности методики использовали метод, основанный на анализе операционной характеристической кривой (ROC — Receiver Operating Characteristic curve). В ходе анализа определялась чувствительность (Se), специфичность (Sp), точность (доля истинных результатов среди всех результатов теста), положительная (доля истинно положительных ответов среди всех положительных, +PV, %) и негативная прогностическая ценность (доля истинно отрицательных ответов среди всех отрицательных, -PV, %), отношение правдопо-

добия положительного (+Likelihood Ratio) и отрицательного результатов (-Likelihood Ratio). Диагностическую эффективность примененных методов диагностики определяли путем составления четырехпольной таблицы. Далее строились характеристические кривые (ROC-кривые), а также определялась точка отсечения (cut off). Оптимальной считали точку на ROC-кривой, которая имеет наибольшее значение чувствительности при наименьшем значении доли ложноположительных результатов. При сравнительном анализе используемых методик для каждой рассчитывали значения площади под характеристической кривой AUC (Area Under the Curve) и оценивали их по общепринятой экспертной шкале. За уровень статистической значимости различий показателей принималась величина $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На этапе включения учитывались антропометрические данные, возраст, пол ребенка. В исследование было включено 36 детей (19 мальчиков и 17 девочек) с бронхиальной астмой различной степени тяжести (21 ребенок — с легкой степенью персистирующего течения, 15 — со среднетяжелой бронхиальной астмой). Средний возраст составил $5,5 \pm 0,5$ лет, средний рост — $119,6 \pm 4,36$ см, средний вес — $21,6 \pm 3,37$ кг.

У 7 детей из общей выборки (трое детей в возрасте 5 лет и 4 ребенка шести лет, из них 4 мальчика и 3 девочки; средний рост — $120,4 \pm 4,52$ см, средний вес — $22,5 \pm 4,3$ кг) определялась воспроизводимость показателей сопротивления дыхательных путей на выдохе и вдохе ($R_{int\ exp}$ и $R_{int\ insp}$). При сравнении исходных и полученных через 15 мин показателей статистически значимых отличий между средними (M) не выявлено ($p = 0,51$). При проведении статистического анализа обнаружена высокая корреляционная зависимость между анализируемыми показателями ($r = 0,95$ для $R_{int\ insp}$, $r = 0,94$ для $R_{int\ exp}$). Исходно $R_{int\ exp}$ был равен $0,76 \pm 0,21$ кПа·л⁻¹·с, после повторного измерения через 15 мин — $0,78 \pm 0,20$ кПа·л⁻¹·с. $R_{int\ insp}$ исходно был равен $0,54 \pm 0,12$ кПа·л⁻¹·с, после повторного измерения — $0,57 \pm 0,14$ кПа·л⁻¹·с. Коэффициент воспроизводимости для $R_{int\ exp}$ и $R_{int\ insp}$ равнялся 0,02 и 0,03 кПа·л⁻¹·с, соответственно. Аналогичные показатели воспроизводимости представлены E. Lombardi,

Таблица 1. Нормативные значения индекса $R_{int\ exp}$ для детей в возрасте 3–6 лет

		Перцентиль								
	Возраст, годы	2,5	5	10	25	50	75	90	95	97,5
$R_{int\ insp}$	3	0,3125	0,3340	0,4400	0,5200	0,6600	0,7500	0,8380	0,9200	0,9500
	4	0,3000	0,3055	0,3340	0,4175	0,5400	0,6925	0,7780	0,8725	0,8910
	5	0,2375	0,2575	0,3310	0,4000	0,4700	0,6025	0,6890	0,8145	0,8225
	6	0,2680	0,2755	0,2940	0,3850	0,4650	0,6050	0,7000	0,8445	0,9075
$R_{int\ exp}$	3	0,5075	0,5460	0,6700	0,8300	0,9400	1,0200	1,2780	1,4480	1,4600
	4	0,4925	0,5330	0,5710	0,6950	0,7800	0,9225	0,9890	1,1505	1,2025
	5	0,4455	0,4765	0,5600	0,6000	0,7200	0,7925	0,9770	1,1525	1,2510
	6	0,4200	0,4200	0,4610	0,5675	0,6750	0,8100	1,0060	1,2695	1,3310

Таблица 2. Показатели функции внешнего дыхания, сопротивления дыхательных путей (индексы Rint) и результаты бронхоторных проб

Показатели	Основная группа			Контрольная группа		
	n	Mean	s	n	Mean	s
ОФВ ₁ -исход, %	30	92,1733	6,01944	35	103,6712	5,89042
ΔОФВ ₁ , %	30	14,5033	1,84698	35	5,6571	2,65621
ПСВ-исход, %	30	94,8900	6,14897	35	98,9925	6,58123
ΔПСВ, %	30	17,5466	3,82908	35	9,6857	2,44674
*Rint insp-исход	30	0,6076	0,13720	35	0,5502	0,1978
Rint insp-повтор	30	0,5113	0,12800	35	0,5042	0,1564
Rint exp-исход	30	0,8820	0,15081	35	0,7628	0,2134
Rint exp-повтор	30	0,6003	0,14390	35	0,6548	0,2111
ΔRint insp	36	0,0642	0,0054	35	0,0472	0,0076
ΔRint insp	30	0,0888	0,00834	35		
ΔRint exp	36	0,2500	0,07371	35	0,1080	0,0532
ΔRint exp	30	0,2800	0,03040			

Примечание. * — Rint exp-исход и Rint exp-повтор значимо различаются между собой ($p < 0,001$). Здесь и в табл. 7: ОФВ — объем форсированного выдоха; ПСВ — пиковая скорость выдоха; Rint — кратковременное прерывание потока воздуха.

N. Beydon, P. Bridge, S. McKenzie. А коэффициент вариации составил, соответственно, 25,6% — для Rint exp и 23,6% — для Rint insp.

Исходно у всех пациентов, включенных в исследование, основные показатели функции внешнего дыхания (ОФВ₁ и ПСВ) превышали 80% возрастных нормативных значений. В основной группе средний уровень ОФВ₁ составил $92,17 \pm 6,01\%$, ПСВ — $94,89 \pm 6,14\%$ (табл. 2). В контрольной группе — $103,67 \pm 5,89$ и $98,99 \pm 6,58\%$, соответственно.

Результаты анализа исходных показателей сопротивления дыхательных путей показали, что у детей с бронхиальной астмой Rint insp и Rint exp имеют различную диагностическую ценность [31]. Так, средний уровень Rint insp не отличался от возрастных популяционных нормативных значений, представленных в табл. 1, и составил $0,60 \pm 0,13$ кПа·л⁻¹·с. Это полностью соответствует результатам других исследований диагностической значимости методики сопротивления дыхательных путей у детей раннего возраста с бронхиальной астмой. Таким образом, для диагностики астмы рекомендуется использовать наиболее чувствительный индекс Rint exp, который коррелирует с изменениями ОФВ₁ и выраженностью клинических симптомов обструкции [9, 12, 14–16]. У детей из группы контроля Rint insp средний показатель составил $0,55 \pm 0,19$ кПа·л⁻¹·с.

Исходно Rint exp был повышен у 2 пациентов со среднетяжелой астмой. Средний Rint exp в группе составил $0,88 \pm 0,15$ кПа·л⁻¹·с. У детей контрольной группы Rint exp — $0,76 \pm 0,21$ кПа·л⁻¹·с (см. табл. 2).

После ингаляции сальбутамола значимое увеличение показателя ОФВ₁ на 12% и более отмечалось только у 30 детей с БА. Прирост ОФВ₁ в среднем составил 14,5% ($p < 0,001$), прирост ПСВ — 17,5% к исходно ($p < 0,001$). У детей из группы контроля среднее ΔОФВ₁ составило $5,65 \pm 2,65\%$ ($p = 0,28$), ΔПСВ — $9,68 \pm 2,44\%$ ($p = 0,15$) (см. табл. 2).

В основной группе падение индекса Rint exp составило в среднем $0,25 \pm 0,073$ кПа·л⁻¹·с ($p < 0,001$). В группе с положительной пробой, по данным спирометрии (30 больных из 36), падение Rint exp имело место во всех случаях и составило в среднем $0,28 \pm 0,030$ кПа·л⁻¹·с ($p < 0,001$). При этом следует отметить высокую корреляцию между показателями Rint exp и ОФВ₁ ($r = -0,93$; $p < 0,001$) (рис. 1), а также Rint exp и ПСВ ($r = -0,96$; $p < 0,001$) (рис. 2). Приросты ОФВ₁ после ингаляции сальбутамола также коррелировали с величиной падения Rint exp ($r = 0,93$; $p < 0,001$) (рис. 3). У детей контрольной группы индекс Rint exp уменьшился в среднем

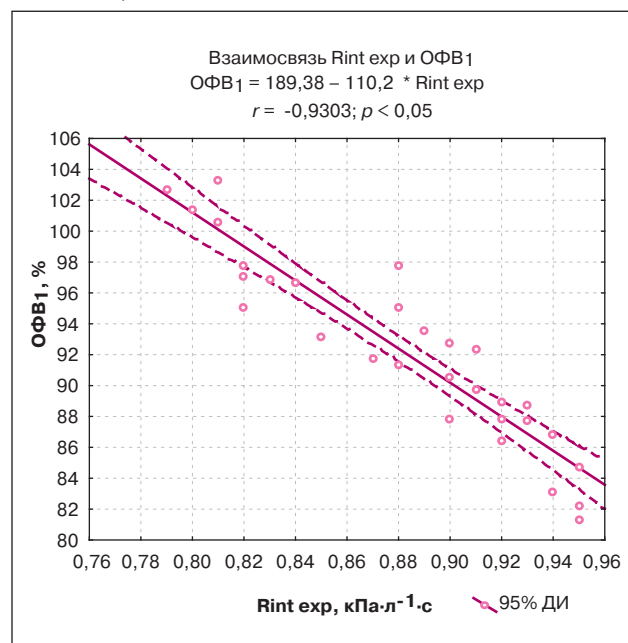
Рис. 1. Взаимосвязь показателей сопротивления дыхательных путей на выдохе и объема форсированного выдоха за 1 секунду у детей дошкольного возраста с различной степенью бронхиальной астмы

Рис. 2. Взаимосвязь показателей сопротивления дыхательных путей на выдохе и пиковой скорости выдоха у детей дошкольного возраста с различной степенью бронхиальной астмы

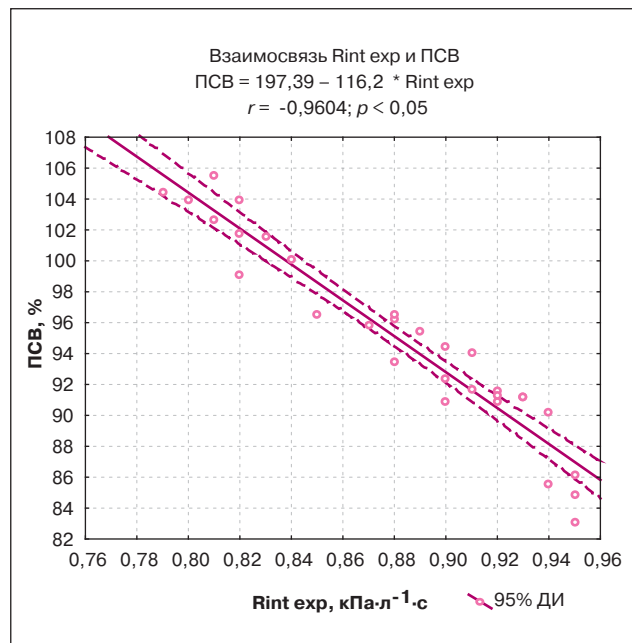
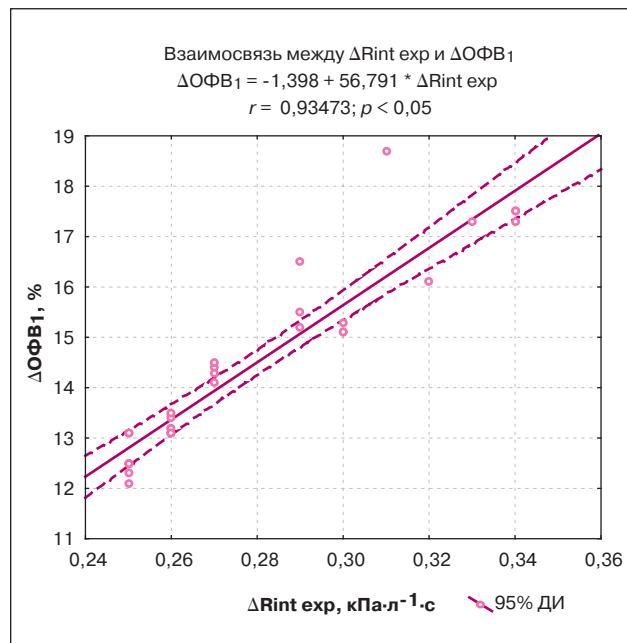


Рис. 3. Взаимосвязь показателей сопротивления дыхательных путей на выдохе и объема форсированного выдоха за 1 секунду в пробе с сальбутамолом у детей дошкольного возраста с различной степенью бронхиальной астмы



на $0,108 \pm 0,053$ кПа·л⁻¹·с ($p = 0,08$). Значимых изменений и корреляционных взаимосвязей со стороны других показателей ФВД и индексов Rint выявлено не было. Падение индекса Rint insp после ингаляции сальбутамола составило в группе с положительным исходом пробы, по данным спирометрии, $0,08 \pm 0,008$ кПа·л⁻¹·с, во всей группе ($n = 36$) — $0,06 \pm 0,005$ кПа·л⁻¹·с ($p = 0,11$). У детей из контрольной группы падение индекса Rint insp после ингаляции сальбутамола составило $0,05 \pm 0,007$ кПа·л⁻¹·с ($p = 0,09$).

Диагностическая значимость используемых показателей для оценки функции внешнего дыхания при бронхиальной астме у детей представлены на рис. 4–6. Результаты значений показателей чувствительности и специфичности ΔRint exp (тест 1), ΔОФВ₁ (тест 2) и ΔПСВ (тест 3) при разных точках разделения представлены в табл. 3–5, для ΔRint exp — на рис. 7. Оптимальное значение порога (optimal cut off value) падения сопротивления для диагностики БА с максимальной надежностью оказалось $> 0,2$ кПа·л⁻¹·с (рис. 7, 8). При этом чувстви-

Рис. 4. ROC-кривые для чувствительности и специфичности ΔRINT exp для диагностики бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста

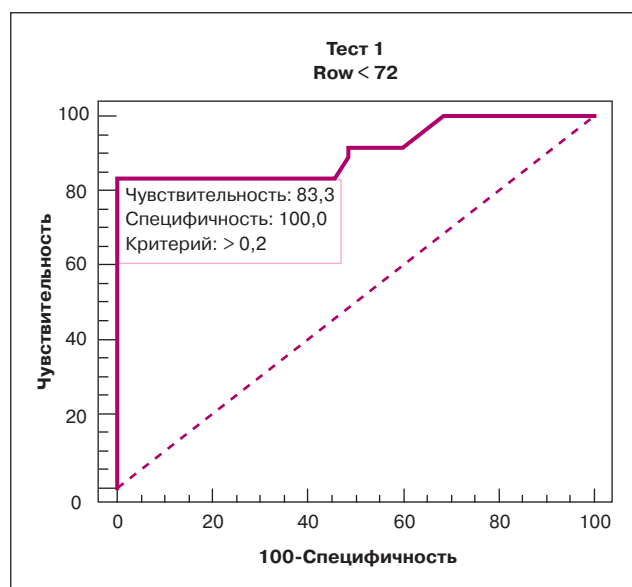


Рис. 5. ROC-кривые для чувствительности и специфичности ΔОФВ₁ для диагностики бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста

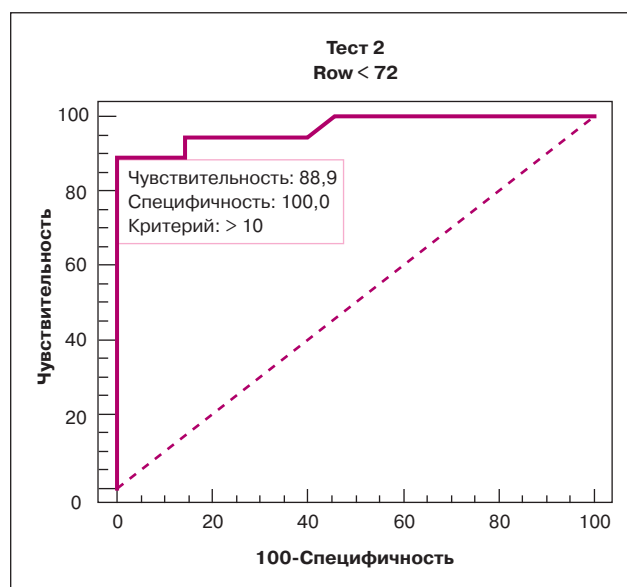


Рис. 6. ROC-кривые для чувствительности и специфичности ДПСВ для диагностики бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста

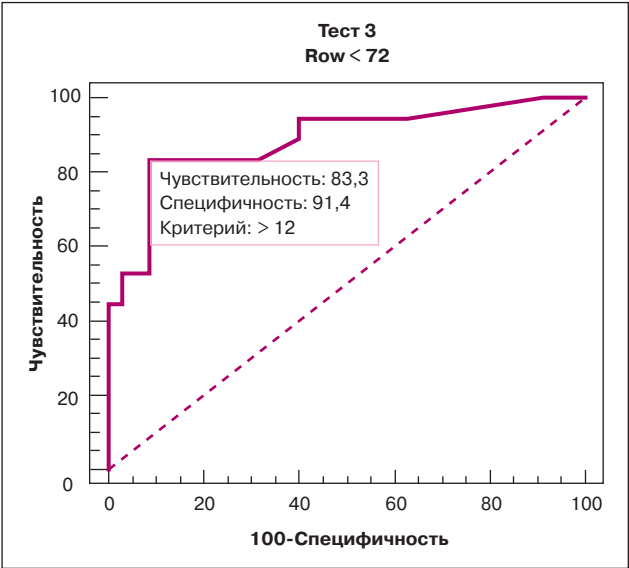
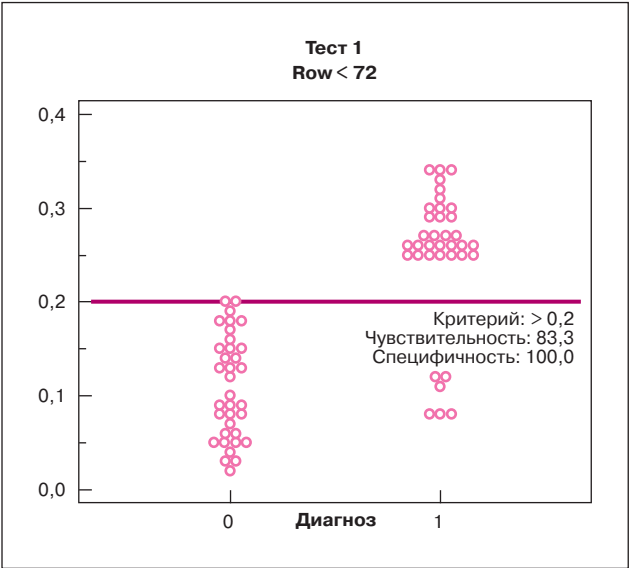


Рис. 7. Оптимальный порог разделения для ΔRint exp при диагностике бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста



тельность и специфичность составили, соответственно, 83,3 и 100%. Представленные результаты в табл. 3–5 демонстрируют, что самым эффективным, в данном случае обладающим при 100% специфичности наивысшей чувствительно-

стью — 88,89%, является скоростной показатель спирометрии ΔОФВ₁ (рассматривается как «золотой стандарт» диагностики бронхиальной астмы). Однако ему незначительно уступает ΔRint exp, который при 100% специфичности обладает чувствительностью, равной 83,3%.

Таблица 3. Показатели диагностической ценности показателя ΔRint exp при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста

Критерий	Чувствительность	95% ДИ	Специфичность	95% ДИ	+LR	-LR
≥ 0,02	100,00	90,3–100,0	0,00	0,0–10,0	1,00	
> 0,07	100,00	90,3–100,0	31,43	16,9–49,3	1,46	0,00
> 0,08	91,67	77,5–98,2	40,00	23,9–57,9	1,53	0,21
> 0,1	91,67	77,5–98,2	51,43	34,0–68,6	1,89	0,16
> 0,11	88,89	73,9–96,9	51,43	34,0–68,6	1,83	0,22
> 0,12	83,33	67,2–93,6	54,29	36,6–71,2	1,82	0,31
> 0,2*	83,33	67,2–93,6	100,00	90,0–100,0		0,17
> 0,34	0,00	0,0–9,7	100,00	90,0–100,0		1,00

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: * — порог разделения; +LR — положительная прогностическая ценность; -LR — негативная прогностическая ценность.

Таблица 4. Показатели диагностической ценности показателя ΔОФВ₁ при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста

Критерий	Чувствительность	95% ДИ	Специфичность	95% ДИ	+LR	-LR
≥ 1	100,00	90,3–100,0	0,00	0,0–10,0	1,00	
> 5	100,00	90,3–100,0	54,29	36,6–71,2	2,19	0,00
> 6	94,44	81,3–99,3	60,00	42,1–76,1	2,36	0,093
> 8	94,44	81,3–99,3	85,71	69,7–95,2	6,61	0,065
> 8,9	88,89	73,9–96,9	85,71	69,7–95,2	6,22	0,13
> 10*	88,89	73,9–96,9	100,00	90,0–100,0		0,11
> 18,7	0,00	0,0–9,7	100,00	90,0–100,0		1,00

Таблица 5. Показатели диагностической ценности показателя ΔPCB при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста

Критерий	Чувствительность	95% ДИ	Специфичность	95% ДИ	+LR	-LR
≥ 5	100,00	90,3–100,0	0,00	0,0–10,0	1,00	
> 7	100,00	90,3–100,0	8,57	1,8–23,1	1,09	0,00
> 8	94,44	81,3–99,3	37,14	21,5–55,1	1,50	0,15
> 9	94,44	81,3–99,3	60,00	42,1–76,1	2,36	0,093
> 9,5	88,89	73,9–96,9	60,00	42,1–76,1	2,22	0,19
> 10	83,33	67,2–93,6	68,57	50,7–83,1	2,65	0,24
> 12*	83,33	67,2–93,6	91,43	76,9–98,2	9,72	0,18
> 14,9	52,78	35,5–69,6	91,43	76,9–98,2	6,16	0,52
> 15	52,78	35,5–69,6	97,14	85,1–99,9	18,47	0,49
> 15,4	44,44	27,9–61,9	97,14	85,1–99,9	15,56	0,57
> 16	44,44	27,9–61,9	100,00	90,0–100,0		0,56
> 24,7	0,00	0,0–9,7	100,00	90,0–100,0		1,00

Показатель ΔPCB уступает по специфичности и чувствительности ΔОВВ₁ и ΔRint exp. ΔPCB обладает такой же чувствительностью — 83,3%, как и ΔRint exp, однако при специфичности 91,4% (рис. 9). При оценке площади под характеристической кривой AUC (табл. 6) было установлено, что статистически значимой наилучшей диагностической эффективностью (оценен как отличный) обладает «золотой стандарт» диагностики бронхиальной астмы — ΔОВВ₁. Такую же высокую оценку получил и показатель ΔRint exp. Диагностическая эффективность ΔPCB оценена как очень хорошая. Положительная прогностическая ценность (Positive predictive value) изучаемой методики Rint составила

100%, отрицательная прогностическая ценность (Negative predictive value) — 85,3%. Данные, представленные в табл. 7, характеризуют отношение правдоподобия положительного и отрицательного результатов для исследуемых показателей. Рассчитанные показатели свидетельствуют о том, что методика вычисления ΔRint exp обеспечивает большую вероятность получения положительного результата у больных астмой, нежели у здоровых (особенно в интервале > 0,2 кПа·л⁻¹·с, где отношение правдоподобия положительного результата > 10, а отрицательного результата — равно 0, что позволяет вынести окончательное решение в пользу диагноза). Другими словами, определение ΔRint exp является

Рис. 8. Точка баланса (cut off) между чувствительностью и специфичностью для ΔRint exp при диагностике бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста

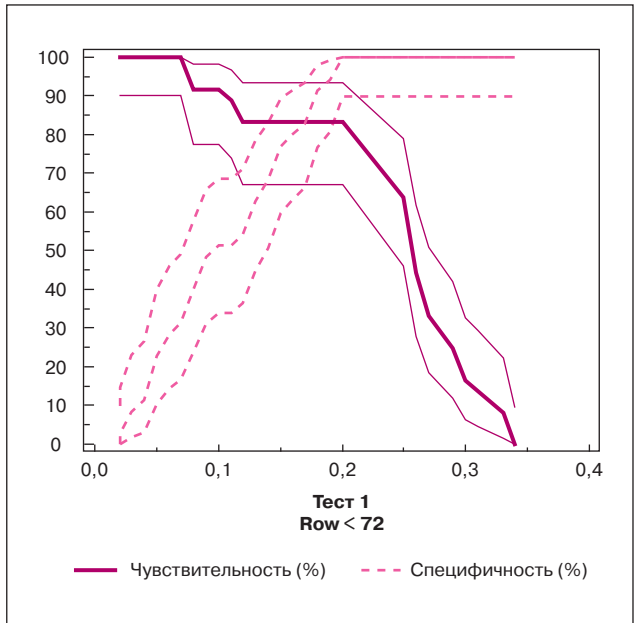


Рис. 9. ROC-кривые для чувствительности и специфичности ΔRint exp, ΔОВВ₁ и ΔPCB в диагностике бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста

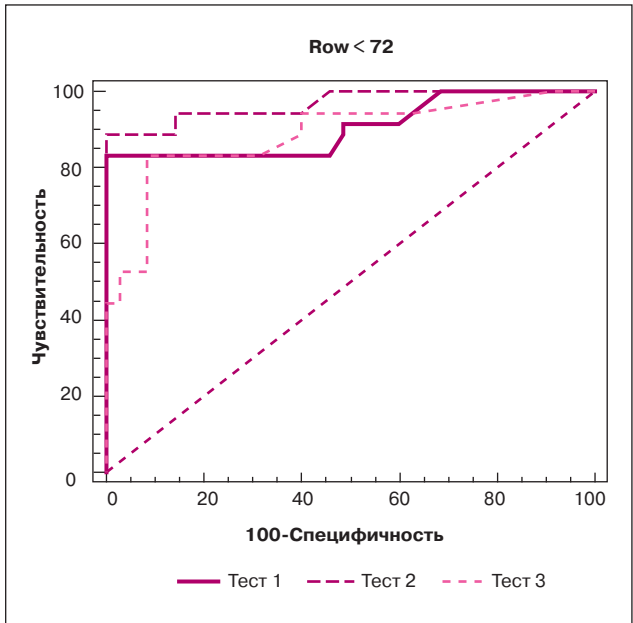


Таблица 6. Показатели AUC для $\Delta R_{int\ exp}$, ΔOFB_1 и ΔPCV при диагностике бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста

	AUC	SE ^a	95% ДИ ^b	p
$\Delta R_{int\ exp}$	0,907	0,0379	0,814–0,963	< 0,0001
ΔOFB_1	0,968	0,0185	0,897–0,995	< 0,0001
ΔPCV	0,887	0,0402	0,789–0,950	< 0,0001

Примечание. ^a — по DeLong et al. (1988); ^b — Биномиальные доверительные пределы точные.

Таблица 7. Показатели отношений правдоподобия для $\Delta R_{int\ exp}$ при диагностике бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста

Интервал	Положительный	Отрицательный	Likelihood ratio	95% ДИ
$\Delta R_{int\ exp}$				
0,0–0,1	3	18	0,162	0,0523–0,502
0,1–0,2	3	17	0,172	0,0551–0,534
0,2–0,3	24	0	∞	От 2,949 до ∞
0,3–0,4	6	0	∞	От 0,677 до ∞
ΔOFB_1				
0–2	0	5	0,000	0,000–1,714
2–4	0	5	0,000	0,000–1,714
4–6	2	11	0,177	0,0422–0,741
6–8	0	9	0,000	0,000–0,897
8–10	2	5	0,389	0,0807–1,874
10–12	2	0	∞	От 0,182 до ∞
12–14	14	0	∞	От 1,685 до ∞
14–16	9	0	∞	1,054 to ∞
16–18	6	0	∞	0,677 to ∞
18–20	1	0	∞	0,0674 to ∞
ΔPCV				
5–10	6	24	0,243	0,113 to 0,522
10–15	11	10	1,069	0,521 to 2,195
15–20	11	1	10,694	1,457 to 78,516
20–25	8	0	∞	0,928 to ∞
Всего	36	35		

Примечание. Likelihood ratio — отношение правдоподобия положительного результатов.

надежной методикой диагностики БА у детей. Причем рассчитанные показатели и их тенденции сопоставимы с аналогичными для «золотого стандарта» диагностики астмы ΔOFB_1 (в интервале > 12% [cut off для OFB_1] правдоподобие положительного результата > 10 при отношении правдоподобия отрицательного результата равного 0, что также однозначно свидетельствует в пользу диагноза). Для ΔPCV в интервале $\geq 20\%$ (cut off для PCV) отношение правдоподобия положительного результата находится в интервале 11–8, а отношение правдоподобия отрицательного результата равняется 0, что позволяет выносить решение в пользу диагноза астмы.

Полученные данные согласуются с результатами других исследований, выполненных в различных популяциях детей дошкольного возраста в Италии, Великобритании, Дании, Нидерландах. N. Beydon, S. McKenzie, J. Peter,

E. Lombardi демонстрируют высокую воспроизводимость метода, обратную зависимость индексов Rint от роста ребенка. Представленные результаты F. Child, K. Nielsen, B. Klug, S. Man, D. Song свидетельствуют о высокой степени корреляции Rint с OFB_1 ($r = 0,837$; $p < 0,001$) и PCV ($r = 0,773$; $p < 0,001$) у детей с астмой, высокой чувствительности и специфичности методики. P. Merkus et al. представили (кроме данных о высокой воспроизводимости метода) данные о высокой точности, надежности и чувствительности индексов Rint и предложили использовать методику Rint в практической медицине, для клинических и эпидемиологических исследований. Аналогичные выводы делают P. Seddon, N. Beydon, I. Hadjicoumi, S. Lum, P. Bridge: в нескольких исследованиях были установлены пороговые значения падения сопротивления для Rint (cut off), которые составили 0,2–0,21 кПа·л⁻¹·с [20, 22, 26].

Однако некоторые исследователи (С. Delacourt et al.) представили для Rint чувствительность в 33%, а для ΔR_{int} — 58% при специфичности 80%; аналогичные данные представили S. Phagoo et al. Необходимо дальнейшее изучения клинического и диагностического потенциала методики Rint, что обсуждается во многих международных консенсусных документах по диагностике и ведению детей раннего и дошкольного возраста с бронхиальной астмой [28].

ВЫВОДЫ

Анализ полученных результатов спирометрии и измерения сопротивления дыхательных путей, а также закономерности их связи позволяет сделать вывод, что вычисление

ΔR_{int} является специфическим ($Sp = 100\%$), высокочувствительным ($Se = 83,3\%$), точным (91,5%) методом диагностики нарушений функции внешнего дыхания у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой, по своей специфичности и надежности не уступающим стандартной классической спирометрии. Методика Rint отражает изменения функции дыхания при обструктивных состояниях и позволяет выявить обратимость бронхообструкции столь же чувствительно, как спирометрия. Таким образом, метод прерывистого измерения сопротивления дыхательных путей — безопасный, атравматичный, не требующий координации, усилий и активного участия пациента, инструмент диагностики бронхиальной астмы у детей раннего и дошкольного возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Издательский дом «Атмосфера», 2007. — 104 с.
2. Клинические рекомендации для педиатров. Аллергология и иммунология / под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. — М.: Союз педиатров России, 2010. — 246 с.
3. Marchal F., Schweitzer C., Thuy L. V. Forced oscillations, interrupter technique and body plethysmography in the preschool child // *Paediatr. Respir.* — 2005; 6 (4): 278–284.
4. Seddon P., Wertheim D., Bridge P.D., Bastian-Lee Y. How should we estimate driving pressure to measure interrupter resistance in children? // *Pediatr. Pulmonol.* — 2007; 42 (9): 757–763.
5. Arets H.G., van der Ent C.K. Measurements of airway mechanics in spontaneously breathing young children // *Paediatr. Respir.* — 2004; 5 (1): 77–84.
6. Rech V.V., Vidal P.C., Stein R.T. et al. Airway resistance in children measured using the interrupter technique: reference values // *J. Bras. Pneumol.* — 2008; 34 (10): 796–803.
7. McKenzie S.A. et al. Airway resistance measured by the interrupter technique: normative data for 2–10 year olds of three ethnicities // *Arch. Dis. Child.* — 2002; 87: 248–251.
8. Lum S. Lung function in preschool children: applications in clinical and epidemiological research // *Paediatr. Respir.* — 2006; 7: 30–2.
9. Song D.J., Woo C.H., Kang H. et al. Applicability of interrupter resistance measurements for evaluation of exercise-induced bronchoconstriction in children // *Pediatr. Pulmonol.* — 2006; 41 (3): 228–233.
10. Talts J., Kivastik J., Jagomagi K. Amplitude analysis of pressure oscillations after interruption of tidal breathing in preschool children // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* — 2007; 4239–42.
11. Bridge P.D., Wertheim D., Jackson A.C., McKenzie S.A. Pressure oscillation amplitude after interruption of tidal breathing as an index of change in airway mechanics in preschool children // *Pediatr. Pulmonol.* — 2005; 40 (5): 420–425.
12. Child F. The measurement of airways resistance using the interrupter technique (Rint) // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2005; 6 (4): 273–277.
13. Black J., Baxter-Jones A.D., Gordon J. et al. Assessment of airway function in young children with asthma: comparison of spirometry, interrupter technique, and tidal flow by inductance plethysmography // *Pediatr. Pulmonol.* — 2004; 37 (6): 548–553.
14. Hadjikoimi I., Hassan A., Milner A.D. Effects of respiratory timing and cheek support on resistance measurements, before and after bronchodilation in asthmatic children using the interrupter technique // *Pediatr. Pulmonol.* — 2003; 36 (6): 495–501.
15. Bridge P.D., Lee H., Silverman M. A portable device based on the interrupter technique to measure bronchodilator response in schoolchildren // *Respir. J.* — 1996; 9 (7): 1368–73.
16. Nielsen K.G., Bisgaard H. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001; 164 (4): 554–559.
17. Lombardi E., Sly P.D., Concutelli G. et al. Reference values of interrupter respiratory resistance in healthy preschool white children // *Thorax.* — 2001; 56 (9): 691–695.
18. Kivastik J., Talts J., Primhak R.A. Interrupter technique and pressure oscillation analysis during bronchoconstriction in children // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* — 2009; 29 (1): 45–52.
19. Pao C.S., Healy M.J., McKenzie S.A. Airway resistance by the interrupter technique: which algorithm for measuring pressure? // *Pediatr. Pulmonol.* — 2004; 37 (1): 31–36.
20. Boccaccino A. et al. Assessment of variable obstruction by forced expiratory volume in 1 second, forced oscillometry, and interrupter technique // *Allergy. Asthma. Proc.* — 2007; 28 (3): 331–335.
21. Beydon N. Interrupter resistance: what's feasible? // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2006; 7 (1): 5–7.
22. Bridge P.D., Ranganathan S., McKenzie S.A. Measurement of airway resistance using the interrupter technique in preschool children in the ambulatory setting // *Eur. Respir. J.* — 1999; 13 (4): 792–796.
23. Peter J.F. et al. Interrupter Resistance in Preschool Children — Measurement Characteristics and Reference Values // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001; 163: 1350–1355.
24. McKenzie S.A., Bridge P.D., Pao C.S. Lung function tests for preschool children // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2001; 2 (1): 37–45.
25. Klug B., Bisgaard H. Specific airway resistance, interrupter resistance, and respiratory impedance in healthy children aged 2–7 years // *Pediatr. Pulmonol.* — 1998; 25 (5): 322–331.
26. Beydon N. et al. Pre/postbronchodilator interrupter resistance values in healthy young children // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002; 165 (10): 388–394.
27. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children (2007) // *An Official ATS Workshop Report.* — 2007. — P. 1318–1323. URL: www.thoracic.org/statements/
28. Стандартизация легочных функциональных тестов. Доклад рабочей группы «Стандартизация тестов исследования легочной функции». Официальный отчет Европейского респираторного общества // Пульмонология. — 1993. — 96 с.
29. Bridge P.D., McKenzie S.A. Airway resistance measured by the interrupter technique: expiration or inspiration, mean or median? // *Eur. Respir. J.* — 2001; 17: 495–498.
30. Kim G. et al. Discriminative Capacity of Bronchodilator Response Measured with Three Different Lung Function Techniques in Asthmatic and Healthy Children Aged 2 to 5 Years // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001; 164: 554–559.
31. Oswald-Mammoser M., Llerena C., Speich J.P. et al. Measurements of respiratory system resistance by the interrupter technique in healthy and asthmatic children // *Pediatr. Pulmonol.* — 1997; 24 (2): 78–85.

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Н.И. Вознесенская^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

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

³ Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Контроль аллергического ринита у детей: современные подходы и новые возможности

Контактная информация:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, 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 им. Н.И. Пирогова

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

Статья поступила: 22.04.2011 г., принята к печати: 23.05.2011 г.

Аллергические болезни с каждым годом становятся все более распространенной патологией. Среди них аллергический ринит считается самым «безобидным» и прогностически благоприятным. Однако, исследования последних лет показывают, что эта патология не только значительно ухудшает качество жизни детей, нарушает когнитивные функции, но является фактором риска развития бронхиальной астмы. В этой связи особую значимость приобретают адекватный контроль симптомов аллергического ринита и минимизация нежелательных явлений применяемых лекарственных средств. В статье представлены результаты многочисленных исследований эффективности и безопасности одного из препаратов для лечения аллергического ринита, представителя группы интраназальных глюкокортикоидов — флутиказона фуроата.

Ключевые слова: аллергические болезни, аллергический ринит, лечение, интраназальные глюкокортикостероиды, эффективность, безопасность, дети.

Распространенность аллергических болезней в мире продолжает стремительно расти. Так, устойчивый рост заболеваемости наблюдается у 30–40% населения мира, причем все чаще встречается сочетанная аллергия [1]. В России в 2007 г. одно и более аллергических болезней насчитывалось у 19% населения; частота их встречаемости у детей выше (21%), чем у взрослых (18%) [2]. Аллергические болезни, включая аллергический ринит (АР), — часто встречающиеся состояния, которые поражают до 50% детской популяции во всем мире [3–5].

Бронхиальная астма и аллергический ринит — наиболее распространенные среди всех аллергических болезней; в свете современных знаний они рассматриваются как манифестация одного синдрома — хронического аллергического воспаления верхних и нижних дыхательных путей. Существует множество эпидемиологических,

иммунопатологических и клинических доказательств, поддерживающих эту теорию (Leynaert et al., 2000; Bousquet et al., 2001; Linneberg et al., 2002; Togias, 2003). Почти у всех пациентов с астмой наблюдается АР, а наличие тяжелой формы АР связано с тяжелым течением бронхиальной астмы. АР — всегда фактор риска развития бронхиальной астмы. При адекватном контроле симптомов АР у пациентов с бронхиальной астмой снижается не только гиперреактивность бронхов (Crystal-Peters et al., 2002; Taramarcaz, 2003), но и количество госпитализаций и обращений за неотложной медицинской помощью. Согласно ведущему согласительному документу ВОЗ «Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma — ARIA), всех пациентов с аллергическим ринитом необходимо обследовать на наличие бронхиальной астмы, и наоборот.

L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, N.I. Voznesenskaya^{1, 2}

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

² I.M. Sechenov First Moscow State University

³ Russian State Medical University, Moscow

Control of allergic rhinitis in children: current approaches and new opportunities

Allergic diseases are getting more and more widespread pathology. Among them, allergic rhinitis is the most «harmless» and prognostically favorable. However, recent studies show that this disease not only significantly degrades the life quality of the children violates the cognitive function, but is a risk factor for asthma. In this connection, a special importance is attached to the adequate symptoms of allergic rhinitis control and to minimizing the adverse effects of drugs used. The article presents the results of numerous studies of the efficacy and safety of one of the drugs for the allergic rhinitis treatment, i.e. intranasal corticosteroids representative of the group — fluticasone furoate.

Key words: allergic diseases, allergic rhinitis, treatment, intranasal corticosteroids, the efficacy, safety, children.

АР на сегодняшний день поражает от 10 до 30% взрослого населения и до 40% детей — по данным ВОЗ, около 400 млн человек в мире. Несмотря на существенный рост аллергических болезней, используемые подходы к терапии далеко не идеальны.

Данные международного исследования астмы и аллергии у детей (ISAAC — International Study of Asthma and Allergies in Childhood) свидетельствуют о том, что симптомы АР поражают от 0,8 до 14,9% детей в возрасте 6–7 лет и 1,4–39,7% детей в возрасте 13–14 лет [6, 7]. Рост числа аллергических болезней представляет особую проблему у детей, поскольку тенденция к увеличению наблюдается в течение последних двух десятилетий [1]. Согласно данным 2001 г., количество визитов к врачу среди детей в возрасте 3–17 лет по поводу аллергического ринита составило 3,3 млн [8]. В США АР является ведущей причиной пропуска школы — более 2 млн дней ежегодно [9]. Потери вследствие пропущенных рабочих дней родителями детей с АР в США в 1987 г. составили 13 млн американских долларов [10].

Согласно ARIA, стратегия ведения пациентов (Контроль болезни) на сегодняшний день включает: образование самих пациентов, оценку состояния окружающей среды, фармакотерапию и специфическую иммунотерапию. Важную роль в управлении аллергическими болезнями играют врачи первичного звена при постановке началь-

ного диагноза, назначении терапии и контроле состояния пациента. Аллергологи, в основном, занимаются пациентами с тяжелыми проявлениями аллергопатологии.

Поскольку АР оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов, основная цель терапии — спокойный сон пациента, возможность выполнять повседневную работу (на работе/учебе), заниматься спортом с минимальными побочными эффектами терапии.

Традиционная классификация выделяет сезонный и круглогодичный АР [11]. Тем не менее, данная классификация иногда является недостаточной, т.к. присутствие пыльцы может носить круглогодичный характер, а у лиц с круглогодичным АР симптомы не всегда наблюдаются в течение всего года. В международном согласительном документе ARIA аллергический ринит классифицируется как интермиттирующий (симптомы, длящиеся от 4 дней в нед до 4 нед) или персистирующий (симптомы, длящиеся от 4 дней в нед и более 4 нед) [12]. В большинстве случаев первая манифестация АР развивается в детском или подростковом возрасте [13]. Помимо этого большое количество случаев АР остаются недиагностированными [10, 14]. В исследовании, проведенном в Европе, 70% пациентов с АР страдали как от назальных, так и глазных симптомов [15].

Независимо от продолжительности и частоты назальных и глазных симптомов АР наблюдаются нарушение сна, снижение концентрации внимания, что, в свою очередь, отражается на успеваемости в школе и качестве жизни в целом [16].

Помимо этого АР сопровождается повышенным риском развития бронхиальной астмы, хронического синусита, острого среднего отита с эффузией и другими осложнениями [17]. Бремя заболевания утяжеляется также вследствие использования антигистаминных и сосудосуживающих препаратов, которые сами по себе оказывают седативный эффект или повышают раздражительность, что влияет на когнитивные функции и успеваемость в школе [18].

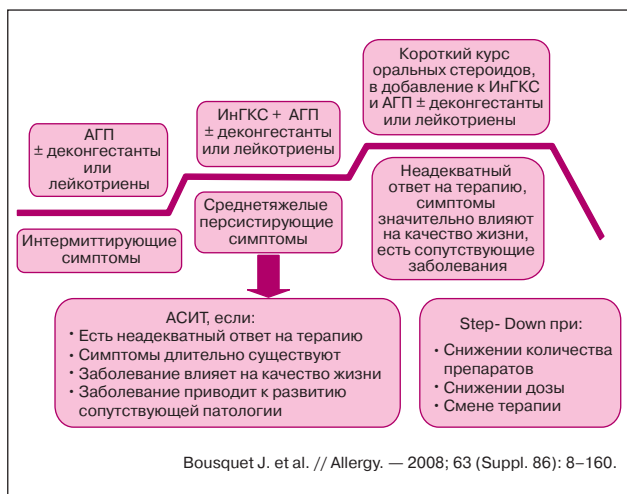
Фармакотерапия — основополагающее звено в лечении АР, поскольку позволяет не только контролировать симптомы, но и улучшать качество жизни. Значительное развитие фармакотерапии аллергических заболеваний за последнее десятилетие позволило обеспечить эффективный и безопасный контроль заболевания в течение длительного времени.

На сегодняшний день, согласно данным многоцентровых международных исследований, доступен широкий ассортимент препаратов для лечения АР (антигистаминные, деконгестанты, стабилизаторы мембран тучных клеток, антихолинергические, антилейкотриеновые, интраназальные глюкокортикостероиды), которые являются препаратами первого выбора в терапии от умеренно тяжелых интермиттирующих до легких и тяжелых персистирующих симптомов аллергического ринита (рис. 1) [12].

Интраназальные глюкокортикостероиды (ИНГКС) считают наиболее эффективным лекарственным средством для предотвращения и облегчения симптомов аллергического ринита [19]. ИНГКС блокируют выработку медиаторов, участвующих в аллергической реакции, включая гистамин и цитокины [12]. Основные преимущества ИНГКС — возможность создания высокой концентрации действующего вещества в месте воспаления, быстрое начало действия, недопущение или минимизация системных эффектов глюкокортикостероидов [20].

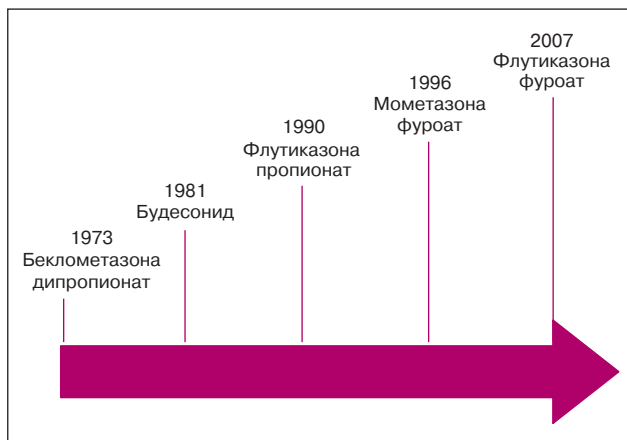
Существующие ИНГКС прошли длительный эволюционный путь развития (рис. 2), изменение химической структуры позволило придать молекуле новые фармакокинетические и фармакодинамические свойства (Corren, 1999; Hubner et al., 2005).

Рис. 1. Ступенчатая терапия аллергического ринита



Примечание. АГП — антигистаминные препараты; ИНГКС — интраназальные глюкокортикостероиды.

Рис. 2. Интраназальные глюкокортикостероиды — 37-летняя история



Высокая степень связывания с глюкокортикоидными рецепторами (аффинность) — один из фармакодинамических параметров, отличающих ИНГКС от пероральных ГКС (дексаметазон). К важным фармакокинетическим параметрам, влияющим на эффективность и безопасность ИНГКС, относятся: структура молекулы (является ли пролекарством или нет), способность к кумуляции (накоплению в органах), скорость наступления эффекта, липофильность, биодоступность, период полувыведения, связывание с белками, распределение в органах и тканях, способ введения и время нахождения на слизистой оболочке верхних дыхательных путей.

Важно отметить, что решение о назначении ИНГКС, особенно у детей, должно основываться на клиническом опыте (данные эффективности и безопасности) и учитывать предпочтения самих пациентов (удобство применения). Новой возможностью контроля АР в России в свете современных подходов стал флутиказона фуруат (ФФ), выпускаемый под торговым названием Авамис (ГлаксоСмитКляйн, Великобритания). Он выпущен в 2007 г. и является последним, одобренным к применению, ИНГКС.

ФФ характеризуется высокой аффинностью за счет введения в молекулу флутиказона фуруатной группы (рис. 3), при этом он является активной молекулой, а не пролекарством [21]. Высокая аффинность ФФ по сравнению с другими ИНГКС (рис. 4) [22] способствует более выраженному и быстрому противовоспалительному эффекту (Salter et al., 2006, 2007). ФФ характеризуется высокой селективностью к глюкокортикоидным рецепторам *in vitro* и как следствие — не оказывает влияния на продукцию минералокортикоидов и прогестерона, а также на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему у детей и взрослых, что было показано в клинических исследованиях (Pastel et al., 2007; Salter et al., 2007; Tripathy et al., 2007).

После интраназального введения одной или нескольких доз ФФ концентрация его в плазме была ниже определяемого уровня у большинства пациентов (Allen et al., 2007; Huges et al., 2007; Martin, 2007). Одно из исследований продемонстрировало, что только 2% пациентов, получивших ФФ в дозе 110 мкг, имели определяемые значения действующего вещества в плазме крови (Martin, 2007). Определяемые уровни ФФ достигались при введении препарата в дозе 880 мкг каждые 8 ч, т.е. при суточной дозе 2640 мкг (в 24 раза превышающей терапевтическую дозу), при этом абсолютная биодоступность составила 0,5% (Allen et al., 2007).

ФФ на 99,4% связывается с белками плазмы, что способствует его быстрому выведению из организма. ФФ гидролизуется в печени при участии цитохрома Р450 до 17 [бета]-карбоксильной кислоты, которая обладает крайне низкой активностью в отношении глюкокортикостероидных рецепторов. ФФ выводится преимущественно с калом, небольшое количество — с мочой (Huges et al., 2005; FDA, 2007).

ФФ — синтетический ГКС с высокой липофильностью, что позволяет ему быстро проникать через слизистую оболочку и достигать мишени — глюкокортикоидных рецепторов. Как видно на рис. 5, ФФ остается связанным с ГКС рецептором клетки на протяжении более 24 ч, что объясняет возможность использования препарата всего один раз в сутки [23].

Терапевтическая эффективность ФФ, используемого в виде монотерапии при АР, оценена в двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследованиях II и III фазы, 8 из которых проводились у взрослых и подростков, а 4 — у детей (табл.). В исследованиях оценивали эффективность препарата Авамис в отношении назальных и глазных симптомов АР, а также его влияние на качество жизни пациентов с АР.

Рис. 3. Флутиказона фуруат. Новая молекула

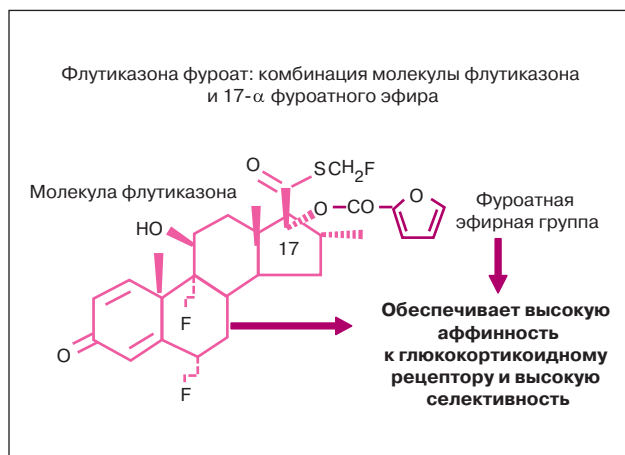


Рис. 4. Аффинность отдельных ИНГКС к рецепторам

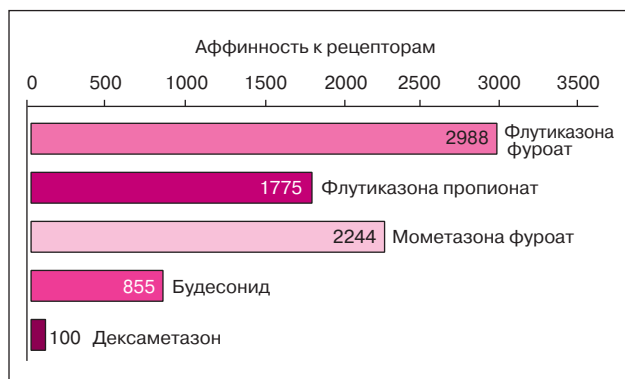
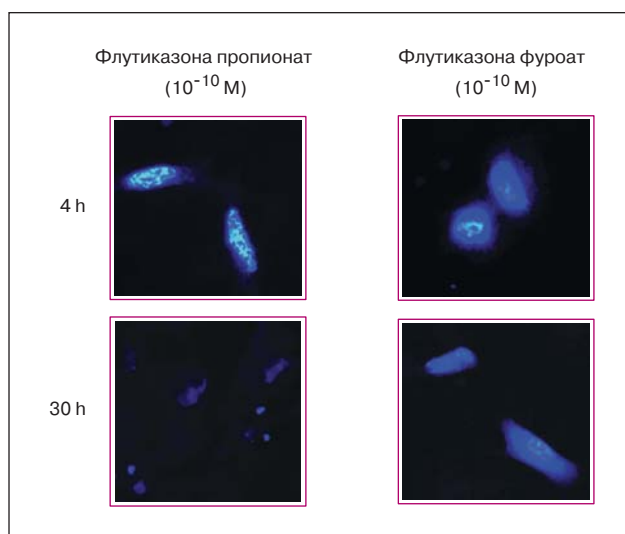


Рис. 5. Активизированные ГКС рецепторы в ядре клеток легочной ткани в присутствии флутиказона пропионата и флутиказона фуруата



Результаты проведенных исследований эффективности
Назальный спрей ФФ продемонстрировал эффективность в отношении сезонного аллергического ринита (САР) во всех трех исследованиях эффективности у лиц ≥ 12 лет, где эффективность ФФ в отношении назальных симптомов АР (ринорея, заложенность носа, чиханье, зуд

Таблица. Обзор клинических исследований препарата Авамис (назальный спрей) у взрослых, подростков и детей

Исследование	Цель исследования	Дизайн исследования	Критерии включения	Проводимое лечение	Первичные конечные точки	Вторичные конечные точки*	Исследовательские центры
Взрослые и подростки							
По подбору дозы [24]	Эффективность и безопасность	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое; в параллельных группах	Пациенты с CAP в возрасте ≥ 12 лет	Плацебо vs ФФ 55 мкг/сут ФФ 110 мкг/сут ФФ 220 мкг/сут ФФ 440 мкг/сут $\times 2$ нед	Суточный rTNSS	iTNSS* rTOSS iTOSS Общий ответ на проводимую терапию* RQLQ	8 центров в США
Американское «Амброзия» [25]	Эффективность и безопасность	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое; в параллельных группах	Пациенты с CAP в возрасте ≥ 12 лет	Плацебо vs ФФ 110 мкг/сут $\times 2$ нед	Суточный rTNSS	iTNSS* rTOSS* iTOSS Общий ответ на проводимую терапию* RQLQ*	17 центров в США
Американское «Горный кедр» [26]	Эффективность и безопасность	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое; в параллельных группах	Пациенты с CAP в возрасте ≥ 12 лет	Плацебо vs ФФ 110 мкг/сут $\times 2$ нед	Суточный rTNSS	iTNSS* rTOSS* iTOSS Общий ответ на проводимую терапию* RQLQ*	7 центров в США
Европейское «Весенние травы» [27]	Эффективность и безопасность	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое; в параллельных группах	Пациенты с CAP в возрасте ≥ 12 лет	Плацебо vs ФФ 110 мкг/сут $\times 2$ нед	Суточный rTNSS	iTNSS* rTOSS* iTOSS Общий ответ на проводимую терапию* RQLQ*	23 центра в 6 странах: Эстония, Латвия, Литва, Нидерланды, Российская Федерация, Швеция
Северо-американское по оценке эффективности и безопасности при CAP [28]	Эффективность и безопасность	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое; в параллельных группах	Пациенты с CAP в возрасте ≥ 12 лет	Плацебо vs ФФ 110 мкг/сут $\times 4$ нед	Суточный rTNSS	iTNSS* rTOSS iTOSS Общий ответ на проводимую терапию* RQLQ*	4 центра в Канаде, 41 центр в США
Глобальное по оценке эффективности и безопасности при CAP [29]	Эффективность и безопасность	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое; в параллельных группах	Пациенты с CAP в возрасте ≥ 12 лет	Плацебо vs ФФ 110 мкг/сут $\times 6$ нед	Суточный rTNSS	iTNSS* Общий ответ на проводимую терапию* RQLQ*	44 центра в 9 странах: Австралия, Канада, Эстония, Германия, Латвия, Литва, Новая Зеландия, Российская Федерация, США
Длительная оценка безопасности [30]	Безопасность и применение в течение длительного времени	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое; в параллельных группах	Пациенты с CAP в возрасте ≥ 12 лет	Плацебо vs ФФ 110 мкг/сут $\times 52$ нед	Приверженность лечению через rTNSS каждые 4 нед		75 центров в 13 странах: Австралия, Чили, Эстония, Германия, Италия, Латвия, Литва, Нидерланды, Новая Зеландия, Румыния, Российская Федерация, Испания, Швеция
Оценка состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у взрослых [31]	Безопасность	Рандомизированное двойное слепое плацебо- и активноконтролируемое; в параллельных группах	Пациенты с CAP в возрасте 12–65 лет	Плацебо vs ФФ 110 мкг/сут $\times 6$ нед	24-часовая оценка уровня кортизола	Оценка уровня экскреции кортизола на протяжении 24 ч Оценка уровня экскреции кортизола на протяжении 24 ч, экскреции 6 β -гидрокортизола	1 центр в Канаде; 1 центр в США

Таблица. Продолжение

Исследование	Цель исследования	Дизайн исследования	Критерии включения	Проводимое лечение	Первичные конечные точки	Вторичные конечные точки*	Исследовательские центры
Педиатрическое							
Американское педиатрическое при CAP [32]	Эффективность и безопасность Оценка фармакокинетических показателей	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое; в параллельных группах	Пациенты с CAP в возрасте 2–11 лет	Плацебо vs ФФ 55 мкг/сут ФФ 110 мкг/сут × 2 нед	Суточный rTNSS у 6–11-летних	iTNSS* Общий ответ на проводимую терапию* TOSS	57 центров в США
Глобальное педиатрическое при KAP [33]	Эффективность и безопасность Оценка фармакокинетических показателей	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое; в параллельных группах	Пациенты с KAP в возрасте 2–11 лет	Плацебо vs ФФ 55 мкг/сут ФФ 110 мкг/сут × 12 нед	Суточный rTNSS у 6–11-летних	iTNSS* Общий ответ на проводимую терапию*	61 центр в 7 странах: Аргентина, Чили, Финляндия, Италия, Мексика, Словакия, США
Педиатрическое Оценка состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [34]	Безопасность	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое; в параллельных группах	Пациенты с KAP в возрасте ≥ 2–11 лет	Плацебо vs ФФ 110 мкг/сут × 6 нед	24-часовая оценка уровня кортизола	Оценка уровня кортизола в сыворотке в течение 24 ч	10 центров в США
Педиатрическое Кнемометрия [35]	Безопасность Краткосрочная оценка роста голени	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое; перекрестное	Пациенты с KAP и/или CAP в возрасте 6–11 лет	Плацебо vs ФФ 110 мкг/сут × 2 нед	Оценка роста голени (мм/нед)	–	1 центр в Дании

Примечание. ФФ — флутиказона фураат; iTNSS — индекс тяжести назальных симптомов; KAP — круглогодичный аллергический ринит; rTOSS — индекс тяжести глазных симптомов; RQLQ — опросник качества жизни больных с риноконъюнктивитом; CAP — сезонный аллергический ринит; * — ключевые вторичные конечные точки.

в носу) в течение 2 нед была достоверно выше в группе ФФ, чем в группе плацебо ($p < 0,001$; $p = 0,003$ [25–27]). Эффективность ФФ при круглогодичном АР (КАР) подтверждена в глобальном исследовании: в течение 6-недельного периода терапии назальные симптомы АР контролировались ФФ в дозе 110 мкг/сут достоверно лучше, чем плацебо [29]. Полученные результаты подтверждены и в североамериканском исследовании [28]. ФФ также оказался эффективен по сравнению с плацебо в отношении глазных симптомов CAP и KAP у подростков и взрослых [25, 27, 29]. В настоящее время ФФ — единственный препарат, который показал достоверную эффективность в отношении глазных симптомов АР во всех исследованиях, что отражено в мета-анализе P. Keith и G. Scadding.

Пероральные антигистаминные препараты могут быть использованы одновременно с ИНГКС у пациентов с глазными симптомами. Однако мета-анализ сравнительных исследований антигистаминных препаратов и ИНГКС продемонстрировал преимущество последних в отношении глазных симптомов АР [Weiner et al., 1998].

Глобальное педиатрическое исследование эффективности ФФ при KAP [33] показало, что в группе детей 6–11 лет на фоне терапии препаратом в дозе 55 мкг/сут отмечалось достоверное снижение тяжести как назальных, так и глазных симптомов АР по сравнению с плацебо. Сходные данные получены и в группе детей 2–11 лет. Обращает на себя внимание тот факт, что терапевтическая доза ФФ почти в 2 раза ниже, чем у других существующих на рынке РФ интраназальных ГКС. Таким образом, можно предположить, что необходимый терапевтический эффект достигается при более низких дозах ГКС.

Было проведено исследование по подбору дозы ФФ, доказавшее, что оптимальной для контроля назальных и глазных симптомов АР и достаточной в течение суток является доза 110 мкг/сут [24].

Безопасность флутиказона фураата

ИНГКС в рекомендованных дозах, как правило, не приводят к развитию клинически значимых нежелательных явлений, которые характерны для системных кортикостероидов. В объединенном анализе клинических исследований общее количество нежелательных явлений ФФ было сопоставимо с плацебо, также наблюдалось крайне низкое число отказов от назначенной терапии.

Использование ФФ у взрослых и подростков на протяжении 12 мес продемонстрировало хорошую переносимость препарата по сравнению с плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями были носовые кровотечения (FDA, 2007; [30]).

Оценка влияния ФФ на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему проводилась в США и Канаде среди взрослых и подростков [31]. ФФ в дозе 110 мкг/сут не уступал плацебо по сравнению с исходным уровнем средневзвешенного кортизола в сыворотке, что стало основанием для предположения об отсутствии нежелательного влияния. Данные результаты были дополнительно подтверждены вторичными оценками по кортизолу крови, свободному кортизолу мочи и экскреции 6β-гидроксикортизола в течение 24 ч. Такие результаты можно объяснить низким системным воздействием данного интраназального глюкокортикостероида. Более того, измерения содержания активного действующего вещества в плазме продемонстрировали, что уровень

ФФ в большинстве случаев не поддается количественному определению. Данные результаты соответствовали ожиданиям с учетом того, что ФФ является ИНГКС с высоким уровнем метаболизма в печени.

Существуют убедительные доказательства того, что ГКС при длительном применении у детей оказывают влияние на рост, особенно в течение первого года терапии. ИНГКС могут оказывать подобное влияние только вследствие системной биодоступности. ФФ имеет минимальную системную биодоступность; в исследовании J. Gradman et al. [35] было продемонстрировано минимальное или полное отсутствие влияния на рост голени у детей.

Устройство доставки ингаляционного ГКС

Устройство доставки ИНГКС так же, как и свойство молекулы, имеет важное значение в отношении эффективности, безопасности, приверженности пациентов к использованию препарата. Поэтому еще одним направлением на пути совершенствования ИНГКС стала инновационная система доставки препарата (MistPro), равномерно распределяющая в носовой полости действующее веще-

ство в виде мелкодисперсного однородного аэрозоля. Небольшой объем (50 мкл) одной дозы сводит к минимуму стекание по задней стенке глотки, следовательно, устраняет обонятельные или вкусовые ощущения. Конструкция помпы обеспечивает постоянный объем и параметры аэрозоля.

Учитывая рост аллергических болезней у детей во всем мире и России в частности, все большее значение приобретает эффективная и безопасная фармакотерапия. Возможности нового ИНГКС (флутиказона фуората) позволяют контролировать назальные и глазные симптомы аллергического ринита. Благоприятный профиль безопасности препарата Авамис, подтвержденный в клинических исследованиях, обусловлен минимальной системной биодоступностью самого действующего вещества и возможностью использования минимальной терапевтической дозы, что удобно в применении у детей с двух лет [36] и в течение длительного времени. Теория единого патогенетического звена бронхиальной астмы и аллергии еще раз подчеркивает необходимость эффективного контроля АР с целью достижения полного контроля астмы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WAO. White book on Allergy. URL: http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy_FINAL.pdf/last access 01.06.11.
2. Богова А.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Тенденции в изучении эпидемиологии аллергических заболеваний в России за последние 10 лет // Российский аллергологический журнал. — 2008; 6: 3–14.
3. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys // *Lancet*. — 2006; 368: 733–743.
4. Bousquet J., Ansotegui I.J., van Ree R. et al. European Union meets the challenge of the growing importance of allergy and asthma in Europe // *Allergy*. — 2004; 59: 1–4.
5. Bousquet J., Ndiaye M., Ait-khaled N. et al. Management of chronic respiratory and allergic diseases in developing countries. Focus on sub-Saharan Africa // *Allergy*. — 2003; 58: 265–283.
6. The international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC // *Lancet*. — 1998; 351: 1225–1232.
7. Strachan D., Sibbad B., Weiland S. et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood // *Pediatr Allergy Immunol*. — 1997; 8: 161–176.
8. Blaiss M. Allergic rhinitis and impairment issues in school-children: a consensus report // *Curr. Med. Research and Opinion*. — 2004; 12: 1937–1952.
9. Schoenwetter W.F., Dupclay L., Appajosyula S. et al. Economic impact and quality of life burden of allergic rhinitis // *Curr. Med. Res. Opin*. — 2004; 20: 305–317.
10. Malone D.C., Lawson K.A., Smith D.H. et al. A cost of illness study of allergic rhinitis in the US // *J. Allergy Clin. Immunol*. — 1997; 99: 22–27.
11. International Rhinitis Management Working Group. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis // *Allergy*. — 1994; 49: 1–34.
12. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update // *Allergy*. — 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
13. Segura T., Casale T.B. Allergic rhinitis: basic pathophysiology and therapeutic strategies // *Can. J. Allergy Clin. Immunol*. — 1999; 4: 318–330.
14. Skoner D.P. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis // *J. Allergy Clin. Immunol*. — 2001; 108: 2–8.
15. Canonica G. et al. // *Allergy*. — 2007; 62 (Suppl. 85): 17–25.
16. Blaiss M. Current concepts and therapeutic strategies for allergic rhinitis in school-age children // *Clin. Ther*. — 2004; 26: 1876–1889.
17. Settipane R.A. Complications of allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc*. — 1999; 20: 209–213.
18. Richards W. Preventing behavior problems in asthma and allergies // *Clin. Pediatr*. — 1994; 33: 617–624.
19. Hagemann T.M. Pediatric allergic rhinitis drug therapy // *J. Pediatr Health. Care*. — 2005; 19: 238–244.
20. Giavina-Bianchi P., Agondi R., Stelmach R. et al. Fluticasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis // *Ther. Clin. Risk. Management*. — 2008; 4 (2): 465–472.
21. Biggadake K. et al. // *Ann Allergy Asthma Immunol*. — 2007; 98 (Suppl. 1): 91–92. Salter M. et al. // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol*. — 2007; 293: 660–667.
22. Salter M. et al. // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol*. — 2007; 293: 660–667.
23. Valotis A., Hogger P. Human receptor kinetics and lung tissue retention // *Respir Res*. — 2007; 8: 54.
24. Martin B.G. et al. Optimal dose selection of fluticasone furoate nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis in adults and adolescents // *Allergy Asthma Proc*. — 2007; 28: 216–225.
25. Kaiser H.B. et al. Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol*. — 2007; 119: 1430–1437.
26. Jacobs R. et al. // *Curr. Med. Res. Opin*. — 2009; 25: 1393–1401.
27. Fokkens W. et al. Once daily fluticasone furoate nasal spray is effective in seasonal allergic rhinitis caused by grass pollen // *Allergy*. — 2007; 62: 1078–1084.
28. Nathan R. et al. // *Ann Allergy Asthma Immunol*. — 2008; 100: 497–505.
29. Vasar M. et al. Fluticasone furoate nasal spray: effective monotherapy for symptoms of perennial allergic rhinitis in adult/adolescents // *Allergy Asthma Proc*. — 2008; 29: 313–321.
30. Rosenblut A. et al. Long-term safety of fluticasone furoate nasal spray in adults and adolescents with perennial allergic rhinitis // *Allergy*. — 2007; 62: 1071–1077.
31. Patel D. et al. Lack of effect on adult and adolescent HPA axis // *Ann Allergy Asthma Immunol*. — 2008; 100: 490–496.
32. Meltzer E.O. et al. A dose-ranging study of fluticasone propionate aqueous nasal spray for seasonal rhinitis // *Pediatr Allergy Immunol*. — 2009; 20: 279–286.
33. Maspero J. et al. Safety and efficacy of fluticasone furoate in pediatric patients with perennial allergic rhinitis // *Otolaryngol Head Neck Surg*. — 2008; 138: 30–37.
34. Tripathy I. et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? // *Pediatr Allergy Immunol*. — 2009; 20 (3): 287–294.
35. Gradman J. et al. A 2-week, crossover study to investigate the effect of fluticasone furoate nasal spray on short-term growth in children with allergic rhinitis // *Clin Ther*. — 2007; 29: 1738–1747.
36. Авамис. Инструкция по применению.



Новый препарат

Авамис

Флутиказона фуруат

Освобождение от **НАЗАЛЬНЫХ** и **ГЛАЗНЫХ** симптомов аллергического ринита

Добро пожаловать в мир, свободный от **назальных** и **глазных** симптомов

Для пациентов с **НАЗАЛЬНЫМИ**
и **ГЛАЗНЫМИ** симптомами
аллергического ринита

- Для пациентов с симптомами аллергического ринита
- НОВЫЙ интраназальный кортикостероид для устранения **НАЗАЛЬНЫХ** и **ГЛАЗНЫХ** симптомов аллергического ринита в новой системе доставки
- Авамис 27,5 мкг/доза 120 доз:

Для взрослых и подростков
старше 12 лет:

- Начальная доза
по 2 распыления в каждую
ноздрю 1 раз в день
- Поддерживающая терапия:
по 1 распылению в каждую
ноздрю 1 раз в день

Для детей старше 2 лет:

- по 1 распылению
в каждую ноздрию

Краткая инструкция препарата Авамис

Состав и форма выпуска. Водная суспензия микрокапсул флутиказона фуруата для топического применения на слизистую оболочку носа путем распыления. В одной дозе содержится 27,5 мкг флутиказона фуруата. Каждый флакон рассчитан на 30, 60 или 120 инсуффляций (доз). **Показания к применению.** Симптоматическое лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита. Взрослые и дети от 12 лет: Начальная доза по 2 впрыскивания (55 мкг) в каждую ноздрию 1 раз в сутки (общая доза 110 мкг в сутки). При достижении адекватного контроля симптомов снижение дозы до 1 распыления в каждую ноздрию 1 раз в сутки (55 мкг в сутки). Максимальная суточная доза препарата – два впрыскивания (55 мкг) в каждую ноздрию. Дети в возрасте 2–12 лет: по 1 распылению (27,5 мкг) в каждую ноздрию 1 раз в день. Максимальная суточная доза препарата – по 2 распыления (55 мкг) в каждую ноздрию. Уменьшение выраженности симптоматики (особенно заложенности носа) сохраняется в течение 24 часов после однократного введения спрея в дозе 110 мкг. Для достижения полного терапевтического эффекта важно регулярное применение препарата. **Противопоказания.** Аллергические реакции на компоненты препарата. Возраст < 2 лет. **Побочные эффекты.** Может вызывать носовое кровотечение, изъязвления полости носа. Аллергические реакции: кожная сыпь, отек лица и языка, очень редко анафилактические реакции. **Предостережения.** Беременность и лактация. Назначение препарата при беременности и лактации, как и всех других медикаментов, требует взвешенной оценки предполагаемой пользы для матери и потенциальной опасности для плода. С осторожностью у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий:** Основываясь на данных, собранных для других глюкокортикостероидов, которые метаболизируются в системе цитохрома CYP3A4, совместное применение с ритонавиром не рекомендуется из-за возможного риска повышения системной экспозиции флутиказона фуруата. **Особые указания:** Фармакокинетика флутиказона фуруата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени может изменяться. Препарат предназначен только для интраназального введения. Нежелательных системных реакций при передозировке Авамиса не наблюдалось. **Влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами:** Основываясь на фармакологических свойствах флутиказона фуруата и других местных глюкокортикостероидов, влияния на способность управлять автомобилем или другими механизмами не предполагается.

Пожалуйста, перед назначением препарата ознакомьтесь с полной версией инструкции по применению.

Более подробную информацию можно получить в ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг» по адресу: Россия, 121614, Москва, Бизнес-Парк «Крылатские холмы», ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, этаж 5, тел.: +7 (495) 777 89 00, факс: +7 (495) 777 89 01

Дата выпуска рекламного материала: май 2011

От редакции

Уважаемые коллеги, представляем вашему вниманию нашу лекцию, посвященную проблеме иммунопатологии, причинам стремительного роста распространенности этой группы болезней в последние десятилетия, роли микробов в формировании иммунитета. Мы уверены, точка зрения, представленная в данной лекции, даст «пищу» для многих умов, и для будущих многочисленных научных исследований.

Л.С. Намазова-Баранова, Н.А. Маянский

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Иммунопатология и микробы

Контактная информация:

Маянский Николай Андреевич, доктор медицинских наук, заведующий лабораторным отделом НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** (495) 134-02-18

Статья поступила: 24.04.2011 г., **принята к печати:** 23.05.2011 г.

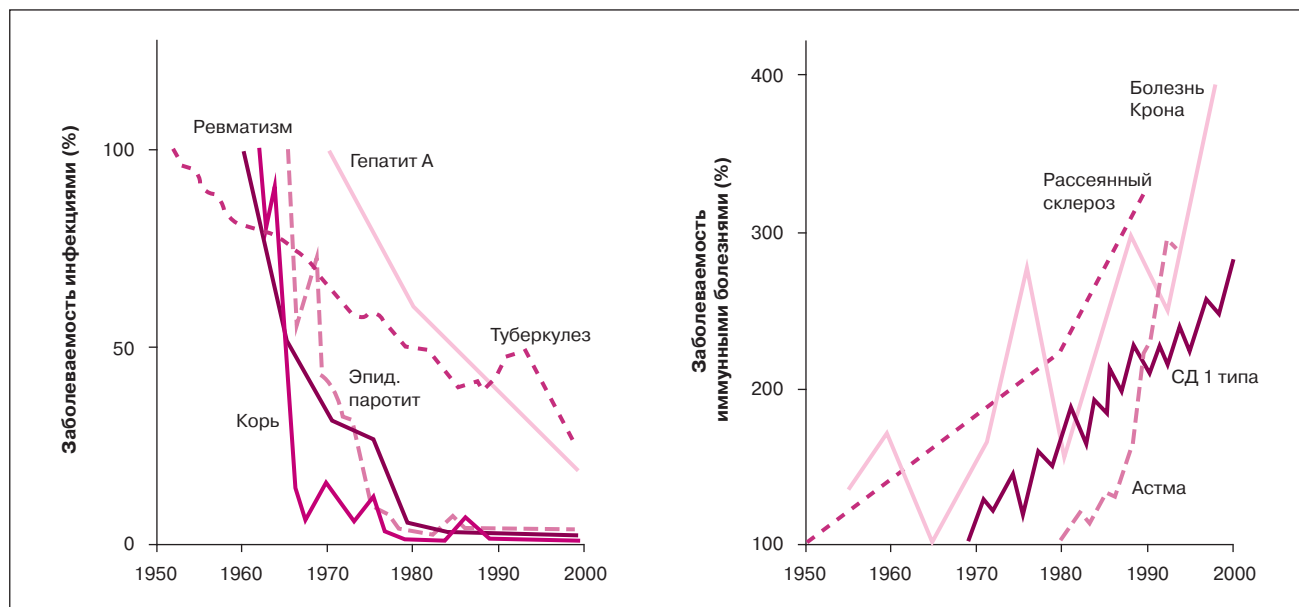
54

Эпидемиологические данные последних трех-четырех десятилетий четко указывают на постоянный рост числа аллергических и аутоиммунных болезней в развитых странах (рис. 1, справа), который сопровождается снижением инфекционной заболеваемости (рис. 1, слева) [1]. Совершенно очевидно, что обе эти тенденции взаимосвязаны или взаи-

мозависимы. Каким же образом можно объяснить такую взаимосвязь и взаимозависимость? Для того, чтобы ответить на этот вопрос, вспомним, что мы знаем об агентах, которые являются причиной инфекций, т.е. микробах.

Все микроорганизмы по степени опасности для человека можно разделить на три категории: непатогенные, условно-

Рис. 1. Эпидемия иммунопатологии [1]



L.S. Namazova-Baranova, N.A. Mayanskiy

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

Immunopathology and microbes

патогенные и патогенные (рис. 2) [2]. Большинство микробов являются непатогенными и безвредны для человека, устойчивость к ним — видовой признак, который наследуется конституционально. Невосприимчивость человека к тому или иному микроорганизму (который, впрочем, может быть опасен для другой биосистемы) обусловлена рядом факторов: неадекватностью температурного режима, недостатком ростовых факторов, отсутствием рецепторов для адгезии или условий для образования токсина и т.п. Таким образом, благодаря видовому иммунитету наш организм не реагирует на множество микробов, окружающих нас, и именно поэтому внимание клинических дисциплин сфокусировано на патогенных и условно-патогенных микробах. Условно-патогенные микробы, колонизирующие кожу и слизистые оболочки, обычно мирно сосуществуют с хозяином. Они вызывают болезни (становятся патогенными) только в определенных условиях: например, при заражении лиц с врожденными и приобретенными дефектами иммунитета и ослабленных больных, инфицировании в результате повреждения кожи и слизистых оболочек (вторичное инфицирование), внутрибольничном инфицировании. Патогенные микробы, безусловно, вызывают первичные инфекции, поражая здоровых людей. Микробы и инфекции большинством людей воспринимаются как нечто негативное и опасное. Действительно, инфекционные болезни могут быть тяжелыми и жизнеугрожающими. Однако не следует забывать о пользе, которую приносят нам контакты с микроорганизмами (об этом речь пойдет ниже), и о надежности рубежей иммунитета, которые нас защищают.

Говоря о противоинфекционном иммунитете, не следует противопоставлять друг другу его различные факторы и механизмы, пытаясь выделить среди них более или менее значимые [2]. Весь механизм будет эффективен, только когда его компоненты работают в содружестве (рис. 3). На первой линии (кожа и слизистые оболочки) защита носит бесконфликтный характер. При проникновении микроорганизма в субэпителиальную ткань сопутствующее инвазии повреждение будет вызывать ответную реакцию — воспаление. При первом контакте с патогеном реакции специфического иммунитета развиваются медленно, поэтому к защите сначала будут подключаться преформированные факторы врожденного (неспецифического) иммунитета, действующие более оперативно. Проспециализировавшись в результате контакта с микробами, эффекторы приобретенного иммунитета в дальнейшем будут быстро реагировать на повторную инвазию и препятствовать развитию болезни.

Сбои в работе системы иммунитета могут приводить к развитию иммунопатологии, многообразие проявлений которой можно свести к нескольким основным видам (рис. 4): иммунодефицитам, гиперчувствительности (аллергии) и аутоагрессии.

Здесь мы подходим к обсуждению взаимосвязи между микробами и иммунопатологией. Конкретный микроорганизм может стать причиной конкретной иммунопатологии [3]. Например, при ревматизме антитела, выработанные в ответ на стрептококковую инвазию, могут перекрестно реагировать с миокардиальными антигенами, вызывая аутоиммунную реакцию. Кроме того, инфекционные возбудители могут быть триггером возникновения или прогрессирования иммунопатологии у генетически предрасположенных субъектов, в частности респираторно-синциальный вирус повышает риск возникновения астмы.

Эти факты хорошо известны и много обсуждаются, однако обратная сторона проблемы, а именно способность микробов и/или их компонентов **предотвращать** раз-

Рис. 2. Микробы: знаем ли мы их настоящее «лицо»?

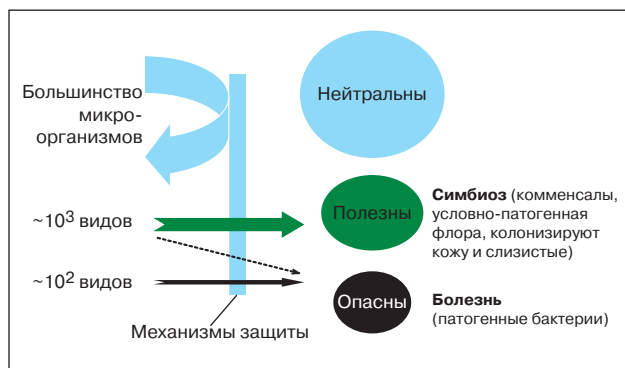
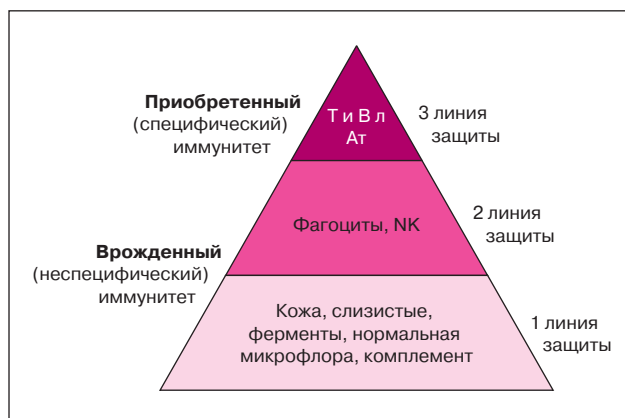
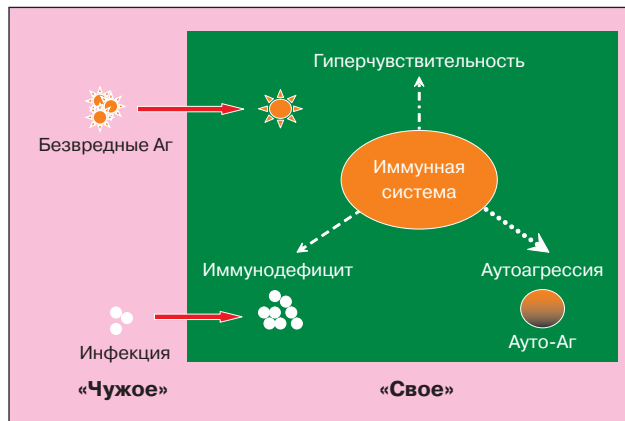


Рис. 3. «Эшелоны» иммунитета



Примечание. л — лимфоциты; Ат — антитело; NK — естественные киллеры (клетки крови).

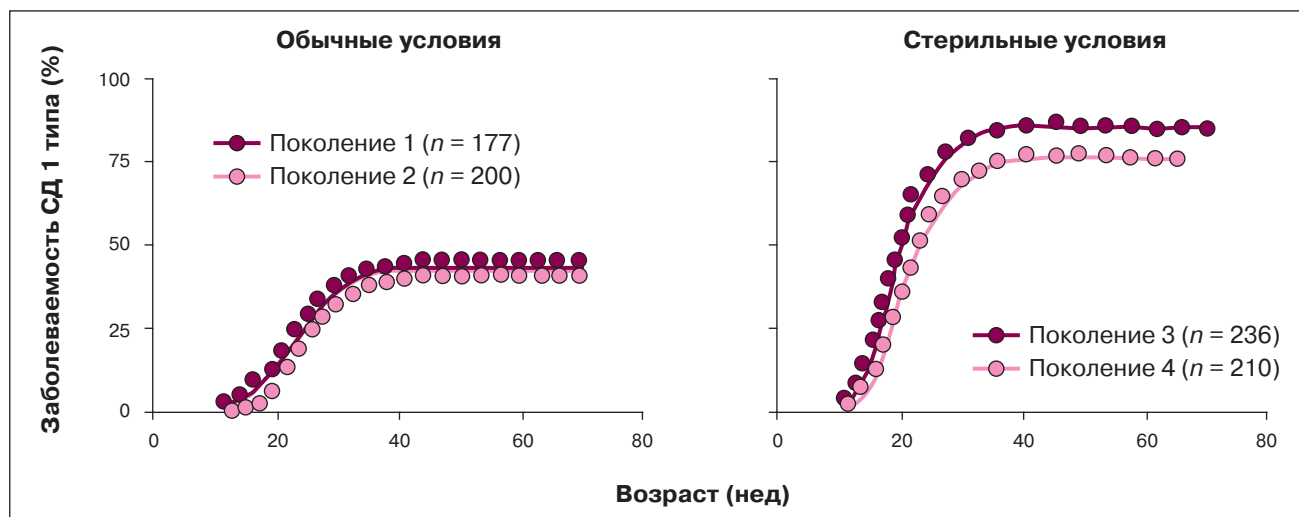
Рис. 4. Иммунопатология



Примечание. Аг — антиген.

витие иммунопатологии, привлекла внимание сравнительно недавно. Приведем несколько наблюдений, иллюстрирующих антииммунопатологический потенциал инфекционных агентов. Весомые доказательства причинно-следственной связи между микробами, аллергией и аутоиммунными заболеваниями были получены на моделях у животных. Так, аутоиммунные болезни у склонных к ним линий мышей и крыс возникают раньше и чаще у животных, которые живут в специально созданных стерильных условиях. На рис. 5 представлен эффект инфекции на заболеваемость диабетом у самок NOD-мышей [1]. Из поколения в поколение примерно у 40% этих мышей в обычных условиях развивается диабет

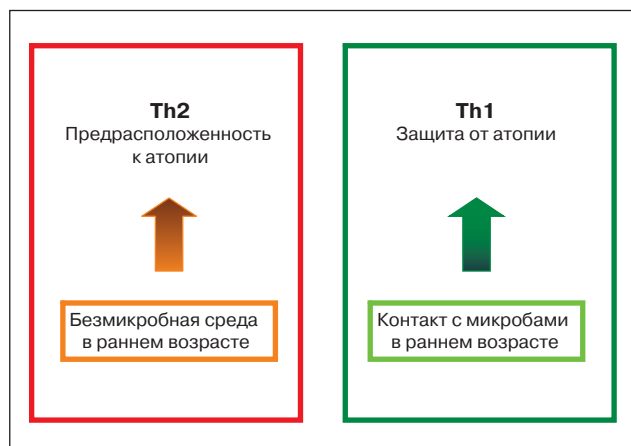
Рис. 5. Заболеваемость диабетом у NOD-мышей в зависимости от условий жизни



(см. рис. 5, слева). При помещении потомства этих мышей в стерильные условия заболеваемость диабетом возрастает в 2 раза и достигает 80% (см. рис. 5, справа). Важно отметить, что развитие диабета у «стерильных» животных можно предотвратить путем инфицирования мышей различными бактериями и вирусами сразу после рождения. Другие исследования свидетельствуют о том, что у детей, посещающих детские сады и другие организованные коллективы, снижается риск заболевания сахарным диабетом 1-го типа, бронхиальной астмой и атопией [4–6]. Кроме того, наличие старших сиблингов в семье также уменьшает вероятность развития иммунопатологии. Этот эффект связывают с увеличением частоты инфекционных заболеваний и близостью социальных контактов, которые дают возможность ребенку раннего возраста встретиться с максимальным числом микробов. Таким образом, как это ни парадоксально звучит, но более частые инфекции могут в будущем защитить ребенка от такого вида иммунопатологии, как аллергия. Каковы механизмы, которые включает инфекция для предотвращения развития иммунопатологических состояний? Для объяснения этого феномена была предложена так называемая «гигиеническая гипотеза» [7, 8].

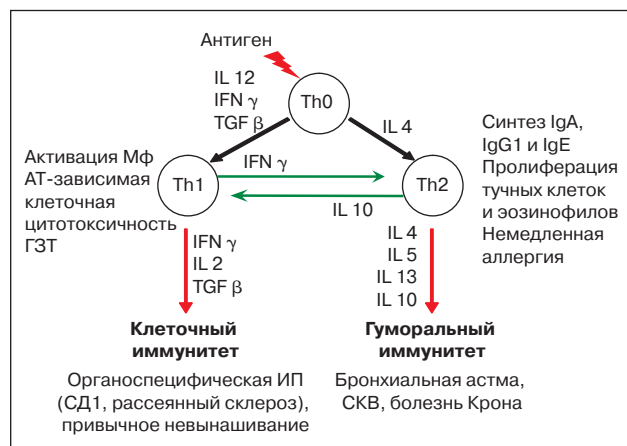
Она предполагает, что избыточная чистота окружающей среды (в микробиологическом смысле) приводит к снижению качества и количества инфекционных стимулов, необходимых для правильного и сбалансированного развития иммунной системы. Напротив, богатая нормальной микробной флорой окружающая среда в раннем периоде жизни направляет развитие иммунной системы по пути, который уменьшает предрасположенность к иммунопатологии вообще и к атопии, в частности (рис. 6). Микробные антигены способствуют формированию иммунологических реакций по вектору Т-хелперов 1-го типа (Th1), тогда как недостаток микробной стимуляции ведет к образованию Th2-клеток. Эти функциональные варианты Т-хелперов различаются по спектру продуцируемых цитокинов (рис. 7). В ответ на контакт с антигеном Th1 вырабатывают цитокины 1-го типа, которые усиливают реакции клеточного иммунитета, а Th2 продуцируют цитокины 2-го типа, стимулирующие гуморальное звено и регулирующие, в частности, выработку антител и переключение их изотипа. От преобладающего варианта Т-хелперов (Th1 или Th2) зависит направление иммунного ответа, а также вероятность развития той или иной иммунопатологии. Одним из последствий сдвига иммунного ответа

Рис. 6. Гигиеническая гипотеза



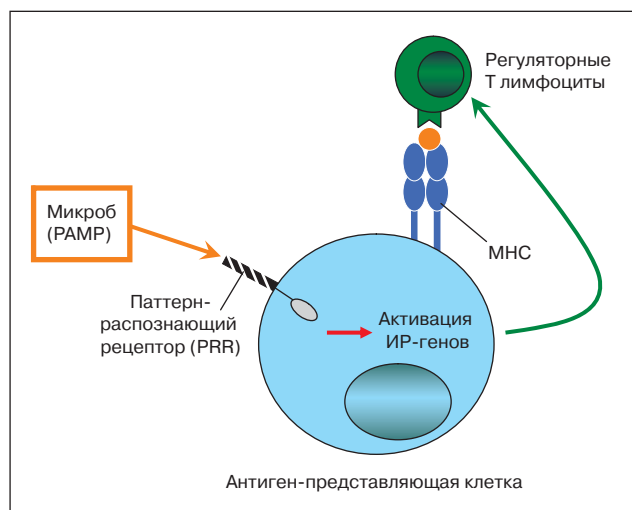
Примечание. Th — Т-лимфоциты-хелперы.

Рис. 7. Функциональные варианты Т-хелперов



Примечание. Мф — макрофаги; ИП — иммунопатология; СКВ — системная красная волчанка; СД — сахарный диабет; Th — Т-лимфоциты-хелперы; IL — интерлейкин; IFN — интерферон; TGF — трансформирующий фактор роста.

Рис. 8. Роль микробов в формировании сбалансированной иммунной системы



в сторону Th2-реакций при недостаточной микробной стимуляции является склонность к атопии (см. рис. 6, 7). Микробные продукты обладают уникальными структурными особенностями, так называемыми PAMP (pathogen associated molecular pattern), которые постоянно «тонируют» антиген-представляющие клетки (рис. 8) [3]. Специальные рецепторы на поверхности антиген-представляющих клеток распознают эти паттерны, что ведет к активации иммунорегуляторных генов. Их продукты помогают формированию пула регуляторных Т лимфоцитов. Роль регуляторных Т лимфоцитов в иммунной системе существенно шире, чем иммунный ответ на конкретный микроб: они обеспечивают сбалансированную работу иммунитета, в частности поддержание иммунологической аутоотолерантности. Например, в отсутствие их регулирующего влияния аутореактивные клоны лимфоцитов, периодически появляющиеся у здоровых людей, получают возможность пролиферировать и вызывать аутоиммунную патологию (рис. 9). Таким образом, постоянный контакт с микроорганизмами, особенно на ранних этапах становления иммунной системы, способствует «тонкой настройке» иммунологических реакций, препятствуя развитию иммунопатологических состояний. Недостаток микробной стимуляции вследствие избыточной гигиены или ограничения контактов со сверстниками, т.е. недостаток микробного воспаления при естественном развитии ребенка, приводит к «ошибке программирования» нормального иммунитета (рис. 10). Наличие причинного фактора аллергии (аллергенов) будет направлять иммунологические реакции по патологическому пути, обуславливая развитие аллергических болезней. Из этих рассуждений можно сделать неожиданные выводы. Во-первых, инфекция не всегда является негативным событием в жизни ребенка, поэтому не следует искус-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bach J.F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases // NEJM. — 2002; 347: 919–920.
2. Маянский А.Н. Лекции по иммунологии. — Н. Новгород: Издательство НижГМА, 2003. — 272 с.
3. Chervonskiy A. Influence of microbial environment on autoimmunity // Nat. Immunol. — 2010; 11: 28–35.
4. Kramer U., Heinrich J., Wjst M. et al. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood // Lancet. — 1999; 353: 450–454.
5. Ball T.M., Castro-Rodriguez J.A., Griffith K.A. et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood // N. Engl. J. Med. — 2000; 343: 538–543.

Рис. 9. Подавление аутоиммунной реакции регуляторными Т лимфоцитами

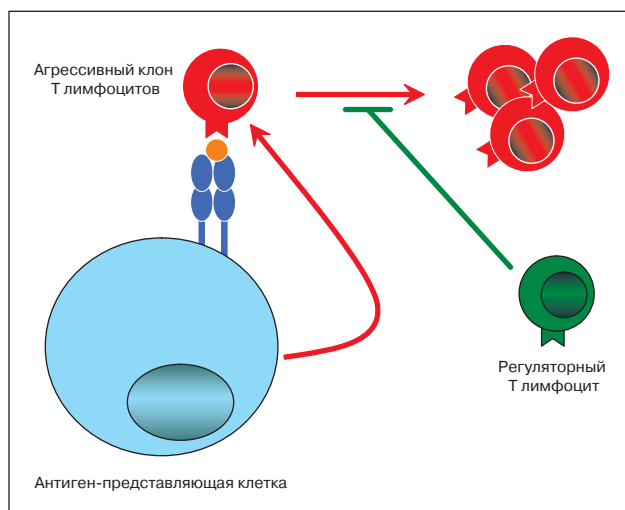
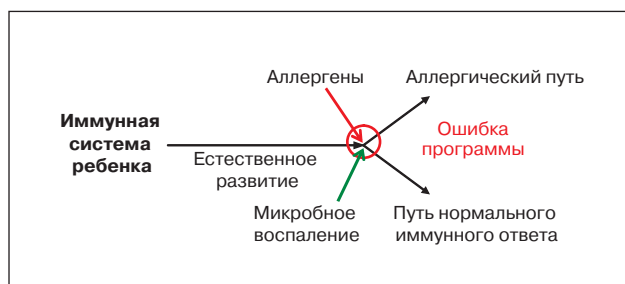


Рис. 10. Теория «Перезагрузки»



ственно сужать круг его общения, а наоборот, предоставить возможность познакомиться с максимальным числом микробных антигенов. Во-вторых, микробы, вероятно, позволят алергокомпрометированным детям излечиться самостоятельно, если удастся с их помощью перепрограммировать, «перезагрузить» характер иммунного ответа (см. рис. 10). В связи с этим название редакционного комментария журнала New England Journal of Medicine к цитированной выше статье [5] звучит вполне логично: «Детский сад, сиблинги и астма: пожалуйста, чихните на моего ребенка!» [9]. Заметим здесь, что есть определенная доля «иронии природы» в том факте, что теперь нам следует искать новые способы воспроизвести инфекционные заболевания, против которых мы боролись с большим успехом в последние десятилетия. Безусловно, в определенной степени этот процесс моделируется в процессе вакцинации, не зря многочисленные исследования свидетельствуют о том, что у вакцинированных при рождении детей аллергия возникает реже, чем у их невакцинированных сверстников.

А.А. Иванова¹, А.С. Колбин²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Региональный центр мониторинга и безопасности лекарственных средств, Санкт-Петербург

Нестероидные противовоспалительные средства у беременных женщин: риски развития нежелательных явлений

Контактная информация:

Иванова Анна Александровна, аспирант кафедры фармакологии медицинского факультета СПбГУ

Адрес: 199106, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21-я линия, д. 8А, тел.: (812) 326-03-26

Статья поступила: 14.02.2011 г., принята к печати: 23.05.2011 г.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) представляют собой группу лекарственных средств, которые широко применяют в клинической практике. Беременные женщины используют НПВС также достаточно часто — как по назначению врача, так и самостоятельно. Однако, сведения о безопасности их применения у данной категории пациенток в русскоязычных источниках ограничены. Авторы предоставили подробную информацию по безопасности применения во время беременности как всей группы НПВП в целом, так и отдельных, наиболее часто используемых представителей (парацетамол, ибупрофен, напроксен, кетопрофен, диклофенак, индометацин, метамизол натрия, кеторолак, ацетилсалициловая кислота, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2). Были проанализированы исследования и описания клинических случаев баз данных reprotox (по подписке), Medline (на 2011 г.), а также руководство К. Шефера. Даны рекомендации по назначению средств этой группы во время беременности.

Ключевые слова: нежелательные побочные реакции, нестероидные противовоспалительные средства, беременные женщины, плод, новорожденный.

Актуальность

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) представляют собой группу лекарственных средств (ЛС), которые широко применяют в клинической практике, причем многие из них можно купить без рецепта. Популярность НПВС объясняется тем, что они обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектами и приносят облегчение больным с соответствующими симптомами — воспаление, боль, гипертермия [1]. Достаточно часто применяют НПВС у беременных женщин, в том числе в Российской Федерации (РФ). Так, результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического

исследования, в котором участвовало 543 беременных женщины Центрального федерального округа РФ, показали, что НПВС назначают 4,6% наблюдаемым. Однако, при анонимном опросе 60 беременных женщин, проводившемся для изучения действительной практики применения ЛС, выяснилось, что без назначения врача лекарства во время беременности применяют 58% женщин, из них 26,7% — НПВС (парацетамол и комбинации с аспирином и кофеином, метамизол натрия) [2]. Фармакоэпидемиологическое исследование применения ЛС у беременных женщин на территории Приморского края показало более высокую частоту применения НПВС [3]. Средства этой группы

А.А. Ivanova¹, A.S. Kolbin²

¹ Sankt Petersburg State University

² Regionalny Monitoring and Safety of Medicines Centre, St. Petersburg

Nonsteroid inflammatory medicines in pregnant women: the risks of adverse events

The nonsteroidal anti-inflammatory agents are group of medicines, which are used widely in a clinical practice. Pregnant women use these drugs quite often on prescription and in self-treatment. However, data about safety of their using in this patients are limited. Objective was reporting rather more detailed information about safety nonsteroidal anti-inflammatory agents as a group and certain, most common used drugs (acetaminophen, ibuprofen, naproxen, diclofenac, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, metamizol, acetylsalicylic acid, celecoxib, meloxicam, nimesulide) during pregnancy. Studies and case reports were founded in electronic databases (reprotox, Medline (at 2011) and handbook C. Schaefer "Drugs during pregnancy and lactation". Recommendations for prescription this drugs during pregnancy were given.

Key words: adverse effect, nonsteroidal anti-inflammatory agents, pregnant women.

заняли второе место в структуре назначения различных ЛС — 13,94%. «Лидерами» стали антибактериальные средства, назначенные в 60% случаев. Из группы НПВС в 46% случаев назначали салицилаты, в 54% — другие ЛС (индометацин, диклофенак, кетопрофен, кеторолак, мелоксикам и др.). В большинстве случаев НПВС использовали в I триместре беременности с целью самолечения при головной или зубной боли, артралгиях. Шесть беременных женщин получали НПВС в ходе терапии системных воспалительных заболеваний [3].

Таким образом, актуальность данной проблемы безусловна, однако данные о безопасности применения НПВС в русскоязычных источниках ограничены. В вышедшем в 2010 г. практическом руководстве К. Шефера и соавт. «Лекарственная терапия в период беременности и лактации» есть раздел, посвященный НПВС, содержащий общую информацию и принципы применения этих ЛС во время беременности [4]. В то же время не все НПВС рассмотрены подробно. В руководстве А. Бурбелло и А. Шаброва «Новейшая энциклопедия современных лекарств» (2011) в разделе, посвященном применению ЛС при беременности и лактации, представлена информация от производителей лишь наиболее распространенных из них [5]. Целью настоящей работы было предоставление подробной информации по безопасности применения во время беременности как всей группы НПВС, так и отдельных, наиболее часто используемых, представителей этой группы.

Методика

Использованы исследования и описания клинических случаев баз данных reprotox (по подписке), Medline (на 2011 г.), а также руководство К. Шефера [4]. В связи с ограниченным объемом статьи выбирали исследования, результаты которых не опровергнуты последующими, более поздними и более качественно проведенными исследованиями. Целью поиска были исследования частоты нежелательных побочных реакций (НПР) у беременных женщин.

Критерии включения. В работу вошли исследования на людях, беременных женщинах, описание клинических случаев использования НПВС системно (энтерально и парентерально).

Критерии исключения. В работу не вошли эксперименты на животных, а также исследования без описания результатов, местное использование НПВС, применение комбинированных ЛС.

В результатах исследований обращали внимание на представление таких показателей значимости различий, как отношение шансов — ОШ (odds ratio), скорректированное отношение рисков — ОР (adjusted hazard ratio), представленных с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты

Существуют общие сведения о применении любых ЛС во время беременности. Так, необходимо соблюдать следующие правила [4]:

- назначать ЛС по строгим показаниям, лишь в случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск для плода;
- беременная женщина должна использовать только те ЛС, которые испытаны многолетней практикой. Предпосылкой являются данные об отсутствии эмбриотоксических свойств у этих средств. Применение нового ЛС несет элемент риска. Из группы НПВС это относится в большей степени к селективным ингибиторам циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), влияние которых на течение беременности изучено недостаточно;

- стремиться к проведению монотерапии и ограничить прием комбинированных ЛС;
- выбирать минимально терапевтическую дозу ЛС;
- оценить риски: заболевание может явиться фактором риска для нормального развития плода; тяжелые стрессовые ситуации (например, боль) также могут угрожать нормальному течению беременности. Отсутствие лечения может быть сопряжено с более высоким риском для будущего ребенка, чем само лечение.

Часто НПВС используют для обезболивания и в качестве жаропонижающего средства. В этом случае средством выбора считают парацетамол (Ацетаминофен). Согласно большинству руководств, ЛС можно назначать на любых сроках беременности в обычных дозах. В I и II триместрах беременности в качестве противовоспалительных средств используют ибупрофен и диклофенак. Начиная с 30-й недели гестации, следует воздержаться от их применения из-за риска преждевременного закрытия артериального протока у плода, возникновения олигогидрамниона и нарушения функции почек у новорожденного. Низкодозную терапию ацетилсалициловой кислотой (80–300 мг/сут) при соответствующих показаниях можно проводить без ограничения [4]. В двух работах описан повышенный риск спонтанного аборта в результате приема НПВС. Однако незначительное число наблюдений в обоих исследованиях делает такое заключение сомнительным [4, 6]. Указания на повышенный риск возникновения пороков развития плода у человека при использовании ЛС этой группы отсутствуют. Ретроспективный анализ данных Шведского регистра родов, охватывающего 2557 новорожденных, матери которых принимали НПВС в I триместре, показал, что риск возникновения дефектов развития в целом не увеличивается, а лишь незначительно повышается частота легких дефектов сердечно-сосудистой системы (в основном дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок). Связь с каким-либо конкретным ЛС из группы НПВС не прослеживалась [4, 7]. Известно, что НПВС продлевают беременность у животных и человека. Простагландины групп Е и F регулируют сократимость матки, и за несколько часов до родов их синтез резко усиливается, что связывают с индукцией ЦОГ-2. Считают, что эти вещества играют решающую роль в начале и развитии родовой деятельности [8]. Указанные данные легли в основу использования ЛС как токолитиков при угрозе преждевременных родов. В «Формуляре лекарственных средств в акушерстве и гинекологии» под редакцией В. Радзинского (2011) в качестве токолитика из группы НПВС представлен индометацин, использующийся с этой целью с 1974 г. [9, 10]. Однако, при использовании этих ЛС на поздних сроках беременности могут возникать достаточно серьезные НПР. Наиболее распространенным при применении НПВС в III триместре (после 28–30-й недели) является преждевременное закрытие артериального протока у плода, что может привести к легочной гипертензии плода/новорожденного и его гибели. Данный эффект продемонстрирован у крыс и в ряде случаев у людей [11]. Известно, что возникновение НПР связано с подавлением синтеза простагландинов. В артериальном протоке данный эффект приводит к сокращению гладкой мускулатуры и прекращению функции. В настоящее время индометацин используют в неонатологии, применяя для закрытия функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных. Наибольший терапевтический эффект развивается у детей между 28 и 34-й неделей, снижается с гестационным возрастом 34–36 недель [12]. В то же время эффект не замечен при применении парацетамола. Видимо, это связано с тем, что парацетамол является слабым ингибитором ЦОГ [8].

В мета-анализе, проведенном канадскими исследователями (2006), выявлено 15-кратное повышение риска преждевременного закрытия артериального протока у плода, если женщины принимали НПВС, по сравнению с женщинами, принимавшими плацебо (8 исследований; ОШ 15,04; 95% ДИ 3,29–68,68) [13]. По этой причине после 28–30 нед гестации следует избегать назначения НПВС. Если же существует необходимость в их применении, следует один или два раза в неделю проводить ультразвуковое исследование для выявления возможных осложнений — изменение гемодинамики в артериальном протоке, возникновение олигогидрамниона [4]. НПВС помимо риска преждевременного закрытия артериального протока также могут обладать нефротоксичностью, ослабляя компенсаторную простагландин-опосредованную дилатацию почечных сосудов в случаях ухудшения перфузии почек: например, наблюдали олигогидрамнион у самих беременных [10, 14–22] и почечную недостаточность у новорожденных детей [15, 17, 21–27]. Возникновение «спонтанной» перфорации подвздошной кишки и некротизирующего энтероколита у новорожденных также может быть связано с применением НПВС незадолго до родов [10]. Более подробные сведения о безопасности применения основных НПВС приведены ниже.

Парацетамол (Ацетаминофен). Парацетамол не всегда относят к группе НПВС, так как ЛС почти лишено противовоспалительной активности. Вероятно, это связано с подавлением ЦОГ только в головном мозге, но не в очаге воспаления [8]. В связи с тем, что парацетамол является ЛС выбора в качестве жаропонижающего и обезболивающего средства во время беременности, следует остановиться на нем. Известно, что исследования не выявили тератогенного действия парацетамола на человека [28–32]. Результаты популяционного исследования типа «случай-контроль», использовавшие данные Национального исследования по профилактике развития врожденных пороков, не только не выявили связи между парацетамолом и какими-либо врожденными дефектами, но и продемонстрировали статистически значимое снижение риска дефекта нервной трубки, анотии/микротии (отсутствие или гипоплазия ушной раковины), расщелин губ и гастрошизиса [33]. В последнее время появляются сообщения о возможной связи между приемом парацетамола во время беременности и крипторхизмом у родившихся мальчиков. Ингибиторы ЦОГ — парацетамол, ибупрофен и ацетилсалициловая кислота (Аспирин) продемонстрировали способность влиять на эндокринную систему у радужной форели. У людей Аспирин блокирует андрогенный ответ на хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), и, поскольку стимулированная ХГЧ продукция андрогенов играет ключевую роль для нормально го опускания яичек, воздействие ингибиторов ЦОГ в уязвимый период во время беременности может оказать негативное влияние на этот процесс. Исследование, проводившееся как часть Датского национального когортного исследования родов, описало связь между приемом парацетамола в I и II триместрах беременности и крипторхизмом у потомства [34]. В то же время результаты этого исследования некоторыми исследователями кажутся дискуссионными, так как 95% ДИ включал единицу (скорректированное ОР 1,33; 95% ДИ 1,00–1,77). Воздействие в течение более 4 нед внутри предполагаемого временного окна программирования опускания яичек (8–14-я нед беременности) было связано с приемом парацетамолом (ОР 1,38; 95% ДИ 1,05–1,83). Не выявлено связи между применением ибупрофена и ацетилсалициловой кислоты и крипторхизмом. Другая датская группа, кото-

рая провела исследование, включавшее беременных датчанок и финок, сообщила о статистически значимой связи между приемом парацетамола во II, но не I триместре, и крипторхизмом (скорректированное ОШ 2,78; 95% ДИ 1,13–6,84) [35]. Связь также была замечена для ацетилсалициловой кислоты, но не для ибупрофена, и не прослеживалась между приемом парацетамола или других анальгетиков у финских детей. Авторы предположили, что в среднем частота возникновения крипторхизма выше в Дании по сравнению с Финляндией, и что разница в частоте возникновения может мешать выявлению данного эффекта парацетамола в финской популяции. Возможная связь между приемом парацетамола и крипторхизмом требует дальнейшего тщательного изучения. Есть противоречивые данные о связи приема парацетамола во время беременности с развитием астмы. Так, в нескольких исследованиях выявлена подобная связь [36–42]. А в одном исследовании из США обнаружен протективный эффект использования парацетамола во время беременности в отношении развития астмы в детском возрасте [43]. В настоящее время роль парацетамола в развитии астмы окончательно не ясна. Использование парацетамола на поздних сроках вызывает повышенный интерес, потому что другие ингибиторы ЦОГ могут вызывать кровоизлияния у новорожденных, подавление родов и преждевременное закрытие артериального протока. Эти осложнения не были зафиксированы при лечении беременных женщин парацетамолом.

Ибупрофен. В исследовании, проведенном в 2003 г., показан повышенный риск спонтанных аборт при использовании ибупрофена, преимущественно при приеме в близком к моменту зачатия периоде [6]. Авторы предположили два механизма, которые могут объяснить прерывание беременности после приема НПВС. Первый включает роль простагландинов в имплантации, второй — их роль в поддержании перфузии плаценты. Исследование было ограничено малым количеством беременных женщин, НПВС были использованы в близком к моменту зачатия периоде ($n = 18$) или после зачатия ($n = 54$), что делает сомнительным заключение о повышенном риске спонтанного аборта. Точные данные о применяемых ЛС отсутствуют [4]. Врожденных аномалий при применении ибупрофена не зафиксировано [44, 45]. Противоречивы также данные о риске возникновения гастрошизиса при приеме ибупрофена. Исследование типа «случай-контроль», оценивавшее риски в связи с использованием женщинами в I триместре ЛС и профессиональными вредностями, показало, что в 110 случаях риск развития гастрошизиса значимо повысили 2 сильных ингибитора ЦОГ — ацетилсалициловая кислота (ОШ 4,7; 95% ДИ 1,2–18,1) и ибупрофен (ОШ 4,0; 95% ДИ 1,0–16,0), но не парацетамол [46]. Однако два других исследования типа «случай-контроль» не выявили такой связи [47, 48]. Некоторые эпидемиологические исследования предположили, что использование НПВС (в том числе ибупрофена) во время беременности может повысить риск возникновения дефектов сердца. При анализе данных Шведского регистра родов, частота больших пороков не была выше у 2557 детей женщин, принимавших ибупрофен или другие НПВС на ранних сроках беременности, но отмечали несколько более частые случаи дефектов сердца (ОШ 1,86; 95% ДИ 1,32–2,62). В основном это были легкие дефекты (в значительной степени дефекты межжелудочковых и межпредсердных перегородок). В 15 из 36 случаев развития дефектов сердца матери во время беременности принимали ибупрофен [7]. Авторы отметили, что эта находка может быть связана или с неспецифическими эффектами НПВС

(например, подавление синтеза простагландинов), или из-за влияния заболевания матери, для лечения которого они назначались. Другое шведское исследование устанавливало возможную связь между использованием ЛС на ранних сроках беременности и дефектами сердца. Оно включало 4000 случаев использования ибупрофена, однако риск пороков сердца не был повышен [49]. Канадское исследование, проведенное в 2006 г., выявило повышенный риск дефектов перегородки сердца (ОШ 3,34; 95% ДИ 1,87–5,98) у женщин, которым назначали НПВС на ранних сроках беременности [48]. Тремя наиболее частыми назначаемыми НПВС были напроксен (35%), ибупрофен (26%) и рофекоксиб (15%). Исследователи также выявили значимую связь между ибупрофеном и повышенным риском всех врожденных аномалий. Исследование не содержало информации о показаниях для назначения, которые могли включать вирусные инфекции, играющие значимую роль в возникновении пороков сердца. Описан клинический случай беременности тройней, во время которой наблюдали олигогидрамнион, развитие которого связали с использованием ибупрофена в качестве токолитика [16]. Эта взаимосвязь также обнаружена у группы из 30 женщин с преждевременными родами, получавшими ибупрофен, и в отдельных клинических случаях [14, 22]. Некоторые исследователи рекомендуют в случае применения ибупрофена или других ингибиторов синтеза простагландинов в качестве токолитика один или два раза в неделю проводить ультразвуковое исследование для выявления возможных осложнений [16]. Описан случай развития почечной недостаточности у ребенка, мать которого в течение 4 нед лечилась от многоводия ибупрофеном [22]. Следует избегать применения ибупрофена так же, как и других НПВС, в III триместре беременности из-за возможного преждевременного закрытия артериального протока у плода.

Напроксен. Описанное выше исследование с использованием данных Шведского медицинского регистра родов, которое проводили в 2001 г. для оценки влияния НПВС на ранних сроках беременности, выявило избыточность дефектов сердца, связанных с группой НПВС, но не с какими-либо определенными ЛС [7]. Обнаружена также специфическая связь между орофациальными расщелинами и напроксеном (из 6 определенных случаев в 5 применяли напроксен, в 1 — ибупрофен). Из-за того, что эта связь не была описана в других исследованиях, авторы отметили ее как случайную находку, требующую дальнейшего изучения в более крупной популяции. Не было выявлено врожденных аномалий у детей 23 женщин, принимавших напроксен (один курс) во время беременности для лечения ревматических заболеваний [50]. Описан клинический случай применения во II триместре напроксена в дозе 1100 мг/сут для лечения необъяснимой миалгии [17]. После 27-й нед у беременной обнаружено уменьшение объема амниотической жидкости. На 34-й нед на фоне олигогидрамниона родилась девочка, которой был поставлен диагноз «Ренальная тубулярная дисгенезия». Авторы высказали гипотезу, что напроксен может снижать почечный кровоток плода и, как следствие, вызывать почечную тубулярную дисгенезию. У детей, чьи матери принимали напроксен непосредственно перед родами, наблюдали типичное осложнение для ЛС группы НПВС — персистирующую легочную гипертензию и преждевременное закрытие артериального протока [11, 51].

Кетопрофен. Кетопрофен и другие НПВС помимо риска преждевременного закрытия артериального протока также могут обладать нефротоксичностью, ослабляя ком-

пенсаторную простагландин-опосредованную дилатацию почечных сосудов в случаях ухудшения перфузии почек. После лечения беременных женщин кетопрофеном во второй половине беременности наблюдали олигогидрамнион, а также почечную недостаточность у новорожденных [23, 26].

Диклофенак. При анализе данных Шведского регистра родов, общая частота пороков развития не была повышена у детей 2557 женщин, принимавших НПВС в течение первых 10–12 нед беременности [7]. При этом 574 из них принимали диклофенак. Частота пороков сердца у женщин, получавших НПВС на ранних сроках беременности, была выше ожидаемой. Показатели дефектов развития сердца были одинаковыми у детей, чьи матери принимали диклофенак и другие ЛС этого класса. Задokumentированы случаи преждевременного закрытия артериального протока после приема матерью диклофенака на последнем месяце беременности, диагностированные при проведении внутриутробной эхокардиографии [52–54]. На 37-й нед при эхокардиографии плода матери, получавшей диклофенак с 35-й нед, были выявлены дилатация правого предсердия с умеренной трикуспидальной регургитацией, недостаточность клапана легочной артерии и полное закрытие артериального протока. Врачами произведено срочное кесарево сечение, в результате которого родился здоровый ребенок [53]. В 2004 г. описан один случай развития тяжелой легочной гипертензии у новорожденного, подвергшегося внутриутробно воздействию диклофенака [54]. Матери с 38-й нед гестации был назначен диклофенак (по 25 мг 3 раза день в течение 3 дней) для лечения простуды. После завершения прописанного курса была зарегистрирована брадикардия плода. Произведено немедленное родоразрешение путем кесарева сечения. Родился мальчик весом 3400 г, без отеков, но цианотичный, с синдромом дыхательных расстройств; нуждался в механической вентиляции. Эхокардиограмма показывала стойкую тяжелую легочную гипертензию и транзиторную правостороннюю гипертрофическую кардиомиопатию, вызванную преждевременным закрытием артериального протока. К возрасту 40 дней легочная гипертензия разрешилась, и гипертрофия правого желудочка заметно уменьшилась.

Индометацин. Данные о тератогенном действии индометацина на человека противоречивы и ограничены. Во второй половине беременности индометацин проникает через плаценту и достигает в крови плода концентраций, эквивалентных таковой в крови матери [10]. Лечение матери индометацином на поздних сроках беременности может вызвать преждевременное закрытие артериального протока и персистирующую легочную гипертензию у новорожденного [13]. Констрикция артериального протока плода, повышение сопротивления легочных артерий и трикуспидальная регургитация были выявлены при эхокардиографии плода у женщин, леченных индометацином в III триместре беременности [55, 56]. Мета-анализ контролируемых эпидемиологических исследований показал, что лечение матери индометацином для предупреждения преждевременных родов связано с повышенным риском развития перивентрикулярной лейкомаляции (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,3–3,1) и некротизирующего энтероколита (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,1–4,2) у новорожденного. Не выявлена связь с повышенным риском внутрижелудочковых кровоизлияний, открытого артериального протока, респираторного дистресс-синдрома, бронхолегочной дисплазии или младенческой смертности [57]. Антипиретический эффект индометацина теоретически возможен и может маскировать скрыто протекающий хориоамнионит. Хотя хориоамнионит считается противопоказанием для

использования индометацина (и любого другого токолитика), не сообщалось о повышенной частоте интраамниотических инфекций при использовании ЛС [10]. Продукция мочи почками плода и амниотической жидкости уменьшается у женщин, лечившихся индометацином во II или III триместре беременности [10, 20]. В результате может возникнуть олигогидрамнион. Эффект обычно обратим после прекращения терапии, но наблюдается персистирующее нарушение функции почек у детей, чьи матери принимали индометацин на поздних сроках беременности [24, 25].

Метамизол натрия (Анальгин). Сто восемь женщин, обратившихся в 4 тератогенных центра в Израиле и Италии, принимали метамизол натрия в I триместре. При сравнении исходов 98 беременностей и контрольной популяции не отмечено очевидного повышения риска больших пороков [58]. Анализ данных базы Венгерской службы контроля за врожденными аномалиями выявил взаимосвязь пограничной значимости между использованием метамизола натрия в I триместре и возникновением дефекта диафрагмы (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,0–6,8), а также сердечно-сосудистыми аномалиями (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,0–1,7) [59]. Однако, при учете только подтвержденной медицинской документации использования Анальгина подобная связь не была обнаружена. Исследователи предположили влияние ошибки воспоминания или случайности. Использование Анальгина во время беременности было связано с повышенным риском развития злокачественных опухолей у детей в двух эпидемиологических исследованиях [60, 61], в которых нет единого мнения по поводу вреда. Исследование, проведенное в Бразилии в 1996 г., выявило связь между применением Анальгина во время беременности и возникновением опухоли Вильмса у потомства (ОШ 10,9; 95% ДИ 2,4–5,0) [60]. Несмотря на то, что анальгин-содержащие препараты запрещены в Европе и Северной Америке, их широко назначают в Бразилии (как и в РФ) и предлагают бесплатно в окружающих клиниках, оказывающих бесплатную помощь. Видимо поэтому НПР зафиксированы в бедных слоях населения. Из-за того, что были описаны случаи агранулоцитоза у взрослых, есть опасения, что подобные НПР могут проявляться у новорожденных [61, 62]. Одно исследование показало значимую связь между пренатальным воздействием некоторых ЛС, в том числе метамизола натрия, и повышенным риском острой лейкемии у детей [61]. Однако, последующее исследование не подтвердило этой взаимосвязи [62]. Как и другие ингибиторы простагландинов, метамизол может вызвать олигогидрамнион [18] и закрытие артериального протока [18, 63]. Согласно мнению большинства экспертов, следует отказаться от применения метамизола натрия не только у беременных женщин, но и во всей популяции [4].

Кеторолак. В экспериментах на животных кеторолак не показал повышение риска возникновения врожденных аномалий. Не сообщалось ни о каких эпидемиологических исследованиях, изучавших возникновение врожденных аномалий у детей женщин, получавших во время беременности терапию кеторолаком. Описан случай возникновения атонии матки и послеродового кровотечения после применения кеторолака для обезболивания после кесарева сечения [64]. Подавление агрегации тромбоцитов (общепризнанная НПР терапии кеторолаком) наблюдалось в пуповинной крови после назначения матери кеторолака во время родов [65].

Ацетилсалициловая кислота (АСК), Аспирин. В мета-анализе, включающем 22 клинических исследования, не было выявлено доказательств повышения риска врожденных пороков развития при применении АСК

в I триместре беременности [66]. Однако выявлено значимое увеличение повышенного риска возникновения гастрошизиса (ОШ 2,37; 95% ДИ 1,44–3,88). Большое проспективное исследование, включившее более 50 тыс. беременных женщин, не выявило никаких доказательств тератогенности Аспирина, а также негативного влияния на вес при рождении и перинатальную смертность [67]. Анализ данных Венгерской службы контроля за врожденными аномалиями также не обнаружил никакой значимой связи между использованием АСК во время беременности и повышенным риском врожденных аномалий развития [68, 69]. Датское исследование описало связь между применением АСК во II (но не I) триместре беременности и крипторхизмом у младенцев (скорректированное ОШ 4,07; 95% ДИ 1,05–15,8) [35]. В то же время подобная связь не была подтверждена в двух разных исследованиях — у финских и датских детей [34]. Сообщается о повышении частоты переносенных беременностей и более длительных родах у женщин, принимавших Аспирин [70]. Применение АСК, как и других НПВС на поздних сроках, может привести к преждевременному закрытию артериального протока и легочной гипертензии. Аспирин также подавляет способность тромбоцитов к адгезии и агрегации. У недоношенных новорожденных, матери которых принимали АСК в течение недели до родов, выявлена повышенная частота внутричерепных кровоизлияний [71]. Несколько исследований показали, что применение АСК в низких суточных дозах (60–150 мг) женщинами с высоким риском преэклампсии может значимо снизить частоту гипертензии, связанной с беременностью. У новорожденных, матери которых принимали во время беременности низкие дозы АСК, не выявлен чрезмерный риск кровоизлияний [72]. Есть предположение, что низкие дозы препарата не влияют на функцию гемостаза, при этом не обнаруживали каких-либо изменений при доплерометрии плода; предполагают, что влияние на закрытие артериального протока незначительно [73, 74]. Назначение низких доз АСК во II и III триместре не повреждает маточно- и фетоплацентарную гемодинамику и не вызывает среднюю или тяжелую констрикцию артериального протока. По мнению ряда авторов, АСК представляет собой анальгетическое и жаропонижающее средство второго выбора во время беременности и показана лишь в случаях, когда другие терапевтические средства не дают эффекта. Скорее всего, следует предпочесть парацетамол. В III триместре беременности салицилаты нельзя принимать регулярно, а дозы должны быть ниже, чем обычно используемые для получения противовоспалительного эффекта. Однако допустимо однократное применение анальгетических доз. Для длительного противовоспалительного лечения лучше использовать ибупрофен [4].

Ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб). Предполагалось, что ЛС этой группы будут обладать существенно лучшей переносимостью, поскольку они избирательно ингибируют ЦОГ-2, играющую большую роль в процессах воспаления, на фоне меньшего риска возникновения желудочно-кишечных расстройств и повреждений почек, которые возникают при использовании классических НПВС, неспецифически подавляющих активность ЦОГ-2. В настоящее время нет данных, что в период беременности ингибиторы ЦОГ-2 имеют преимущества перед классическими НПВС. Данные о применении ингибиторов ЦОГ-2 в период беременности немногочисленны. В опытах на животных не выявлены специфические эмбриотоксические повреждения, которые могли бы развиваться, исходя из подавления этими ингибиторами действия простагландинов. Хорошо

изученное фетотоксическое действие классических НПВС на поздних сроках беременности следует ожидать также при использовании ингибиторов ЦОГ-2 [4]. Нет данных по влиянию мелоксикама на беременность у людей. Не сообщалось о каких-либо эпидемиологических исследованиях развития врожденных аномалий у детей, матери которых во время беременности лечились целекоксибом. Рандомизированное сравнение целекоксиба и индометацина при лечении преждевременных родов продемонстрировало закрытие протока в случае применения индометацина, но не целекоксиба [75]. Оба ЛС связаны с транзиторным уменьшением объема амниотической жидкости, с более выраженным эффектом у индометацина. Не выявлено исследований влияния нимесулида на плод человека при применении на ранних сроках беременности. Описаны клинические случаи развития олигогидрамниона у женщин, принимавших нимесулид в течение нескольких недель последнего триместра [19, 21]. Даже когда нимесулид (и подобные ЛС — индометацин, сулиндак) использовали в течение короткого времени (1–2 дозы) для лечения преждевременных родов, индекс амниотической жидкости и кровотока в артериальном протоке плода были затронуты [20, 76]. После родоразрешения путем кесарева сечения у новорожденных, находившихся внутриутробно под воздействием нимесулида, наблюдалась олигурия и персистирующая почечная недостаточность [21, 27]. Поскольку

влияние селективных ингибиторов ЦОГ-2 на течение беременности изучено недостаточно, следует воздержаться от их использования.

Рекомендации и выводы

Во время беременности ЛС выбора в качестве анальгетика и антипиретика считается парацетамол, который можно назначать на любых сроках беременности у женщин в обычных дозах. В I и II триместрах беременности в качестве противовоспалительных средств можно использовать такие хорошо апробированные НПВС, как ибупрофен и диклофенак. Начиная с 30-й нед, следует воздержаться от их применения из-за риска преждевременного закрытия артериального протока у плода, возникновения олигогидрамниона и нарушения функции почек у новорожденного; при неизбежности их применения — один или два раза в неделю проводить ультразвуковое исследование для выявления возможных осложнений (изменение гемодинамики в артериальном протоке, возникновение олигогидрамниона). Низкодозную терапию ацетилсалициловой кислотой (80–300 мг/сут) при соответствующих показаниях можно проводить без ограничения. Необходимо отказаться от применения метамизола натрия, и не только у беременных женщин. Поскольку влияние селективных ингибиторов ЦОГ-2 на течение беременности изучено недостаточно, следует воздержаться и от их применения [4].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стречунский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства. Методическое пособие. — Смоленск, 2000. URL: <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/npsv/npsv.shtml>
2. Стриженов Е.А. Фармакоэпидемиология лекарственных средств у беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Смоленск, 2005. — С. 22.
3. Елисеева Е.В., Феоктистова Ю.В., Шмыкова И.И., Гельцер Б.И. Анализ фармакотерапии у беременных // Безопасность лекарств и фармаконадзор. — 2009; 2: 23–29.
4. Лекарственная терапия в период беременности и лактации / пер. с нем. под ред. Б.К. Романова. — М.: Логосфера, 2010. — С. 56–61, 68–73.
5. Новейшая энциклопедия современных лекарств / А.Т. Бурбелло, А.В. Шабров. — М.: ОЛМА Медиа Групп, 2011. — 1152 с.
6. Li D.K., Liu L., Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study // BMJ. — 2003; 327: 368–370.
7. Ericson A., Kallen B.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy // Reproductive Toxicology. — 2001; 15: 371–375.
8. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / под общей ред. А.Г. Гилмана. Пер. с англ. — М.: Практика, 2006. — С. 533–540.
9. Формуляр лекарственных средств в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Е. Радзинского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 21–23.
10. Norton M.E. Teratogen update: fetal effects of indomethacin administration during pregnancy // Teratology. — 1997; 56 (4): 282–292.
11. Alano M.A., Ngougma E., Ostrea E.M. et al. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn // Pediatrics. — 2001; 107: 519–523.
12. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. — М.: Медицина, 1984. — С. 288.
13. Koren G., Florescu A., Costei A.M. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis // Ann. Pharmacother. — 2006; 40 (5): 824–829.
14. Hendricks S.K., Smith J.R., Moore D.E. et al. Oligohydramnios associated with prostaglandin synthetase inhibitors in preterm labour // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1990; 97: 312–316.
15. Fieni S., Gramellini D., Vadora E. Oligohydramnios and fetal renal sonographic appearances related to prostaglandin

- synthetase inhibitors. A case report // Fetal. Diagn. Ther. — 2004; 19 (3): 224–227.
16. Wiggins D.A., Elliott J.P. Oligohydramnios in each sac of a triplet gestation caused by Motrin fulfilling Kock's postulates // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1990; 162: 460–461.
17. Koklu E., Gurgoze M., Akgun H. et al. Renal tubular dysgenesis with atypical histology and in-utero exposure to naproxen sodium // Ann. Trop. Paediatr. — 2006; 26 (3): 241–245.
18. Weintraub A., Mankuta D. Dipyron-induced oligohydramnios and ductus arteriosus restriction // Isr. Med. Assoc. J. — 2006; 8 (10): 722–723.
19. Holmes R.P., Stone P.R. Severe oligohydramnios induced by cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide // Obstet. Gynecol. — 2000; 96: 810–811.
20. Sawdy R.J., Lye S., Fisk N.M. et al. A double-blind randomized study of fetal side effects during and after the short-term maternal administration of indomethacin, sulindac, and nimesulide for the treatment of preterm labor // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003; 188 (4): 1046–1051.
21. Balasubramaniam J. Nimesulide and neonatal renal failure // Lancet. — 2000; 355: 575.
22. Kaplan B.S., Restaino I., Raval D.S. et al. Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents // Pediatr. Nephrol. — 1994; 8: 700–704.
23. Gouyon J.B., Petion A.M., Sandre D. et al. Neonatal kidney insufficiency and intrauterine exposure to ketoprofen // Arch. Fr. Pediatr. — 1991; 48: 347–348.
24. Butler-O'Hara M., D'Angio C.T. Risk of persistent renal insufficiency in premature infants following the prenatal use of indomethacin for suppression of preterm labor // J. Perinatol. — 2002; 22 (7): 541–546.
25. Cuzzolin L., Dal Cere M., Fanos V. NSAID-induced nephrotoxicity from the fetus to the child // Drug. Saf. — 2001; 24 (1): 9–18.
26. Llanas B., Cavert M.H., Apere H. et al. Adverse effects of ketoprofen after intrauterine exposure. Value of plasma determination // Arch. Pediatr. — 1996; 3: 248–253.
27. Landau D., Shelef I., Polachek H. et al. Perinatal vasoconstrictive renal insufficiency associated with maternal nimesulide use // Am. J. Perinatol. — 1999; 16: 441–444.
28. McElhatton P.R., Sullivan F.M., Volans G.N. Paracetamol overdosage in pregnancy. Analysis of the outcomes of 300 cases referred to the teratology information service // Reprod. Toxicol. — 1997; 11: 85–94.

29. Thulstrup A.M., Sorensen H.T., Nielsen G.L. et al. Fetal growth and adverse birth outcomes in women receiving prescriptions for acetaminophen during pregnancy. *EuroMap Study Group // Am. J. Perinatol.* — 1999; 16 (7): 321–326.
30. Cleves M.A., Savell V.H., Raj S. et al. and the National Birth Defects Prevention Study. Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects // *Birth Defects Research (Part A).* — 2004; 70: 107–113.
31. Rebordosa C., Kogevinas M., Horvath-Puho E. et al. Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital anomalies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2008; 198 (2): 1–7.
32. Torfs C.P., Katz E.A., Bateson T.F. et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis // *Teratology.* — 1996; 54: 84–92.
33. Feldkamp M.L., Meyer R.E., Krikov S. et al. Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects // *Obstet. Gynecol.* — 2010; 115: 109–115.
34. Jensen M.S., Rebordosa C., Thulstrup A.M. et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism // *Epidemiology.* — 2010; 21: 779–785.
35. Kristensen D.M., Hass U., Lesn L. et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat // *Hum. Reprod.* 2011. Doi: 10.1093/humrep/deq323.
36. Shaheen S.O., Newson R.B., Sherriff A. et al. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood // *Thorax.* — 2002; 57: 958–963.
37. Shaheen S.O., Newson R.B., Henderson A.J. et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood // *Clin. Exp. Allergy.* — 2005; 35: 18–25.
38. Koniman R., Chan Y.H., Tan T.N. et al. A matched patient-sibling study on the usage of paracetamol and the subsequent development of allergy and asthma // *Pediatr. Allergy. Immunol.* — 2007; 18: 128–134.
39. Rebordosa C., Kogevinas M., Sorensen H.T. et al. Prenatal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study // *Int. J. Epidemiol.* — 2008; 37: 583–590.
40. Garcia-Marcos L., Sanchez-Solis M., Perez-Fernandez V. et al. Is the effect of prenatal paracetamol exposure on wheezing in preschool children modified by asthma in the mother? // *Int. Arch. Allergy. Immunol.* — 2009; 149: 33–37.
41. Persky V., Piorkowski J., Hernandez E. et al. Prenatal exposure to acetaminophen and respiratory symptoms in the first year of life // *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* — 2008; 101 (3): 271–278.
42. Perzanowski M., Miller R., Tang D. et al. Prenatal acetaminophen exposure and risk of wheeze at age 5 years in an urban, low-income cohort // *Thorax.* — 2010; 65 (2): 118–123.
43. Kang E.M., Lundsberg L.S., Illuzzi J.L. et al. Prenatal exposure to acetaminophen and asthma in children // *Obstet. Gynecol.* — 2009; 114 (6): 1295–1306.
44. Barry W.S., Meinzinger M.M., Howse C.R. Ibuprofen overdose and exposure in utero: results from a postmarketing voluntary reporting system // *Am. J. Med.* — 1984; 77: 35–39.
45. Cleves M.A., Savell V.H., Raj S. et al. Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* — 2004; 70: 107–113.
46. Torfs C.P., Katz E.A., Bateson T.F. et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis // *Teratology.* — 1996; 54: 84–92.
47. Werler M.M., Mitchell A.A., Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis // *Teratology.* — 1992; 45: 361–367.
48. Ofori B., Oraichi D., Blais L. et al. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study // *Birth Defects Res B Dev Reprod. Toxicol.* — 2006; 77 (4): 268–279.
49. Kallen B.A., Olsson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect // *Reprod. Toxicol.* — 2003; 17: 255–261.
50. Ostensen M., Ostensen H. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in pregnant patients with rheumatic disease // *J. Rheumatol.* — 1996; 23: 1045–1049.
51. Talati A.J., Salim M.A., Korones S.B. Persistent pulmonary hypertension after maternal naproxen ingestion in a term newborn: a case report // *Am. J. Perinatol.* — 2000; 17 (2): 69–71.
52. Rein A.J., Nadjari M., Elchalal U. et al. Contraction of the fetal ductus arteriosus induced by diclofenac. Case report // *Fetal. Diagn. Ther.* — 1999; 14 (1): 24–25.
53. Auer M., Brezinka C., Eller P. et al. Prenatal diagnosis of intrauterine premature closure of the ductus arteriosus following maternal diclofenac application // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2004; 23 (5): 513–516.
54. Siu K.L., Lee W.H. Maternal diclofenac sodium ingestion and severe neonatal pulmonary hypertension // *J. Paediatr. Child. Health.* — 2004; 40 (3): 152–153.
55. Vermillion S.T., Scardo J.A., Lashus A.G. et al. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1997; 177 (2): 256–261.
56. Rasanen J., Debbs R.H., Wood D.C. et al. The effects of maternal indomethacin therapy on human fetal branch pulmonary arterial vascular impedance // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* — 1999; 13 (2): 112–116.
57. Amin S.B., Sinkin R.A., Glantz J.C. Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2007; 197 (5): 483–486.
58. Bar-Oz B., Clementi M., Di Gianantonio E. et al. Metamizol (dipyrone, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2005; 119: 176–179.
59. Banhid F., Acs N., Puho E. et al. A population-based case-control teratologic study of oral dipyrone treatment during pregnancy // *Drug. Saf.* — 2007; 30 (1): 59–70.
60. Sharpe C.R., Franco E.L. Use of dipyrone during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazilian Wilms' Tumor Study Group // *Epidemiology.* — 1996; 7: 533–535.
61. Alexander F.E., Patheal S.L., Biondi A. et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion // *Cancer Res.* — 2001; 61: 2542–2546.
62. Pombo-de-Oliveira M.S., Koifman S. Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2006; 15 (12): 2336–2341.
63. Schiessi B., Schneider K.T., Zimmermann A. et al. Prenatal constriction of the fetal ductus arteriosus — related to maternal pain medication? // *Z. Geburtshilfe. Neonatol.* — 2005; 209 (2): 65–68.
64. Diemunsch P., Alt M., Diemunsch A.M. et al. Post cesarean analgesia with ketorolac tromethamine and uterine atonia // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1997; 72: 205–206.
65. Greer I.A., Johnston J., Tulloch I. et al. Effect of maternal ketorolac administration on platelet function in the newborn // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1988; 29 (4): 257–260.
66. Kozer E., Nikfar S., Costei A. et al. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2002; 187: 1623–1630.
67. Slone D., Heinonen O., Kaufman D.W. et al. Aspirin and congenital malformations // *Lancet.* — 1976; 1: 1373–1375.
68. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Mosonyi A. A population-based case-control teratologic study of acetylsalicylic acid treatments during pregnancy // *Pharmacoepidemiol Drug. Saf.* — 2000; 9: 193–205.
69. Norgard B., Puho E., Czeizel A.E. et al. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2005; 192: 922–923.
70. Lewis R.B., Schulman J.D. Influence of acetylsalicylic acid, an inhibitor of prostaglandin synthesis, on the duration of human gestation and labor // *Lancet.* — 1973; 2: 1159–1163.
71. Rumack C.M., Guggenheim M.A., Rumack B.H. et al. Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin // *Obstet. Gynecol.* — 1981; 58 (Suppl): 52–56.
72. Schiff E., Peleg E., Goldenberg M. et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies // *N. Engl. J. Med.* — 1989; 321: 351–356.
73. Grab D., Paulus W.E., Erdmann M. et al. Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2000; 15: 19–27.
74. Veille J.-C., Hanson R., Sivakoff M. et al. Effects of maternal ingestion of low-dose aspirin on the fetal cardiovascular system // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1993; 168: 1430–1437.
75. Stika C.S., Gross G.A., Leguizamon G. et al. A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2002; 187: 653–660.
76. Paladini D., Marasini M., Volpe P. Severe ductal constriction in the third-trimester fetus following maternal self-medication with nimesulide // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2005; 25: 357–361.

Фрисо – всегда найдется подходящий выбор!



Фрисовом 1, 2 с пребиотиками – комплексное решение проблем пищеварения!

Фрисо постоянно совершенствует состав своих продуктов, основываясь на последних научных данных и действующих международных рекомендациях. Безупречное качество ингредиентов и стабильность состава являются гарантией хорошей переносимости продуктов Фрисо.*

Как и грудное молоко, смеси **Фрисовом 1 и 2 с пребиотиками** содержат ключевые нутриенты, важные для развития мозга и формирования иммунной системы ребенка:

- * Докозагексаеновую (DHA) и арахидоновую (ARA) жирные кислоты;
- * Нуклеотиды;
- * Пребиотики – галактоолигосахариды.

Благодаря содержанию натуральной камеди рожкового дерева смеси **Фрисовом 1 и 2 с пребиотиками** эффективно способствуют:

- устранению срыгиваний;
- стимуляции моторной функции кишечника;
- формированию здоровой кишечной микрофлоры.

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

Телефон бесплатной консультации
по вопросам детской диетологии
8-800-333-25-08

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

Эксклюзивный дистрибьютор в России ООО «Аника РУ»

Познаем мир вместе  **Friso**

Информация для медицинских работников

Н.Д. Вашакмадзе, Л.С. Намазова-Баранова, А.К. Геворкян, Л.М. Кузенкова, А.Д. Христочевский, Л.М. Высоцкая, А.С. Дадашев

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Мукополисахаридоз II типа

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы НИИ ПП и ВЛ НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-08-14

Статья поступила: 16.01.2011 г., принята к печати: 23.05.2011 г.

Статья посвящена одной из орфанных болезней — мукополисахаридозу (МПС), который развивается в результате дефицита того или иного лизосомального фермента (что определяет тип болезни). Наиболее часто встречается МПС II типа (синдром Хантера), развивающийся в результате недостаточности фермента альфа-L-идуроносульфатсульфатазы. Авторы наблюдают наиболее многочисленную группу детей с данной патологией в российской популяции — 40 человек. На примере собственного клинического наблюдения представлено единственное на сегодняшний день патогенетическое лечение — заместительная терапия препаратом идурсульфазы, что значительно улучшает прогноз болезни.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, типы, синдром Хантера, клиническое течение, диагностика, лечение, прогноз, дети.

Мукополисахаридоз (МПС) — болезнь накопления, в основе которой лежит врожденная недостаточность лизосомальных ферментов, приводящая к нарушению катаболизма гликозаминогликанов; характеризуется прогрессирующим течением, приводит к ранней инвалидизации и смерти пациента. Изменения возникают вследствие генетически обусловленных дефектов ферментного расщепления углеводной части молекулы мукополисахаридов (гликозаминогликанов), при этом в тканях (преимущественно в фибробластах и мезенхимальных клетках) накапливаются хондроитинсульфат В и/или гепараномосульфат, что ведет к неполноценному строению соединительной ткани. Накопленные в лизосомах гликозаминогликаны в избытке выделяются с мочой [1, 2].

Мукополисахаридозы были впервые описаны С. Hunter в 1917 г. Автор наблюдал двух братьев в возрасте 8 и 10 лет с нарушениями опорно-двигательного аппарата, гепато-, сплено- и кардиомегалией, а также небольшим снижением уровня интеллекта. В 1919 г. G. Gurler описала идентичную, но более тяжелую, клиническую картину заболевания у двух мальчиков, не состоявших в кровном родстве [1, 3].

В 1952 г. G. Brante выделил из печени больных фракцию, содержащую гексозамин и уроновую кислоту. В дальнейшем было установлено, что эти вещества являлись гликозаминогликанами. Последующий анализ позволил идентифицировать их количественный и фракционный состав и определить показатели почечной экскреции [2–4].

Известно несколько типов мукополисахаридоза, и каждому из них соответствуют нарушения определенного фермента. В зависимости от ферментативных дефектов и тяжести клинической симптоматики различают 14 типов мукополисахаридозов [2]. Все типы болезни (за исключением II — синдрома Хантера, самого распространенного на территории РФ) наследуются аутосомно-рецессивно. Наследование синдрома Хантера (МПС II) — рецессивное, сцепленное с X-хромосомой [1, 3, 4]. Все типы МПС относятся к группе орфанных болезней; они имеют настолько низкую встречаемость, что до сих пор не накоплено достаточного опыта в лечении и повышении качества жизни таких больных, а также для предотвращения заболеваемости и ранней смертности. Частота выявления варьирует по данным разных авторов: МПС I (синдром

N.D. Vashakmadze, L.S. Namazova-Baranova, A.K. Gevorkyan, L.M. Kuzenkova, A.D. Christochesky, L.M. Vysotskaya, A.S. Dadashev

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

Mucopolysaccharidosis type II

Article is devoted to one of the orphan diseases — mucopolysaccharidosis (MPS), which is the result of any lysosomal enzyme deficiency (which determines the type of illness). The most common is the MPS type II (Hunter syndrome), developing as a result of deficiency of the enzyme alpha-L-iduronosulphatase. The authors are observing the largest group of children with this pathology in the Russian population — 40 patients. On the example of their own clinical cases the only existing on the date the pathogenetic treatment is provided — replacement therapy with idursulphase that significantly improves the disease prognosis.

Key words: MPS, types, Hunter syndrome, clinical course, diagnosis, treatment, prognosis, children.

Гурлера–Шейе) от 1:84 000 до 1:70 000, МПС II (синдром Хантера) — от 1:149 000 до 1:92 000, МПС VI (синдром Марото–Лами) — от 1:235 000 до 1:666 000 [4–6].

Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера) связан с дефицитом фермента альфа-L-идуроносульфатазы, в результате чего в соединительной ткани накапливается гликозаминогликан дерматансульфат и гепарансульфат. Как указано выше, синдром был описан в 1917 г. G. Hunter [7].

Известны 2 клинические формы заболевания: тяжелая (Гурлер-подобная), с началом заболевания в раннем возрасте, и легкая форма, которая манифестирует в возрасте 3–8 лет, иногда позже [1, 5, 6].

Как и другие мукополисахаридозы, МПС II — клинически гетерогенное заболевание. Первые признаки появляются, как правило, в 2–4 года: макроцефалия, огрубление черт лица (широкая переносица, макроглоссия, утолщенные ноздри и губы, короткая шея), увеличение живота из-за гепатоспленомегалии, прогрессирующая тугоподвижность в суставах, частые респираторные заболевания, хроническая ринорея [1, 7–9]. Типичны шумное дыхание вследствие обструкции верхних дыхательных путей, паховые и пупочные грыжи. Позже появляются узловатые, «шагреновые» поражения кожи на спине и руках, гирсутизм, задержка роста, аномалии зубов, снижение слуха, прогрессирующая скелетная дисплазия, контрактуры, множественный дизостоз. Больные к юношескому возрасту становятся беспомощными, прикованными к постели [1, 3, 4, 10].

Накопление гликозаминогликанов в ротоглотке и на всем протяжении дыхательных путей, сочетаясь с типичными анатомическими нарушениями (в том числе гипоплазией лица и патологией зубов) обуславливает развитие персистирующего ринита, увеличение миндалин и аденоидов, сужение трахеи и бронхов, утолщение надгортанника и голосовых связок, увеличение языка. Небольшая и жесткая грудная клетка в сочетании с кифозом, сколиозом, поясничным лордозом являются основными факторами рестриктивных заболеваний легких [2, 3, 11].

Синдром Хантера, как и большинство мукополисахаридозов, часто сопровождается грубыми функциональными нарушениями нервной системы, приводящими к тяжелому слабоумию — деменции. Для трех форм МПС — синдромов Гурлера, Хантера и Санфилиппо — умственная отсталость является постоянным симптомом.

Поражение сердца наблюдается у большинства больных. Могут возникать поражение клапанов эндокарда, коронарных артерий. Чаще отмечается патология митрального клапана, при этом наблюдаются как недостаточность, так и стеноз левого атриовентрикулярного отверстия. Однако клиническая представленность клапанного поражения значительно менее выражена у детей и подростков и, как правило, манифестирует у взрослых больных [11].

Лабораторная диагностика включает анализ мочи на гликозаминогликаны (ГАГ). При этом выявляется повышение экскреции гепарансульфата и дерматансульфата. Но при легких формах болезни тест на ГАГ может быть ложноотрицательным, поэтому более специфичным считается определение активности лизосомной идуронатсульфатазы в лейкоцитах или культуре фибробластов. При ДНК диагностике проводится определение мутации в гене идуронатсульфатазы. Следует отметить, что в настоящее время описано более 300 генных мутаций [1, 6, 9, 10].

Единственным специфическим методом лечения болезни Хантера на сегодняшний день является ферментозаместительная терапия препаратом идурсульфазы (Элапраза, Shire Human Genetic Therapies Inc. [США] / Baxter Pharmaceuticals Solutions LLC [США], Chesapeake Biological

Laboratories Inc. [США]). Это стало возможным почти через 90 лет с момента описания первого случая болезни.

20 июня 2005 г. компания Transkaryotic Therapies (в настоящий момент приобретена компанией Shire) объявила о последних положительных результатах важнейшей 3-й фазы клинических исследований, оценивающих экспериментальную заместительную энзимотерапию человека, с использованием препарата идурсульфазы для лечения пациентов с синдромом Хантера. По результатам исследования, пациенты, которые получали 0,5 мг/кг препарата еженедельно, продемонстрировали статистически существенное улучшение порога первичной эффективности по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. На основании полученных данных, 24 июля 2006 г. FDA США официально одобрила производство и распространение препарата заместительной терапии Элапраза для лечения мукополисахаридоза II типа, а через 2 года он был зарегистрирован в России.

Это очищенная, рекомбинантная форма фермента идуронат-2-сульфатазы, производимая на клеточной линии человека, способная обеспечить профиль гликозирования, аналогичный природному ферменту. При удовлетворительной переносимости препарата ферментозаместительная терапия проводится пожизненно, в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в нед в виде внутривенной инфузии на протяжении 3 ч с максимальной скоростью введения до 40 мл/ч в условиях стационара.

Клинические исследования продемонстрировали значительное улучшение показателей физического состояния пациентов, уменьшение размеров селезенки и печени, улучшение тестов по физической выносливости, увеличение абсолютного показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а также снижение уровней ГАГ в моче [6, 11].

В НЦЗД РАМН наблюдаются 40 детей с различными типами мукополисахаридоза, из них 13 — проходят обследование и курс реабилитации в НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Центра.

Самую большую группу составили дети с мукополисахаридозом типа II (синдромом Хантера). Следует заметить, что только двое из 9 детей поступили в стационар до трехлетнего возраста, что свидетельствует о поздней диагностике данной патологии в России.

Представляем клинический пример.

Пациент А., в течение 1 года получает ферментозаместительную терапию препаратом идурсульфазы в сочетании с реабилитационным курсом (массаж, лечебная гимнастика, физиопроцедуры, занятия с дефектологом, логопедом, семейным психологом).

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности (1-я завершилась медицинским абортom), протекавшей на фоне субклинического гипотиреоза, легкого токсикоза в 1-й половине, гестоза (с отеками и протеинурией), ОРИ на 5 и 18-й нед, кольпита. Роды первые, на 40-й нед, оперативные (из-за слабости родовой деятельности). Оценка по шкале Апгар — 5/6/7 баллов. Вес — 3452 г, рост — 50 см. В связи с тяжестью состояния мальчик из родильного дома был переведен в отделение патологии новорожденных на 2-й этап лечения, где проводилось обследование и лечение в течение 2 нед (с диагнозом «Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-травматического генеза, ранний восстановительный период; церебральная ишемия 2-й степени; постгипоксическая кардиопатия»).

На 1-м году жизни наблюдался у невролога по поводу последствий перинатального поражения ЦНС.

Обращает внимание наследственный анамнез: у дяди ребенка по материнской линии в 1995 г. диагностирован

мукополисахаридоз 2-го типа; умер в 32 года. Бабушка и мама ребенка — носительницы мутации R233G.

Прививки: по календарю.

Перенесенные болезни: ОРИ, частые острые средние отиты. Учитывая отягощенный семейный анамнез, в 2008 г. в возрасте 2 лет 10 мес мальчик обследован в лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ РАМН для подтверждения/исключения диагноза наследственного мукополисахаридоза. В результате электрофореза гликозаминогликанов мочи выявлена гиперэкскреция дерматансульфата и гепарансульфата, а в ходе последующей биохимической диагностики (измерение активности лизосомных ферментов в лейкоцитах крови) подтвержден диагноз наследственного мукополисахаридоза, тип II.

Активность лизосомальной идуранатсульфатазы составила 1,01 нМмг белка/ч (норма — 10–40 нМмг белка/ч). Был проведен дополнительный ДНК-анализ экзонов 1, 5, 6 гена IDS. В экзоне 5-го гена была обнаружена мутация R233G.

В НЦЗД РАМН наблюдается с апреля 2009 г. При первичном поступлении состояние мальчика расценено как средней тяжести. Отмечались моторная неловкость, расторможенность, дизартрия; изменения лица по типу гарголизма, макро-, скафоцефалия, широкая западающая переносица, пухлые губы, короткие толстые пальцы. Контрактуры в концевых фалангах кистей, более выраженные в локтевых, коленных, голеностопных, лучезапястных суставах. Ограничено разведение в тазобедренных суставах. Периодически ходит на носочках. Кожные покровы чистые. Умеренно затруднено носовое дыхание. В легких — дыхание жесткое, хрипов нет. ЧД — 24 в мин. Тоны сердца немного приглушены, ритмичные, систолический шум вдоль левого края грудины. АД — 95/60 мм рт. ст. ЧСС — 94 в мин. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень — +1,5 см от края реберной дуги. Селезенка — +0,5 см. Физиологические отправления в норме. Мальчику проведено полное клинико-лабораторное, инструментальное обследование.

Диагноз: Мукополисахаридоз II типа (болезнь Хантера). Задержка психоречевого развития. Кардиомиопатия вторичная. Недостаточность митрального, трикуспидального клапанов и клапана легочной артерии. НК 1 ст. Диспластический правосторонний грудопоясничный сколиоз 1-й степени. Контрактуры крупных и мелких суставов конечностей 2-й степени. Вальгусная деформация нижних конечностей. Дисфункция желчного пузыря. Реактивная панкреатопатия. Гепатоспленомегалия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ: Справочное пособие для врачей. — М.: РОО «Фохат», 2005. — 364 с.
2. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей: Руководство для врачей / под ред. П.А. Темина, Л.З. Казанцевой. — М.: Медицина, 2001. — 432 с.
3. Новиков П.В. Основные направления ранней диагностики и терапевтической коррекции наследственных заболеваний у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2006; 6: 66–72.
4. Семячкина А.Н., Новиков П.В., Воскобоева Е.Ю. и др. Мукополисахаридозы у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2007; 4: 22–29.
5. Andresen B.S., Dobrowolski S.F., O'Reilly L. et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: identification and

С 9 марта 2010 г. начата ферментозаместительная терапия препаратом Элапраза в дозе 0,5 мг/кг еженедельно. По настоящее время получил 60 инфузий (всего 120 флаконов). Препарат мальчик переносит хорошо. В течение года проведены 3 курса массажа спины, конечностей. Для улучшения состояния позвоночника, включая плечевой и тазовый пояс, а также укрепления мышц спины проводилась кинезитерапия. У пациентов с МПС II сухожилия и связки укорочены и уплотнены, поэтому пальцы согнуты, отмечается ригидность движений в плечевых, тазобедренных, коленных, а также мелких суставах кистей рук, стоп. Чтобы препятствовать окостенению пальцев, требуются ежедневная гимнастика, физиопроцедуры. Перед гимнастикой в качестве разогрева в лечебном учреждении использовали парафин, озокерит; в домашних условиях — теплые ванны, грязевые подушки. Курс лечения состоял обычно из 10 процедур, которые проводили через день. Мальчик с инструктором выполнял растяжки, индивидуально подобранную лечебную гимнастику. Существенно положительный эффект оказала экстракорпоральная ударно-волновая терапия на область коленных, локтевых суставов. Повторные процедуры выполнялись с интервалом 5–7 дней. Для снятия напряжения со стоп мальчик носит индивидуально подобранную ортопедическую обувь.

Учитывая частые респираторные заболевания, проводился электрофорез эндоаурально с раствором калия, лазеротерапия № 10.

Регулярно наблюдается у невропатолога, кардиолога, отоларинголога, ортопеда, врача лечебной физкультуры, физиотерапевта. Дважды в году проводится полное лабораторно-инструментальное обследование. Продолжается вакцинация. В течение года состояние и самочувствие мальчика значительно улучшилось, после 5–7-й инфузии размеры печени и селезенки уменьшились, увеличился объем движения в суставах, значительно снизился уровень ГАГ в моче, респираторными заболеваниями болеет редко и менее тяжело.

Таким образом, до недавнего времени лечение синдрома Хантера носило паллиативный характер, и заболевание неизменно заканчивалось гибелью пациентов. Появление патогенетической ферментозамещающей терапии (рекомбинантной человеческой идуранатсульфатазы) дает надежду на улучшение прогноза и качества жизни пациентов с этим заболеванием.

Успех лечения, медицинской и социальной реабилитации детей напрямую зависит от своевременного установления диагноза.

characterize of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency // Am. J. Hum. Genet. — 2001; 68: 1408–1418.

6. Beck M. et al. Hunter Outcome Survey: A survey of patients with mucopolysaccharidosis II / Poster presented at 3rd World Symposium of the Lysosomal Disease Network, 2006.

7. Burton B.K. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis // Pediatrics. — 1998; 102 (6): 269–277.

8. Scriver C.R., Sly W.S. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. — New York: McGraw-Hill. — 2001; 1–4: 6338.

9. Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders // J. Pediatrics. — 2001; 138 (1): 30–35.

10. Froissart K., Moreira da Silva I., Guffon N. et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type 2 (Hunter syndrome): a preliminary report // Acta Paediatr. — 2002; 91 (Suppl. 439): 82–87.

11. Zschocke J., Hoffmann G.F. Vademecum metabolicum. — Stuttgart: Schattauer, 1999. — 111 p.

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ В ПЕДИАТРИИ

Официальное издание Союза педиатров России. Издаётся с 2009 г.

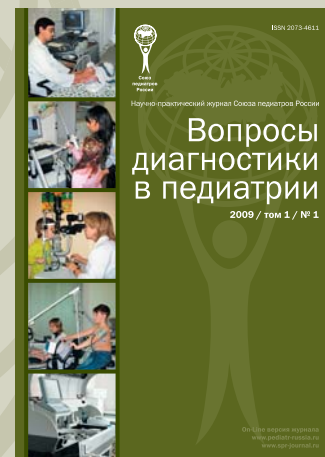
Периодичность выхода: 6 раз в год (1 раз в 2 месяца), объем 96 стр. **Тираж 5 000 экземпляров**

Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, **e-mail:** sales@nczd.ru



Главный редактор журнала –
доктор медицинских наук,
заведующий лабораторным отделом
Научного центра здоровья
детей РАМН
Маянский Николай Андреевич



Журнал «Вопросы диагностики в педиатрии» входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Целевая аудитория:

Практикующие педиатры всех специальностей, врачи функциональной и лучевой диагностики, сотрудники клинико-диагностических и научных лабораторий, преподаватели вузов, научные сотрудники.

Концепция журнала:

В журнале публикуются научно-практические работы, посвященные совершенствованию медицинской помощи детям в сфере инструментальной и лабораторной диагностики. Статьи ведущих специалистов отражают современные тенденции развития педиатрической медицины, которые направлены на повышение качества и технологичности диагностического процесса. В журнале приводятся современные алгоритмы диагностики болезней детского возраста с помощью лабораторных, лучевых и функциональных методов, описываются новые методы диагностики и их практическое применение, освещаются новые направления фундаментальных исследований в современной медико-биологической науке.

Журнал «Вопросы диагностики в педиатрии» призван стать ориентиром для специалистов, работающих в непрерывно обновляющемся поле диагностики детских заболеваний. Целью журнала является совершенствование существующих схем и стандартов инструментальной и лабораторной диагностики патологии у детей на основе принципов доказательной медицины.

Рубрики:

- Лабораторная диагностика в педиатрии
- Лучевая диагностика в педиатрии
- Функциональная диагностика в педиатрии
- Алгоритмы диагностики в педиатрии
- Фундаментальные исследования
- Опыт и мнения
- Лекции
- Обзоры
- Новости диагностики

Е.А. Вишнева, Р.М. Торшхоева, А.А. Алексеева, Ю.Г. Левина, К.Е. Эфендиева, А.Ю. Томилова, Н.И. Вознесенская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Бронхиальная астма у детей раннего возраста и дошкольников: особенности базисной терапии

Контактная информация:

Вишнева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-03-92

Статья поступила: 08.04.2011 г., принята к печати: 23.05.2011 г.

В связи с распространенностью аллергических болезней проблема атопии остается актуальной. Генетические факторы играют важнейшую роль в увеличении заболеваемости, однако нельзя забывать о неблагоприятном воздействии факторов окружающей среды. Наследственные модификации активности генов без изменений в последовательности ДНК (например, модификации гистонов, метилирование ДНК и изменения в архитектуре хроматина) объясняет эпигенетика. Исследования биомеханики дыхательных путей и причин ремоделирования при астме остаются одними из востребованных в настоящее время. Особая категория пациентов с астмой — дети раннего возраста — требуют повышенного внимания вследствие особенностей как анатомического, фенотипического, так и эмоционального характера. Подбор базисной терапии таким больным должен быть направлен на достижение максимальной эффективной депозиции лекарственного средства.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ремоделирование дыхательных путей, дошкольники, базисная терапия.

Проблема аллергии занимает ведущее место среди наиболее распространенных заболеваний. Ежегодно во всем мире регистрируется рост аллергопатологии, достигая 40% больных аллергией в популяции: каждый третий житель планеты страдает аллергическим ринитом и каждый десятый — бронхиальной астмой (БА) [1]. За последние 30 лет распространенность БА повсеместно удваивалась (каждые 10 лет). Значительный рост заболеваемости аллергией отмечается в детской популяции. Несомненно, что генетические факторы играют важнейшую роль в распространенности этой патологии: это подтверждено как в исследованиях с участием сиблингов, так и семейных наблюдениях. Однако, несмотря на интенсивные исследования с использованием различных подходов, полученные результаты гетерогенны, и выявлены лишь небольшие участки репликации,

ответственные за атопию. Основополагающая роль окружающей среды в развитии астмы подчеркивается тем, что резкий рост распространенности произошел за короткий период — с 1960-х гг., то есть не может быть обусловлен лишь генетическими факторами [2]. Одним из важных механизмов, определяющих влияние окружающей среды на экспрессию генов и, в конечном счете, развитие болезни, является эпигенетика. Эпигенетика подразумевает наследственные модификации активности генов без изменений в последовательности ДНК (например, модификации гистонов, метилирование ДНК и изменения в архитектуре хроматина) [3]. В настоящее время наблюдается повышенный интерес к эпигенетике, поскольку именно она может определить роль до- и послеродовых факторов окружающей среды в возникновении астмы, наследственности (наличие

E.A. Vishneva, R.M. Torshhoeva, A.A. Alexeeva, Ju.G. Levina, K.E. Efendieva, A.Ju. Tomilova, N.I. Voznesenskaya

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

Bronchial asthma in infants and preschool children: Specifics of basic therapy

Due to the prevalence of allergic disease remains an urgent problem of atopy. Genetic factors play an important role in increasing the incidence, but we can not forget about the Environmental risk factors. The epigenetics explains the hereditary modifications of gene activity without changes in DNA sequence (for example, histone modifications, DNA methylation and chromatin's architectonic changes). Study of biomechanics and airway remodeling in asthma causes remain one of the most actual at present. A special category of patients with asthma — young children — requires special attention due to the anatomical, phenotypic, and emotional specifics. Selection of the basic treatment for such patients should be aimed for maximizing the effective deposition of the drug.

Key words: asthma, airway remodeling, preschool children, basic therapy.

астмы у матери дает больший риск возникновения астмы у ребенка, чем у отца) и т. д. Показано, что диета, пассивное воздействие окружающей среды (табачный дым и загрязнение воздуха) вызывают метилирование генов [3].

Бронхиальная астма — хроническое аллергическое воспалительное заболевание дыхательных путей, реализующееся с участием разнообразных клеточных элементов, развитием бронхиальной гиперреактивности с повторными эпизодами свистящих хрипов, одышкой и кашлем, особенно по ночам или ранним утром. Такие эпизоды обусловлены диффузной, вариабельной бронхиальной обструкцией, обратимой спонтанно или под действием лечения, и сопровождаемой структурными изменениями дыхательных путей — ремоделированием [1, 4, 5].

Несмотря на то, что главной причиной ремоделирования дыхательных путей считают Th2-опосредованное воспаление и эозинофилию, существует гипотеза о механотрансдукции эпителия дыхательных путей [6]. Компрессия эпителиальных клеток дыхательных путей сопровождается активацией рецепторов эпидермального фактора роста и, в дальнейшем, выбросом цитокинов (в том числе трансформирующего фактора роста бета, хитиназоподобного протеина YKL-40), что ведет к метаплазии бокаловидных клеток и синтезу фибробластного матрикса — ключевым патологическим аспектам ремоделирования дыхательных путей [7–10].

Возможно, дальнейшие исследования помогут разработать новую стратегию терапии, специально направленную на предупреждение бронхоспазма и реконструкцию дыхательных путей, сохранив дыхательные функции у пациентов с хронической персистирующей астмой.

Глобальная стратегия по профилактике и лечению астмы (GINA) основана на базе доказательной медицины и ежегодно пополняется новыми рекомендациями [11]. Экспертами GINA определена основная цель терапии бронхиальной астмы — достижение контроля над всеми симптомами болезни. Полный контроль над астмой, благодаря своевременной диагностике болезни, правильно выбранной ступени терапии в соответствии с тяжестью патологии, позволяет не только предотвратить инвалидизацию и сохранить социальную активность больного, но и повысить качество жизни пациента.

Особенности клинических проявлений (вариабельность астмы) зачастую обуславливают затруднения диагностики БА у детей раннего возраста и дошкольников. Международная рабочая группа при поддержке Европейского респираторного общества (European Respiratory Society — ERS) и Американского торакального общества (American Thoracic Society — ATS) опубликовала ряд работ, суммирующих современную информацию о методах исследования функции легких у младенцев и предлагающих стандарты требований к оборудованию и наиболее используемым методам исследования детей раннего возраста [1, 12–14].

Основная задача — адаптация оборудования, методов и условий обследования, предназначенных для старших возрастных групп и взрослых, к требованиям младшей возрастной группы (немаловажным фактором в успешном проведении обследования являются игровая атмосфера, терпение и опыт персонала). Многие методы исследования функций внешнего дыхания стали доступны более чем для 50% детей старше 3 лет и большинства детей старше 4 лет [1]. К методикам, недавно адаптированным для применения у детей дошкольного возраста, относят: спирометрию, технику форсированных осцилляций, технику прерывания воздушного потока (interrupter technique), плетизмографию для оценки сопротивления дыхательных путей, определение функциональной остаточной емкости

легких и эффективности газообмена методом разведения инертного газа или вымывания азота [15].

Зачастую отсутствие соответствующего оборудования в большинстве педиатрических клиник вынуждает руководствоваться при установлении диагноза данной категории пациентов лишь данными анамнеза, клинического осмотра и минимальным набором результатов лабораторных анализов. У детей грудного возраста, имевших 3 и более эпизодов свистящих хрипов, связанных с действием триггеров, при наличии атопического дерматита и/или аллергического ринита, эозинофилии в крови следует подозревать БА, проводить обследование и дифференциальную диагностику.

В настоящее время выделяют 4 различных паттерна свистящих хрипов у детей [1]. Однако необходимо отметить, что паттерны 1 и 2-го типов, приведенные ниже, могут быть оценены только ретроспективно и не должны использоваться как диагностические критерии во время лечения ребенка.

1. Транзиторное свистящее дыхание: периодически в течение первых 2–3 лет жизни, с исчезновением свистящих хрипов после 3 лет.
2. Свистящее дыхание неатопической этиологии: главным образом, вызванное вирусной инфекцией и имеющее тенденцию к ослаблению в старшем детском возрасте.
3. Персистирующая астма: при возникновении свистящего дыхания у детей:
 - с клиническими проявлениями атопии (атопический дерматит, аллергический ринит и конъюнктивит, пищевая аллергия), эозинофилия и/или повышение уровня сывороточного IgE;
 - специфической IgE-опосредованной сенсибилизацией к продуктам питания в младенчестве и раннем детстве, и впоследствии — наиболее распространенным ингаляционным аллергенам;
 - повышением чувствительности к ингаляционным аллергенам до 3-летнего возраста, особенно с сенсибилизацией и высокими уровнями воздействия специфических круглогодичных аллергенов в доме;
 - отягощенным семейным анамнезом по астме.
4. Тяжелое интермиттирующее свистящее дыхание: нечастые обострения свистящего дыхания, а также:
 - минимальная симптоматика вне эпизодов ОРИ;
 - наличие атопических проявлений, включая экзему, аллергическую сенсибилизацию и эозинофилию.

У детей в возрасте младше 2 лет необходимо уточнить наличие таких симптомов, как шумное дыхание или рвота, связанная с кашлем; ретракция; трудности при кормлении; изменение частоты дыхательных движений.

Повторные свистящие хрипы в анамнезе требуют проведения дифференциального диагноза с аспирацией инородного тела, муковисцидозом, бронхолегочной дисплазией, пороками развития дыхательных путей, синдромом первичной цилиарной дискинезии, врожденными пороками сердца, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, туберкулезом, иммунодефицитными состояниями [1].

Несомненно, что достижение контроля над астмой возможно только при использовании комплекса терапевтических мероприятий: элиминации причинно-значимых аллергенов, адекватной фармакотерапии, аллерген-специфической иммунотерапии и обучения родителей. Назначение медикаментозного лечения должно осуществляться специалистом с учетом степени тяжести и уровня контроля над болезнью. В соответствии с GINA 2009, выделяют 3 уровня контроля БА — контролируемый, частично контролируемый, неконтролируемый и определяют характер лечебных мероприятий. Объем терапии

у детей старше 5 лет и взрослых подбирается в соответствии со стратегией ступенчатой терапии (GINA 2009: 5 ступеней, step up и step down). Однако, на сегодняшний день, данные литературы о терапии БА у детей в возрасте 5 лет и младше не позволяют дать такие же подробные рекомендации по лечению. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются препаратами с наиболее подтвержденными эффектами в этой возрастной группе; низкие дозы ИГКС рекомендованы на ступени 2 как средства начальной поддерживающей терапии.

Препараты, применяемые для лечения астмы у детей, можно разделить на две группы: средства базисной (противовоспалительной) и симптоматической терапии [1, 11]. Противовоспалительным эффектом обладают ГКС, антилейкотриеновые препараты, кромоны (в настоящее время не рекомендуются к назначению в связи с крайне низкой эффективностью), анти-IgE препараты. Наибольшая клиническая и патогенетическая эффективность продемонстрирована при использовании ИГКС. Все средства базисной противовоспалительной терапии назначаются на регулярной основе (принимаются ежедневно и длительно), что позволяет за оптимальный промежуток времени достичь контроля болезни и поддерживать его в дальнейшем.

Ингаляционный способ введения препаратов при БА предпочтителен в таких категориях, как соотношение стоимость/эффективность и удобство применения пациентами любого возраста. Дозированный аэрозольный ингалятор у детей младше 5 лет необходимо использовать со спейсером (аэрокамбером). Спейсер для пациентов младше 3 лет должен быть снабжен маской, у детей старше 3 лет возможно использование мундштука. У детей в возрасте младше 2 лет оптимальным средством доставки лекарственных средств является небулайзер компрессорного типа.

Эффективность небулайзерной терапии в значительной степени зависит от характеристик прибора и определяется размерами частиц аэрозоля, производимостью ингалятора (количеством частиц, образующихся в единицу времени), плотностью аэрозоля. Такие факторы, как жизненная емкость легких и потери препарата во время ингаляции, оказывают немаловажное значение при использовании лекарственного средства с помощью небулайзера. Для ингаляции ГКС используют компрессорные небулайзеры. Действие такого прибора основано на эффекте Бернулли. Воздух, или кислород (рабочий газ), входит в камеру небулайзера через узкое отверстие. На выходе из этого отверстия давление падает, скорость газа значительно увеличивается, что приводит к проникновению в эту область пониженного давления жидкости из резервуара камеры. При встрече жидкости с воздушным потоком под воздействием газовой струи она разбивается на мелкие частицы, размеры которых варьируют от 15 до 500 микрон («первичный» аэрозоль). Затем эти частицы сталкиваются с «заслонкой» (пластинка, шарик и т.д.), в результате чего образуется «вторичный» аэрозоль — ультрамелкие частицы размерами 0,5–10 мкм (~0,5% первичного аэрозоля), который далее ингалируется, а большая доля частиц первичного аэрозоля (99,5%) осаждается на внутренних стенках камеры небулайзера и вновь вовлекается в процесс образования аэрозоля [16].

Эффективность небулайзера зависит также от устройства клапанов. Технология виртуальных клапанов, используемая в некоторых современных небулайзерах, когда силиконовые клапаны заменены специальными прорезями в загубнике и крышке резервуара, позволяет достичь высокой эффективности ингаляции и исключает вероятность деформации и потери клапанов при обработке.

В небулайзерах на основе технологии вибрирующего сита (Vibrating MESH Technology — VMT) используется вибрирующая (активно или пассивно) мембрана с множественными микроскопическими отверстиями, проходя сквозь которые, жидкая лекарственная субстанция трансформируется в аэрозоль. В данных устройствах частицы первичного аэрозоля соответствуют размерам респираторных частиц (чуть больше диаметра отверстий), поэтому не требуется использование заслонки и длительной рециркуляции первичного аэрозоля.

Мембранные небулайзеры используют небольшой объем наполнения, обеспечивают высокую легочную депозицию лекарственных препаратов. Время ингаляции при использовании небулайзеров такого типа значительно короче, чем традиционных компрессорных приборов, что важно при лечении детей раннего возраста. Потенциальным недостатком такого небулайзера является высокий риск засорения миниатюрных отверстий частицами аэрозоля при несоблюдении правил эксплуатации.

Будесонида дипропионат (БД) — наиболее используемый препарат в небулайзерной терапии среди ИГКС, применяется в клинической практике более 35 лет, продемонстрировал значительную клиническую эффективность и хорошую переносимость у взрослых и детей с астмой. Систематический обзор, основанный на результатах 13 многоцентровых рандомизированных исследований с двойным слепым контролем, с участием 1250 пациентов подтверждает эффективность небулизированного будесонида. В 3 исследованиях было показано, что эффективность небулизированного БД выше, чем его применение в дозированном аэрозольном ингаляторе со спейсером. Результаты контролируемого исследования с участием 497 взрослых пациентов и детей свидетельствуют о сходном эффекте небулизированного БД и такой же формой флутиказона пропionato. Во всех исследованиях нежелательные явления встречались редко и в значительной степени были обусловлены характером респираторного процесса, а не применяемым препаратом. Результаты мета-анализа показали, что БД незначительно влияет на рост пациентов, концентрацию кортизола в моче и развитие остеопороза [17].

Безопасность длительной терапии суспензией будесонида подтверждена в многоцентровом 52-недельном открытом исследовании, проведенном у детей в возрасте младше 8 лет с легкой, средней и тяжелой бронхиальной астмой. Из 198 пациентов, включенных в исследование, 152 (76,8%), 68 (34,3%) и 31 (15,7%) больной получали суспензию будесонида на протяжении 1, 2 и 3 лет, соответственно (средняя суточная доза составила $0,62 \pm 0,32$ мг). Проведенное исследование подтвердило хорошую переносимость и высокий профиль безопасности при долгосрочном использовании суспензии будесонида у детей [18].

Какие же факторы влияют на эффективность ИГКС у детей раннего возраста? Младенцы (0–1 лет) и дети младшего возраста (1–3 лет) представляют собой уникальный контингент [19]. Анатомические, физиологические и эмоциональные особенности, отличия в поведении и приверженности к терапии, свойственные этой возрастной группе, зачастую обуславливают значительные трудности для обеспечения адекватной доставки лекарственного средства ингаляционной терапией. Дозированные аэрозольные препараты разрабатываются специально для взрослых и детей более старшего возраста, поэтому использование маски у детей раннего возраста часто вызывает отрицательные эмоции при проведении ингаляции. Результаты исследований, полученные у более старших детей и во взрослой популяции, не должны

ПУЛЬМИКОРТ® Суспензия иГКС для небулайзерной терапии

- Эффективнее, чем системные ГКС^{1-6, 11}
- Уникальный профиль безопасности⁷
- иГКС для детей от 6 мес.⁸⁻¹⁰
- иГКС, разрешенный для применения у беременных женщин⁸⁻¹⁰



1. Rodrigo G. Chest 1999; 121:1977-1987 2. Rowe BH. Cochrane Systematic Reviews 2001, DOI: 10.1002/14651858 3. Ellul-Micallef R. Br J Clin Pharmacol 1983; 15: 419-422.
4. Higenbottam et al. Biodrugs. 14(4):247-254, October 2000. 5. Matthews EE. et al. Acta Paediatrica 1999;88(8):841-3. 6. Gunen H, et al. European Respiratory Journal 2007;
29(4):660-7. 7. Wilson AM. Chest 1998; 114: 1022-7 8. www.FDA.gov 9. Видаль 2008 10. Silverman H., et al. AAAI 2005;95(6): 566-70. 11. Rodrigo GJ Chest 2006; 130: 1301-1311.

ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз»: 125284, Москва, Беговая ул., д.3, стр.1
Тел.: +7 495 799 5699, факс: +7 495 799 56 98
www.astrazeneca.ru

АстраЗенека 

ИМЕЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ

экстраполироваться на контингент пациентов с астмой в возрасте до 4 лет. Меньший диаметр верхних и нижних дыхательных путей у детей раннего возраста увеличивает скорость воздушного потока при вдохе, что влечет за собой большую, по сравнению со взрослыми, депозицию лекарственного вещества на уровне верхних дыхательных путей и в центральных бронхах. Это особенно актуально для детей младше 18 мес, которые дышат через маску носом. Комплекс этих особенностей и факторов, свойственных только самым маленьким пациентам с астмой, обуславливает тот факт, что дозированные аэрозольные ингаляционные препараты не столь эффективны у данной группы больных по сравнению со взрослыми и более старшими детьми. В исследовании с использованием аэрозоля будесонида, содержащего радиоактивные метки, было показано, что использование ингалятора с вибрирующей мембраной (MMD 2,6 мкм) повышает депозицию будесонида в легких у детей младшего возраста (1–3 года), но концентрация препарата в значительной степени зависит от состояния ребенка: при спокойном дыхании — 48,6%, если ребенок беспокоится и кричит — 20% введенной дозы [20].

В настоящее время для детей раннего возраста и дошкольников можно рекомендовать в качестве базисной противовоспалительной терапии небулированный будесонид пропионат — единственный ИГКС, который можно применять однократно в сутки. Результаты мета-анализа данных 10 контролируемых рандомизированных исследований эффективности двукратного и однократного введения будесонида у 1922 детей и взрослых с астмой нетяжелого течения в дозе 200–800 мкг/день свидетельствуют о сходной эффективности обоих режимов терапии. Однократное введение препарата более предпочтительно в отношении приверженности терапии [21].

Полученные данные контролируемого исследования у дошкольников со среднетяжелым течением БА в периоды приступа доказали высокую эффективность применения будесонида в высоких дозах по схеме: 0,5 мг дважды в день в течение 7 дней, затем — по 0,25 мг дважды в день в течение 15 дней в комбинации с сальбутамолом — по 200 мкг 4 раза в день в течение первых 3 дней терапии [22].

Рост распространенности аллергических болезней обуславливает актуальность новейших исследований, направленных на определение оптимальных режимов терапии и средств доставки уже известных препаратов, поиск новых лекарств, определение влияния внешних и внутренних факторов на возникновение и развитие атопии, а также особенностей патогенеза аллергического воспаления и ремоделирования дыхательных путей. Особенная категория пациентов с астмой — дети раннего возраста и дошкольники. Особенности фенотипа болезни, трудности проведения инструментального обследования порой могут затруднить диагностический поиск и своевременное назначение адекватной терапии. Необходимо помнить, что особенности строения и биомеханики мелких бронхов, а также низкое сопротивление мелких дыхательных путей не всегда позволяют выявить воспаление в дистальных отделах периферических дыхательных путей. Доказано, что воспалительные изменения мелких бронхов сопровождают БА даже легкой степени тяжести. Ремоделирование мелких дыхательных путей — характерная особенность ночных симптомов при астме [23]. Дальнейшие исследования в этой области необходимы для обоснования рекомендаций ингаляционной терапии астмы у детей раннего возраста с использованием оптимальных средств доставки и определения необходимого размера частиц аэрозоля.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергия у детей: от теории — к практике: [монография] / под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России, 2010–2011. — 668 с.
2. Simpson A., Tan V. Y., Winn J. et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2010; 181 (11): 1200–1206.
3. Koppelman G. H., Meyers D. A., Howard T. D. Identification of PCDH1 as a novel susceptibility gene for bronchial hyperresponsiveness // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2009; 180 (10): 929–935.
4. Martinez F. D. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2009; 6: 272–277.
5. Saglani S., Payne D. N., Zhu J. et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2007; 176: 858–864.
6. Kojic N., Chung E., Kho A. T. et al. An EGFR autocrine loop encodes a slow-reacting but dominant mode of mechanotransduction in a polarized epithelium // *FASEB J.* — 2010; 24: 1604–1615.
7. Park J. A., Drazen J. M., Tschumperlin D. J. The chitinase-like protein YKL-40 is secreted by airway epithelial cells at base line and in response to compressive mechanical stress // *J. Biol. Chem.* — 2010; 285: 29817–29825.
8. Chupp G. L., Lee C. G., Jarjour N. et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma // *N. Engl. J. Med.* — 2007; 357: 2016–2027.
9. Ober C., Tan Z., Sun Y. et al. Effect of variation in CHI3L1 on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function // *N. Engl. J. Med.* — 2008; 358: 1682–1691.
10. Lee C. G., Elias J. A. Role of breast regression protein-39/YKL-40 in asthma and allergic responses // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2010; 2: 20–27.
11. GINA 2006. URL: <http://www.ginasthma.org>
12. Stocks J., Godfrey S., Beardsmore C. et al. On behalf of the European Respiratory Society/American Thoracic Society Task

- Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance // *Eur. Respir. J.* — 2001; 17: 302–312.
13. Bisgaard H., Nielsen K. G. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children // *Chest.* — 2005; 128: 355–362.
14. Gustafsson P. M. Inert gas washout in preschool children // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2005; 6: 239–245.
15. Lum S., Stocks J., Castile R. et al. ATS/ERS statement: raised volume forced expirations in infants: guidelines for current practice // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2005; 172: 1463–1471.
16. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers // *Eur. Respir. J.* — 2001; 18: 228–242.
17. Nicolini G., Cremonesi G., Melani A. S. Inhaled corticosteroid therapy with nebulized beclometasone dipropionate // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2010; 23 (3): 145–55.
18. Leflein J. G., Baker J. W., Eigen H. et al. Safety features of budesonide inhalation suspension in the long-term treatment of asthma in young children // *Adv. Ther.* — 2005; 22 (3): 198–207.
19. Israel Amirav, Michael T., Newhouse M. D. et al. Factors that affect the efficacy of inhaled corticosteroids for infants and young children // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2010; 125 (6): 1206–1211.
20. Schuepp K. G., Devadason S. G., Roller C. et al. Aerosol delivery of nebulised budesonide in young children with asthma // *Respir. Med.* — 2009; 103 (11): 1738–1745.
21. Masoli M., Weatherall M., Holt S., Beasley R. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis // *Respirology.* — 2004; 9 (4): 528–534.
22. Decimo F., Maiello N., Giudice M. et al. High-dose inhaled flunisolide versus budesonide in the treatment of acute asthma exacerbations in preschool-age children // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2009; 22 (2): 363–370.
23. Hamid Q., Tulic M. K. New insights into the pathophysiology of the small airways in asthma // *Ann. Thorac. Med.* — 2007; 2 (1): 28–33.

А.В. Камаев

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Минздравсоцразвития РФ

Рациональное введение прикорма детям с атопическим дерматитом и предрасположенностью к аллергическим реакциям как возможность профилактики атопического марша

Контактная информация:

Камаев Андрей Вячеславович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Аллергология и клиническая фармакология» ФПК и ПП ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Минздравсоцразвития РФ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 274-09-90

Статья поступила: 11.02.2011 г., принята к печати: 23.05.2011 г.

Распространенность аллергических болезней постоянно растет. Реализация генетической предрасположенности к атопии прямо зависит от условий развития ребенка, сроков и частоты контактов с аллергенами. Большую роль играют профилактические мероприятия — гипоаллергенная диета как в отношении предотвращения развития болезни, так и профилактике обострений сформированного атопического дерматита. В статье обсуждены сроки и рекомендуемая последовательность введения прикормов пациентам на грудном и искусственном вскармливании, описаны преимущества продуктов детского питания промышленного приготовления. Постепенное расширение вкусовой палитры ребенка и ступенчатое увеличение нагрузки на его пищеварительный тракт могут стать серьезным препятствием на пути прогрессирования атопического марша и важным этапом профилактики аллергического ринита и бронхиальной астмы.

Ключевые слова: атопический марш, диета, прикорм, профилактика аллергии, дети.

Распространенность аллергических болезней постоянно растет; эту нозологическую группу часто называют «болезнями XXI века». Согласно докладу одного из ведущих экспертов Всемирной организации аллергологов (WAO), частота различных аллергических реакций среди населения развитых стран удвоилась за период с 1985 по 2000 гг., и рост этого показателя продолжается до сих пор. Так, приводятся данные о том, что не менее 2,5% всего населения Земли отмечали аллергические реакции на пищевые продукты, причем в группе детей в воз-

расте до 3 лет эта цифра достигает 8% [1]. Как известно, транзиторные аллергические реакции на пищу при наличии предрасполагающего генетического фактора могут трансформироваться в атопический дерматит, неконтролируемое и непрерывно рецидивирующее течение которого дает старт атопическому маршу: атопический дерматит — аллергический ринит — бронхиальная астма [2]. Все эти болезни кардинально меняют уклад жизни в семье (пищевые привычки, устройство быта) и значительно снижают качество жизни самого ребенка [2, 3].

A.V. Kamaev

St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, Russian Federation Ministry of Public Health

Efficient introduction of complementary foods for children with atopic dermatitis and predisposition to allergic reactions for prevention of atopic march

Prevalence of allergic diseases grows constantly. Realization of genetic defects to the disease depends of impact of environment and contacts with different allergens. Prophylactic dietary avoidance is important to prevent debut of the atopic dermatitis and secondary exacerbations of the disease. Terms and preferable sequence of complementary food introduction are discussed for breast-fed and formula-fed infants; advantages of ready-made industrial products of infant meals are proved. The gradual outreach of infant's taste spectrum and increasing step by step of load on infant's intestine can become serious hedge for the atopic march and important measure of prevention of allergic rhinitis and asthma.

Key words: atopic march, dietetics, complementary foods, prevention of allergies, children.

На сегодняшний день определенно известно, что атопический фенотип (склонность к развитию аллергических болезней в структуре атопического марша) кодируется большим набором генов [4, 5]. Исследователи обращают внимание на то, что в популяции накоплен значимый «генетический груз», то есть очень многие люди, хотя сами и не имеют признаков атопии, в своем генетическом материале несут рецессивные аллели, кодирующие возможность аллергического воспаления в ответ на безобидные внешние стимулы. С течением времени вероятность того, что у обоих родителей будет присутствовать такая отягощенность, растет. Соответственно, сейчас для большинства новорожденных актуальны мероприятия, связанные с первичной профилактикой аллергии, в частности атопического дерматита. Это тем более важно, что реализация генетических дефектов в клинически выраженное, развернутое заболевание прямо зависит от условий созревания ребенка, сроков и частоты контактов с аллергенами [6].

Важным фактором риска атопии и, в дальнейшем, атопического марша, является проживание в городе, особенно в мегаполисе. Показано, что у городских жителей частота аллергических болезней в целом и атопического дерматита в частности примерно в 1,8 раза выше, чем у лиц, проживающих в сельской местности [3, 7]. Большое значение придается экологической обстановке, условиям жизни, питанию беременной и ребенка первого полугодия как факторам, способным повлиять на развитие аллергических болезней в будущем [7, 8].

Общепризнанной является многофакторная теория патогенеза и развития аллергических болезней [9]. Однако, несмотря на многообразие обсуждаемых причин аллергии, в отношении контроля над распространением эпидемического роста заболеваемости большие надежды ученые и практикующие врачи связывают с дебютным заболеванием атопического марша — атопическим дерматитом. Предполагается, что именно развитие этого иммунного воспалительного поражения кожи служит своеобразным «разрешающим» механизмом, запускающим дальнейшую дифференцировку иммунитета с преобладанием Th2 лимфоцитов, обеспечивающих готовность организма к патологическому аллергическому ответу в старшем возрасте не только на пищевые, но и ингаляционные аллергены [5, 10]. В этой связи создание условий и соблюдение диетических ограничений, не нарушающих роста ребенка, но предотвращающих развитие атопического дерматита, представляется весьма перспективным способом «блокады» атопического марша и профилактики аллергии [11].

Особенно важна фармакоэкономическая составляющая социального бремени атопического дерматита. В современном медицинском арсенале не существует препаратов, способных полностью излечить аллергию. Пациенты с атопическим дерматитом вынуждены длительно, иногда — нескольких лет (а при неблагоприятном стечении обстоятельств — пожизненно), использовать для лечения антигистаминные препараты внутрь и целый комплекс дорогостоящих наружных средств как для лечения обострений, так и профилактики рецидивов болезни. Естественно, такой объем терапии небезразличен большинству семейных бюджетов. Таким образом, особенно возрастает роль профилактических мероприятий как в отношении предотвращения развития болезни, так и возникновения обострений уже сформировавшегося атопического дерматита.

Выделяют два пика дебютов атопического дерматита на первом году жизни: 4–6 недель и 4–6 месяцев [12, 13].

Первый связан с иммунологическими изменениями в организме ребенка, переходом на смешанное вскармливание, либо необоснованным расширением диеты матери. Второй пик обусловлен несвоевременным либо неадекватным введением прикормов [1, 14, 15].

Для детей первого года жизни наиболее характерными проявлениями аллергии на компоненты пищи являются кожные симптомы и гастроинтестинальные нарушения. Однако, если аллергическое поражение кожи достаточно хорошо диагностируется, то различные дисфункции со стороны органов пищеварения далеко не всегда связывают с воздействием пищевого аллергена. Наиболее частыми симптомами гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста являются обильные рвоты и срыгивания, метеоризм, боли в животе, колики, диарея или запоры. С возрастом присоединяются отрыжка и изжога. Также характерны чувство дискомфорта и беспокойство после еды, отказ ребенка от приема определенного продукта питания. Самым тяжелым осложнением пищевой аллергии является анафилактический шок [15].

На практике диагностика пищевой аллергии бывает затруднена неспецифичностью ее клинических проявлений и трудностью интерпретации данных лабораторного обследования [16]. Аллергическая реакция на некоторые пищевые продукты может быть обусловлена различными механизмами. Обсуждаются реакиновый (IgE-зависимый) и IgE-независимый пути. Последний, вероятно, связан с накоплением в иммунной системе аллерген-специфичных Т-клеток; его частота встречаемости, по разным данным, составляет от 15 до 40% всех случаев пищевой аллергии (например, к белку коровьего молока) [17]. Первый тип иммунной реакции, как правило, приводит к немедленному ответу на воздействие причинно-значимого аллергена; при клеточном типе реакции развития симптомов ожидают спустя 4–28 ч. Различные механизмы иммунного ответа, приводящие к развитию пищевой аллергии, и несовершенство актуальных лабораторных способов определения концентраций специфических IgE сыворотки делают малоинформативным исследование на пищевую аллергию *in vitro*. По крайней мере, определенно можно утверждать, что отрицательный результат при лабораторном исследовании специфических IgE сыворотки к конкретным пищевым продуктам не может гарантировать хорошей переносимости конкретного вещества в пище, особенно для ребенка первых полутора лет жизни [18]. Определяющим является именно клиническое наблюдение, в том числе в виде повторных контролируемых открытых провокационных тестов. Необходимо также учитывать, что на формирование реакций непереносимости пищевых продуктов может влиять и сопутствующее нарушение процессов переваривания и всасывания компонентов питания у ребенка [1].

Практически любой пищевой продукт может стать аллергеном и причиной развития пищевой аллергии [1, 2, 7, 10, 12, 19]. Однако, одни продукты питания обладают выраженными сенсibiliзирующими свойствами, а у других эта способность менее заметна. Более выраженными сенсibiliзирующими свойствами обладают продукты, содержащие животные и растительные белки. К наиболее распространенным пищевым аллергенам относят молоко, орехи, бобовые, яйца, рыбу и рыбные продукты, некоторые пищевые злаки и другие [2, 7, 10].

Рыба и морепродукты. Наиболее аллергенными в рыбе являются особые белки, парвальбумины. Самыми выраженными сенсibiliзирующими свойствами, к числу которых относится термостабильность, обладает

М-протеин трески, который при кипячении переходит в паровой дистиллят и сохраняется в запахах и парах. Морская рыба считается более аллергенной, чем речная. Также к морепродуктам, обладающим выраженными аллергизирующими свойствами, относятся ракообразные (креветки, крабы, раки, лобстеры), моллюски (мидии, устрицы, гребешки, омар, кальмар, осьминог) и др.

Молоко. К основным белкам молока, обладающим сенсibilизирующей активностью и имеющим важное практическое значение относятся: α -лактальбумин, который составляет до 4% белковых антигенов коровьего молока, β -лактоглобулин (до 10%), казеин (до 80%). Эти белки отличаются по сенсibilизирующей способности: α -лактальбумин термолабилен, при кипячении переходит в пенки, видоспецифичен, имеет перекрестно-связывающие детерминанты с белком яйца (овальбумином); β -лактоглобулин обладает наибольшей аллергенной активностью, видоспецифичен, термостабилен, в грудном молоке практически отсутствует; казеин — видонеспецифичный белок, термостабилен, устойчив в кислой среде желудочного сока, при закислении выпадает в осадок; особенно много казеина в твороге, сырах.

Аллергенными свойствами обладает и молоко других млекопитающих, например козье. Известно, что среди детей первого года жизни аллергия к белкам коровьего молока встречается у 0,5–1,5% младенцев, находящихся на естественном вскармливании, и у 2–7% детей — на искусственном вскармливании. Среди детей первого года жизни, страдающих atopическим дерматитом, 85–90% страдают аллергией к белкам коровьего молока [20].

Белок куриных яиц, как и молоко, относятся к наиболее частым этиологически значимым пищевым аллергенам. Среди белков яйца наиболее выраженными аллергенными свойствами обладают овальбумин, омамукоид, кональбумин. Овальбумин составляет 64% белков яйца, он термолабилен. Омамукоид содержится в яйце до 9%, обладает термостабильностью, ингибирует трипсин и поэтому длительно сохраняется в кишечнике. Омамукоид нередко является причиной развития псевдоаллергических реакций на яйцо за счет способности вызывать неспецифическую гистаминолиберацию. Кональбумина в яйце содержится 14%, этот белок перекрестно реагирует с перьями и пометом птиц. Основным аллергеном желтка является α -ливетин, обладающий выраженной перекрестной реактивностью с перьями и пометом птиц.

Среди бобовых в последние годы отмечается значительный рост пищевой аллергии к сое, раньше встречавшейся относительно редко; это может быть связано со значительным увеличением употребления сои с пищей у детей и взрослых.

Также наиболее сильными аллергенными свойствами обладает **арахис**, вызывающий тяжелые аллергические реакции, вплоть до анафилактического шока. Арахис широко применяется в пищевой промышленности и относится к так называемым «скрытым аллергенам».

Проблема подбора адекватной смеси для вскармливания детально описана в зарубежной литературе и отечественных руководствах [21–24]. На сегодняшний день безусловным продуктом выбора для искусственного вскармливания пациентов первого года жизни с проявлениями atopического дерматита являются лечебные смеси на основе глубокогидролизованного белка коровьего молока. Продукты этой группы необходимо использовать как для приготовления кормлений, в которые ребенок получает только смесь, так и в качестве основы для разведения безмолочных каш в более старшем возрасте. Такое добавление поможет сделать рацион

питания ребенка более сбалансированным не только по калорийности, но и содержанию необходимых витаминов/микроэлементов [21, 23].

Наиболее остро стоит вопрос сроков и характера введения прикормов для пациентов с уже сформировавшимся atopическим дерматитом либо высоким риском развития этого заболевания в силу выраженной наследственной отягощенности. К последней группе, впрочем, можно отнести значительную долю детей, находящихся на искусственном вскармливании, в связи с большим риском нежелательной генетической комбинации даже в семьях без четких указаний на аллергические заболевания [6]. Определенно, что до 12 (для некоторых пациентов — до 18) месяцев у ребенка с atopическим дерматитом неоправданно введение продуктов, содержащих цельное коровье молоко, рыбу и морепродукты, яйца различных птиц [1, 21, 24]. Это определяет предпочтительность стартового введения прикормов всех типов в виде готовых специализированных продуктов детского питания для гарантий безопасности состава прикорма.

Раннее введение прикормов нарушает процессы созревания пищеварительной системы, способствует развитию нарушений микрофлоры желудочно-кишечного тракта и снижает вероятность формирования пищевой толерантности. В случае пациентов с уже развившимся atopическим дерматитом это способствует закреплению, а иногда и утяжелению течения основного заболевания. Несвоевременное введение прикорма может способствовать расширению спектра сенсibilизации и отягощению клинического течения болезни [1, 24]. Кроме того, раннее введение глютен-содержащих прикормов может выступать фактором риска и для формирования целиакии [25].

Для детей, находящихся на грудном вскармливании, независимо от наличия atopического дерматита или риска развития atopии, оптимальный возраст для введения прикорма — 6 месяцев. Для младенцев, находящихся на смешанном или искусственном вскармливании, введение первого прикорма возможно и раньше [2, 8, 10, 24].

Выделяют четыре основные группы продуктов прикорма: злаковые каши, овощные, мясные и фруктовые пюре/соки [26]. У детей с аллергическими проявлениями наиболее безопасным первым прикормом считается овощное пюре. При этом независимо от тяжести клинических проявлений при введении прикорма важно использовать монокомпонентные низкоаллергенные пюре: например, на основе брокколи или цветной капусты. В дальнейшем, при хорошей переносимости продуктов, возможен переход на овощные пюре из нескольких компонентов.

При выборе продукта прикорма значительную роль играют его качество и состав. Например, все фрукты и овощи, используемые для производства фруктового и овощного пюре «ФрутоНяня» (ОАО «Прогресс», Россия), проходят тщательный многоступенчатый отбор, что обеспечивает отсутствие в готовом продукте нитратов, пестицидов и других веществ, способных нанести вред ребенку; особенно тщательно контролируется и технология производства. В производстве готовых овощных и фруктовых пюре используют специально подобранные температурные режимы, обеспечивающие, с одной стороны, безопасность продукта для ребенка, а с другой — сохраняющие максимум полезных свойств (витаминов) итогового продукта.

Согласно современным рекомендациям, интервал между введениями разных типов прикормов должен составлять не менее 3–4 недель, при условии хорошей пере-

носимости первого продукта [8, 26]. Таким образом, в виде второго прикорма показано введение злаковой каши. Принципиально, чтобы она была безмолочной; для первого знакомства с новым типом пищи желательно выбирать безглютеновые сорта круп. Например, в ассортименте продукции «ФрутоНяня» — это безмолочные сухие растворимые каши «Гречневая» и «Рисовая». Для пациентов с недостатком веса вследствие выраженности аллергического воспаления в стенке ЖКТ или по причине нарушений микробного состава микрофлоры кишечника возможно введение безмолочных каш в качестве первого прикорма в 4–5 месяцев. Наиболее показана такая схема пациентам, отказывающимся съедать достаточное количество лечебной гидролизной смеси в силу вкусовых предпочтений. Для остальных детей с атопией безмолочные безглютеновые каши рекомендованы в качестве второго прикорма, с добавлением безмолочных каш из других злаков после 2–3 недель благополучного введения нового продукта. В дальнейшем для поддержания интереса ребенка к еде рекомендуют комбинировать злаковые каши с фруктовыми пюре или соками. Кроме вкусового разнообразия, такая комбинация способствует лучшему перевариванию плотной пищи. Для детей с аллергией наиболее рекомендуются являются продукты на основе яблок, груш [11, 24].

Завершающим этапом формирования рациона ребенка первого года жизни является введение мясного пюре [26]. Пациентам, чувствительным к белку коровьего молока, в качестве стартовых не рекомендуются пюре

из говядины/телятины. Всем детям с аллергическими проявлениями на коже до 12 месяцев нежелательно введение куриного мяса. Хорошей альтернативой служат мясные пюре на основе кролика, индейки, свинины, ягненка (например, мясные пюре линии «ФрутоНяня»: «Из свинины», «Из кролика», «Из индейки», «Из ягненка»). В возрасте 7–8 месяцев объем мясного пюре в рационе должен составлять около 50 г/сутки, а уже к году — до 70 г. Удобны в применении продукты детского питания, содержащие комбинацию мясного и овощного пюре; их применение существенно облегчает труд матери и снижает риск контаминации готового пюре в сравнении с перемешиванием содержимого двух отдельных баночек.

Таким образом, аллергическое поражение кожи вследствие пищевых погрешностей чаще всего выступает в качестве запускающей болезни в структуре атопического марша, приводя к развитию аллергического ринита и астмы в старшем возрасте. Важным способом профилактики и даже прерывания атопического марша является предупреждение «второй волны» дебютов/обострений атопического дерматита в 6 месяцев, связанных с нерациональным введением прикормов. Нефорсированное, клинически ориентированное на безрецидивное течение атопического дерматита, постепенное расширение вкусовой палитры ребенка и ступенчатое нарастание нагрузки на его пищеварительный тракт — защита от прогрессирования атопического марша и важный этап профилактики аллергического ринита и бронхиальной астмы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sampson H.A. Food allergy // JACI. — 2003; 111 (2): 540–547.
2. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров / под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. — М.: Союз педиатров России, 2010. — 248 с.
3. Bjorksten B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. — 2005; 5: 249–53.
4. Martinez F.D. Complexities of the genetics of asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1997; 156: 117–122.
5. Детская аллергология. Руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. — М., 2006. — 184 с.
6. Barnes K.C. Evidence for common genetic elements in allergic disease // J. Allergy Clin. Immunol. — 2000; 106 (5): 192–200.
7. Ревякина В.А., Огородова Л.М., Деев И.А. и др. Результаты национального многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования атопического дерматита у детей // Аллергология. — 2006; 1: 3–10.
8. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни (утверждена на XVI Съезде педиатров России). — Москва, 2009. — 68 с.
9. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children // Pediatr. Allergy Immunol. — 2004; 15: 103–111.
10. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. Пособие для врачей. — М., 2004. — 104 с.
11. Юхтина Н.В., Ксензова Л.Д., Вахрамеева С.Н. и др. Роль диетотерапии в комплексном лечении детей с аллергическими заболеваниями // Вопр. детской диетологии. — 2003; 4 (2): 68–69.
12. Мачарадзе Д. Ш. Атопический дерматит у детей. Руководство. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007. — 141 с.
13. Ellis C., Luger T., Abeck D. et al. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies // Br. J. Dermatol. — 2003; 148 (63): 3–10.
14. Burks W. Skin manifestations of food allergy // Pediatrics. — 2003; 111 (6): 1617–1624.
15. Баранов А.А., Балаболкин И.И., Субботина О.А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. — М.: Династия, 2002. — 80 с.
16. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А. и др. Атопический дерматит у детей. — Тверь: Триада, 2003. — 294 с.
17. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А. Новое в патогенезе и лечении атопического дерматита у детей // Дерма. — 2001; 5: 4–8.
18. Аллергия у детей: от теории к практике / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России, 2011. — С. 668.
19. Филатова Т.А., Боровик Т.Э. и др. Диетопрофилактика аллергических заболеваний у детей из группы высокого риска развития атопии // Вопросы современной педиатрии. — 2007; 6 (1): 18–23.
20. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood // Ann. Allergy Immunol. — 2002; 89 (Suppl. 1): 33–37.
21. Vandenplas Y., Brueton M., Dupont C. et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants // Arch. Dis. Child. — 2007; 92: 902–908.
22. Боровик Т.Э., Макарова С.Г. Диетотерапия при пищевой аллергии у детей раннего возраста // Российский аллергологический журнал. — 2004 (приложение к № 4).
23. Коростовцев Д.С., Макарова И.В., Камаев А.В. и др. Аллергия к белкам коровьего молока. Современные гидролизные смеси в лечении и профилактике. Методические рекомендации. — СПбГПМА, 2010. — 32 с.
24. Макарова И.В. Диетотерапия и комплексный подход к наружному лечению при атопическом дерматите у детей: пособие для практических врачей. — СПбГПМА, 2005. — 76 с.
25. Norris J.M., Barriga K., Hoffenberg E.J. et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease // JAMA. — 2005; 293 (19): 2343–2351.
26. Тутельян В.А., Конь И.Я. Руководство по детскому питанию. — М.: МИА, 2004. — 661 с.



Каша, достойная быть первой!

Сухие каши "ФрутоНяня" прекрасно подходят в качестве первого злакового прикорма.

В линейке представлены низкоаллергенные каши из одного вида зерновых, без молока и глютена – гречневая и рисовая.



Педиатры рекомендуют сухие каши "ФрутоНяня", так как они:

- богаты углеводами, витаминами и минералами, необходимыми детям первого года жизни
- обладают легкой консистенцией, соответствующей особенностям развития желудочно-кишечного тракта ребенка
- проходят тщательный контроль качества на всех этапах производства
- обогащены пребиотиком – инулином, полезным для пищеварения и укрепления иммунитета ребенка*



Исследования доказали: Сладкий и инулиновый пребиотик способствует росту полезной микрофлоры кишечника, улучшает пищеварение, повышает сопротивляемость к болезням.

* Инулин биотрансформирован: обогащен пребиотиком, способствующим росту полезной микрофлоры кишечника, повышает иммунитет и улучшает пищеварение.

Т.Е. Панкратенко¹, Т.Ю. Абасеева¹, Т.В. Маргиева²

¹ Московский областной научно-исследовательский и клинический институт им. М.Ф. Владимирского

² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Анемия у детей с хронической болезнью почек

Контактная информация:

Маргиева Теа Валиковна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник нефрологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-72-04

Статья поступила: 18.03.2011 г., принята к печати: 23.05.2011 г.

Анемия является одним из наиболее важных вопросов при ведении пациентов с хронической почечной патологией. Как правило, она связано с дефицитом эритропоэтина, вырабатываемого в почке. Исследования последних лет показали, что немаловажное значение имеет и дефицит железа — относительный или абсолютный. Авторы статьи продемонстрировали, что частота и степень анемии нарастают по мере прогрессирования болезни почек, т.е. ухудшения функции почек. Изучив показатели обмена железа и результаты проводимой терапии, они рекомендуют пути оптимизации коррекции анемии у этих больных с учетом возможных причин развития резистентности к лечению.

Ключевые слова: анемия, хроническая болезнь почек, классификация, обмен железа, трансферрин, ферритин, дети.

80

В последние годы представление о классификации болезней почек претерпело большие изменения. Целью многолетних научных поисков была оптимизация тактики ведения пациентов с почечной патологией, а также максимальная унификация терминологии и выбора методов лечения. Среди основных вопросов рассматривались возможность продолжения патогенетической терапии, время начала заместительной почечной терапии, своевременное обнаружение всех проявлений и осложнений почечной недостаточности, адекватная их коррекция. Были созданы международные клинические рекомендации, основными из которых стали NKF K/DOQI (The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification — Клинические практические рекомендации по хронической болезни почек:

оценка, классификация и стратификация. В современной нефрологии появился термин «хроническая болезнь почек», который определяется наличием или отсутствием повреждения почек и уровнем почечной функции — независимо от типа заболевания почек (диагноза) [1]. Критериями хронической болезни почек являются (K/DOQI, 2006):

- повреждение почек в течение 3 мес и более, определяемое как структурное или функциональное нарушение (по данным лабораторно-инструментальных методов исследования) с наличием или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ); или
- СКФ < 60 мл/1,73 м² в мин в течение 3 мес и более с наличием или без признаков повреждения почек.

Хроническая болезнь почек (ХБП) устанавливается при наличии любого из этих двух критериев.

Т.Е. Pankratenko¹, Т.Ю. Abaseeva¹, Т.В. Margieva²

¹ M.F. Vladimirovskiy's Moscow Regional Research and Clinical Institute

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

Anemia in children with chronic kidney disease

Anemia is one of the most important issues in the chronic kidney disease treatment. As a rule, anemia is associated with a deficit of erythropoietin syntheses in the kidney. Recent studies have shown also the importance of iron deficiency — a relative or absolute. The authors demonstrate that the frequency and degree of anemia increases with progression of kidney disease i.e. losing of renal function. The iron metabolism investigation and the analysis of the therapy incomes lead the recommendations for optimization the treatment in consideration the potential causes of the therapy resistance.

Key words: anemia, chronic kidney disease, classification, iron metabolism, transferrin, ferritin, children.

Таблица 1. Классификация ХБП (K/DOQI, 2006)

Стадия	Характеристика	СКФ мл/1,73 м ² в мин
1	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ	90 и более
2	Повреждение почек с легким снижением СКФ	60–89
3	Умеренное снижение СКФ	30–59
4	Выраженное снижение СКФ	15–29
5	Почечная недостаточность	менее 15

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек. Показатель СКФ на уровне 90 мл/мин принят за нижнюю границу нормы. Значение СКФ < 60 мл/мин (для диагностики ХБП) выбрано ввиду соответствия гибели более 50% нефронов.

ХБП делится на 5 стадий в зависимости от величины скорости клубочковой фильтрации (табл. 1). Подтверждение ХБП и установление ее стадии у пациента не заменяет точную оценку причины болезни почек, ее тяжести; уровня почечной функции; сопутствующей патологии; осложнений, вызванных снижением функции почек; риска потери функции почек или развития сердечно-сосудистой патологии у больного. Разделение ХБП на стадии призвано оптимизировать оказание медицинской помощи пациентам, облегчить применение практических клинических рекомендаций.

Анемия — одно из характерных проявлений ХБП у детей, диагностируется при снижении уровня гемоглобина (Hb) ниже 5-го перцентиля для данного возраста и пола (по K/DOQI). Уровни Hb, при выявлении которых необходимо начинать лечение анемии, представлены в табл. 2 [2].

Известно, что частота и тяжесть анемии нарастают по мере ухудшения почечных функций, т.е. в зависимости от стадии ХБП. Низкий уровень гемоглобина (ниже 99 г/л; $p < 0,05$) у детей с ХБП ассоциирован с высоким уровнем смертности [3, 4]. В 2 исследованиях была обнаружена связь между гипертрофией миокарда левого желудочка и анемией при ХБП у детей. Показано, что тяжелая степень анемии в 5-й стадии ХБП приводит к увеличению конечного диастолического объема левого желудочка и его массы [5, 6]. Кроме того, анемия является одним из важных признаков, определяющих

качество жизни пациента [7, 8], влияющих на когнитивные функции [9, 10]. В литературе имеются сведения, что некорригированная анемия способствует прогрессированию ХБП до терминальной стадии (B. Chavers et al., 2004; H. Wong et al., 2006). Исследования, проведенные в последнее десятилетие, выявили значительно более высокий риск госпитализации детей с ХБП, у которых показатели Hb были снижены [2, 4]. Адекватная коррекция анемии может способствовать замедлению прогрессирования почечной недостаточности, поэтому является важной составляющей частью ведения пациента с ХБП.

Анемия при ХБП может развиваться в любой стадии, но чаще — с 3-й (начальная стадия ХПН). Причина ее развития, в первую очередь, — дефицит эритропоэтина, а также ряд других факторов: уменьшение продолжительности жизни эритроцитов (в результате метаболического ацидоза) и дефицит железа.

Стандартом лечения анемии при ХБП является применение препаратов эритропоэтина (ЭПО) короткого (эпоэтин α , эпоэтин β) или длительного (дарбэпоэтин α) действия. Однако, в некоторых случаях, даже максимальные дозы ЭПО не обеспечивают достижение целевого уровня Hb (резистентность к ЭПО). Частой причиной резистентности к ЭПО становится дефицит железа, как абсолютный, так и относительный (функциональный), когда повышенные потребности в железе на фоне терапии ЭПО не могут быть обеспечены имеющимися запа-

Таблица 2. Рекомендованные значения Hb для стартовой терапии анемии [2]

Возраст, лет	Мальчики (NHANES III, 1994)		Девочки (NHANES III, 1994)	
	Средний Hb (г/л)	5%	Средний Hb (г/л)	5%
≤ 1 год	146,7	121,0	131,9	114,0
1–2	120,1	107,0	120,2	108
3–5	123,5	111,5	123,9	111,1
6–8	128,8	115,1	128,2	115,0
9–11	132,8	119,6	131,0	118,5
12–14	141,4	124,1	132,9	117,0
15–19	150,7	134,6	131,5	114,6

сами. Дефицит железа может возникать вследствие недостаточного его потребления с пищей, хронических кровопотерь (например, у лиц, находящихся на хроническом гемодиализе, при язвенно-эрозивных поражениях желудочно-кишечного тракта). Кроме того, для больных с ХПН характерны нарушения обмена железа: снижение транспорта железа в клетки эритроидного ряда из-за снижения содержания трансферрина и нарушение высвобождения железа из пула хранения в гепатоцитах и клетках ретикуло-эндотелиальной системы [11, 12].

Кроме железодефицита, причинами резистентности к ЭПО могут быть хроническое воспаление, гиперпаратиреоз, дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты, побочные эффекты лекарственной терапии (в частности, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента) и др.

Для компенсации железодефицита применяют препараты железа как перорально (сульфат железа, глюконат железа, полимальтозный комплекс гидроокиси железа), так и внутривенно (сахарат железа) [13, 14], однако схемы их применения, особенно у детей раннего возраста, требуют дальнейшей оптимизации. Целью терапии препаратами железа при анемии у детей с ХБП являются:

- предотвращение истощения депо железа;
- профилактика железодефицитного эритропоэза;
- достижение и поддержание целевого уровня Hb [2].

Лечение анемии у больного с ХПН должно проводиться постоянно, практически пожизненно. Целью нашего исследования стала оптимизация лечения анемии у детей с ХПН.

В Центре детского гемодиализа МОНИКИ было обследовано 64 ребенка с ХПН (38 мальчиков, 26 девочек) в возрасте от 1 мес до 18 лет.

Выявлены следующие причины ХПН: врожденные структурные и урологические нарушения органов мочевой системы — у 44 детей (69%), приобретенные гломерулярные болезни — у 14 (22%), утрата функции почечного трансплантата — у 4 (6%) и билатеральная нефрэктомия по поводу врожденного нефротического синдрома — у 2 (3%).

Анемией считали снижение уровня Hb ниже 110 г/л; целевым уровнем Hb, согласно рекомендациям K/DOQI, — 110–120 г/л.

У детей ежемесячно исследовали уровень гемоглобина, показатели функции почек (концентрацию мочевины, креатинина, СКФ по формуле Шварца), показатели обмена железа (концентрацию сывороточного

железа, ферритина, трансферрина, насыщение трансферрина — TSAT). Учитывалась проводимая терапия — препараты эритропоэтина, препараты железа внутрь и внутривенно.

Абсолютный дефицит железа диагностировали по снижению уровня ферритина менее 100 мкг/л (по рекомендациям, принятым для детей с ХПН), функциональный дефицит железа — по снижению содержания железа в сыворотке крови менее 9 мкмоль/л и TSAT менее 20%.

Распространенность анемии была максимальной у детей с ХБП 5-й стадии (74,3%), уровень Hb у них был достоверно ниже, чем у больных с ХБП 3–4-й стадии (может быть связано с нарушением мобилизации железа из депо при дефиците эритропоэтина и хроническом воспалении). Для детей с ХБП 5-й стадии оказался характерным также низкий уровень трансферрина (менее 200 мг/дл), что может быть следствием нарушений нутритивного статуса.

У детей с ХБП 3-й стадии анемия выявлена в 1/3 случаев; в то же время у подавляющего большинства детей этой группы обнаружены признаки абсолютного железодефицита, уровень ферритина в этой группе был минимальным (табл. 3, 4).

Всем пациентам с анемией ($n = 38$) была назначена (или продолжена проводившаяся ранее) терапия препаратами эритропоэтина (Рекормон в дозе от 1000 до 6000 ед/нед — у 35 человек, Аранесп — по 20–40 мкг/нед — у 3). Препараты железа внутривенно (Венофер в дозе 0,5–2 мг/кг на введение с кратностью от 1 до 3 введений в месяц, всего от 20 до 300 мг/мес) назначены 22 больным, лечение пероральными препаратами железа (Мальтофер в дозе 3–5 мг/кг в сут по элементарному железу) — 12. Переливание эритроцитарной массы потребовалось 11 больным, ранее не лечившимся по поводу ХПН и поступившим в тяжелом состоянии с глубокой анемией.

Анализ данных в конце периода наблюдения (табл. 5) показал, что распространенность анемии и железодефицита существенно не изменилась у больных с ХБП 3–5-й стадии, не получающих диализ. У детей на заместительной почечной терапии (ЗПТ) достигнуто достоверное снижение распространенности анемии (58,5 против 36,5%; $p < 0,05$) и функционального дефицита железа (17,1 против 39%; $p < 0,03$). Средний уровень гемоглобина существенно не изменился в группе детей, не получающих диализ ($117,3 \pm 19,2$ против $114,7 \pm 21,5$ г/л; $p = 0,6$),

Таблица 3. Распространенность анемии, абсолютного и функционального дефицита железа у детей с ХБП 3–5-й стадии (до лечения)

Патологическое состояние	ХБП 3-й стадии, $n = 9$ (%)	ХБП 4-й стадии, $n = 20$ (%)	ХБП 5-й стадии, $n = 35$ (%)
Анемия (Hb < 110 г/л)	3 (33,3)	9 (45,0)	26 (74,3)*
Абсолютный железодефицит (ферритин < 100 мкг/л)	8 (88,9)	14 (70)	14 (40,0)*
Функциональный железодефицит (сыв. Fe < 10 мкмоль/л и/или TSAT менее 20%)	4 (50)	8 (40,0)	17 (48,6)

Примечание. * — различия достоверны по сравнению с ХБП 3-й стадии; $p < 0,05$. TSAT — насыщение трансферрина.

Таблица 4. Уровень гемоглобина и показатели обмена железа у детей с ХБП 3–5-й стадии (до лечения)

Показатель	ХБП 3-й стадии, n = 9	ХБП 4-й стадии, n = 20	ХБП 5-й стадии, n = 35
Гемоглобин, г/л	119,4 ± 15,8	106,1 ± 20,5	87,7 ± 22,1**
Сывороточное железо, мкмоль/л	11,3 ± 6,4	12,1 ± 6,1	10,1 ± 4,4
Ферритин, мкг/л	39,0 ± 19,9	176,6 ± 248,9	270,3 ± 246,2*
Трансферрин, мг/дл	246,0 ± 47,3	236,9 ± 58,0	169,2 ± 54,3**
Насыщение трансферрина, %	17,9 ± 11,8	23,2 ± 19,1	26,1 ± 14,4

Примечание. * — различия достоверны по сравнению с первой группой, $p < 0,02$; ** — различия достоверны по сравнению с другими группами, $p < 0,005$.

Таблица 5. Распространенность анемии, абсолютного и функционального дефицита железа у детей с ХБП 3–5-й стадии (2010)

Патологическое состояние	ХБП 3–4-й стадии (не получающие ЗПТ, n = 23 (%))	ХБП 5-й стадии, находящиеся на ЗПТ, n = 41 (%)
Анемия (Hb < 110 г/л)	8 (34,7)	15 (36,5)
Абсолютный железodefицит (ферритин < 100 мкг/л)	13 (56,5)	5 (12,2)*
Функциональный железodefицит (сыв. Fe < 10 мкмоль/л и/или TSAT менее 20%)	10 (43,5)	7 (17,1)**

Примечание. ЗПТ — заместительная почечная терапия; * — различия с другой группой достоверны, $p < 0,001$; ** — различия с другой группой достоверны, $p < 0,05$. TSAT — насыщение трансферрина.

Таблица 6. Биохимические показатели у детей с ХБП 3–5-й стадии с анемией и без нее

Показатель	Дети с анемией (Hb 98,4 ± 7,1 г/л), n = 23	Дети без анемии (Hb 124,2 ± 10,2 г/л), n = 41
Альбумин, г/л	36,8 ± 6,2	40,7 ± 6,9*
Сывороточное железо, мкмоль/л	13,8 ± 6,3	14,6 ± 7,3
Ферритин, мкг/л	202,5 ± 199,2	238,2 ± 206,5
Трансферрин, мг/дл	188,2 ± 37,5	215,5 ± 49,1*
Насыщение трансферрина, %	31,7 ± 15,0	27,8 ± 15,1
ПТГ, пг/л	572,2 ± 592,8	557,7 ± 564,2

Примечание. ПТГ — паратиреоидный гормон; * — различия с другой группой достоверны; $p < 0,05$.

и достоверно вырос во второй ($111,6 \pm 13,1$ против $99,9 \pm 21,0$ г/л). Средние значения показателей обмена железа в обеих группах значимо не изменились. При анализе биохимических показателей (табл. 6) обнаружено: у детей с анемией достоверно ниже средний уровень альбумина и трансферрина, чем у детей без анемии, что указывает на нутритивную недостаточность у больных с анемией; гипоальбуминемия может быть также ассоциирована с хроническим воспалением. Группы не отличались по выраженности гиперпаратиреоза. Интересно, что средние значения показателей обмена железа существенно не различались между группами. Распространенность показателей абсолютного и относительного железodefицита также значимо не различалась у больных с анемией и без нее: низкий уро-

вень ферритина выявлен, соответственно, у 8 (34,7%) и 9 (21,9%) больных; низкий уровень сывороточного железа и/или TSAT — у 7 (30,4%) и 12 (29,2%). При корреляционном анализе выявлена положительная связь между уровнем гемоглобина и трансферрина ($r = 0,39$; $p < 0,05$), уровнем трансферрина и альбумина ($r = 0,55$; $p < 0,05$), уровнем сывороточного железа и ферритином ($r = 0,54$; $p < 0,05$). При раздельном анализе в группах детей с анемией и без нее эти связи сохранялись. Таким образом, складывается впечатление об отсутствии явной связи между показателями содержания железа в организме и уровнем гемоглобина у детей с ХПН, длительно получающих терапию препаратами ЭПО и дотацию железа.

Этому можно найти несколько объяснений:

- в условиях постоянной дотации препаратами железа не развивается тяжелый железodefицит, и уровень гемоглобина в большей степени зависит от адекватности дозы эритропоэтина;
- эффективный эритропоэз сопровождается активным потреблением железа и появлением биохимических признаков функционального дефицита железа в отсутствии анемии;
- снижение эритропоэза (из-за недостаточной дозы ЭПО или выраженного воспаления) приводит к анемии без дефицита железа или даже с признаками перегрузки железом; высокий уровень ферритина может быть следствием не столько повышенного поступления железа в организм, сколько активизации хронического воспаления.

Подводя итоги, необходимо отметить, что анемия встречается примерно у 60% пациентов с ХПН. Распространенность анемии зависит от стадии ХПН и достигает почти 75% у детей с ХБП 5-й стадии. Абсолютный железodefицит отмечается у 40% больных ХБП 5-й стадии и почти в два раза чаще (90%) у больных с ХБП 3-й стадии. Частота функционального дефицита железа

практически не меняется в зависимости от стадии ХБП и составляет 40–50%.

По результатам нашего исследования, представляется целесообразным всем детям с ХБП 3-й стадии (даже при отсутствии анемии) проводить курсы терапии пероральным препаратом железа для лечения функционального железodefицита, а для профилактики развития указанного состояния — и на более ранних стадиях, после изучения показателей обмена железа. Среди препаратов железа для перорального применения наиболее эффективным и безопасным средством, по данным ряда исследований, является полимальтозный комплекс гидроокиси железа (Мальтофер) [15–17]. Детям с ХБП 5-й стадии для обеспечения достаточного поступления железа в организм, целесообразно начинать терапию препаратами железа для парентерального введения (Венофер).

Причинами неэффективности лечения анемии при ХБП 3–5-й стадии могут служить сопутствующие состояния — нарушения питания, синдром хронического воспаления. При учете и коррекции факторов, которые могут вызывать резистентность к терапии препаратами эритропоэтина, дозировку последних следует повышать до достижения клинического эффекта (при отсутствии осложнений).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. URL: <http://www.kidney.org/>
2. K/DOQI; National Kidney Foundation III Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease in Children // *Am. J. Kidney Dis.* — 2006; 47 (Suppl. 3): 86–108.
3. Greenbaum L.A. Anemia management in children, in Nissenson AR, Fine RN (eds): *Clinical Dialysis*. — New York, NY, McGraw Hill, 2005. — P. 1111–1134.
4. Warady B.A., Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis // *Pediatr Nephrol.* — 2003; 18: 1055–1062.
5. Mitsnefes M.M., Daniels S.R., Schwartz S.M. et al. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: Prevalence and predictors // *Pediatr Nephrol.* — 2000; 14: 898–902.
6. Mitsnefes M.M., Kimball T.R., Border W.L. et al. Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure // *Kidney Int.* — 2004; 65: 1461–1466.
7. Gerson A., Hwang W., Fiorenza J. et al. Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* — 2004; 44: 1017–1023.
8. Van Damme-Lombaerts R., Broyer M., Businger J. et al. A study of recombinant human erythropoietin in the treatment of anaemia of chronic renal failure in children on haemodialysis // *Pediatr Nephrol.* — 1994; 8: 338–342.
9. Halterman J.S., Kaczorowski J.M., Aligne C.A. et al. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States // *Pediatrics.* — 2001; 107: 1381–1386.
10. Burke J.R. Low-dose subcutaneous recombinant erythropoietin in children with chronic renal failure. Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association // *Pediatr Nephrol.* — 1995; 9: 558–561.
11. Seeherunvong W., Rubio L., Abitbol C.L. et al. Identification of poor responders to erythropoietin among children undergoing hemodialysis // *J. Pediatr.* — 2001; 138: 710–714.
12. Muller-Wiefel D.E., Sinn H., Gilli G., Scharer K. Hemolysis and blood loss in children with chronic renal failure // *Clin. Nephrol.* — 1977; 8: 481–486.
13. Lenga I., Lok C. et al. Role of Oral Iron in the Management of Long-Term Hemodialysis Patients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007; 2: 688–693.
14. Port R.E., Kiepe D., Van Guilder M. et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of renal anaemia in children: no justification for bodyweight-adjusted dosage // *Clin. Pharmacokinet.* — 2004; 43: 57–70.
15. Lundqvist H., Sjöberg F. Food interaction of oral uptake of iron. A clinical trial using ^{59}Fe // *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)*. — 2007; 57 (6a): 401–416.
16. Funk F., Canclini C., Geisser P. Interactions between iron (III)-hydroxide polymaltose complex and commonly used medications. Laboratory studies in rats // *Arzneimittel-Forschung (DrugResearch)*. — 2007; 57 (6a): 370–375.
17. Geisser P., Burckhardt S. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Iron Preparations // *Pharmaceutics*. — 2011; 3: 12–33.

К.В. Романенко, А.П. Аверин, А.И. Гаева, Н.Ю. Богачев

Детская городская клиническая больница № 8, Челябинск

Особенности интенсивной нутритивной поддержки недоношенных детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (часть 1)

Контактная информация:

Романенко Константин Владиславович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неотложной педиатрии и неонатологии УГМАДО Челябинска, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии МУЗ ДГКБ № 8, главный неонатолог Челябинской области, анестезиолог-реаниматолог высшей категории

Адрес: 454017, Челябинск, ул. Дружбы, д. 2, тел.: (351) 722-15-74, e-mail: aapchelru@mail.ru

Статья поступила: 06.02.2011 г., принята к печати: 23.05.2011 г.

В статье обсуждаются современные подходы к вскармливанию недоношенных детей, принципы применения парентерального и энтерального вскармливания. Подчеркивается важность адекватного контроля дефицитарных состояний у недоношенных детей в разные периоды выхаживания. Приводятся аргументы в пользу употребления обогащенного грудного молока или специализированных смесей для недоношенных как на госпитальном этапе, так и после выписки из стационара.

Ключевые слова: недоношенные дети, энтеральное питание, специализированные смеси для недоношенных, грудное молоко, обогатители грудного молока.

Основная задача вскармливания недоношенных детей — достижение качественного и количественного роста, подобного внутриутробному развитию плода, соответствующего сроку гестации, а затем — достижение антропометрических параметров, близких к таковым у здоровых детей. Глюкозо-гликогеновые резервы недоношенных детей очень малы, их хватает всего на несколько часов после рождения. Замедленный рост головного мозга у недоношенных детей, вызванный недостатком питательных веществ в первые сутки жизни, не компенсируется полноценным и достаточным питанием, назначаемым в более поздние сроки жизни. В нескольких контролируемых рандомизированных

исследованиях было показано, что недостаточное поступление энергии в первые 3 нед жизни у недоношенных детей приводит не только к снижению роста тела, но и последующим ограничениям интеллектуального развития [1–4].

Дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ, ЭНМТ) в силу своей уязвимости и тяжести состояния в первые сутки и недели жизни могут испытывать недостаток нутриентов и получать неадекватную нутритивную поддержку даже в условиях инфузионной терапии и зондового дробного кормления. В таком случае первоочередная цель специалистов, занимающихся интенсивным выхаживанием недоношенных детей, —

K.V. Romanenko, A.P. Averin, A.I. Gaeva, N.Yu. Bogachev

Children's Municipal Clinical Hospital № 8, Chelyabinsk

Features of intensive nutritional support of premature infants in intensive care unit (Part 1)

The article presents the modern approaches to preterm infants feeding, principles of parenteral and enteral nutrition. The importance of adequate control of deficit status in preterm infants at different periods of developmental care is marked. Arguments for using the enriched milk or specialized formulas for prematurity during the in-clinic and out-clinic periods of care are provided.

Key words: premature infants, enteral nutrition, formulas for premature infants, breast milk, breast milk enrichers.

как можно быстрее воссоздать «фетальный тип» полного парентерального питания с обязательным постепенным переходом на полное энтеральное питание. Важное значение с первых часов и суток жизни приобретает комплексная парентеральная нутритивная поддержка. В этот период внеутробной жизни единственным источником энергии, пластических материалов, витаминов и минералов для детей с ОНМТ и ЭНМТ являются парентеральные питательные смеси, вводимые внутривенно в постоянном длительном режиме (растворы глюкозы, аминокислот, электролитов, жиров, витаминов, донаторов глутамина). Как правило, на фоне проведения парентерального питания, в идеальных условиях обследования и лечения (при отсутствии противопоказаний) постепенно увеличивается энтеральная нагрузка. Традиционные нутритивные программы при проведении комплексного питания предлагают уменьшение объема полного парентерального питания на 50%, как только энтеральный объем пищи достигнет 50–100 мл/кг в сут. При более высоких количествах молока или смеси парентерально обычно рекомендуется введение глюкозы с целью профилактики гипогликемии.

Отметим возможность серьезных ограничений при пролонгированном парентеральном питании, связанных с некоторыми осложнениями: например, риском развития бактериальной и грибковой инфекции, сепсиса, язвенно-некротического энтероколита, а также сосудистых, органных и обменных нарушений, требующих постоянного контроля гомеостаза, метаболизма и строгого соблюдения санитарно-гигиенических мероприятий.

Ранний переход с парентерального на энтеральное питание — важный этап комплексной нутритивной поддержки, одной из целей которого является свести до минимума риск осложнений полного парентерального питания. Околоплодные воды заглатываются плодом на протяжении большей части внутриутробного развития и, вероятно, способствуют росту кишечника. Доказано, что к концу третьего триместра плод заглатывает ежедневно 500 мл околоплодных вод (получая при этом около 3 г белка), поэтому долгое время считалось, что недоношенные дети способны удерживать и усваивать достаточно большие объемы смеси или грудного молока с первых часов и суток жизни. Первые рекомендации по энтеральному питанию недоношенных детей предлагали раннее «форсированное» энтеральное кормление с быстрым расширением как оптимальный вариант, максимально приближенный к внутриутробному способу существования. Оптимизм при использовании данной стратегии, впрочем, несколько угас в связи с развитием осложнений при такой тактике питания. Развитие некротизирующего энтероколита недоношенных, который чаще развивается у детей, получающих лечебные смеси, заставляет некоторых специалистов «отодвигать» начало энтерального питания на неопределенный срок и пролонгировать изолированное полное парентеральное питание. Компромиссным решением данной проблемы может стать длительное зондовое кормление очень маленькими объемами как медленный переход на полное энтеральное питание.

Согласно стратегии минимального, или трофического, энтерального питания (MEN, trophic feeding, intestinal

priming), детям с ЭНМТ уже в первые дни после рождения кормления проводят часто, но в маленьких количествах. Данная методика пропагандируется с 80-х годов прошлого столетия и не претерпела существенных изменений. Недоношенные дети при трофическом питании в течение первых 7–14 дней жизни получают дробно или микроструйно до 25 мл/кг в сут молока или смеси на фоне непрекращающегося полного парентерального питания, если отсутствуют патологические симптомы раздражения кишечника; при этом объем энтерального питания остается постоянным. Очевидно, что такой тип питания не удовлетворяет потребности организма недоношенного ребенка в энергии и пластических материалах, поскольку не предназначен для этого и формально не относится к компонентам нутритивной поддержки. Из экспериментов на животных известно, что при использовании очень маленьких объемов пищи какой-либо значимый для организма физиологический эффект отсутствует [5, 6]. Однако такой тип питания преследует несколько важных целей [7]:

- установление адекватной моторики кишечника;
- профилактика атрофии слизистой оболочки кишечника;
- стимуляция ферментативной активности с целью профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (динамическая кишечная непроходимость, некротизирующий энтероколит);
- подготовка желудочно-кишечного тракта к большим объемам питательной смеси.

Как правило, при проведении трофического питания (и в дальнейшем) в нутритивные программы большинства лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) традиционно включают специальные адаптированные смеси для недоношенных — полуэлементные смеси на основе гидролизатов или преформулы, гораздо реже — сцеженное грудное молоко. Следует учесть, что сложность адекватного вскармливания недоношенных бывает обусловлена дыхательной недостаточностью, нарушением/дискоординацией механизмов сосания и глотания, снижением моторики кишечника, незрелостью ферментативных и метаболических механизмов энергетического обмена и другими причинами. По мере становления физиологических процессов ребенок может быть переведен на грудное вскармливание. Однако, несмотря на явные преимущества грудного молока перед любой смесью, молоко матерей, родивших детей на сроке гестации менее 34 нед, не может покрывать повышенные потребности растущего организма недоношенного ребенка в некоторых нутриентах, в частности белке и микроэлементах, и обеспечивать оптимальные темпы развития/роста, близкие к внутриутробным, — прибавки массы тела на 15 г/сут.

Кроме того, в течение периода лактации содержание белка и натрия в грудном молоке падает, в то время как потребности ребенка в данных ингредиентах остаются еще очень высокими. Недоношенные дети с массой менее 1800 г по окончании раннего неонатального периода в таком случае (при изолированном грудном вскармливании) начинают испытывать дефицит практически во всех ценных ингредиентах — белке, кальции, фосфоре, магнии, натрии, меди, цинке, витами-

нах В, С, D, E (табл.). Более того, пока ребенок находится на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) на полном парентеральном питании, у его мамы снижается или даже прекращается лактация из-за ослабления гормональной активности, отсутствия постоянного контакта со своим ребенком и невозможности прикладывания его к груди и/или на фоне низких социальных мотиваций (осознание неполноценного материнства, отчуждение от ребенка и т.д.). Даже при сохранении лактации и использовании молока для питания своего ребенка, ценность его может еще более снижаться (например, после пастеризации, замораживания, размораживания), если не используется нативное сцеженное молоко (неотсроченное кормление). В таком случае грудное молоко, обогащенное витаминно-минеральными добавками и белком, могло бы, с одной стороны, улучшить его качество, с другой — позволило бы раньше начать зондовое кормление с возможным прикладыванием к груди по мере развития ребенка и сохранением грудного вскармливания при активном сцеживании. Доказано, что использование материнского молока с обогатителями (ОГМ) может интенсифицировать нутритивную программу для недоношенных детей, сократить парентеральный период кормления и нивелировать вышеперечисленные осложнения в период острых респираторных инфекций [8, 9].

В ряде исследований, посвященных оптимизации нутритивных программ у глубоко недоношенных детей, был отмечен интересный факт. Раннее комбинированное вскармливание с одновременным использованием всех доступных питательных формул благоприятно влияет на состояние детей и не вызывает побочных и метаболических нарушений. Данная концепция нутритивной поддержки позиционируется как «усиленное вскармливание».

D. Wilson и соавт. [10] выполнили рандомизированное исследование с использованием двух различных подходов к вскармливанию. В исследование включили 125 недоношенных детей с массой тела менее 1499 г при рождении, находившихся на искусственной вентиляции легких в первые 24 ч при рождении. Контрольная группа детей вскармливалась в соответствии со стандартными рекомендациями (продолженное раздельное парентеральное и отсроченное энтеральное питание). Дети второй группы получали «усиленное» питание, а также все пищевые компоненты (парентеральное введение растворов углеводов, аминокислот, липидов) в более ранние сроки и более быстрыми темпами. Этим же детям раньше начиналось и быстрее вводилось энтеральное питание с включением грудного молока на фоне продолжения парентеральной программы. Потребление всех пищевых ингредиентов в различных формах было более высоким в группе исследования, чем в контрольной. Результаты также показали меньшую потерю первоначальной массы — 5,1 против 8,4%, более быструю прибавку в весе и более быструю выписку из стационара у детей в группе исследования. У детей данной группы отмечалась тенденция к меньшей частоте развития бронхолегочной дисплазии и снижению на 30% случаев инфекционной заболеваемости. Сходные результаты получены и в исследовании R. McClure [11].

Таблица. Рекомендованные ESPGHAN-2009 нормы потребления макро- и микронутриентов (мг/кг в сут и на 100 ккал, если не указано иначе)

Min–Max	мг/кг в сут	На 100 ккал
Жидкость, мл	135–200	–
Энергия, ккал	110–135	–
Белок, г (< 1 кг массы тела)	4,0–4,5	3,6–4,1
Белок, г (1–1,8 кг массы тела)	3,5–4,0	3,2–3,6
Жиры, г (из них СЦТ < 40%)	4,8–6,6	4,4–6,0
Линоленовая кислота, мг*	385–1540	350–1400
α-линоленовая кислота, мг	> 55 (0,9% жирных кислот)	> 50
ДГК, мг	12–30	11–27
АК, мг†	18–42	16–39
Углеводы, г	11,6–13,2	10,5–12
Натрий, мг	69–115	63–105
Калий, мг	66–132	60–120
Хлор, мг	105–177	95–161
Соли кальция, мг	120–140	110–130
Фосфат, мг	60–90	55–80
Магний, мг	8–15	7,5–13,6
Железо, мг	2–3	1,8–2,7
Цинк, мг‡	1,1–2,0	1,0–1,8
Медь, мкг	100–132	90–120
Селен, мг	5–10	4,5–9
Марганец, мкг	≤ 27,5	6,3–25
Фториды, мкг	1,5–60	1,4–55
Йод, мкг	11–55	10–50
Хром, нг	30–1230	27–1120
Молибден, мкг	0,3–5	0,27–4,5
Тиамин, мкг	140–300	125–275
Рибофлавин, мкг	200–400	180–365
Ниацин, мкг	380–5500	345–5000
Пантотеновая кислота, мг	0,33–2,1	0,3–1,9
Пиридоксин, мкг	45–300	41–273
Кобаламин, мкг	0,1–0,77	0,08–0,7
Фолиевая кислота, мкг	35–100	32–90
L-аскорбиновая кислота, мг	11–46	10–42
Биотин, мкг	1,7–16,5	1,5–15
Витамин А, мкг (RE, 1 мкг ~3,33 ME)	400–1000	360–740
Витамин D, ME/сут	800–1000	
Витамин Е, мг (α-токофероловый эквивалент)	2,2–11	2–10
Витамин К ₁ , мкг	4,4–28	4–25
Нуклеотиды, мг		≤ 5
Холин	8–55	7–50
Инозитол, мг	4,4–53	4–48

Примечание. АК — арахидоновая кислота; ДГК — докозагексаеновая кислота; ME — международные единицы; СЦТ — среднецепочечные триглицериды. Расчет уровня питательных веществ выражен на 100 ккал на основании минимального энергетического потребления 110 ккал/кг.

* — отношение линоленовой кислоты к α-линолевой должно составлять от 5 до 15:1 (масса/масса); † — отношение АК к ДГК должно находиться в пределах 1,0–2,0:1 (масса/масса), и примесь эйкозапентаеновой кислоты (20:5n-3) не должна превышать 30% доли ДГК; ‡ — молярное отношение цинка к меди в детской смеси не должно превышать 20.

Эффективность «усиленного» вскармливания детей с ЭНМТ была также подтверждена в отделении реанимации новорожденных и недоношенных детей МУЗ ДГКБ № 8 Челябинска, где имеется положительный опыт применения комплексной нутритивной поддержки с использованием обогащенных грудного молока для недоношенных детей в раннем и/или позднем неонатальном периоде. Так, было определено, что комплексная энтеральная программа (одновременное использование парентерального и энтерального компонента питания) с включением в нее обогащенного грудного молока позитивно сказывается на темпах роста недоношенного ребенка, приводит к уменьшению парентеральной нагрузки, быстрой адаптации к энтеральному питанию, снижению количества койко-дней в реанимационном периоде.

Опыт использования ОГМ в нутритивных программах у детей с ЭНМТ в условиях ОРИТН внушает оптимизм и надежду на совершенствование программ интенсивного питания. Вероятно, когда будут сняты определенные санитарно-гигиенические ограничения по грудному вскармливанию новорожденных в условиях ОРИТН, использование интенсивного питания с включением ОГМ повысит качество оказания реанимационной помощи в сфере профилактики нарушения питания и роста у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ с определенным экономическим эффектом на всех этапах выхаживания. Более широкое использование обогащенных грудного молока при вскармливании недоношенных детей позволит провести детализированный анализ эффективности данного сегмента питания в ОРИТН.

В ряде эпидемиологических исследований показано, что 36–50% недоношенных детей, находящихся с первых суток жизни в госпитальных условиях, к моменту выписки из стационара имели гипотрофию разной степени тяжести, из них 89–98% — дети с массой тела при рождении менее 1000 г [3, 12–14]. По некоторым данным, у этой категории пациентов в большей степени «страдает» рост,

нежели вес. Ранний неонатальный период у таких пациентов часто сопровождается наличием серьезных состояний с развитием осложнений, препятствующих адекватному поступлению и усвоению нутриентов (дыхательная, сердечная, церебральная недостаточность; нарушение функций желудочно-кишечного тракта, почек, печени; анемия и др.). Наличие дефицитных состояний (прежде всего, по белку, кальцию и фосфору) у недоношенных детей обуславливает необходимость пролонгированного вскармливания материнским молоком, обогащенным всеми необходимыми макро- и микронутриентами, или специализированными смесями для длительного вскармливания недоношенных и маловесных детей.

Заключение

Недоношенные дети нуждаются в особой нутритивной поддержке. Энтеральное питание у детей с ОНМТ и ЭНМТ имеет свои особенности — оно должно начинаться как можно раньше, на фоне непрекращающегося парентерального питания. Такие дети должны вскармливаться только обогащенным материнским молоком или специальными смесями для недоношенных. Ребенок должен получать обогащенное питание, по меньшей мере, до расчетного срока родов и/или при отставании в росте до достижения возраста 3–6 мес. Принято считать, что переносимость обогащенного грудного молока хорошая, в то же время кормление может быть индивидуализировано, если возникают проблемы с перистальтикой кишечника.

Существуют определенные физиологические преимущества вскармливания недоношенных детей обогащенным грудным молоком, и такой подход следует пропагандировать специалистам, так как он обеспечивает сохранение лактации, и дает матери возможность более продолжительного вскармливания ребенка грудью, а ребенку — расти и развиваться соответственно возрастным нормам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hack M., Schluchter M., Cartar L. et al. Growth of very low birth weight infants to age 20 years // *Pediatrics*. — 2003; 112: 30–38.
2. Clark R.H., Thomas P., Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates // *Pediatrics*. — 2003; 111: 986–990.
3. Embleton N.E., Pang N., Cooke R.J. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? // *Pediatrics*. — 2001; 107: 270–273.
4. Lucas A., Fewtrell M.S., Morley R. et al. Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1996; 64: 142–151.
5. Sangild P.T., Peterson Y.M., Schmidt M. et al. Preterm birth affects the intestinal response to parenteral and enteral nutrition in newborn pigs // *J. Nutr.* — 2002; 132: 2673–2681.
6. Owens L., Burrin D., Berseth C. Minimal enteral feeding induces maturation of intestinal motor function but not mucosal growth in neonatal dogs // *J. Nutr.* — 2002; 132: 2717–2722.
7. Ziegler E.E. Tropic Feeds. In: *Nutrition of the very low birth weight infants* / E. Ziegler, A. Lucas, G. Moro, eds. — Philadelphia: Lipincott William & Wilkins. — 1999; 43: 233–244.
8. Mihatsch W.A., Pohlandt F. Enterale Ernährung von Frühgeborenen // *Monatsschrift Kinderheilkd.* — 2005; 153: 1165–1171.
9. Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Ладодо К.С. и др. Рациональное вскармливание недоношенных детей: Методические указания. — Москва: Союз педиатров России, 2010. — 72 с.
10. Wilson D.C., Cairns P., Halliday Y.L. et al. Randomized controlled trial of aggressive nutritional regimen in sick low birth weight infants // *Arch. Dis. Child.* — 1997; 77: 4–11.
11. McClure R.J., Newell S.J. Randomized controlled study of clinical outcome following trophic feeding // *Arch. Dis. Fetal. Neonat.* — 2000; 82: 29–33.
12. Ehrenkranz R., Younes N., Lemons J. et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants // *Pediatrics*. — 1999; 104: 280–289.
13. Clark R.H., Thomas P., Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates // *Pediatrics*. — 2003; 111: 986–990.
14. Bloom B.T., Mulligan J., Arnold C. et al. Improving growth of very low birth weight infants in the first 28 days // *Pediatrics*. — 2003; 112: 8–14.

NUTRICIA
Nutrilon® Пре

Раннее рождение требует особой заботы!



Nutrilon® Пре 0

для недоношенных и маловесных детей
(с массой тела менее 1800 г)

Nutrilon® Пре 1

для длительного вскармливания
недоношенных и маловесных детей
(при массе тела более 1800 г)



NUTRICIA
Nutrilon®

IMMUNOFORTIS®
естественное
укрепление
иммунной
системы

...правильный выбор сделать просто!

Информация только для работников системы здравоохранения
Для питания детей раннего возраста предпочтительнее грудное вскармливание. Врачу следует объяснить матери преимущества грудного вскармливания, обучить способам сохранения лактации, а также предупредить, что перед применением смеси необходимо проконсультироваться с врачом.



Звонок бесплатный из домашней сети
на территории РФ NmP 292 / 05.11

В.А. Щербак, Н.М. Щербак

Читинская государственная медицинская академия Росздрава

Лактазная недостаточность у детей

Контактная информация:

Щербак Владимир Александрович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии Читинской государственной медицинской академии Росздрава

Адрес: 672090, Чита, ул. Горького, д. 39а, тел.: (3022) 22-68-68, e-mail: Shcherbak2001@mail.ru

Статья поступила: 11.09.2010 г., принята к печати: 23.05.2011 г.

Статья посвящена проблеме лактазной недостаточности у детей. Наиболее частые клинические проявления этой патологии — диарея и метеоризм — не специфичны. Симптоматика, характерная для большинства нозологий болезней органов пищеварительной системы, отсутствие возможности проведения своевременной лабораторной диагностики, и, зачастую, неосведомленность педиатров о специфике данной патологии являются причиной гиподиагностики лактазной недостаточности. В статье подробно описаны патофизиологические механизмы, клиническая картина, диагностика и диетическая коррекция лактазной недостаточности, приведены данные по распространенности этой патологии.

Ключевые слова: лактоза, лактазная недостаточность, дети, лечебное питание.

90

Многолетний опыт проведения гастроэнтерологических консультаций в поликлинике показывает, что диагнозов, с которыми обращаются дети к врачу, всего три: гастрит, дискинезия желчевыводящих путей и дисбактериоз. Почему же сложилась такая ситуация? Причина в том, что часто лечат не больного, а результаты дополнительных методов исследования. А их почему-то назначают только три: фиброгастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование и анализ кала на дисбактериоз. Отсюда и три диагноза. К сожалению, к подобному подходу привыкли наши пациенты и их родители. На приеме, вместо подробного описания жалоб, они выкладывают на стол результаты исследований и говорят: «Вот, нас к вам направили». Между тем нозологический спектр болезней органов пищеварения достаточно широк. Сегодня мы рассмотрим лишь одно из заболеваний данной системы.

Лактазная недостаточность (ЛН) — наиболее частая форма дисахаридазной недостаточности. Она развивается в результате снижения или полного отсутствия фермента лактазы-флоризин-гидролаза в энтероцитах слизистой оболочки тонкой кишки [1]. Лактаза наряду с сахарозой и мальтазой относится к дисахаридазам, которые в тонкой кишке расщепляют дисахариды до моносахаридов. Сахароза при воздействии сахаразы расщепляется до глюкозы и фруктозы, мальтоза под влиянием мальтазы — на две молекулы глюкозы, а лактоза — лактазой на глюкозу и галактозу.

Клиника ЛН сходна с симптомами нарушения кишечного биоценоза: общими являются диарея и метеоризм. Многие педиатры расценивают диарею как проявление инфекционного процесса или дисбактериоза, назначая антибактериальную терапию или пробиотики, что только ухудшает состояние ребенка. К сожалению, многие вра-

V.A. Sherbak, N.M. Sherbak

Chita State Medical Academy, Russian Ministry of healthcare

Lactase deficiency in children

The topic of the article is the lactase deficiency in children. The most frequent clinical manifestations — diarrhea and flatulence — are not specific to this pathology. Symptoms, typical for the majority of the diseases nosologies of the digestive system, lack of timely laboratory diagnosis, and, often, lack of pediatricians awareness about the specifics of this disease are the cause of lactase deficiency under-diagnostics. The article describes in detail the physiopathological mechanisms, clinical picture, diagnosis and dietary correction of lactase deficiency, the data concerning the prevalence of this disease are cited.

Key words: lactose, lactase deficiency, children, health food.

чи не знают о низколактозных смесях и препаратах лактазы, трактуя диарею как нарушение микробиоценоза. Конечно, дисбиоз кишечника у таких больных развивается, однако он носит вторичный характер. Отсутствие знаний о клинических проявлениях ЛН, постоянная терапия пробиотиками по результатам бесконечных исследований кала на дисбактериоз только усугубит состояние пациента.

Непереносимость лактозы — широко распространенное состояние. Наибольшую значимость проблема имеет для детей раннего возраста, ибо в этот период молочные продукты составляют значительную долю в диете, а на первом году жизни являются основными.

Распространенность первичной лактазной недостаточности у взрослых широко варьирует в различных популяциях. В США северо-европейцы страдают ЛН в 22% случаев, афроамериканцы — в 65%, индейцы — в 95%, вьетнамцы — в 100%; в Европе: шведы — в 1%, австрийцы — в 20%, французы — в 32%, северные итальянцы — в 50%, южные итальянцы — в 72% [2, 3]. К сожалению, многоцентровые исследования распространенности ЛН у детей в нашей стране не проводились.

По степени выраженности ЛН делят на частичную (гиполактазия) или полную (алактазия); по происхождению — на первичную и вторичную.

Первичная ЛН — врожденное снижение активности лактазы при морфологически сохранном энтероците. Известны следующие варианты первичной ЛН:

- врожденная (генетически обусловленная, семейная);
- транзиторная (у недоношенных и незрелых к моменту рождения детей);
- ЛН взрослого типа (конституциональная).

Вторичная ЛН — снижение активности лактазы, связанное с повреждением энтероцита. Повреждение возможно при инфекционном (кишечная инфекция), иммунном (непереносимость белка коровьего молока), воспалительном процессах, атрофических изменениях в кишечнике (при целиакии, после длительного периода полного парентерального питания и др.).

В литературных источниках выделяют ЛН без лактозурии (тип Holzel) и ЛН с лактозурией (тип Durand), которая протекает тяжелее [4].

Патологическая физиология

Лактоза является дисахаридом, состоящим из глюкозы и галактозы. Расщепление лактозы на моносахара происходит в пристеночном слое тонкой кишки под действием фермента лактазы.

Лактаза впервые обнаруживается на 10–12-й нед гестации, с 24-й нед начинается рост ее активности, который достигает максимума к моменту рождения. С 17 по 24-ю нед наибольшая активность ее наблюдается в тощей кишке, затем содержание в проксимальном и дистальном отделах кишечника выравнивается. С 28 по 34-ю нед активность фермента составляет 30% ее уровня на 39–40-й нед [5]. В последние недели гестации происходит быстрое нарастание активности энзима до уровней, превышающих показатели взрослого. Вышеперечисленные факторы обуславливают ЛН у недоношенных и незрелых к моменту рождения детей.

Для всех млекопитающих, в том числе и для человека, типично снижение активности лактазы при переходе на взрослый тип питания с одновременным повышением уровня сахаразы и мальтазы. У человека выраженное уменьшение активности лактазы происходит к 3–5 годам жизни. Оно начинается уже в конце первого года жизни (до 24 мес активность фермента обратно пропорциональна возрасту), в дошкольном периоде уровень ее стабилен, и после 5 лет падение более выражено. Эти закономерности лежат в основе ЛН взрослого типа, причем темпы снижения генетически предопределены и в большей степени определяются этнической принадлежностью индивидуума.

Если активность лактазы недостаточна для переваривания всей поступившей в тонкую кишку лактозы, последняя поступает в толстую кишку, где становится питательным субстратом для микроорганизмов, которые ферментируют ее до короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), молочной кислоты, углекислого газа, метана, водорода и воды. Следует отметить, что поступление лактозы в неперевааренном виде в толстую кишку имеет место даже у доношенных новорожденных, активность энзима у которых максимальна. Более того, для детей грудного возраста наличие лактозы в питании и ее неполное расщепление в тонкой кишке является необходимым фактором для формирования нормально-го биоценоза толстой кишки, так как лактоза служит питательной средой для бифидобактерий, а продукты ее ферментации (в частности КЖК) создают кислую среду, способствующую их приживлению. Избыточное поступление лактозы в толстую кишку приводит к количественному и качественному изменению состава микрофлоры и повышению осмотического давления в просвете кишечника с развитием клинических проявлений непереносимости лактозы.

Клиническая картина

Выраженность симптоматики при лактазной недостаточности широко варьирует, так как она обусловлена степенью снижения уровня фермента, особенностями биоценоза, другими характеристиками кишечника и организма в целом.

Основные проявления ЛН:

- повышенное газообразование в кишечнике (метеоризм, вздутие, боли в животе; у детей грудного возраста могут быть срыгивания, связанные с повышением внутрибрюшного давления; рвота не характерна);
- осмотическая (бродильная) диарея после приема молока или содержащих лактозу продуктов (частый, жидкий, желтый, пенистый с кислым запахом стул, боли в животе, беспокойство ребенка после приема молока), при этом сохраняется хороший аппетит;
- у детей раннего возраста возможно развитие симптомов дегидратации и/или недостаточная прибавка массы тела;
- формирование дисбиотических изменений микрофлоры кишечника.

Для первичной ЛН характерно появление симптомов в перечисленной последовательности с их нарастанием параллельно увеличению дозы лактозы в диете. Клини-

ческие проявления у детей обычно отмечаются уже на первом месяце жизни. ЛН взрослого типа чаще проявляется в возрасте 3–5 лет [6].

Методы диагностики

Диагноз ставится на основании характерной клинической картины и подтверждается дополнительными методами обследования.

Диетодиагностика: уменьшение диспептических симптомов при переводе на безлактозную диету [7].

Определение общего содержания углеводов в кале. Данное исследование отражает общую способность усваивать углеводы. Метод не позволяет дифференцировать различные виды дисахаридазной недостаточности между собой (возможно, если он дополняется хроматографией углеводов кала), однако совместно с клиническими данными вполне достаточен для скрининга и контроля правильности подбора диеты. Достоинство метода — дешевизна и доступность. Ограничение: при проведении исследования пациент должен получать адекватное количество лактозы в питании, иначе результат теста может оказаться ложноотрицательным.

Определение pH кала (в норме 6,0 и выше), pH снижается при ЛН.

Определение экскреции короткоцепочечных жирных кислот. Полуколичественный метод определения молочной кислоты, разработанный на кафедре пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии Ставропольской государственной медицинской академии, а также методы количественного определения спектра КЖК в кале позволяют оценить выраженность бактериальной ферментации углеводов в кишечнике. Следует учитывать, что спектр КЖК зависит от исходного вида вскармливания (при естественном вскармливании основным продуктом ферментации является уксусная кислота, при искусственном — масляная) и состояния биоценоза.

Плоская гликемическая кривая после приема лактозы (1 г/кг массы тела, но не более 50 г). Диагностически значимым для ЛН является прирост гликемии менее чем на 1,39 ммоль/л.

Определение содержания водорода или метана в выдыхаемом воздухе. Методы отражают активность микрофлоры по ферментации лактозы. Диагностическим критерием считается повышение водорода в выдыхаемом воздухе после нагрузки лактозой (1 г/кг массы тела, но не более 50 г) на 20 ppm (частиц на миллион). Метод широко используется для диагностики ЛН у взрослых и детей старшего возраста [8]. У детей до 3 мес без клинических признаков ЛН содержание водорода в выдыхаемом воздухе соответствует таковому у взрослых при лактазной недостаточности. Следовательно, в этом возрасте критерии должны быть иными, и в настоящее время они еще не отработаны.

Определение активности лактазы в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки. Данный метод является «золотым стандартом» для диагностики лактазной недостаточности, однако инвазивность, сложность и высокая стоимость ограничивает его применение в повседневной практике.

Генетическое исследование. Для первичной ЛН взрослого типа характерно наличие генов C/T₋₁₃₉₁₀ и C/T₋₂₂₀₁₈, расположенных на второй хромосоме [9].

К сожалению, в большинстве регионов нашей страны все эти исследования не проводятся. Мы также вынуждены диагностировать ЛН по клинической картине и эффективности диеты.

Лечение

Основным методом коррекции является диетотерапия.

Детям, находящимся на искусственном вскармливании, следует подобрать безлактозную или низколактозную смесь: «Нан безлактозный» (Нестле, Швейцария), «Нутрилон низколактозный» (Нутриция, Голландия), «Мамекс низколактозный» (Интернешинал Нутришонал Ко, Дания), «Энфамил Лактофри» (Мид Джонсон, США) и др.

В питании сочетают обычную и безлактозную смеси. Лучше начинать с такой комбинации — 1/3 безлактозной и 2/3 обычной. Например, в каждое кормление дается 50 мл безлактозной смеси и 100 мл стандартной. При недостаточной эффективности содержание обычной смеси можно уменьшить до 1/2–1/3. При выраженном дефиците лактазы рекомендуется использовать безлактозные смеси в качестве основного продукта питания.

Для детей, находящихся на естественном вскармливании, оптимально назначение препаратов лактазы. Они расщепляют лактозу, не влияя на остальные свойства грудного молока. Лактаза выпускается в капсулах: «Лактаза Бэби», «Лактраза», «Лактаид», «Лактазар для детей» и др. Данные препараты иногда позиционируют как пищевые добавки, а не лекарственные средства. Лактазу следует внести в первую порцию сцеженного молока (20–30 мл) и оставить на несколько минут для прохождения ферментации. Кормление начинается с порции сцеженного молока с лактазой, а затем ребенок докармливается грудью [10, 11]. Лактазу нужно вводить при каждом кормлении [12]. Применение фермента позволяет сохранить естественное вскармливание, столь важное для детей грудного возраста [13].

Блюда прикорма (каши, овощные пюре) детям первого года жизни с лактазной недостаточностью готовят не на молоке, а на низко- или безлактозном продукте, который получает ребенок [1]. Фруктовые соки (разбавленные водой 1:1) вводят в питание таких детей позднее, как правило, во втором полугодии жизни.

У детей старше 1 года и взрослых с ЛН рекомендуется использование твердых сортов сыра и отмытого от сыворотки творога. Кисломолочные продукты (кефир, йогурт) такие больные обычно переносят хорошо. Целесообразна замена молока специализированными продуктами с низким содержанием лактозы: низколактозным молоком, сливками, сметаной и т.п. При их недоступности у детей старше 1 года и взрослых рекомендуется использование препаратов лактазы в случае употребления молочных продуктов [14].

Проблема лактазной недостаточности не нова. Педиатры XIX — начала XX вв. не знали о ферменте «лактаза» и углеводе «лактоза», но отмечали усиление диареи и метеоризма, когда пациент с диспепсией получал цельное молоко.

Купировались данные проявления при разведении коровьего молока отварами круп. Так появились смеси Б-рис, В-рис и т.п. Конечно, в настоящее время мы их не используем, так как существуют современные адаптированные продукты детского питания.

Сейчас многие дети длительно получают ферменты поджелудочной железы (при этом не корректируется лактазная недостаточность, т.к. действие осуществляется лишь на этапе полостного, а не пристеночного пищеварения) и различные пробиотики (штаммы сахаролитических бактерий, расщепляющих лактозу с образованием большого количества воды, газов и кислых соединений, что только усиливает диспепсию). Такие пациенты (с нарушением кишечного биоценоза) чаще всего страдают дисахаридной недостаточностью.

В нашей стране диагностике нарушения кишечного биоценоза уделяется большое внимание. Принят отраслевой стандарт ведения детей с этим синдромом, многие авторы пишут на данную тему [15–17]. В каждом городе имеется несколько лабораторий по выявлению нарушений микробиоценоза. Гораздо меньше клиник, занимающихся определением лактазной недостаточности. В этом кроется причина гиподиагностики данной патологии.

Таким образом, распространенность синдрома диспепсии среди детей очень высока. У разных больных он вызывается различными причинами. Задача педиатра — проведение правильного диагностического поиска. Для своевременного выявления непереносимости лактозы необходима организация лабораторной диагностики данной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. — М., 2009. — 68 с.
2. Корниенко Е.А., Митрофанова Н.И., Ларченкова Л.В. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (4): 82–86.
3. Casellas F., Varela E., Aparici A. et al. Development, validation, and applicability of a symptoms questionnaire for lactose malabsorption screening // Dig. Dis. Sci. — 2009; 54 (5): 1059–1065.
4. Бельмер С.В., Мухина Ю.Г., Гераскина В.П. и др. Непереносимость лактозы у детей и взрослых // Лечащий врач. — 2005; 1: 34–38.
5. Jarvela I., Tornaiainen S., Kolho K.L. Molecular genetics of human lactase deficiencies // Ann. Med. — 2009; 28: 1–8.
6. Schulzke J.D., Troger H., Amasheh M. Disorders of intestinal secretion and absorption // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2009; 23 (3): 395–406.
7. Bhatnagar S., Aggarwal R. Lactose intolerance // BMJ. — 2007; 7608 (30): 1331–1332.
8. Beyerlein L., Pohl D., Delco F. et al. Correlation between symptoms developed after the oral ingestion of 50 g lactose and results of hydrogen breath testing for lactose intolerance // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008; 27 (8): 659–665.
9. Swallow D.M. Genetics of lactase intolerance // Ann. Rev. Genet. — 2003; 37: 197–219.
10. Чубарова А.И., Степанова Н.В. Использование препарата «Лактаза Бэби» для лечения лактазной недостаточности у новорожденных детей // Вопросы современной педиатрии. — 2005; 4 (5): 56–58.
11. Усенко Д.В., Горелов А.В. Лактазная недостаточность у детей // Consilium Medicum. Педиатрия. — 2009; 1: 33–36.
12. Мухина Ю.Г., Шумилов П.В., Дубровская М.И. и др. Дисахаридная недостаточность у детей // Вопросы практической педиатрии. — 2008; 3 (3): 56–62.
13. Абрамова Т.В., Конь И.Я. Терапия лактазной недостаточности у детей первых месяцев жизни // Лечащий врач. — 2009; 1: 68–72.
14. Almeida J.A., Kim R., Stoita A. et al. Lactose malabsorption in the elderly: role of small intestinal bacterial overgrowth // Scand. J. Gastroenterol. — 2008; 43 (2): 146–154.
15. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Клинический подход к коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника у детей // Детская гастроэнтерология. — 2006; 4: 19–23.
16. Копанев Ю.А., Соколов А.Л. Дисбактериоз у детей. — М.: Медицина, 2008. — 128 с.
17. Косенко И.М. Нарушения микробиоценоза кишечника и их коррекция // Consilium Medicum. Педиатрия. — 2009; 3: 42–49.

Е.А. Вишнева, Р.М. Торшхоева, А.А. Алексеева, К.С. Волков

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Врачебная тактика при кашле у ребенка

Контактная информация:

Вишнева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-03-92

Статья поступила: 25.02.2011 г., принята к печати: 23.05.2011 г.

Кашель — одна из распространенных жалоб, с которой родители обращаются к врачу. Этот симптом обычно ассоциируется с патологией бронхолегочной системы, но может возникать при целом ряде болезней, разнообразных по своему патогенезу и локализации поражения. Следовательно, алгоритм ведения пациента с кашлем должен включать не только сбор анамнеза, клинико-лабораторное обследование, но и консультации специалистов, без участия которых диагностический поиск может не увенчаться успехом. Кроме того, остается актуальной проблема применения эффективных и одновременно безопасных лекарственных средств при ОРВИ у детей раннего возраста.

Ключевые слова: кашель, дети, симптоматическая терапия, комбинированный растительный препарат.

Наиболее частая причина, по которой родители обращаются к врачу-педиатру, — кашель. Симптом вызывает серьезную тревогу и беспокойство как у родителей, так и врачей и требует порой длительного диагностического поиска [1, 2].

Кашель — защитная реакция организма, рефлекс, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей, представляющий собой резкий выдох. Рефлексогенными зонами являются гортань, трахея, бронхи, легкие и плевра. Кашлевые рецепторы, локализующиеся в дыхательных путях, представлены двумя типами нервных окончаний:

- ирритантные рецепторы — реагируют на механические, термические и химические раздражители,

расположены в проксимальных отделах респираторного тракта;

- С-рецепторы — стимулируются различными провоспалительными медиаторами (простагландинами, брадикининами, субстанцией Р и др.), локализуются более дистально.

Воздействие внешних и внутренних раздражителей (колебания температуры и влажности воздуха, аэрополлютанты, табачный дым, назальная слизь, мокрота, воспаление слизистых дыхательных путей и т.д.) активирует кашлевые рецепторы, и импульс передается через афферентные волокна в «кашлевой центр» в продолговатом мозге. Эфферентные волокна возвратного гортанного, диафрагмального и спинномозговых нервов, идущих к мышцам

E.A. Vishneva, R.M. Torshhoeva, A.A. Alekseeva, K.S. Volkov

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

The medical approach to the patient with cough

Cough is one of the most common complaints, the cause of the parents visit to the doctor. This symptom is usually associated with the pathology of the broncho-pulmonary system, but may also occur in a wide range of diseases, diverse in its pathogenesis and the place of affection. So, the algorithm of the patient with a cough treatment should include not only the medical history clinical and laboratory examination, but plus the experts advices, without which the diagnostic search can not be successful. In addition, the topical application of the effective and safe drugs in ARI in young children remains the issue of the day.

Key words: cough, children, symptomatic therapy, a combined herbal medication.

эффекторам, мышцам грудной клетки, диафрагмы и брюшного пресса, замыкают рефлекторную дугу.

Клинические проявления патологического процесса варьируют от сильного мучительного кашля с болевым синдромом, нарушающим сон и самочувствие ребенка, до постоянного покашливания, значительно снижая качество жизни пациентов.

По характеру выделяют продуктивный (влажный, с выделением мокроты) и непродуктивный (сухой) кашель. Сухой кашель бывает малопродуктивным, приступообразным или приступообразным с репризами, грубым, «лающим», с осиплостью голоса или афонией. Влажный кашель сопровождается отхождением мокроты (слизистой, гнойной, вязкой, скудной или обильной).

По продолжительности кашель подразделяется на острый (длительностью до 3 нед), подострый (затяжной) — более 3 нед, хронический (от 3 мес и более).

Несмотря на то, что кашель часто ассоциируется у пациентов с патологией бронхолегочной системы, он может возникать при целом ряде заболеваний, разнообразных по своему патогенезу и месту поражения. В большинстве случаев причиной кашля становятся острые респираторные инфекции (ОРИ) вирусной, смешанной вирусно-бактериальной и бактериальной природы. Хронический кашель появляется как при заболеваниях дыхательной системы (рецидивирующий бронхит,

бронхиальная астма, синусит, объемные образования), так и патологии других органов и систем (сердца, желудочно-кишечного тракта). Побочное действие лекарственных препаратов также может служить причиной хронического кашля. Кроме того, кашель может появляться при попадании инородного тела в дыхательные пути или вдыхании раздражающих веществ (дыма, пыли).

У детей грудного и раннего возраста следует проводить дифференциальный диагноз:

- с врожденной патологией (стеноз трахеи и бронхов, трахео- или бронхомалация, бронхогенные кисты, аномалии развития трахеобронхиального дерева и крупных сосудов, врожденная эмфизема);
- аспирацией (в том числе вследствие аномалий развития губы, челюстей, неба, трахеоэзофагеальной фистулы и др.);
- муковисцидозом;
- врожденной сердечной недостаточностью с застоем в малом круге кровообращения;
- первичной дискинезией ресничек мерцательного эпителия.

При обследовании дошкольников, кроме указанных выше причин, следует исключить:

- инфекционные болезни, такие как коклюш, паракклюш, туберкулез;

Линкас® сироп

Природное лечение кашля для всей семьи!



Снижает интенсивность кашля



Обладает противовоспалительным действием



Разжижает вязкую мокроту



Имеет приятный вкус

Рекомендован к применению для взрослых и детей с 6 месяцев!

РЕКЛАМА

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Симптоматическая терапия инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся кашлем с трудноотделяемой мокротой на фоне гриппа, острых респираторных заболеваний (острый трахеит, бронхит, трахеобронхит, пневмония).

Herbion
The Way to Health

Регистрационный номер ПН012215/01 от 02.06.2006 г. Имеются противопоказания. Просьба ознакомиться с инструкцией.
Представительство компании «Хербин Интернейшнл Инк.»: 117198, г. Москва, ул Миклухо-Маклая, влад. 8, стр. 3.
Тел/факс: (495)781-4643, 781-4569 www.herbion.com

- заболевания ЛОР-органов;
- инородные тела;
- рецидивирующие и хронические заболевания респираторного тракта;
- реакцию на загрязнение воздушной среды (как общей, так и микроокружения: например, при пассивном курении).

Причиной длительного кашля могут быть:

- бронхиальная астма (сухой, приступообразный кашель, сопровождаемый одышкой, свистящим дыханием, приступами удушья);
- объемные образования средостения;
- рецидивирующий папилломатоз гортани и др.;
- активное табакокурение;
- ревматические болезни.

Кашель может быть психогенным — непродуктивный по характеру, преимущественно в дневное время. Как правило, такой кашель сопровождается дыхательным дискомфортом в виде чувства неудовлетворенности вдохом, который больные описывают как одышку, нехватку воздуха и даже удушье. Симптомы могут усиливаться в душных помещениях и зачастую сопровождаются зевотой и вздохами, болями в сердце и аритмией, чувством тревоги и страха.

Одной из причин возникновения кашля является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Персистирующий кашель при данной патологии сопровождается першением в горле при пробуждении, чувством сдавления в области яремных вен, свистящим дыханием ночью или при пробуждении, ларингоспазмом, эпизодами апноэ, а также болью за грудиной, изжогой.

Терапию кашля у детей следует начинать с установления его причины. Необходимо проанализировать данные анамнеза, особенности симптоматики, состояние различных органов и систем, а также результаты клинического и инструментального обследования. Как указывалось выше, следует исключить у ребенка врожденную патологию, новообразования, инородное тело, инфекционный процесс и др. Результаты аллергопроб, консультация невропатолога и ЛОР-врача могут стать ключевыми в диагностическом поиске. Правильно и своевременно установленный диагноз — залог успешной терапии [3].

Основные направления терапии кашля при респираторной инфекции включают мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов, восстановлению адекватного мукоцилиарного клиренса, противовоспалительной и, при необходимости, бронхолитической терапии. Симптоматическая противокашлевая терапия заключается не в подавлении кашля, а в трансформации сухого непродуктивного кашля в продуктивный. Необходимость использования истинных противокашлевых препаратов у детей возникает крайне редко, лишь при мучительном, надсадном и малопродуктивном кашле (например, при коклюше). Для облегчения кашля и улучшения отделения мокроты нередко применяют комбинацию противокашлевых и отхаркивающих препаратов [2].

Назначение антибиотиков не является обязательным. Антибактериальная терапия проводится только в случае

доказанной бактериальной этиологии болезни или при наличии признаков, с высокой долей вероятности свидетельствующих о таковой.

В настоящее время проблема применения эффективных и одновременно безопасных лекарственных средств при ОРИ у детей раннего возраста — весьма актуальна. Поиск и разработка допустимых комбинаций лекарственных трав, учитывая легкость развития аллергических реакций у детей грудного возраста, имеет приоритетное значение при составлении муколитических микстур. Требованием к лекарственному средству, применяемому у грудных детей, помимо безопасности, несомненно, считается и комплексность воздействия на патогенез болезни, за счет чего может быть снижена лекарственная нагрузка на организм ребенка. Отсутствие синтетических химических активных компонентов также сказывается благоприятным образом. Мягкость действия, хорошая сочетаемость с другими препаратами тоже должны учитываться при выборе препарата для лечения ОРИ.

Одним из препаратов для терапии инфекционно-воспалительных болезней респираторного тракта у детей раннего возраста является препарат Линкас, представленный в России компанией «Хербион Интернейшнл Инк» (Пакистан).

Активные вещества препарата — сухие экстракты 10 трав. В 10 мл сиропа содержится: листьев адхатоды сосудистой (600 мг), корней солодки голой (75 мг), плодов и корней перца длинного (100 мг), цветков фиалки душистой (25 мг), листьев иссопа лекарственного (50 мг), корней альпинии галанга (50 мг), плодов кордиции широколистной (100 мг), цветков алтея лекарственного (100 мг), плодов зизифуса настоящего (100 мг), прицветковых листьев и цветков оносмы (100 мг). В качестве сопутствующих компонентов сироп содержит сахарозу (нужно учитывать при назначении пациентам с сахарным диабетом).

Комплексное действие активных веществ оказывает влияние на различные механизмы возникновения кашля. Комбинированный растительный препарат, благодаря своему сбалансированному составу, снижает интенсивность и увеличивает продуктивность кашля, действует как отхаркивающее, муколитическое и противовоспалительное средство. Препарат выпускается в удобной для применения у детей раннего возраста лекарственной форме — в виде сиропа, который обладает приятными органолептическими свойствами. Сироп имеет коричневый цвет, вкус и запах мяты перечной.

Режим дозирования: дети от 6 мес до 3 лет — по 1/2 чайной ложке (2,5 мл) 3 раза в день; от 3 до 8 лет — по 1 чайной ложке 3 раза в день.

Длительность приема — от 5 до 7 дней в зависимости от состояния ребенка.

Эффективность и хорошая переносимость препарата у детей раннего возраста были подтверждены в рандомизированном открытом наблюдении, проведенном в 2004 г. в Научном центре здоровья детей РАМН. Обследовано 80 детей в возрасте от 6 мес до 3 лет с основным диагнозом ОРИ, из них 46 мальчиков

и 34 девочки. Пациентов распределили на 2 группы по 40 человек.

Дети первой группы получали сироп Линкас в рекомендуемых возрастных дозировках, дети второй группы — препарат Мукалтин. В первой группе было 5 (12,5%) детей младше 1 года; во второй — 7 (17,5%) (табл.). Таким образом, группы пациентов были репрезентативны и позволяли сравнивать полученные результаты.

Всем детям проводилась стандартная сопутствующая терапия. В ряде случаев применялись антибиотики (Амоксилав, Амоксициллин, Ровамицин), но не ранее третьего дня применения терапии по протоколу исследования.

Оценка эффективности проводимых режимов терапии основывалась на анализе субъективных и объективных данных в ходе динамического наблюдения. Длительность терапии составила 7 дней.

В исследовании оценивали такие клинические признаки, как интоксикация (повышение температуры тела, слабость, потливость), кашлевой синдром (продолжительность, выраженность, продуктивность), синдром раздраженного горла (першение, боли при глотании), ринорея (характер отделяемого, продолжительность).

По результатам исследования было выявлено, что у детей 1-й группы, принимающих растительный сироп, быстрее снижалась температура до нормальных или субфебрильных цифр, улучшалось общее самочувствие, а также быстрее становился продуктивным сухой кашель. В 1-й группе к пятому дню ОРИ кашель появился у всех детей, во 2-й группе изначально у всех пациентов наблюдался этот симптом. После окончания курса терапии у большего числа детей в 1-й группе отмечалось полное купирование кашля, в то время как во 2-й группе кашель сохранялся более чем у трети больных, что свидетельствует о более быстром купировании воспалительных изменений при применении указанного многокомпонентного растительного сиропа (рис. 1). Однако необходимо указать, что выявленные различия в динамике основных симптомов в группах наблюдения не были статистически достоверными. Антибактериальная терапия в исследовании назначалась в случае отсутствия эффекта от проводимого симптоматического лечения, при нарастании одышки и частоты дыхания, сохранении лихорадки и ухудшении общего состояния ребенка. В 1-й группе антибиотики были назначены 6 детям (15%), во 2-й — 14 (35%) ($p < 0,05$) (рис. 2).

Эффективность включения растительного сиропа в схему терапии у детей 1-й группы в целом отмечалась у 96% больных. Препарат хорошо сочетался с другими лекарственными средствами, не вызывал сонливости, не наблюдалось аллергических реакций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергия у детей: от теории — к практике / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России, 2010–2011. — 668 с.
2. Gibson P.G., Chang A.B., Glasgow N.J. et al. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian

Таблица. Распределение пациентов в группах по возрасту

Возраст, годы	Число детей в группе	
	1 группа (n = 40)	2 группа (n = 40)
6 мес — 1 год	5	7
1–2	15	14
2–3	20	19

Рис. 1. Динамика кашля у детей в исследуемых группах

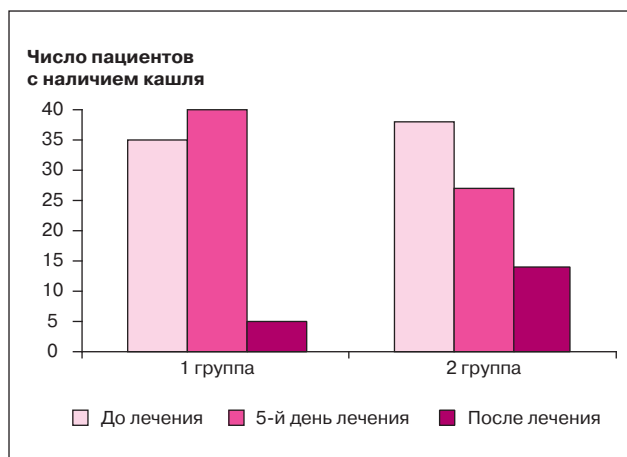
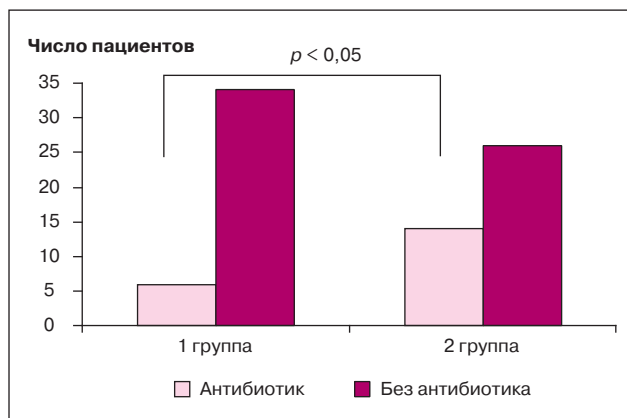


Рис. 2. Частота применения антибиотиков в исследуемых группах



Таким образом, препарат Линкас сироп, обладающий хорошей переносимостью, мягким отхаркивающим и спазмолитическим действием, облегчает клиническое течение болезни, возможно, способствует снижению вероятности развития бактериальных осложнений. Данный препарат можно рекомендовать в комплексной схеме лечения детей с ОРИ в качестве эффективного средства лечения кашля.

Cough Guidelines summary statement // MJA. — 2010; 192 (5): 265–271.

3. Нисевич Л.Л., Намазова Л.С. и др. Всегда ли необходимы антибиотики для лечения затяжного кашля у детей? // Педиатрическая фармакология. — 2008; 5 (3): 68–71.

От редакции

Уважаемые коллеги! Наступил очередной период отпусков, каникул, а это значит, что наши (педиатров) подопечные отправятся на отдых в самые разные уголки нашей планеты и, соответственно, будут подвергаться воздействию непривычных климатических условий. Период адаптации относительно гладко протекает у здоровых детей, однако, как показывает статистика, среди детского населения высока заболеваемость хронической патологией — аллергическими болезнями, болезнями органов дыхания, почек и т. д., которые склонны обостряться при воздействии некоторых факторов внешней среды: повышенной инсоляции, переохлаждения и т. д.

Наиболее частые вопросы, которые интересуют педиатров, мы переадресовали главному врачу Консультативно-диагностического центра НЦЗД РАМН, кандидату медицинских наук Анне Казаровне Геворкян.

Бремя острой респираторной патологии

— Как известно, сезон высокой заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ), включая грипп, — осенне-весенний. Летом не отмечается всплеск ОРИ?

— Осенне-весенний период действительно является эпидемиологически напряженным, что подразумевает высокую заболеваемость разных слоев населения по всей территории страны. Конечно, даже в такой ситуации остаются группы людей, более восприимчивые к инфекции и определяющие «эпидобстановку» — это дети раннего возраста (с 5 мес до 5 лет) и лица старше 65 лет. В летний период чаще наблюдаются «вспышки» заболеваний, т. е. одновременное поражение конкретным инфекционным агентом группы людей на небольшой территории (или в отдельном учреждении). Это касается, в первую очередь, детских летних оздоровительных лагерей и других подобных учреждений. Но наиболее характерны для летнего периода единичные случаи той или иной острой респираторной инфекции. Не неся эпидемиологической опасности, они доставляют массу хлопот и неприятностей заболевшему ребенку и его семье. Кроме того, нередки случаи обострения хронических очагов инфекции (тонзиллитов, отитов), которые чаще всего развиваются после переохлаждения (например, купания).

— Нужно ли при первых симптомах ОРИ назначать антибиотик с целью предотвращения развития бактериальных осложнений?

— Острые респираторные инфекции — группа инфекционных болезней респираторного тракта бактериальной или вирусной этиологии. Они объединены в одну группу в силу сходных эпидемиологических характеристик, механизмов развития и клинических проявлений. Более 90% всех ОРИ имеют вирусную этиологию, в этом случае говорят о наличии у ребенка острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Большинство ОРВИ у детей протекает в легкой и среднетяжелой форме, не представляя серьезной угрозы. Противовирусная химиотерапия используется при более тяжелых формах ОРВИ и гриппа, сокращая острый период заболевания

на 24–36 ч. Назначение антибактериального средства с профилактической целью противопоказано за исключением случаев, когда у ребенка имеются доказанный иммунодефицит, рецидивирующий отит или неблагоприятный преморбидный фон (выраженная гипотрофия, врожденные пороки развития).

Применение антибактериальных средств при ОРВИ не только не эффективно, но может привести к ряду важных нежелательных последствий. Именно вследствие нерационального использования этой группы препаратов развивается антибиотикорезистентность. Во многих странах мира отмечается распространение лекарственно-устойчивых штаммов пневмотропных бактерий. Так, в 1999 г. в США у детей с инвазивным пневмококковым заболеванием отмечалось 37% штаммов, устойчивых к пенициллину и 11% — к цефтриаксону; среди этих больных более 1/3 получали антибиотики в течение 1 мес до заболевания. По данным многочисленных исследований, частота лекарственной устойчивости повышается и с увеличением длительности предшествующего антибактериального лечения.

При вирусных инфекциях чаще всего отмечаются аллергические реакции на антибиотики. Это объясняется не только свойствами антибактериальных средств вызывать реакции гиперчувствительности немедленного типа. При бактериальной инфекции в организме происходит мощный выброс ряда медиаторов (в том числе циклического аденозинмонофосфата), препятствующих манифестации аллергических проявлений. При вирусных инфекциях этого не происходит, поэтому аллергические реакции реализуются намного чаще. В дополнение к вышесказанному необходимо отметить: неоправданное применение антибиотиков ведет и к излишним расходам на лечение.

В то же время особенно важно как можно раньше выявить признаки, свидетельствующие о наличии бактериальной инфекции, т. к. только вовремя начатая антибактериальная терапия предотвратит развитие более тяжелых форм болезни — пневмонии, менингита и т. д.*

* О дифференциальном диагнозе бактериальных и вирусных ОРИ вы можете прочитать в журнале Педиатрическая фармакология. — 2011, № 2.

— **Известно, что в нашей стране нередко при ОРВИ назначают антигистаминные препараты, из них наиболее часто — представителей первого поколения. Нужно ли применять их и в каких случаях?**

— Да, это верно. По-прежнему часто и необоснованно применяют антигистаминные средства. Их так же, как и антибиотики, не следует назначать с профилактической целью. А димедрол-содержащие препараты ВОЗ рекомендует не назначать детям младше 6 лет и ограничить их использование у детей до 12 лет. Хорошо известно, что из-за седативного эффекта даже незначительная передозировка антигистаминных препаратов первого поколения может привести к смертельному исходу.

— **Какова эпидемиологическая обстановка в настоящее время в нашей стране и мире в целом? Проводилась ли оценка заболеваемости гриппом в прошлом сезоне и есть ли какие-либо прогнозы по предстоящему сезону? Не грозит ли населению распространение вируса типичного гриппа?**

— Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) представила на своем сайте (www.rosпотребнадзор.ru) итоги изучения заболеваемости гриппом и ОРВИ в эпидсезон 2010–2011 гг. в мире и Российской Федерации.

С середины сентября и до середины декабря 2010 г. активность гриппа на территории Европейского региона оставалась низкой. В декабре 2010 г. 11 стран, включая Великобританию, Финляндию, Норвегию, сообщили о тенденции к росту заболеваемости и локальных вспышках острых респираторных вирусных инфекций. Великобритания, Бельгия, Румыния и Словакия представили информацию о регистрации тяжелых случаев, в том числе со смертельным исходом. У тяжелых больных доминировал вирус гриппа А (H1N1)-2009.

В странах Европы в конце 2010 г. преобладал вирус гриппа А (H1N1)-2009, также выделялся вирус гриппа типа В. В начале 2011 г. в странах Европейского региона отмечался рост заболеваемости гриппом и ОРВИ во всех возрастных группах. Наибольшая интенсивность эпидпроцесса отмечалась в Дании, Ирландии, Норвегии и Великобритании.

С февраля 2011 г. в 24 странах Европейского региона заболеваемость гриппоподобными заболеваниями и число случаев тяжелой острой респираторной инфекции начали снижаться, однако показатели заболеваемости продолжали превышать межсезонные уровни. В целом, в феврале 2011 г. в Европейском регионе вирус пандемического гриппа А (H1N1)-2009 доминировал в 19 странах, кодоминировал с вирусом гриппа В — в 13. В 4 странах доминирующие позиции занимал вирус гриппа типа В.

В марте в большинстве стран Европейского региона продолжалось снижение заболеваемости, за исключением Армении, Исландии и Украины, где продолжался рост заболеваемости. Вирус пандемического гриппа А (H1N1)-2009 в этот период доминировал в 7 странах и кодоминировал с вирусом гриппа В — в 16. В 7 странах Европейского региона преобладающим был вирус гриппа В.

Перед началом сезонного роста заболеваемости гриппом и ОРВИ относительно большая доля госпитализаций в связи с тяжелой клинической картиной пришлось на возрастную группу детей 0–4 года. Однако, по мере роста активности гриппа, отмечено повышение относительной доли госпитализаций среди детей более старшего возраста и взрослых, в том числе молодых.

В Китае эпидемический подъем гриппа был связан преимущественно с вирусом гриппа А (H1N1)-2009, и только в северной его части в 80% случаев выделялся вирус гриппа А (H3N2).

В США и Канаде также отмечался эпидемический подъем заболеваемости гриппом смешанной этиологии: от больных преимущественно выделялся вирус гриппа А (H3N2), а также вирусы гриппа А (H1N1)-2009 и вирусы типа В. **Практически все антигенно-изученные вирусы (98%), выявленные в течение эпидемического сезона гриппа и ОРВИ 2010–2011 гг., соответствовали вирусам, включенным в состав вакцин против гриппа, применявшихся для иммунизации населения.**

Поэтому на сезон 2011–2012 гг. для стран Северного и Южного полушарий штаммовый состав противогриппозных вакцин не изменен:

— А/California/07/2009 (H1N1);

— А/Perth/16/2009 (H3N2);

— В/Brisbane/60/2008.

В Российской Федерации, как и других странах мира, с начала сентября 2010 г. зарегистрирован сезонный рост заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями негриппозной этиологии, характерными для данного времени года.

В среднем по стране максимальный интенсивный показатель заболеваемости гриппом и ОРВИ составил 137,5 на 10 тыс. населения.

Наибольшая интенсивность эпидпроцесса отмечалась в Центральном федеральном округе, где показатель заболеваемости составил 192,6 на 10 тыс. населения, в Уральском федеральном округе — 162,8 и Северо-Западном федеральном округе — 143,3 на 10 тыс. населения.

За время подъема заболеваемости в целом по Российской Федерации переболело гриппом около 2,8% человек, однако степень пораженности населения по стране распределилась крайне неравномерно: от 4,39% — в Уральском федеральном округе до 1,57% — в Дальневосточном федеральном округе.

С 3-й нед подъема заболеваемости доминирующие позиции занял вирус гриппа А (H1N1)-2009 — 10%. С 4 по 9-ю нед 2011 г. вирус А (H1N1)-2009 был выделен от больных острыми респираторными инфекциями в 20–26% случаев, в отдельных субъектах РФ — до 50%. Начиная с 10-й нед, интенсивность циркуляции вируса А (H1N1)-2009 снизилась до 2,8%.

Вирус гриппа В циркулировал наряду с вирусом А (H1N1)-2009 в течение всего периода подъема заболеваемости; от больных указанный вирус максимально (от 9%) выделялся на 3-й нед года; на 14-й нед он был выделен в 5,5% случаев.

Таким образом, эпидемический подъем заболеваемости гриппом и ОРВИ 2010–2011 гг. в нашей стране был смешанной этиологии с преимущественной циркуляцией вируса гриппа подтипа А (H1N1)-2009.

— **Формируется ли длительный приобретенный иммунитет после респираторных инфекций?**

— Перенесенный грипп оставляет пожизненный иммунитет к данной и родственным разновидностям вируса, однако антигенный дрейф вирусов гриппа (относительно небольшие изменения антигенов) повышает восприимчивость населения и сезонный подъем заболеваемости, нередко достигающий размеров эпидемии. Вакцинация против гриппа рекомендуется для населения как метод индивидуальной защиты от заболевания; при 50–80% охвате коллективов иммунизация способна значительно снизить заболеваемость гриппом. Заболевание у привитых протекает в более легкой форме с низким риском осложнений. Специфическая профилактика осуществляется вакцинами, которые готовятся из актуальных штаммов вирусов, рекомендуемых ежегодно ВОЗ. Для использования в детском возрасте предложены субъединичные и сплит-вакцины.

Парагрипп, РС-вирусная инфекция, как правило, оставляют после себя недлительный иммунитет, поэтому повторные заболевания могут возникать каждые 3–5 лет и даже чаще.

Относительно стойкий иммунитет вырабатывается к адено- и риновирусам, но обилие их серотипов обуславливает повторную заболеваемость.

— **Существует ли эффективная профилактика респираторных инфекций?**

— В последние годы в педиатрии широко применяется неспецифическая иммунопрофилактика. Из большого числа предлагаемых на рынке препаратов иммунорегулирующего действия наилучшая доказательная база эффективности и безопасности на сегодняшний день имеется для рибосомального иммуномодулятора (Рибомунил). Доказано, что рибосомальные фракции являются более очищенными, чем лизированные цельные бактерии, и более иммуногенными (1 мкг рибосом эквивалентен по своей иммуногенности 1 мг лизата). Включение в состав Рибомунила в качестве адъюванта мембранных фракций *Klebsiella pneumoniae* позволяют усиливать выраженность антительного ответа в 5 и более раз по сравнению с изолированным приемом рибосом. Пероральный прием препарата приводит к контакту антигенов возбудителей, содержащихся в рибосомах, с макрофагами, находящимися в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, и последующей их презентацией лимфоцитам MALT-системы (лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми). В результате этого появляются ком-

митированные клоны В лимфоцитов, продуцирующие специфические антитела к антигенам тех возбудителей, рибосомы которых содержатся в этом иммуномодуляторе. Кроме того, миграция коммитированных В лимфоцитов из пейеровых бляшек в другие лимфоидные органы MALT-системы (небные и глоточные миндалины, лимфоидные образования респираторного тракта и др.) и последующая дифференциация их в плазмocyты приводит к продукции специфических секреторных IgA и развитию эффективной местной иммунной защиты против *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и *K. pneumoniae*.

Доказано, что терапия рибосомальным иммуномодулятором сопровождается значительным увеличением содержания секреторного IgA в бронхиальном секрете и статистически достоверным повышением титров специфических антител классов IgG и IgM к возбудителям, рибосомы которых представлены в препарате, миндалинах. Статистически достоверное повышение титров специфических антител классов IgA, IgM, IgG к указанным возбудителям по сравнению с исходными значениями и контролем достигается в сыворотке крови уже к 24-му дню от начала терапии данным иммуномодулятором и сохраняется в случае IgA (по данным А.В. Караулова) не менее 12 мес. Таким образом, применение Рибомунила приводит к активной выработке специфических антител против антигенов наиболее распространенных патогенных бактерий, рибосомы которых включены в состав препарата, и созданию эффективного поствакцинального иммунитета, длительность которого определяется особенностями организма и внешней среды, возрастом и образом жизни детей.

Рибосомальный иммуномодулятор хорошо переносится и может применяться у детей разных возрастных групп, не обладает значимыми побочными эффектами (наиболее распространенный в начале лечения — гиперсаливация, не требующая прекращения терапии) и сочетается с другими вакцинами и иммуномодуляторами.

Многочисленные исследования в нашей стране и за рубежом убедительно доказали повышение профилактической эффективности вакцинации против гриппа у детей из групп риска при проведении прививок одновременно с рибосомальной иммунизацией. По данным В. Учайкина и соавт., проведение полного курса лечения рибосомальным иммуномодулятором в комбинации с вакцинацией против гриппа приводит к снижению заболеваемости ОРВИ в 2,5 раза по сравнению с группой детей, получающих только противогриппозную вакцину, и предотвращает обострение хронических заболеваний.

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

От редакции

Детской поликлинике Газпрома исполняется 10 лет. Опыт работы высококвалифицированных специалистов, широкие возможности комплексного обследования, преемственность работы врачей поликлиники, взаимодействие с научными и лечебно-диагностическими учреждениями города Москвы позволяет диагностировать и проводить терапию даже в случаях сложной и редкой патологии, такой как заболевание Вильсона–Коновалова.

Е.А. Мытникова, Т.В. Поздеева, О.В. Караштина, М.Б. Шабат, Т.С. Бердникова

Филиал № 2 Поликлиники ОАО «Газпром», Москва

Болезнь Вильсона–Коновалова у детей: семейный случай с ранним прогрессированием

Контактная информация:

Мытникова Елена Аркадьевна, кандидат медицинских наук, врач-невролог филиала № 2 Поликлиники ОАО «Газпром»

Адрес: 119192, Москва, Мичуринский пр-т, 19, корпус 5, **тел.:** 8(495)631-50-03;

Статья поступила: 17.05.2011 г., **принята к печати:** 23.05.2011 г.

102

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД), или болезнь Вильсона–Коновалова, — тяжелое наследственное прогрессирующее заболевание, характеризуется сочетанным поражением головного мозга и внутренних органов (в первую очередь, печени).

Заболевание моногенное, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Распространенность ГЛД в популяции составляет в среднем 2–3:100 000 населения при частоте гетерозиготного носительства 1:100 [1].

ГЛД впервые описана С. Westphal (1883) и А. Strumpell (1898) и названа «псевдосклерозом» (болезнь Вестфала–Штрюмпеля) из-за своего клинического сходства с рассеянным склерозом. В. Kauser (1902) и В. Fleisher (1903) впервые отметили отложение зеленовато-бурого пигмента в роговице у подобных больных, названное впоследствии кольцом Кайзера–Флейшера. В 1912 г. S. Wilson опубликовал работу, где дал описание клинической и патологоанатомической картины нового заболевания с сочетанным поражением печени и мозга, дебютом в молодом возрасте и прогрессирующей ригидностью, дисфагией, дизартрией, гиперкинезами, психическими расстройствами при отсутствии признаков поражения пирамидных путей; двусторонними изменениями чечевицеобразных ядер и цирро-

зом в печени — при морфологическом исследовании. В 1921 г. псевдосклероз Вестфала–Штрюмпеля и прогрессирующую лентикулярную дегенерацию Вильсона объединили в одно заболевание — гепатолентикулярную дегенерацию. В 1948–1952 гг. были выявлены нарушения обмена в виде дефицита медь-содержащего белка — церулоплазмينا в плазме, а также повышенного отложения меди в печени, почках, мозговой ткани и гиперэкскреции ее с мочой. В 1956 г. J. Walshe синтезировал из пенициллина новый высокоэффективный препарат — Д-пеницилламин для лечения больных с ГЛД.

В России учение о ГЛД связано в первую очередь с именем Н. Коновалова и его школы в НИИ неврологии АМН СССР, где была разработана подробная классификация болезни (1948, 1960 гг.), а также доказано, что патологические изменения в мозге не ограничиваются чечевицеобразными ядрами, а носят диффузный характер («гепатоцеребральная дистрофия» по Н. Коновалову) [2]. В 1993 г. выявлен патологический ген болезни Вильсона — АТР7В, расположенный на 13-й хромосоме, а в настоящее время идентифицировано уже более 300 мутаций, что объясняет полиморфизм клинических проявлений и течения этой болезни [3].

E.A. Mytnikova, T.V. Pozdeeva, O.V. Karashtina, M.B. Shabat, T.S. Berdnikova

Polyclinic № 2 of «Gazprom», Moscow

Wilson's disease in children: a family case with an early progression

Начальные клинические проявления болезни разнообразны и редко выявляются у больных до достижения ими 5-летнего возраста. Развернутая клиническая симптоматика характеризуется значительным разнообразием, обусловлена недостаточной экскрецией меди из организма и ее накоплением в разных органах и системах в определенной последовательности. Первоначально медь накапливается в печени (бессимптомный период болезни), затем в ЦНС, роговице глаза, почках, сердце, костях. В связи с этим преимущественное поражение того или иного органа зависит от возраста: у детей, в основном, диагностируют нарушения функции печени (печеночная форма), на 2 и 3-м десятилетиях жизни преобладают неврологическая симптоматика (у 34% пациентов) и нарушения психики (нейропсихическая форма в 10% случаев), но возможно сочетание обеих форм. Неврологические нарушения включают экстрапирамидную симптоматику: обеднение мимики, избыточную саливацию, расстройства речи и координации движений, тремор, нарушения мелкой моторики, походки. Симптомы нарушения функции печени при болезни Вильсона у детей чрезвычайно вариабельны и имеют тенденцию к манифестации в возрасте 8–12 лет, хотя описаны случаи развития цирроза печени уже в возрасте 3 лет. Психические нарушения проявляются компульсивно-импульсивным поведением, агрессивными реакциями, фобиями. Патогномоничным симптомом является обнаружение желто-коричневого кольца по периферии роговицы (кольцо Кайзера–Флейшера). Иногда его можно рассмотреть только с помощью щелевой лампы. Накопление меди в роговице происходит после насыщения медью печени [4–7].

Таким образом, основными диагностическими критериями болезни Вильсона являются:

- сочетанное поражение мозга и внутренних органов, в первую очередь печени;
- аутосомно-рецессивный тип наследования;
- дебют в детском, юношеском возрасте;
- экстрапирамидные симптомы: тремор, ригидность, патологические позы, болезненные тонические спазмы, дизартрия, дисфагия, снижение интеллекта;
- экстрапеченочные симптомы: боль в области печени, гепатоспленомегалия, кровоточивость десен, носовые кровотечения, боль в костях и суставах, раннее разрушение зубов;
- нарушение медно-белкового обмена:
 - роговичное кольцо Кайзера–Флейшера;
 - снижение уровня медь-содержащего белка церулоплазмينا в сыворотке крови;
 - гиперэкскреция меди с мочой;
 - повышение концентрации меди в биоптатах печени;
 - ДНК-диагностика;
 - высокий терапевтический эффект от применения медь-содержащих препаратов [5, 8].

Кроме поражения печени и нервной системы при болезни Вильсона могут наблюдаться поражения других органов (10%): почек (в частности, почечных канальцев) — в результате отложения меди (тубулопатия) и опорно-двигательного аппарата (остеопороз, рахит,

остеомаляция, спонтанные переломы и т.д.). В случае выраженного цитолиза гепатоцитов и массивного выброса меди в кровоток в результате повреждения мембран эритроцитов может развиваться гемолитическая анемия. У части пациентов наблюдаются задержка полового развития, гинекомастия, аменорея [5, 8].

Несмотря на многообразие клинической симптоматики, для постановки диагноза болезни Вильсона достаточно триады признаков: поражение печени, неврологические нарушения, кольцо Кайзера–Флейшера [5, 8].

Пациентка С., 9 лет, впервые обратилась к кардиологу Поликлиники ОАО «Газпром» в 2007 г. с жалобами на слабость, вялость, повышенную утомляемость, периодические боли в коленных суставах при ходьбе.

Семейный анамнез не отягощен, родители ребенка и близкие родственники считают себя здоровыми. Анамнез жизни: ребенок от 3-й беременности, протекавшей без особенностей, 2-х срочных родов; раннее развитие без особенностей. Прививки — по возрасту. Перенесенные болезни: частые ОРВИ, неоднократно — ангина; с 2005 г. наблюдалась кардиологом по поводу открытого овального окна со сбросом. В биохимических анализах крови и по данным УЗИ органов брюшной полости ранее патологии не выявлялось.

При осмотре отмечены особенности фенотипа ребенка: бледность кожных покровов с желтушным оттенком, мелкая геморрагическая сыпь на голених, пастозность голеней и стоп. Периферические лимфоузлы не увеличены. Перкуторно границы сердца не расширены. Тоны сердца звучные, раздвоение второго тона в 5-й точке, мягкий систолический шум на верхушке и в 5-й точке. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, одышки нет. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в точке проекции желчного пузыря. Пальпаторно печень и селезенка не увеличены. Дизурических явлений нет.

При обследовании (март 2007 г.) в биохимическом анализе крови выявлено повышение щелочной фосфатазы — до 937 ЕД/л, общего билирубина — до 33,25, за счет непрямой фракции — 27,95, АЛТ — 60,8 МЕ/л (в 2 раза больше нормы), АСТ — 129,6 МЕ/л (в 4 раза больше нормы).

При УЗИ органов брюшной полости были обнаружены изменения только со стороны желчного пузыря: увеличение объема, утолщение и слоистость стенок и снижение сократительной функции.

Для дальнейшего обследования и лечения девочка была госпитализирована в РДКБ с предварительным диагнозом: Гепатит неясной этиологии.

При поступлении в стационар отмечались жалобы на сонливость, вялость. При обследовании: в биохимическом анализе крови отмечено снижение уровня альбуминов до 30 г/л (норма — 35–52), повышение общего билирубина — 23,8 мкмоль/л (норма — 20,7), непрямого — 7,3–6,0 мкмоль/л (норма — 2,5), повышение щелочной фосфатазы — 857–768 ЕД/л (норма — 720), АСаТ — 93–72 МЕ/л (норма — 42), АЛаТ — 35–44 МЕ/л (норма — 45), снижение альбуминов — 51,8% (норма — 58,3–69,6), повышение бета-глобулинов до 16,3% (норма — 8,9–15) и гамма-глобулинов до 27,3–23,6% (норма — 8,4–18).

Маркеры на вирусные гепатиты и другие вирусные инфекции — отрицательные.

Церулоплазмин — 16,0 мг/дл (норма — 22,0–58,0).

Содержание меди в моче (суточный анализ) — 331,3 мкг/л, 414 мкг/л (норма — до 50 мкг/л).

УЗИ органов брюшной полости: печень не увеличена, паренхима обычной эхогенности, несколько неоднородна, подчеркнут сосудистый рисунок.

Консультация окулиста: выявлено кольцо Кайзера–Флейшера у нимба; отмечено легкое венозное полнокровие.

Консультация невролога: дистальная моторная полиневропатия с преимущественным поражением нижних конечностей.

На МРТ головного мозга: в области подкорковых ядер (головка хвостатого ядра, скорлупа) справа и слева симметрично визуализированы очаги гиперинтенсивного МР сигнала в режимах T1, T2, FLAIR. Гипоплазия червя мозжечка с кистозным расширением большой затылочной цистерны.

По результатам проведенного обследования была диагностирована болезнь Вильсона–Коновалова, печеночная форма. Назначена постоянная терапия пеницилламином (Купренил) в дозе 750 мг/сут, урсодеоксихолевой кислотой (Урсофальк) — по 500 мг на ночь, витамином B₆ — по 50 мг/сут (по 2 мес, с перерывом 2 мес). Проведено курсовое лечение Актовегином, Тренталом, затем — Глиатилином.

В дальнейшем у девочки на фоне постоянной терапии пеницилламином и урсодеоксихолевой кислотой сохранялись слабость, периодические боли в коленных суставах, проявления дистальной полиневропатии (с преимущественным поражением левой ноги в виде преходящей слабости, торпидность коленных рефлексов без нарушений чувствительности).

В течение 1 года в биохимических анализах отмечались следующие показатели: АЛат — в норме, АСаТ — увеличена в 2 раза, сохранялся высокий уровень АСЛ-О — 1091, снижение церулоплазмينا до 9 мг/дл (норма > 20).

В декабре 2007 г. девочка была планово госпитализирована в отделение гастроэнтерологии Научного центра здоровья детей РАМН. При поступлении отмечалось увеличение печени до 4 см, селезенка — +0,5+1,0 см, в анализе крови — снижение тромбоцитов до $158-132 \times 10^9/\text{л}$, АЛат — 19–16 МЕ/л, АСаТ — 51–45 МЕ/л, церулоплазмин — 8,1 мг/дл.

По данным УЗИ в НЦЗД (через 7 мес от первой госпитализации): выраженная дольчатость паренхимы печени, множественные гиперэхогенные участки 3–7 мм, тягистость печеночного рисунка, диаметр ствола воротной вены — 10 мм. Перипортальные тракты умеренно уплотнены и расширены. Селезенка увеличена: 140×60 мм; структура ее умеренно диффузно-неоднородная. V. lienalis — 8,5 мм (расширена). Усилен рисунок мелких внутриселезеночных сосудов. При поперечном сканировании в области хвоста поджелудочной железы создается впечатление о наличии портосистемных анастомозов (признак портальной гипертензии).

Продолжена базисная терапия пеницилламином и урсодеоксихолевой кислотой.

После перенесенных в марте–апреле 2008 г. повторных ОРИ на фоне явлений синусита состояние девочки резко ухудшилось. В неврологическом статусе: гипомимия, гиперсаливация, дисфагия, «затухающий» голос с явлениями дисфонии, прогрессирование полиневропатии, нарушение походки и почерка. Повторно консультирована неврологом, диагностирован псевдобульбарный синдром, экстрапирамидно-мозжечковый синдром, нарастание явлений дистальной полиневропатии. Рекомендовано добавить в лечение Мильгамму, Церебролизин, Трентал. После проведения комплексной терапии общее состояние ребенка улучшилось, неврологическая картина стабилизировалась.

Далее, в течение апреля–мая 2008 г. отмечено нарастание неврологической симптоматики, формирование акинетико-ригидного синдрома. Проведен курс терапии Кавинтоном, Пантогамом, Накомом; после плановой госпитализации в НЦЗД получала амантадин (ПК-Мерц) с положительной динамикой проявлений акинетико-ригидного синдрома. На фоне комплексной терапии (базисное лечение пеницилламином и урсодеоксихолевой кислотой, витамином B₆, а также курсы сосудистых и ноотропных препаратов; ПК-Мерц — курсами по 2 мес) в состоянии ребенка достигнута клиничко-лабораторная ремиссия. Купированы явления гипомимии, дисфонии, гиперсаливации; восстановилось глотание, произвольность движений, улучшились походка и почерк.

При дальнейшем наблюдении (в течение 2009–2010 гг.) отмечалось прогрессирование неврологической симптоматики в виде нарушения походки (пошатывание, отклонение влево), смазанности речи, снижения мышечного тонуса и замедленности спонтанных движений. Отмечено снижение интеллекта легкой степени. При МРТ головного мозга в динамике (в 2010 г.) выявлено незначительное прогрессирование поражения без изменения распространенности зон измененного МР сигнала.

Консультирована окулистом в динамике: кольца Кайзера–Флейшера на обоих глазах (преимущественно в верхних квадрантах).

К постоянной поддерживающей терапии пеницилламином (20 мг/кг в сут) и урсодеоксихолевой кислотой (500 мг на ночь) добавлен постоянный прием амантадина по 0,025 2–3 раза в день с последующим повышением дозы до 0,05–2 раза в день, а также регулярные курсы ноотропной и сосудистой терапии. На фоне комплексной терапии отмечена положительная динамика в виде стабилизации неврологической картины и постепенного регресса подкорково-мозжечковой симптоматики.

Данный случай демонстрирует трудность ранней диагностики в результате длительного бессимптомного течения болезни — диагноз был установлен на стадии цирроза печени и изменений подкорковых ядер, что в последствии отражается на прогнозе болезни, несмотря на выраженную положительную динамику неврологических проявлений на фоне базисной терапии и постоянного приема противопаркинсонического препарата.

Учитывая, что болезнь Вильсона–Коновалова — наследственное заболевание (у sibсов выявляется в 25% случаев), был обследован родной брат пациентки (в возрасте 10 лет, несмотря на отсутствие жалоб).

В биохимических анализах крови было выявлено повышение АЛТ в 5 раз выше нормы, АСТ — в 6 раз выше нормы, церулоплазмин снижен до 12,2 мг/дл.

При УЗИ у мальчика определялось умеренное увеличение правой доли печени (до 1–1,5 см) при неизменной эхогенности и эхоструктуре, усиление рисунка перипортальных трактов. Желчный пузырь увеличен в размерах (95×45 мм), с уплотненными, умеренно утолщенными стенками до 1,5–2 мм, признаками дисхолии. При этом достоверных изменений со стороны кровотока сосудов портальной системы не выявлено. Селезенка средних размеров. При пункционной биопсии в апреле 2008 г. выявлен цирроз печени.

На глазном дне: без особенностей. Признаки формирования кольца Кайзера–Флейшера впервые выявлены через 1 год после первичного обследования с подозрением на болезнь Вильсона–Коновалова.

При электронейромиографии выявлено поражение малоберцовых нервов по аксональному типу.

По результатам проведенного обследования (церулоплазмин — 12,2 мг/дл, суточная экскреция меди с мочой — 2720 мкг/сут, кольцо Кайзера–Флейшера, цирроз печени) диагностирована болезнь Вильсона–Коновалова, печеночная форма. Назначен постоянный прием пенициллина.

Консультирован неврологом, выявлен симптомокомплекс моторной полиневропатии на фоне дисплазии соединительной ткани, минимальной мозговой дисфункции. Несмотря на то, что по данным МРТ головного мозга диагностированы изменения в базальных ганглиях («скорлупа», «хвостатое ядро»), клинических признаков поражения этих структур на момент осмотра не выявлено. Проведены курсы лечения Мильгаммой, Элькаром и Пикамилоном, затем курс Церебролизина на фоне постоянной базисной терапии пенициллина и урсodeоксихолевой кислотой. Далее ребенок получал плановые курсы лечения сосудистыми и ноотропными препаратами с положительной динамикой проявлений моторной полиневропатии в виде нарастания мышечной силы и объема активных движений.

За время дальнейшего наблюдения в течение 2009–2010 гг. на фоне постоянной терапии пенициллина в дозе 20 мг/кг в сут, цинка сульфатом (Цинктерал) — по 150 мг/сут и урсodeоксихолевой кислотой в дозе 500 мг/сут неврологическая симптоматика не нарастала. При УЗИ органов брюшной полости отмечалась отрицательная динамика: печень обычных размеров (115×55 мм),

внутрипеченочные протоки и сосуды не расширены. Структура паренхимы грубая, тяжистая, диффузно-неоднородная за счет чередования мелких эхонегативных участков и эхогенных сигналов, умеренно-повышенной эхогенности. Очаговые изменения не выявлены. Углы печени не увеличены. Перипортальные тракты умеренно уплотнены и расширены. Утолщена круглая связка печени. В воротах лоцируется единичный лимфоузел диаметром 11 мм. V. portae — 9 мм. I сегмент не увеличен. При сканировании области дистальных отделов пищевода и хвоста поджелудочной железы: наличие портосистемных анастомозов (признаки портальной гипертензии).

При проведении КТ органов брюшной полости (май 2010 г.): картина гепатоспленомегалии, диффузных изменений печени и поджелудочной железы. Признаки портальной гипертензии.

Суточная экскреция меди с мочой на фоне приема пенициллина — 909,3 мкг/сут. Уровень церулоплазмина в крови — 5,8 мг/дл.

Особенность течения болезни Вильсона–Коновалова в данном случае — латентное, в связи с чем диагноз поставлен на стадии цирроза печени. Кроме того, у мальчика отмечалось преобладание в клинической картине поражения печени с явлениями цирроза (с портальной гипертензией), отсутствие прогрессирования неврологической симптоматики, несмотря на имеющееся поражение базальных ганглиев в течение 4 лет после выявления болезни, что, вероятно, связано с проводимой патогенетической терапией пенициллина.

Семейный случай болезни Вильсона–Коновалова демонстрирует разнообразие клинических проявлений данной болезни с наиболее тяжелым поражением ЦНС и печени, положительной динамикой на фоне адекватно подобранной поддерживающей терапии.

Таким образом, болезнь Вильсона–Коновалова — наследственно детерминированное заболевание, протекающее длительное время бессимптомно. В начальном периоде процесс у детей характеризуется поражением печени, отсутствием неврологической симптоматики и кольца Кайзера–Флейшера, что затрудняет диагностику заболевания на ранних стадиях. Тяжесть клинических проявлений и прогноз болезни во многом зависят от своевременной диагностики и лечения, чему будет способствовать обследование всех sibсов в случае выявления у одного из членов семьи болезни Вильсона–Коновалова.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brewer G.J., Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilsons disease // *Medicine*. — 1992; 71: 139–164.
2. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. — М.: Медицина, 1960. — 162 с.
3. Cox D.W., Prat L., Walshe J.M. et al. Twenty-four novel mutations in Wilson disease patients of predominantly European ancestry // *Hum Mutat*. — 2005; 26: 280–286.
4. Walshe J.M. History of Wilson's disease: 1912 to 2000 // *Mov. Disord*. — 2006; 21: 142–147.

5. Багаева М.Э. и др. Клиническая картина и течение болезни Вильсона у детей // *Вопр. совр. пед.* — 2004; 3 (5): 13–18.
6. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левина О.С. Экстрапиримидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 608 с.
7. Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Вавилов С.Б., Левина Г.Л. Компьютерная томография мозга. — М.: Медицина, 1986. — С. 256.
8. Das S.K., Ray K. Wilson's disease: an update // *Nat. Clin. Pract. Neurol*. — 2006; 2: 482–493.

5 Европейский Конгресс педиатров (Europaediatrics — 2011) (Вена, 23–26 июня 2011 г.)

Вена — город красивейших дворцов и парков, прекрасной музыки и великой архитектуры. В 2011 г. Вена приняла эстафету Московского Europaediatrics — 23–26 июня здесь состоялся 5-й Европейский Конгресс педиатров (Europaediatrics — 2011). В нем приняли участие 2169 делегатов из 93 стран. Детские врачи встретились в крупном современном Конгресс-центре Austria Center Vienna. В течение четырех дней в его залах и на постерных аллеях были представлены научные исследования и практические работы около 1000 ученых, работающих по всему миру. На конгрессе освещались вопросы здоровья детей и охраны окружающей среды, проблемы детей мигрантов в Европе, глобальные вопросы детского здравоохранения, лечения и профилактики инфекционных болезней, реабилитации детей-инвалидов. Внимание было также уделено проблемам неонатологии, детского питания, детской эндокринологии, гематологии, аллергологии, генетике.

Весомый вклад в организацию и проведение 5-го Европейского педиатрического Конгресса внесли также Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Детский фонд ООН (UNICEF), Европейское медицинское агентство (EMA), Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), международное общество талассемии.

Самой большой делегацией, по традиции, заложенной еще в 2008 г. на аналогичном конгрессе в Стамбуле, стала российская, возглавляемая председателем Исполкома Союза педиатров России, вице-президентом Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA), вице-президентом РАМН, академиком РАМН А.А. Барановым. Союз педиатров объединил для участия в Конгрессе более 180 человек из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Екатеринбурга, Томска, Ставрополя, Саратова, Красноярска, Якутска и многих других городов нашей страны.

Союз педиатров принимал активное участие и в подготовке этого форума. В состав Научного Комитета вошли российские ученые-педиатры, члены Исполкома СПР академик РАМН Н.Н. Володин, профессора Л.С. Намазова-Баранова, Л.М. Огородова. Журналы, издаваемые Союзом педиатров России («Педиатрическая фармакология», «Вопросы современной педиатрии») стали информационными партнерами Конгресса. На протяжении 2010–2011 гг. в них регулярно публиковалась актуальная информация о Europaediatrics-2011.

С докладами на пленарных сессиях Конгресса выступили ведущие российские специалисты, которые поделились своими знаниями по вопросам диагностики и лечения острых респираторных инфекций (Л.С. Намазова-Баранова), реабилитации детей с бронхолегочной



Делегация Союза педиатров России



Председатель симпозиума — Председатель Исполкома Союза педиатров России А.А. Баранов



Л.С. Намазова-Баранова



В.Р. Кучма



И.В. Давыдова

дисплазией (И.В. Давыдова), организации медицинской помощи детям в образовательных учреждениях (В.Р. Кучма). В постерных сессиях также приняли участие 30 российских ученых.

В рамках проведения 5-го Европейского конгресса педиатров в Вене состоялась Генеральная ассамблея Европейской педиатрической ассоциации, которая подвела очередные итоги работы, определила новые направления деятельности ЕПА. На заседании Генеральной ассамблеи состоялись выборы городов проведения следующих

Европейских конгрессов в 2013 и 2015 гг. Победителями стали: Глазго (Великобритания) — Europaediatrics-2013, Рим (Италия) — Europaediatrics-2015.

Прекрасная возможность принять участие в данном мероприятии, предоставленная Союзом педиатров российским коллегам, дала шанс еще раз обменяться клиническим и научным опытом, обсудить новые тенденции в детском здравоохранении и расширить рамки дальнейшего сотрудничества между педиатрами России и других стран.



Президенты трех Европейских конгрессов «Europaediatrics» (слева направо) Т. Стефенсон (Глазго, 2013), В. Каульферш (Вена, 2011) и А.А. Баранов (Москва, 2009)



На церемонии Открытия Конгресса выступил хор мальчиков

16-й Конгресс Европейского союза школьной и университетской медицины и здоровья «EUSUM-2011» «Образование и здоровье с детства и до взрослой жизни» (Москва, 9–11 июня 2011 г.)

В работе Конгресса приняли участие 1197 специалистов из 22 стран (Беларусь, Бельгия, Великобритания, Венгрия, Германия, Дания, Индия, Испания, Италия, Киргизия, Китай, Молдова, Нидерланды, Объединенные Арабские Эмираты, Россия, Словения, Украина, Финляндия, Хорватия, Швейцария, Швеция, Эстония). Заслушаны 119 докладов. В постерной сессии участвовало 98 авторов постеров.

Научная программа конференции включала обсуждение следующих вопросов:

1. Сохранение и укрепление здоровья обучающихся, воспитанников образовательных учреждений; формирование здорового образа жизни.
2. Физическое здоровье дошкольников, школьников и студентов.
3. Здоровое питание и двигательная активность школьников.

4. Нервно-психическое, когнитивное развитие и здоровье дошкольников, школьников и студентов.
5. Сохранение репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи.
6. Клиники, дружественные молодежи.
7. Вакцинация детей, подростков и молодежи.
8. Соматическое здоровье учащихся: раннее выявление отклонений в развитии детей, влияющих на процесс обучения, и их профилактика.
9. Профессиональное консультирование и помощь в выборе профессии.
10. Дети с ограниченными возможностями: медико-психологическая и социальная реабилитация.
11. Международная классификация функционирования, нетрудоспособности и здоровья — версия для детей и молодежи (ICF CY).
12. Роль школьных медицинских сестер в охране здоровья детей.
13. Усиление роли родителей в охране здоровья детей.
14. Использование новых технологий в охране здоровья детей.
15. Медико-психологическое обеспечение детей и подростков, занимающихся спортом.
16. Межсекторальное взаимодействие в охране здоровья детей.

Было заслушано 7 лекций ведущих специалистов в области охраны здоровья школьников и студентов из Бельгии, Финляндии, Индии, а также представителя ВОЗ. Обсуждение проводилось в рамках 23 секционных заседаний и 1 семинара. Подготовлены материалы Конгресса, куда вошли 314 публикации, подготовленных 636 специалистами разных стран.

По итогам работы была принята резолюция конференции.



Лектор — В. Балтаг



Обсуждение постерной сессии



Во время заседания

Резолюция 16-го Конгресса Европейского союза школьной и университетской медицины и здоровья «Образование и здоровье с детства и до взрослой жизни» (EUSUHM-2011)

9–11 июня 2011 года в Москве состоялся 16-й Конгресс Европейского союза школьной и университетской медицины и здоровья «Образование и здоровье с детства и до взрослой жизни» — крупнейший медицинский форум, не имеющий аналогов в истории России.

Организаторами 16-го Конгресса «EUSUHM-2011» выступили Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Европейский союз школьной и университетской медицины и здоровья, Всероссийское общество развития школьной и университетской медицины и здоровья (РОШУМЗ), Союз педиатров России и Научный центр здоровья детей РАМН при поддержке Представительства ЮНИСЕФ в Российской Федерации и Европейского регионального бюро ВОЗ.

На Конгрессе были представлены результаты исследований, проведенных в 22 странах (Беларусь, Бельгия, Великобритания, Венгрия, Германия, Дания, Индия, Испания, Италия, Киргизия, Китай, Молдова, Нидерланды, Объединенные Арабские Эмираты, Россия, Словения, Украина, Финляндия, Хорватия, Швейцария, Швеция, Эстония).

На рассмотрение научного комитета Конгресса поступило более 360 тезисов, подготовленных 636 специалистами разных стран. Опубликовано 314 тезисов. От Российской Федерации направлены в научный комитет Конгресса результаты исследований, выполненных в 30 городах (областях): Москва, Московская область, Санкт-Петербург, Архангельск, Сыктывкар, Салехард, Тверь, Ярославль, Иваново, Нижний Новгород, Чебоксары, Казань, Самара, Краснодар, Ставрополь, Астрахань, Ростов-на-Дону, Майкоп, Пермь, Ижевск, Уфа, Оренбург, Екатеринбург, Свердловская область, Омск, Красноярск, Кызыл, Иркутск, Томск, Якутск.

Научная программа Конгресса включала: 7 лекций, прочитанных ведущими учеными и специалистами школьной и университетской медицины и здоровья, 1 семинар, 119 устных и 98 постерных доклада участников Конгресса.

В работе Конгресса 9–11 июня 2011 г. приняло участие 1197 человек из 22 стран.

Заслушав и обсудив выступления и представленные материалы, Конгресс отмечает, что, несмотря на то, что мы живем в разных системах (организационных, образовательных и т.д.), постановка и рассмотрение медицинских и психолого-педагогических проблем обучения и воспитания детей, подростков и студентов в современных социально-экономических условиях высоко актуальна и своевременна во всех странах. В частности, остается актуальным усиление и укрепление охраны здоровья населения и служб охраны здоровья детей и молодежи

во всей Европе, ориентированных на соответствующее детское учреждение и возраст детей, пребывающих в нем (например, центры полного дня для детей, детские дошкольные учреждения, школы, университеты).

В государствах европейского региона, России, Китае, Индии проводятся работы по изучению состояния здоровья подрастающего поколения и факторов, влияющих на его формирование. Накоплен определенный опыт взаимодействия министерств здравоохранения и министерств образования, муниципальных структур, общественных и религиозных организаций (партнерские группы) в проведении совместной работы по предотвращению развития нарушений здоровья детей, подростков и молодежи. Программы школьной и университетской медицины включают в себя обеспечение гарантий безопасности и надзор за осуществлением прав учащихся на медицинские услуги в соответствии с установленными протоколами, создание образовательной среды, способствующей сохранению и укреплению здоровья обучающихся.

В большинстве представленных на Конгрессе стран осуществляется разработка и внедрение современных здоровьесберегающих педагогических технологий. Совершенствуются разнообразные формы оказания медицинской и психологической помощи дошкольникам, школьникам, студентам, а также детям с ограниченными возможностями здоровья и нуждающимся в специальных условиях при получении образования. Проводятся различные мероприятия по формированию здорового образа жизни учащихся, профилактике отклоняющихся форм поведения и потребления психоактивных веществ, суицидов.

Усиливается работа по охране репродуктивного здоровья подростков и молодежи и профилактике заболеваний, передающихся половым путем, ВИЧ-инфекции (СПИДа) и ранних беременностей. Было отмечено, что актуальным на сегодняшний день является создание и функционирование в ряде стран, в том числе и России, клиник, дружественных молодежи, которые зарекомендовали себя с положительной стороны. Первая оценка их деятельности показывает, что в целом они отвечают стандартам качества жизни молодежи. Наиболее важные проблемы, которые решаются на базе этих клиник — сексуальное и психическое здоровье молодежи, профилактика употребления психоактивных веществ. Мониторинг сексуального поведения, психического здоровья молодежи, их отношения к наркотическим веществам показывает, что многие из них получили необходимые знания в этой области в данных учреждениях и в меньшей степени подвержены рискованному поведению. EUSUHM спосо-

бен оказать большую помощь в рамках сотрудничества стран Европы по этой проблеме. Расширяется волонтерское движение «равный равному», направленное на сексуальное образование и воспитание юношей и девушек. Возрастает взаимодействие педагогического и медицинского персонала образовательных учреждений с семьями учащихся, муниципалитетами и общественностью.

Во многих странах существенное внимание уделяется повышению качества питания и двигательной активности обучающихся в образовательных учреждениях, предупреждению ожирения и нарушений обмена веществ, профилактическим стоматологическим мероприятиям. Разработаны разнообразные обучающие программы для детей, подростков и молодежи, соответствующие возрасту и уровню образования.

В прививочные календари развитых, экономически благополучных стран Европы включены такие профилактические прививки, отсутствующие в российском национальном календаре, как ветряная оспа, пневмококковая, гемофильная и папилломавирусная инфекции и др. Расширение национальных календарей прививок в европейских странах привело к значительному снижению заболеваемости детского населения инфекционными болезнями.

Вместе с тем общими проблемами для всех стран, представленных на Конгрессе, являются: недостаточная эффективность физического воспитания в образовательных учреждениях и сложности с организацией качественного питания учащихся; продолжающееся ухудшение психического здоровья школьников и учащейся молодежи, требующее активизации работы в области психопрофилактики и психогигиены; недостаточная подготовка медицинских и педагогических кадров в области охраны здоровья детей. Осуществление медицинского обслуживания дошкольников, школьников и студентов, в том числе вакцинопрофилактика, сопряжено с трудностями материального, организационного и кадрового обеспечения. Далеко не во всех образовательных учреждениях как в России, так и за рубежом, достигнут надлежащий уровень санитарно-эпидемиологического благополучия. Отсутствие унифицированных методических подходов к оценке состояния здоровья детей и подростков не позволяет проводить сравнительный анализ показателей между странами.

В настоящее время в Российской Федерации происходит модернизация системы образования, реализуется Национальная образовательная инициатива «Наша новая школа», что требует соответствующего научно-методического и организационного обеспечения. Однако научное сопровождение модернизации системы образования и медицинского обеспечения обучающихся сталкивается с такими проблемами, как дефицит научных кадров и низкая оплата труда, устаревшая материально-техническая база и малое число подразделений, выполняющих исследования в области гигиены детей и подростков.

Профессиональное сообщество, в том числе РОШУМЗ, приняли активное участие в разработке Порядка и Стандарта оказания медицинской помощи детям в образовательных учреждениях. Однако в силу целого ряда причин соответствующие приказы Минздрава России, утверждающие указанные документы, до сих пор не подписаны.

Развивающееся в Российской Федерации движение школ, содействующих укреплению здоровья, не находит должной поддержки со стороны Минздрава России, что снижает уровень медицинского обеспече-

ния учащихся и качество проводимой профилактической и оздоровительной работы в образовательных учреждениях.

Конгресс выносит следующие предложения:

- Поддерживать органы законодательной и исполнительной власти:
 - в создании высококачественных служб здоровья для молодежи в своих странах;
 - осуществлении высококачественных последипломных обучающих программ для специалистов здоровья молодежи;
 - осуществлении действий по охране здоровья молодежи на научной основе.
- Способствовать межсекторальному общению и взаимодействию общественных организаций.
- Поддерживать сотрудничество с другими Европейскими организациями, ориентированными на здоровье молодежи.
- Способствовать научным исследованиям в области охраны здоровья детей и подростков, акцентируя внимание:
 - на оценке программ по обеспечению здоровья;
 - эффективности программ по раннему выявлению не только физических, но и психических проблем роста и развития;
 - идентификации факторов риска и/или защитных факторов, прогнозирующих результаты здоровья, роста и развития.

Просить Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации:

- Создать сеть научных лабораторий гигиены и охраны здоровья детей и подростков, а также университетской медицины в столицах федеральных округов и субъектов Российской Федерации.
- Завершить разработку и подписание приказов Минздрава России, утверждающих Порядок и Стандарт оказания медицинской помощи детям в дошкольных и общеобразовательных (начального общего, основного общего, среднего (полного) общего образования) учреждениях, учреждениях начального и среднего профессионального образования.
- Расширить Национальный календарь прививок. Включить в него профилактические прививки против ветряной оспы, пневмококковой, гемофильной и папилломавирусной инфекции.
- Включить специальность «дошкольно-школьная медицина» в номенклатуру специальностей специалистов с высшим и послевузовским, а также средним медицинским образованием.
- Расширить подготовку медицинских и педагогических кадров по проблемам сохранения и укрепления здоровья обучающихся на факультетах последипломного профессионального образования медицинских и педагогических вузов, а также в учреждениях среднего профессионального образования медицинского и педагогического профилей.
- Оказывать помощь в рамках сотрудничества стран Европы по работе клиник, дружественных молодежи.
- Создать Национальный центр поддержки развития сети школ, содействующих укреплению здоровья обучающихся и воспитанников.

Конгресс отмечает высокий уровень сделанных сообщений и их большое практическое значение, а также хорошую организацию мероприятий.

*Директор НЦЗД РАМН, академик РАМН А. А. Баранов
Директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков НЦЗД РАМН, д.м.н., проф. В. Р. Кучма*

ОРЕНСИЯ® –

**время новых возможностей
терапии РА и ЮИА**



 **ОРЕНСИЯ®**
(абатацепт)
Откройте новые возможности



Bristol-Myers Squibb

Адрес: ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064, Россия, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 9
Телефон: +7 (495) 755-92-67

Рациональная фармакотерапия — 2011

(Санкт-Петербург, 12–14 октября)

Конгресс «Рациональная фармакотерапия» — это ежегодный форум, главной целью которого является формирование клинико-фармакологического мышления у практикующих врачей различных специальностей.

Формат мероприятия включает: пленарное заседание, профильные школы, круглые столы, семинары, симпозиумы, образовательные лекции, мастер-классы от лидеров направлений.

Различные формы участия объединены по секциям:

- Гастроэнтерология
- Пульмонология
- Кардиология
- Неврология
- Психофармакология
- Педиатрия
- Клиническая фармакология
- Инфекционные болезни
- Редкие болезни

В программе конгресса планируется рассмотрение следующих тем:

1. Современные аспекты клинического применения лекарственных средств во врачебной практике.
2. Принципы рациональной фармакотерапии острых и хронических заболеваний на основе доказательной медицины.
3. Рациональное использование лекарственных средств при различных нозологических формах. Фармакогенетика, хронофармакология.
4. Взаимодействие лекарственных средств — значимая составляющая качества фармакотерапии.
5. Нежелательные побочные и токсические эффекты лекарственных средств. Терапевтический лекарственный мониторинг.
6. Педиатрические аспекты рациональной фармакотерапии. Проблема использования не рекомендованных лекарственных средств («off-label drugs» и «unlicensed drugs») в педиатрии.
7. Актуальные фармакотерапевтические проблемы в клинической практике. Бренды и генерики.
8. Основные принципы проведения клинических исследований лекарственных средств.
9. Клиническая фармакология — основа рациональной фармакотерапии.
10. Организация службы клинической фармакологии в лечебно-профилактических учреждениях.
11. Фармако-экономический анализ для управления качеством оказания медицинской помощи. Фармакоэкономика в РФ. Фармакоэпидемиология.
12. Формулярная система как элемент управления качеством оказания медицинской помощи. Формулярная система в РФ.
13. Разработка основных организационно-методических рекомендаций для повышения качества оказания медицинской помощи в РФ.
14. Организация льготного лекарственного обеспечения на региональном и федеральном уровне.
15. Правовые основы работы деятельности врача и врача клинического фармаколога.
16. Развитие страховой медицины в РФ. Экспертиза рациональной фармакотерапии в судебной практике.
17. Состояние и перспективы фармацевтического рынка РФ.

АВТОРСКИЕ МАТЕРИАЛЫ ПРИНИМАЮТСЯ ДО 1 СЕНТЯБРЯ 2011 г.

Требования к оформлению статей:

1. Статьи объемом не более 2 полных страниц выполняются на странице формата А4 с полями 1,5 см по всем краям. Текст должен быть напечатан через один интервал, шрифт — Times New Roman, размер кегля — 12.
2. Статьи принимаются только по электронной почте в виде вложенных файлов формата rtf, doc. Название файлу дается по фамилии первого автора и города: например, Иванов Самара. rtf
3. ФИО авторов печатаются с выравниванием по центру страницы, без шрифтовых выделений. Вначале указываются инициалы, потом фамилия.
4. Далее следует полное название организации (ий) и через запятую — название города (ов), в котором она находится.

5. Заголовок к тексту выполняется с выравниванием по центру страницы с полужирным начертанием. Переносы слов и сокращения в названии статьи не допускаются. Точка в конце заголовка не ставится.
6. Затем, отступив два интервала, печатается текст сообщения. Красная строка делается в начале каждого абзаца (с отступом 1,25 см от левого края страницы). Выравнивание текста делать по ширине страницы, без переносов слов.
7. В тексте статьи должны быть отражены, но не выделены: цель работы (если она не ясна из заглавия статьи); методы исследования (методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если она отличается новизной или представляет интерес с точки зрения данной работы; широко известные методы только называются; в экспериментальных работах указывать источники данных и характер их обработки), результаты и выводы (результаты работы описывать предельно точно и информативно; приводить основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности).
8. В конце статьи пишется заголовок «Библиографический список» с выравниванием по центру страницы с полужирным начертанием, а затем приводится список литературных источников (не более 10). Ссылки на литературные источники обязательны!
9. Для иллюстрации текста допустимо использование рисунков, формул, диаграмм и таблиц. Обязательное требование — весь иллюстративный материал должен помещаться на листе в книжной (портретной) ориентации, не допускается разворачивать лист как альбомную страницу или выходить за пределы полей (поля: верхнее — 2 см, нижнее — 2 см, левое — 3 см, правое — 1,5 см). Не принимаются статьи с нечетким иллюстративным материалом (сканированные схемы или таблицы). Все иллюстрации должны быть рассчитаны на черно-белую, а не цветную печать, без темного фона, шрифт должен отчетливо различаться.
10. Названия готовых лекарственных средств и лекарственных препаратов приводить согласно Международному непатентованному наименованию и генерическому названию в строгом соответствии с Государственным реестром: например, кислота салициловая, а не салициловая кислота. Названия лекарственного растительного сырья, включенного в реестр, и фитопрепаратов приводить в следующем виде: «боярышника плоды», а не «плоды боярышника». Для фитопрепаратов также вначале указывается название растения, затем лекарственная форма (например, валерианы настойка, перца водяного экстракт жидкий).

Редакционный совет оставляет за собой право отбора и редактирования материалов для включения в сборник. Также редакционный совет по результатам отбора может предоставить автору время для выступления в рамках одной из секций.

Материалы направлять по адресу: **clinicpharm@mail.ru**

Стоимость публикации тезисов составляет 1000 рублей (публикация + один экземпляр сборника).

Реквизиты для оплаты:

Получатель: ООО «КЛИНИК ФАРМ»
190103, г. Санкт-Петербург, ул. 8-я Красноармейская, д. 22
ИНН 7816387080, КПП 783901001
р/с 40702810852000000041, к/с 30101810900000000790
БИК 044030790
Пролетарский филиал ОАО «Банк Санкт-Петербург» г. Санкт-Петербург

Назначение платежа: Публикация статьи в сборнике Конгресса (фамилия, имя, отчество). НДС не предусмотрен

Контакты:

Телефоны: +7 (906) 256-33-56 (научная программа)
+7 (921) 886-47-86 (для компаний-участников)
+7 (911) 709-00-60 (секретарь)

E-mail: **org@clinicpharm.ru**

Сайт: **www.clinicpharm.ru**

Менингококковая инфекция и пути ее профилактики

16 марта 2011 г. в Санкт-Петербурге состоялся **первый в России Форум экспертов «Менингококковая инфекция и пути ее профилактики»**, организованный совместной Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Союзом педиатров России, ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России» и Министерством обороны РФ при поддержке компании Новartis Фарма.

В Форуме приняли участие эксперты ведущих медицинских учреждений страны: акад. РАМН, проф. Ю. В. Лобзин; д.м.н., проф. В. К. Таточенко; д.м.н., проф. К. В. Жданов; д.м.н., МО РФ, проф. В. М. Волжанин; д.м.н., проф. Н. В. Скрипченко; д.м.н., проф. С. В. Сидоренко; д.м.н., проф. С. М. Харит; д.м.н., проф. О. В. Шамшева; к.м.н. М. В. Иванова; к.м.н. М. Г. Галицкая; доктор Дэвид Макинтош.

Участники Форума отметили, что менингококковая инфекция (МИ) до настоящего времени остается социально значимой проблемой здравоохранения, поскольку «вмешательство» человека практически не меняет ее эпидемиологические проявления.

В своем вступительном слове директор ФГУ «НИИДИ ФМБА России», заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, проф. Ю. В. Лобзин подчеркнул: «Проблема менингококковой инфекции в России сохраняет свою актуальность: среди детей, подростков и взрослых каждые 10–12 лет отмечаются подъемы заболеваемости, а приблизительно один раз в тридцать лет возникают настоящие пандемии. Предыдущая пандемия менингококковой инфекции в мире и России, в частности, отмечалась в 70-х гг. прошлого столетия, когда уровень заболеваемости достигал 16–17 человек на 100 тыс. населения. Эпидемии менингококковой инфекции возникают неожиданно и пока не могут быть спрогнозированы».

Участники Форума проанализировали данные официальной российской статистики последнего десятилетия по заболеваемости менингококковой инфекцией и бактериальными гнойными менингитами. В возрастной структуре данной патологии преобладают дети, общий уровень заболеваемости которых значительно превышает таковой у взрослых.

Руководитель Федерального центра по надзору за менингококковой инфекцией и БГМ ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора проф. И. С. Королева в своем сообщении привела следующие факты: «В 2009 г. в России зарегистрировано 2057 случаев заболевания менингококковой инфекцией, из которых 1503 приходится на детей в возрасте до 17 лет включительно (73% общего числа заболевших). Из общего числа заболевших менингококковой инфекцией 50% составляют дети до 5 лет, почти 20% — подростки. В последние годы отмечается и рост заболеваемости менингококковой инфекцией в организованных коллективах, в первую очередь среди новобранцев и студентов-первокурсников, а также во временных трудовых коллективах рабочих-контрактников строительных специальностей».

Продолжая разговор о возрастной структуре заболеваемости менингококковой инфекцией и особенностях ее течения у детей, заведующая кафедрой детских инфекций и вакцинопрофилактики Московского факультета РГМУ, д.м.н., проф. О. В. Шамшева отметила, что «среди детей младшей (до 2 лет) и старшей (12–15 лет) возрастных

групп выше и частота развития генерализованных форм менингококковой инфекции. Риск развития летального исхода при этом в значительной степени зависит от возраста ребенка: чем младше, тем выше вероятность неблагоприятного исхода. До 75% умерших от менингококковой инфекции составляют дети до двух лет, при этом доля детей первого года жизни достигает 40%».

Вниманию участников Форума были представлены основные особенности течения менингококковой инфекции на современном этапе, которые часто становятся причиной диагностических ошибок. Широкое обсуждение получило сообщение заместителя директора по научной работе ФГУ НИИДИ ФМБА России, д.м.н., проф. Н. В. Скрипченко о клинических особенностях тяжелых и гипертоксических форм менингококковой инфекции у детей. «В структуре менингококковой инфекции у детей, лечившихся в НИИДИ в 2007–2009 гг., — сказала Наталья Викторовна, — 43,8% составляли больные гипертоксической формой. В возрастной структуре гипертоксических форм менингококковой инфекции преобладают дети раннего возраста, поэтому эту категорию пациентов специалисты относят к прогностически неблагоприятным в плане развития гипертоксической формы. Тяжелые случаи менингококковой инфекции часто наблюдались и у детей в возрасте 12–15 лет. Особой тяжестью течения отличалась менингококковая инфекция, вызываемая возбудителем серогруппы С».

Эксперты подчеркивали и экономическую значимость проблемы менингококковой инфекции. Известно, что тяжелые формы болезни, в частности менингококковые менингиты, часто приводят к формированию таких осложнений, как снижение или потеря слуха и зрения, развитие эпилепсии, а у детей — задержка психического и моторного развития. Реабилитация, адаптация и обучение реконвалесцентов требуют в таких случаях дополнительных затрат как со стороны семьи, так и государства. «Стоимость оказания медицинской помощи одному больному с гипертоксической формой менингококковой инфекции, — сообщил главный специалист по вопросам иммунопрофилактики НЦЗД РАМН проф. В. К. Таточенко, — составляет 450–500 тыс. рублей. В случае инвалидизации пациента расходы на одного больного возрастают многократно».

Большое внимание участники Форума уделили вопросам лабораторной диагностики менингококковой инфекции и важности идентификации носительства менингококка в популяции. Профессор И. С. Королева отметила, что «этиологическая структура заболеваемости менингококковой инфекцией в России на сегодня определяется пятью ведущими серогруппами возбудителя — А, В, С, W-135 и Y. Определить наиболее вероятный серотип возбудителя в отношении формирования пандемии очень трудно. Кроме того, в последнее десятилетие серогрупповой «пейзаж» менингококковой инфекции в РФ изменился, и болезнь приблизительно в равной степени вызывается возбудителями серотипов А, В и С. Отмечается и рост заболеваемости менингококковой инфекцией, вызванной редкими штаммами возбудителя, — W, Y и X».

«Однако, — подчеркнула И. С. Королева, — бактериологической расшифровке подвергается только половина случаев клинически подтвержденной менингококковой инфекции (55%). Учет серогрупповой принадлежности возбудителя и показателей носительства менингококка в популяции

важны ввиду увеличения миграционных потоков населения за счет туризма, поиска мест трудоустройства и прочее. Это имеет существенное эпидемиологическое значение в отношении распространения инфекции».

Профессор С. В. Сидоренко (ФГУ НИИДИ ФМБА России) сделал важный акцент на многообразии механизмов и причин изменчивости возбудителей менингококковой инфекции, неполную регистрацию случаев заболевания в различных регионах РФ, низкий уровень бактериологической диагностики на уровне регионов России и отсутствие системы микробиологического и эпидемиологического мониторинга за инфекцией. Он подчеркнул важность овладения современными лабораторными методиками и стандартами бактериальной диагностики МИ, которые позволяют гарантировать качество проводимых исследований. Также участники Форума говорили о необходимости разработки единых стандартов лабораторной диагностики МИ в России.

В ходе Форума обсуждались и вопросы специфической иммунопрофилактики менингококковой инфекции. В своем выступлении проф. Дэвид Макинтош поделился современным опытом предупреждения менингококковой инфекции в странах Западной Европы и США. Он представил современную классификацию менингококковых вакцин, обратил внимание на преимущества вакцинации детей раннего возраста конъюгированными вакцинами, затронул проблему необходимости регистрации поливалентных конъюгированных вакцин. Он также познакомил участников Форума с перспективами мировых научных разработок по созданию уникальной вакцины против менингококка серогруппы В и универсальной комбинированной менингококковой вакцины, защищающей от всех серотипов менингококка.

«Единственным доказанным и надежным способом предупреждения менингококковой инфекции является специфическая иммунопрофилактика, — сказал проф. Макинтош. — Создание конъюгированных менингококковых вакцин, обладающих высокой иммуногенностью, благоприятным профилем безопасности и переносимости, сделало возможным проведение специфической профилактики менингококковой инфекции даже у наиболее уязвимого контингента — детей младенческого и раннего возраста».

Вакцинация от менингококковой инфекции конъюгированными вакцинами вошла в Национальные календари США и 12 Европейских стран с 2000 г. Доказано, что проведение в Великобритании, Нидерландах, Канаде массовой иммунизации против менингококковой инфекции, вызываемой возбудителем серотипа С, снизило уровень заболеваемости на 80% и более.

Однако в России подходы к специфической профилактике менингококковой инфекции, отраженные в документах Минздравсоцразвития РФ, регламентируют только тактику иммунизации по экстренным показаниям в очаге и необходимость профилактической вакцинации по эпидпоказаниям при угрозе эпидемического подъема заболеваемости.

Главный врач-инфекционист Министерства обороны проф. К. В. Жданов обратил внимание участников Форума на отсутствие рекомендаций по вакцинации призывников и подростков допризывного возраста, подчеркнув особую необходимость проведения профилактики менингококковой инфекции у данного контингента.

Профессор В. К. Таточенко отметил: «Медицинским сообществом и органами управления здравоохранением широко обсуждаются перспективы расширения Национального календаря профилактических прививок за счет включения в него вакцинации против ветряной оспы, пневмококковой инфекции, ротавирусной инфекции и вируса папилломы

человека. На сегодня представляется актуальным поставка перед органами здравоохранения вопроса о поэтапном введении в Календарь вакцинопрофилактики менингококковой инфекции конъюгированными вакцинами. Так, уже сегодня путем вакцинации от менингококка серотипа С можно предотвратить до 25% менингитов. В большинстве стран мира накоплен опыт применения конъюгированных менингококковых вакцин для плановой вакцинации детей и подростков (моновакцина против серотипа С и поливалентные конъюгированные вакцины, перекрывающие весь основной спектр серотипов менингококка)».

Эксперты обсудили перспективы расширения Национального календаря профилактических прививок и согласились с необходимостью поэтапного внедрения в него вакцинопрофилактики менингококковой инфекции.

По итогам работы Форума эксперты договорились о нижеследующем.

1. Проблема менингококковой инфекции актуальна и чрезвычайно значима для Российского здравоохранения.
2. Необходимо создать постоянно действующий Совет экспертов по проблемам менингококковой инфекции, в состав которого необходимо включить ведущих специалистов — эпидемиологов, микробиологов, инфекционистов, педиатров, а также представителей органов управления здравоохранением.
3. Целью создания Совета экспертов должна явиться разработка стандартов по диагностике, эпидемиологическому и серологическому мониторингу, лечению и профилактике менингококковой инфекции, вызванной всеми известными серотипами возбудителя, в соответствии с международными рекомендациями.
4. Деятельность Совета экспертов призвана привлечь внимание медицинского сообщества на остроту проблемы менингококковой инфекции, поиски решения которой позволят существенно улучшить качество жизни в стране, прежде всего детского и молодого населения — репродуктивного и трудового потенциала государства.
5. Совету экспертов надлежит создать рабочий документ, представляющий собой план по внедрению в медицинскую практику комплексных мер по предупреждению менингококковой инфекции (определение групп риска, обоснование экономической целесообразности мониторинга менингококковой инфекции, сбора медицинской информации обо всех выявленных случаях заболевания и бактерионосительства), и наметить пути его реализации.
6. Необходимо рассмотреть вопросы проведения эпидемиологического исследования по мониторингу серогрупповой принадлежности возбудителей, углубленного анализа эпидемиологической ситуации по менингококковой инфекции в различных регионах РФ и возможностей консолидации данных с Европейской системой информирования о случаях данной болезни.
7. Необходимо подготовить обращение в Минздравсоцразвития РФ и Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, содержащее сведения об актуальности проблемы менингококковой инфекции, социальной и практической значимости внедрения в практическое здравоохранение современных способов ее диагностики, лечения и профилактики.
8. Следует внедрить систему постоянного информирования общественности и медицинского сообщества о проблеме менингококковой инфекции, проводить работу по подготовке информационных материалов для работников системы здравоохранения и населения о проблеме менингококковой инфекции.

ОНИ НУЖДАЮТСЯ В ЗАЩИТЕ



МЕНЮГЕЙТ: надежная защита от менингококковой инфекции типа С

- ▶ Формирование стойкого иммунного ответа, начиная с двухмесячного возраста¹
- ▶ Благоприятный профиль переносимости¹
- ▶ Возможность одновременного введения с другими педиатрическими вакцинами^{2, 3}

1. Менюгейт. Инструкция по применению препарата. 2. Borkowski A, Asensi F, Pittl S, et al. Meningococcal C conjugate vaccine given concomitantly with pneumococcal conjugate vaccine and hexavalent vaccine in infants-safety and immunogenicity. Poster presented at: 43rd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; October 6-9, 2005; San Francisco, CA. 3. MacLennan JM, Shackley F, Heath PT, et al. Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants. A randomized, controlled trial. JAMA. 2000; 283 (21): 2795-2801.

МЕНЮГЕЙТ

ВАКЦИНА МЕНИНГОКОККОВАЯ ГРУППЫ С ОЛИГОСАХАРИДНАЯ КОНЬЮГИРОВАННАЯ

ООО «Новартис Фарма». 115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел. (495) 967-1270, факс (495) 967-1268. <http://www.novartis.ru>

EPA Newsletter / Issue 09/ April 2011

Dear Colleagues and Friends!

EPA/UNEPSA is advancing and renewing itself following the pattern of a positive metabolic turnover. The coming Vienna Congress will show all of us these favorable changes particularly in the pediatric health field. In the chapter on news it is worth mentioning the increasing number of individual memberships. This is very important because these can now reach the Society, apart from the traditional way, through the national societies, directly and probably more quickly and at the same time getting a personalized answer, not to mention the advantage and security of being a straight member of a society well placed in the international field. Another achievement is the creation of an Ethics Committee. Although an EPA/UNEPSA document on the ethical conduct and fund raising existed, the new Committee ensures a personalized and thorough study of the projects and questions related to industry and consequently issues framed by integrity, scientifically based and truly promoting child and adolescent health. The last intervention of this committee has proved so. EPA/UNEPSA has since a longtime ago a firm feeling against endogamy, this spirit has been present when the 'advisory groups' were created with people from outside our society but with recognized experience in the moving fields of interest: Nutrition, Infectious Diseases, Respiratory, Neurodevelopment... this is the initial step and some of them are already working.

As regards as the 5th Europa paediatrics Congress, the scientific programme has been completely settled and can be qualified as one of the best ones for general and also sub-specialized paediatrics. The work of the scientific committee and its President, Professor Armido Rubino, has been really remarkable. It is worth mentioning that this foundation is experiencing a substantial rate of organic growth with an increasing number of new members being registered. As regards free time we can certainly take the opportunity to go to a classic concert once we are in this temple for music that is Vienna.

Moving on to the progress of our Newsletter in the 'Update in Pediatric General Practice' we are going to include here some issues related to evidence based medicine that would progressively coincide with the expert articles that have been the norm up till now. This means that we are not renouncing the participation of our wide group of advisers with such proven experience of clinical matters. Due to our connection with Cochrane, we intend to incorporate into this section some of the published articles and comment and facilitate them to all our members.

In this issue besides the usual sections, you will find a very useful approach for the common problem of chronic functional constipation in children written by the well-experienced gastroenterologist, Professor Mercedes Juste. You will also see interesting opinions about how EPA/UNEPSA can interact with other societies dealing with some specific aspects of pediatric health in Europe by Professor Jochen Erich.

We are also very excited with the official launch of the new highly interactive version of the EPA website (www.epa-unepsa.org) which provides a platform for paediatric e-learning focusing on the concept of «working and learning together». The new website includes utilities for individual members and national societies, information on available research grants and a new forum for paediatricians amongst others.

Finally, it can be said that Professor Andreas Konstantopoulos our president and next president of the International Pediatric Association, the world pediatric umbrella, is involved together with Professor Cabral, in an important project for developing new inputs in the Board of the IPA Foundation. This coordinated way of work is already giving results for new wider actions that can be applied to the big pediatric Regions.

Manuel Moya
Editor of Newsletter.

P.S. If you wish to receive an e-alert for new issues, all you have to do is send an e-mail to epa-unepsa@candc-group.com

116

Excellence in Paediatrics 2011

The third edition of the high-profile international conference series brings forward dermatology in a joint collaboration between the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA) and Cochrane Child Health Field.

The 3rd Excellence in Paediatrics annual conference will be taking place in Istanbul, Turkey from 30th November to 3rd December. This international event series aims to provide a comprehensive understanding of paediatrics through the latest insights and developments via outstanding speakers and demand driven interactive sessions.

Excellence in Paediatrics has garnered high accolade through the receipt of an award for the 'Best New Conference Launch' in 2009 by the Conference Awards 2010. The 2010 edition drew approximately 1,000 delegates from 73 countries; the 2011 edition is anticipated to draw approximately 1,500 delegates from all over the world.

Aiming for worldwide outreach, Excellence in Paediatrics looks to establish the professional network in paediatrics.

The end result is to further promote the continuous exchange of information within the medical community to help address issues that currently are of concern within this area of expertise.

EPA/UNEPSA is one of the centres of excellence in paediatric health care, that have been invited to contribute to the Scientific Programme of this conference. This year, EPA, in collaboration with the Cochrane Child Health Field and the Excellence in Paediatrics Steering Committee, provides a number of sessions focused on Dermatology. These specific sessions will be taking place at the Excellence in Paediatrics conference spanning from the 1st December to the 3rd December. The dermatology sessions will focus on aspects of potential interventions, prevention and treatment surrounding:

Preventive Dermatology

- Round table

Common Dermatologic Problems in Primary Care

- Interactive Case Study

Acne — Update on Management

- Parallel Lecture

Birthmarks: When to Reassure and When to Worry

- Workshop

Sun-Protection as a Preventative Strategy in Children: Truths, Myths and Misconceptions

- Parallel Lecture

Management of Warts and Molluscum in Children

- Parallel Lecture

Excellence in Paediatrics continues with its mantra of «*cutting edge topics presented by outstanding speakers.*» This year will prove to be no different.

For regular updates about the conference please visit:

www.excellence-in-paediatrics.org

ANNOUNCEMENT

European Paediatric Association (EPA/UNEPSA)

Join the most extensive paediatric network in Europe!

Since the launch of the individual membership scheme, the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA) embraces a constantly increasing number of individual members from all over Europe.

EPA/UNEPSA welcomes all doctors who are certified as paediatricians in Europe and are members of their respective National Paediatric Society/Association participating in EPA/UNEPSA.

By joining EPA/UNEPSA, you gain access to a network of 40 national European associations and open yourself to a new world of opportunities.

BENEFITS

The individual membership is offered at a privileged 50 Euro annual fee and encompasses a set of benefits that aim to provide value to the wide community of European paediatricians.

- On line access to the *Evidence Based Child Health Journal* is a core benefit of individual membership to our association and we are excited by the prospect of

making such a valuable resource widely available to paediatricians across Europe.

- Our members will enjoy reduced registration fees to Europaedics as well as to other events organised by our Association.
- The quarterly e-newsletter aims to be a source of current information relevant to the interests of European paediatricians.
- Finally, our members will find in our new website a valuable tool and resource (access to the members-only section, members' forum and working groups, access to educational programmes, complimentary or privileged prices for additional on-line services, etc.)

Individual membership is offered on an annual basis starting on the 1st January of each year and ending on the 31st of December.

You may apply on line for an individual membership. Please visit our website www.epa-une psa.org for more details and to fill out a registration form.

We look forward to welcoming all of you in EPA/UNEPSA!

PRESENTATION

What do EPA, HOPE and EPPOSI have in common?

There are probably more than 50 paediatric societies and associations in Europe, all of which aim at improving paediatric health care. Unfortunately many of these societies lack visibility in the 51 different European countries and the individual paediatrician may never have heard of their existence. EPA's aim is to create a network of these European paediatric societies with national paediatric societies and individual paediatricians.

EPPOSI is the European platform for Patients' Organisations, science and industry. It was founded in 1994 and is an independent, non-profit foundation of patients' organisations, scientific organisations and companies involved in healthcare, to work together with authorities, policy makers and politicians on patient centered health care policies. This think tank is based in Brussels and works at the cutting edge of European Health policy-making based on consensus building, knowledge exchange and dissemination and, last but not least, bridging the gap between health care innovation and improved public health outcomes

(www.EPPOSI.org). The most recent EPPOSI conference on 9th December 2010 was attended by over 70 people from 16 countries. Participants included physicians, representatives of patients' organisations and of the pharmaceutical industry, as well as of European institutions and government offices, and was organised under the umbrella of the Belgian EU Presidency. Other past EPPOSI conferences focused on Partnering for Development of rare disease Therapies, the Value of Innovation, Biobanks, Rare Disease Registries, and the role of patients in HTA. This specific conference aimed at developing a holistic European model for the management of chronic diseases in children. It resulted in a mind map on: 1. Medical dimensions, 2. The E4HEALTH dimension. 3. The socioeconomic dimension of health care for children and adults with chronic diseases. The multi-stakeholder approach of EPPOSI involves patients, medical caregivers, politicians and industry, to fight for empowerment and social inclusion of patients as well as for the harmonised valuation of efficacy and safety of treatment.

Chronic diseases are characterised by the lack of complete recovery, slow disease progression and long-time duration, the impact of the current episode of disease on the patient, and substantial comorbidity in addition to the effect on primarily affected organs or tissues. Chronic diseases must be diagnosed early during the preclinical stage. Health insurances should play a crucial role offering preventive care by screening and prophylaxis. Health education plays an essential role in the care of children with chronic diseases. Adequate schooling and vocational training of adolescents will also reduce unemployment later in life. Inclusion and wellbeing at work must be achieved for adult patients developing chronic diseases.

Pharmacists are important, though under-used, stakeholders. It has recently been shown that intensified consulting of patients by pharmacists has improved outcome. Challenges lie in the improvement of cooperation between pharmacists and physicians as well as in developing a paradigm of intervention of pharmacists in the identification of the type of treatment, of in-vivo drug interaction, if multiple drugs were prescribed, and of adverse effects of drugs.

The EPPOSI conference came to the conclusion that the E4HEALTH dimension has not yet been fully established. It should enable communication between all caregivers, other involved stakeholders and patients in order to lead to a co-creation of a care model. E4HEALTH should be based on a user-friendly digital technology for «analogue» patients. Data protection must be guaranteed and patients should own their own personal electronic health record. Last but not least, the socio-economic aspects of health care for patients with chronic diseases were discussed. It was concluded that new concepts on health care management should include reward systems for all stakeholders to implement integrated care by a multistakeholder team.

In summary, EPA welcomes cooperation with EPPOSI in developing a road map that will show all stakeholders how to

proceed in this direction. In future, guidelines should follow the concept: first the patient and then the disease. Priorities should be respected and implemented and it has to be remembered that what percentage of the national budget has to be given to health systems is up for constant review depending on societal choices.

The Hospital Organisation of Pedagogues in Europe (HOPE) (www.hospitalteachers.eu) is an association of European hospital teachers who work in hospitals and in specialised schools or services for sick children, or at home with sick children. It is registered as an NGO with the Council of Europe. Through school and education activities sick children are provided with a positive environment and with a chance to carry on their education, no matter what the illness. Teachers in hospitals provide adequate schooling for children with somatic diseases, psychosomatic disorders and psychiatric diseases. Most European countries have specialised schools for mentally handicapped children. However, there are major differences in how national education systems provide continuity in education to students with medical needs.

Most importantly, there is a lack of adequate academic preparation for pedagogues teaching children with medical conditions attending normal schools. Last but not least, HOPE aims at improving access to education for sick children and adolescents and at ensuring their educational (re-)integration. During the 7th HOPE Congress in November 2010 in Munich, approximately 500 European pedagogues discussed the topic «The sick child — supported by a network of medicine and education». **HOPE and EPA aim to perform a demographic study on the differences of education for children and adolescents with medical conditions in Europe.**

Jochen H. H. Ehrich (EPA)

Erik T. F. A. Tambuyzer (EPPOSI)

Maria Schmidt (HOPE)

Mercedes Juste

Head of the Pediatric Gastroenterology Section, University Hospital S. Joan, Alicante, Spain

UPDATE IN PAEDIATRIC GENERAL PRACTICE

Chronic Functional Constipation

Functional constipation (FC) is nowadays a very frequent condition in paediatric ages. It is an important cause for medical advice and it quite often disturbs the child and parents life. Its importance grows because it is proved that more than a third of constipated children will be constipated adults.

In recent years there have been significant advances in the understanding of FC and it is defined as a delay or difficulty in passing stools, with two or more week's duration, and sufficient to cause significant distress to the patient.

It is considered, beyond the neonatal period, a functional condition because only a 2% of all cases recognise an organic origin (systemic or gastrointestinal disorders). The term idiopathic should not be used because actually we know the pathophysiology better of this common problem and perhaps this term can lead to a symptomatic laxative therapy that normally finalizes in a failure.

The first step in the origin of FC is voluntary withholding because the child wants, consequently followed by avoiding an unpleasant defecation. Many events can lead to a painful emission of enlarged faeces as changes in diet, acute illnesses, and lack of access or time to an easy toilet. The faecal retention in the last part of large intestine gives way to fluid reabsorption and an increase in the consistence and size of the faeces. So, the passage will be more and more difficult as it causes pain due to the stretching of the anus. It makes the child respond to the urge of defecation but they avoid it by contracting their anal sphincter and gluteal muscles and adopt unusual postures such as crossing legs..often behind the door. If that situation persists, the faecal mass enlarges and becomes harder and it generates a lack of sensitivity to the distension pressure, consequently the sphincter can become incompetent allowing faecal soiling.

Diagnosis: the main step for doing a correct clinical evaluation is a medical history (Table 1) and it is necessary to address the question to look for the clues that suggest organic or functional disease. There are two important questions, one is what the family or child means when using the term «constipation» and the second one is what they think is a normal defecation because sometimes they do not identify the problem and constipation problems are detected in a medical visit for some other medical condition.

The clinical examination should be complete, the existence or not of abdominal distension and the detection of retained faecal masses in the lower abdomen (impaction) are important aspects.

The physical exam needs to include looking for fissures, abscesses dermatitis or fistulae in the anal area and the important presence of anal wink of anus. The digital examination, which may be done by a pediatric gastroenterologist, allows to assess the tone and at the same time it is possible to acknowledge the existence of a short sphincter with a full distal part of the intestine.

This evidence usually rules out Hirschsprung's disease because in this case the rectum is usually empty. If there are not general symptoms as weight loss, abdominal distension, and the physical examination does not show any striking detail we can do the diagnosis of functional constipation. In this case no laboratory or image technique is necessary because they do not help. Anorectal manometry is only performed in the case that medical questions, physical examination or a bad condition of child making it necessary to leave out Hirschsprung's disease or any other organic condition.

Clinical management: The aim of the complete treatment is to get bowel movements at normal intervals, with no symptoms and with a complete evacuation. An explanation about why and how the situation has been generated is the first thing to do. It must be clear to the parents and to the child, if she or he is old enough to understand. This explanation helps to demystify the problem and it leads to remove negative consideration (very important if soiling is present) and to adopt a consistent positive attitude in the treatment and evolution.

Desimpaction is necessary before starting any other treatment. It can be done by the oral or rectal route, the second one being more invasive but it is usually more effective and it is inevitable in many cases alone or in conjunction with the oral medication.

To empty by a retrograde way the distal part of the large intestine there is an agreement about whether enemas are necessary and if saline or glycerine should be used. Phosphate enemas have been prescribed but they are not recommended for long term because of their potential toxicity.

When the impaction is resolved or it does not exist it is possible to start medical treatment which includes dietary changes, behaviour modification and medication.

Dietary changes: It is clear that fibre intake in constipated children is lower than in the same age population. What is not so evident is if indicating a larger amount of fibre can resolve an important constipation. It seems the most practical recommendation is to indicate a balanced diet with fruits, vegetables, pulses and probably wholemeal cereal. In recent times cow's milk has been considered a not well defined cause of constipation and its elimination from the diet is taking place in the treatment of FC with probably weak evidence of benefit.

Table 1. Relevant questions

• Time of first bowel movement
• Age of onset of constipation
• Frequency, size and consistency of stool
• Withholding behaviour
• Faecal soiling
• Pain or bleeding when passing stool
• Associated symptoms (abdominal pain)
• Developmental and psychosocial history
• Growth situation
• Long lasting medications

Table 2. Medications and doses

• Lactulose: 1–3 ml/kg/day
• Magnesium hydroxide: 1–3 ml/kg/day
• Mineral oil: 1–3 ml/kg/day
• PEG 3350 electrolite: 1,2 g/kg/day

Behaviour Modification: Toilet training to get regular habits requires including the toilet time, preferably after meals, in an unhurried moment. It ought to be a pleasant moment and the child should be helped. A calendar with a mark on the successful day will help a lot and allows to quantify the evolution and to maintain the solution.

Medications may be needed to achieve and maintain a normal and regular evacuation. The drugs usually taken are safe but as they have to be used for quite long periods stimulant laxatives should be avoided. Although there are other medications such as lactulose, sorbitol, magnesium hydroxide... mineral oil and polyethylenglycol 3350 plus electrolytes have been shown as the most effective, well accepted and tolerated even in younger children. The doses need to be adapted to each child, but the usual ones are in table 2.

So, FC is a very common condition and quite often is ignored by the family and sometimes not completely assessed when the child comes for an acute illness. For the correct medical management of FC it is necessary to include collaboration of the family and to keep in mind that this treatment is a long process. Relapses are quite frequent, and they should be object of prevention and avoided if possible as they affect quality of life of the child and family.

1. Pijpers M., Bongers M., Benninga M., Berger M. *Functional constipation in children: a systematic review on prognosis and predictive factors.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50 (3): 256–268.
2. *Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43 (3): e-12.
3. Pijpers M., Tabbers M., Benninga M.A. *Currently recommended treatments of childhood constipation are not evidence based. A systematic literature review on the effect of laxative treatment and dietary measures.* *Arch Dis Child* 2009; 94: 117–131.

NEWS FROM AROUND THE WORLD

EPA announces the launch of its new official website

A fundamental part of EPA's role as a pan-European association of 40 member societies is to understand and embrace diversity and foster the exchange of experiences and cooperation. General paediatricians from all over Europe can benefit tremendously from learning from each other and from specialists.

To this end, on Wednesday, April 6th, EPA unveiled a new highly interactive version of the website which is designed to provide a platform for paediatric e-learning focusing on the concept of «working and learning together». With the launch of its new website, EPA aims to encourage cooperation amongst paediatricians in Europe and create a learning hub for the paediatric community, enabling members to exchange experiences and share best practices.

The new website includes utilities for individual members and national societies and up-to-date contents such as news surrounding latest developments through interactive learning opportunities, information on available research grants and discussion threads for visitors.

Visit the new EPA website now and join the most extensive paediatric network in Europe! <http://www.epa-une psa.org>

RUSSIA

The XV Congress of Pediatricians of Russia was held in Moscow on 14–17th February 2011. Attendance at the event reached a total of 5044 healthcare professionals from all sectors of public health stemming from many countries including the Russian federation.

The venue for the opening ceremony and the plenary session was the grand Christ-Saviour cathedral, with the novel opportunity for both the current IPA president (Professor Sergio Cabral) and former IPA president (President Chok wan Chan) to greet all the participants, making it a historic event at the congress.

All the presentations at the plenary session surrounded issues both at the country level in Russia and globally, led by IPA leaders and heads of state healthcare services in Russia.

The scientific meeting itself took place in the Moscow World Trade Centre between the 15–17th of February. With 160 symposia and lectures taking place in the venue's 10 large halls, current issues in paediatrics surrounding allergies, vaccinations, rheumatology, paediatric surgery, hygiene and social paediatrics were discussed with great vigor.

The highly scientific and educational content of the congress was contributed by both well respected Russian and international experts in their respective fields, with participation from Germany, UK, Slovenia, Ireland, Netherlands, France, USA, Switzerland, Russia and Lithuania to name a few.

The special factor that was deemed a huge success was the coordination of 5 master classes that took place prior to the congress. These master classes were chaired and structure by leading Russian and international specialists located in the Scientific Centre of Children's health of the Russian Academy of medical sciences. These sessions were devoted to discussing the cutting edge approaches to laboratory tests (In collaboration with Professor M. Angastiniotis from the International Federation of Thalassaemia), vaccinations, treatment of allergies, paediatric rheumatology, paediatric surgery and antibacterial therapy in children.

As a result this congress has provided Russia the opportunity to become a prominent figure within the field of paediatrics, providing networking opportunities for healthcare professionals worldwide to share their viewpoints and take part in high quality educational sessions. This congress series has helped contribute to the foundation of paediatrics worldwide and provided the right steer for the future development of this field of expertise.

CALENDAR OF EVENTS

EPA/UNEPSA MEETINGS

5th Europaediatrics 2011

23–26 June 2011, Vienna, Austria

MEMBER SOCIETIES' MEETINGS

47th National Turkish Paediatric Association Congress

10–14 May 2011

Congres Societe Francaise de Pediatrie (SFP)

11–14 May 2011, Marseille, France

Early Intervention and Development Disorders

19–21 May 2011, Ohrid, FYROM

31st Congress of the Polish Society of Paediatrics

9–11 June 2011, Szczecin, Poland

67° Congresso Nazionale di Societa Italiana di Pediatria (SIP)

7–10 June 2011, Milan, Italy

49th Panhellenic Congress of Paediatrics

10–12 June 2011, Messinia, Costa Navarino, Greece,

60° Congreso de la Asociacion Espanola de Pediatria (AEP)

16–18 June 2011, Valladolid, Spain

Annual Congress of the Swiss Society of Paediatrics — SSP 2011

1–2 September 2011, Montreux, Switzerland

Hungarian Paediatric Association, Annual National Paediatric Congress

1–3 September 2011, Pecs, Hungary

DGKJ Annual Meeting (German Society of Paediatric and Adolescent Medicine)

22–25 September 2011, Bielefeld, Germany

Romanian Paediatric National Congress (Congresul National de Pediatrie cu participare internationala 2011)

28 September — 1 October 2011, Bucharest, Romania

Annual Conference of Lithuanian Paediatric Society

7 October 2011, Vilnius, Lithuania

5th Congress of Paediatric Association of Macedonia

5–9 October 2011, Ohrid, FYROM

CME Study Day & Ralph Counahan Lecture

14 October 2011, Dublin, Ireland

Albanian Pediatric Society — National Congress of Pediatrics

28–29 October 2011, Tirana, Albania

32nd Annual Congress, Pediatric Association of the Netherlands

2–4 November 2011, Veldhoven, The Netherlands

OTHER PAEDIATRIC MEETINGS

9th Congress of the European Pediatric Neurology Society (EPNS)

11–14 May 2011, Cavtat-Dubrovnik, Croatia

12th International Congress of Pediatric Laboratory Medicine (ICPLM)

13–15 May 2011, Berlin, Germany

1st Baltic Paediatric Congress

19–21 May 2011, Vilnius, Lithuania

XII Jornadas Nacionais de Infecçologia Pediátrica

19–21 May 2011, Braga, Portugal

29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID)

7–11 June 2011, Hague, The Netherlands

16th Congress of the European Union for School and University Health and Medicine (EUSUHM)

9–11 June 2011, Moscow, Russian Federation

European Society for Developmental Perinatal & Paediatric Pharmacology (ESDP 2011)

15–17 June 2011, Oslo, Norway

12th European Congress of Paediatric Surgery (EUPSA)

15–18 June 2011, Barcelona, Spain

23rd Congress of the International Association of Paediatric Dentistry (IAPD)

15–18 June 2011, Athens, Greece

15° Congresso Nazionale Società Italiana per la Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

16–18 June 2011, Catania, Italy

58th Annual International Congress of the British Association of Paediatric Surgeons (BAPS)

19–22 July 2011, Belfast, United Kingdom

2nd Signa Vitae International Conference in Pediatric/Neonatal Intensive Care and Anesthesiology

2–3 September 2011, Split, Croatia

Scientific-practical conference «Pharmacotherapy and Nutrition in Pediatrics» co-organised with IX Forum «Children and medicines» and 5th Forum «Nutrition and Health»

14–16 September 2011, Kazan, Russian Federation

44th Annual Scientific Meeting of European Society for Paediatric Nephrology (ESPN)

14–17 September 2011, Dubrovnik, Croatia

XXIII Congresso Nazionale Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS)

15–17 September 2011, Milan, Italy

11th International Conference of Osteogenesis Imperfecta

2–5 October 2011, Dubrovnik, Croatia

XVIII Congresso Nazionale Società Italiana Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP)

13–15 October 2011, Padova, Italy

17° Congresso Nazionale della Società Italiana di Neonatologia (SIN)

11–14 October 2011, Sorrento, Italy

Excellence in Paediatrics

30 November — 3 December 2011, Istanbul, Turkey

Excellence in Child Mental Health

30 November — 3 December 2011, Istanbul, Turkey

1st PNAE — Congress on Paediatric Nursing

1–2 December 2011, Istanbul, Turkey

XVIII Congresso Nazionale Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP/ISPED)

1–3 December 2011, Genova, Italy

Информационное письмо EPA/UNEPSA

Выпуск 09 / Апрель 2011

Уважаемые коллеги и друзья!

EPA/UNEPSA постоянно обновляется. В главе, посвященной новостям, мы отметили увеличение числа наших членов. Это очень важно, так как сейчас можно вступить в наше сообщество помимо традиционного пути — непосредственно через национальные общества оформить персональное членство и занять свою нишу на международной арене. Еще одним достижением является создание Комитета по этике. Хотя уже существовал документ по этике поведения и мобилизации ресурсов EPA/UNEPSA, новый Комитет обеспечивает персонализированное и тщательное изучение проектов и вопросов, связанных с фарминдустрией и, следовательно, с вопросами целостности, научной обоснованности и содействия здравоохранению детей и подростков. EPA/UNEPSA — давний противник эндогамии, это учитывалось при создании консультативных групп с участием людей, не принадлежащих нашему обществу, но с признанным опытом деятельности в таких областях, как нутрициология, инфекционные болезни, болезни органов дыхания и нерв-

ной системы... Это первый шаг, и некоторые группы уже работают.

В раздел «Обновление в общей педиатрической практике» мы включили некоторые вопросы, связанные с доказательной медициной, которые во многом совпадают со статьями специалистов. Это означает, что мы привлекаем к сотрудничеству обширную группу советников с богатым клиническим опытом. Благодаря нашим связям с Cochrane мы намерены включить в этот раздел некоторые из опубликованных статей и комментариев и содействовать всем нашим членам в приобретении новых знаний и навыков. В этом выпуске, помимо обычных разделов, вы ознакомитесь с подходом к общей проблеме хронических функциональных запоров у детей, который предлагает опытный гастроэнтеролог, профессор Mercedes Juste. Интересным представляется мнение профессора Jochen Erich, который пишет о взаимодействии EPA/UNEPSA с другими обществами по ряду конкретных аспектов детского здоровья в Европе.

Manuel Moya,
редактор информационного бюллетеня.

122

Замечательное в педиатрии-2011

30 ноября — 3 декабря 2011 г.

ИСС, Стамбул

3-я ежегодная конференция «Замечательное в педиатрии» будет проходить в Стамбуле (Турция) с 30 ноября по 3 декабря 2011 г. Это международное событие призвано обеспечить всеобъемлющее понимание педиатрии с помощью новейших идей и проникновения в суть проблемы.

Конференция «Замечательное в педиатрии» снискала великолепные отзывы, о чем свидетельствует высокая награда — «Лучший старт новой конференции» в 2009, 2010 гг. В 2010 г. она привлекла около 1000 участников из 73 стран; в 2011 г. ожидается участие 1500 делегатов со всего мира.

Главная цель конференции «Замечательное в педиатрии» — обмен опытом и информацией в рамках медицинского сообщества, помощь в решении вопросов, вызывающих озабоченность специалистов в этой области.

EPA/UNEPSA, как средоточие передового опыта в области помощи детскому здоровью, также призвана к участию в научной программе конференции. Руководящий

комитет EPA совместно с Cochrane Child Health Field выделят несколько заседаний, посвященных дерматологии, которые пройдут во время конференции «Замечательное в педиатрии» с 1 по 3-е декабря 2011 г. Заседания по проблемам дерматологии будут сосредоточены на аспектах возможных мероприятий по лечению и профилактике детских болезней. Представляем основные темы:

- Превентивная дерматология (круглый стол).
- Общие дерматологические проблемы на первичном этапе лечения (интерактивное тематическое исследование).
- Акне — новое в лечении (параллельная лекция).
- Родинки: когда не волноваться, а когда обеспокоиться (семинар).
- Солнцезащита в качестве превентивной стратегии у детей: истины, мифы и заблуждения (параллельная лекция).
- Лечение бородавок и контагиозных моллюсков у детей (параллельная лекция).

Регулярные новости о конференции на сайте:

www.excellence-in-paediatrics.org

ПРЕЗЕНТАЦИЯ

Что общего у EPA, HOPE и EPPOSI?

EPPOSI (European platform for Patients' Organisations) является **Европейской платформой для организаций пациентов, науки и промышленности**. Основана в 1994 г., является независимым, некоммерческим фондом организаций пациентов, научных организаций и компаний, участвующих в работе сферы здравоохранения совместно с органами власти, высшими должностными лицами и политиками в интересах здоровья пациентов. Центральный офис расположен в Брюсселе и сотрудничает с важнейшими деятелями европейской политики в области здравоохранения на основании решений и достигнутого консенсуса, обмена и распространения знаний (www.EPPOSI.org). В конференции EPPOSI, состоявшейся 9 декабря 2010 г., приняли участие более 70 человек из 16 стран. Среди участников — врачи, представители организаций пациентов и фармацевтической промышленности, а также европейских институтов и государственных структур. Конференция проходила под эгидой бельгийского президентства в ЕС. Предыдущие конференции EPPOSI были сосредоточены на лечении редких заболеваний, ценных инновациях, биобанках, реестрах. Многосторонний подход EPPOSI вовлекает пациентов, медицинский персонал, политиков и представителей промышленности в борьбу за расширение прав, возможностей и социальной интеграции пациентов с подобными болезнями, а также за согласованную оценку эффективности и безопасности лечения.

Хронические заболевания характеризуются отсутствием полного выздоровления, постепенным прогрессированием болезни и длительным течением, развитием сопутствующей патологии в дополнение к уже имеющемуся первичному поражению органов или тканей. Хронические болезни должны быть диагностированы на ранней стадии в доклиническом периоде. Важная роль в этом принадлежит медицинскому страхованию (профилактическая помощь на основе скрининга и профилактики). Знание основ здравоохранения помогает в уходе за детьми с хроническими заболеваниями. Адекватное школьное образование и профессиональная подготовка подростков будет также способствовать снижению уровня безработицы в дальнейшей жизни. Доказана эффективность сотрудничества фармацевтов и врачей; ведется разработка парадигмы вмешательства фармацевтов при определении тактики лечения (консультации о взаимодействии препаратов при одновременном назначении нескольких, наличии побочных эффектов лекарств).

Конференция EPPOSI пришла к заключению, что значение E4HEALTH еще полностью не определено: необходима единая модель по уходу за пациентами. В основу E4HEALTH должно быть положено использование удобных цифровых технологий для «аналогичных» пациентов, то есть наличие у каждого пациента собственных персональных электронных медицинских записей, а также гарантированная защита этих данных.

EPA приветствует сотрудничество с EPPOSI в разработке «дорожной карты», которая покажет всем заинтересованным сторонам, в каком направлении двигаться. Руководящий принцип таков: прежде всего пациент, а затем уже болезнь. Приоритеты должны соблюдаться и реализовываться; для систем здравоохранения из национального бюджета должен выделяться определенный постоянный процент в зависимости от социальных возможностей и предпочтений пациентов.

Организация педагогов для больниц в Европе (HOPE) — ассоциация европейских учителей, работающих в больницах, специализированных школах или службах для больных детей, а также на дому (www.hospitalteachers.eu). Зарегистрирована как NGO вместе с Советом Европы. Ее цель — дать возможность больным детям продолжить свое образование в благоприятных условиях, независимо от своей болезни. Учителя в больницах обеспечивают адекватное школьное образование для детей с соматическими и психическими расстройствами. В большинстве европейских стран имеются специализированные школы для умственно отсталых детей-инвалидов. Однако, существуют значительные различия в национальных системах образования с точки зрения обеспечения непрерывности образования студентов, нуждающихся в медицинской помощи.

Отсутствует необходимая профессиональная подготовка педагогов, обучающихся детей с различными болезнями. И наконец, но не в последнюю очередь, деятельность HOPE нацелена на повышение доступа к образованию больных детей и подростков, а также обеспечение их образовательной (ре-)интеграции. Целью HOPE и EPA стало демографическое исследование различий в обучении детей и подростков с медицинскими отклонениями в Европе.

Jochen H. H. Ehrich (EPA)

Erik T. F. A. Tambuyzer (EPPOSI)

Maria Schmidt (HOPE)

Mercedes Juste

Руководитель отделения детской гастроэнтерологии, Университетская клиника S. Joan, Аликанте, Испания

Хронические функциональные запоры

Функциональный запор (ФЗ) в настоящее время — частое явление в детском возрасте и причина многочисленных медицинских консультаций. ФЗ (задержка или трудности дефекации, продолжительностью до двух или более недель, причиняющие значительные неудобства) довольно часто нарушает

обычный уклад жизни ребенка и его родителей. Значение ФЗ растет, поскольку доказано, что более 1/3 взрослого населения страдали запорами в детском возрасте.

В последние годы достигнуты значительные успехи в понимании ФЗ. Считается, что по истечении неонатального

периода только в 2% случаев функциональные изменения имеют органическое происхождение (системные или желудочно-кишечные расстройства). Термин идиопатический не должен использоваться, поскольку теперь мы лучше знаем патофизиологию данной проблемы и, возможно, этот термин может привести к симптоматической терапии слабительными, которая обычно оказывается неэффективной.

Первым шагом в происхождении ФЗ является добровольное воздержание (поскольку «ребенок не хочет»), а затем избегание самого неприятного акта дефекации. Многочисленные факторы могут обусловить болезненность дефекации: увеличение массы фекалий, изменения в диете, острые заболевания, а также отсутствие условий или времени, чтобы легко совершить туалет. Удержание фекальных масс в последней части толстой кишки открывает путь к реабсорбции жидкости, изменению консистенции и увеличению массы фекалий. Таким образом, пассаж все более и более затрудняется, вызывая боль из-за растяжения ануса, что заставляет ребенка реагировать на желание дефекации удержанием (сжимает анальный сфинктер и ягодичные мышцы, принимает необычные позы: скрещивает ноги, часто прижимается к двери). Если такая ситуация становится частой и продолжительной, фекальные массы увеличиваются в объеме и становятся более твердыми, что снижает чувствительность к растяжению и давлению, в результате может развиваться дисфункция сфинктера.

Диагноз. Основной шаг на пути к правильной клинической оценке — история болезни (табл. 1). Необходимо выявить признаки, определяющие характер болезни — клинический или функциональный. В данном случае врач сталкивается с двумя важными вопросами: 1) что именно семья или сам ребенок понимают под термином «запор», 2) что считают нормальной дефекацией (иногда запор идентифицируют после посещения врача по поводу другой медицинской проблемы).

Клиническое обследование должно быть полным, учитывать наличие или отсутствие вздутия живота, обнаруживать остаточные фекальные массы (закупорка) в нижней части живота. Медицинское обследование должно включать осмотр на наличие трещин, абсцессов, дерматита или свищей в анальной области; очень важно определение степени смыкания ануса.

Таблица 1. Важные симптомы

• Время первого испражнения
• Возраст появления запоров
• Частота, размер и консистенция стула
• Удержание испражнения
• Фекальные загрязнения
• Боль или кровотечение при прохождении стула
• Связанные симптомы (боли в животе)
• Развитие и психосоциальная история
• Рост
• Длительность приема медикаментов

Таблица 2. Медикаменты и дозировки

• Лактулоза (Lactulose): 1–3 мл/кг в день
• Гидроксид магния (Magnesium hydroxide): 1–3 мл/кг в день
• Минеральное масло (Mineral oil): 1–3 мл/кг в день
• Электролит PEG 3350: 1,2 г/кг в день

Пальцевое обследование, которое может быть произведено детским гастроэнтерологом, позволяет оценить тонус и в то же время определить возможное наличие короткого сфинктера с полной дистальной частью кишечника. Такое обследование также позволяет исключить болезнь Гиршпрунга: в этом случае прямая кишка, как правило, пустая. При отсутствии общей симптоматики (потеря веса, вздутие живота) и настораживающих деталей при физическом обследовании можно сделать вывод о функциональном характере запора. В этом случае нет необходимости в лабораторном исследовании или применении визуализационных методик. Аноректальная манометрия проводится только в случае наличия медицинских показаний или тяжелого состояния ребенка для исключения или подтверждения болезни Гиршпрунга или другой органической патологии.

Клиническое лечение. Цель лечения заключается в полной эвакуации содержимого кишечника, достижении нормальных интервалов между дефекациями, а также ликвидации имеющихся симптомов. Необходимо объяснить родителям и ребенку, почему и как появилось заболевание, помочь демистифицировать проблему и снять негатив (особенно, если имеет место каломазанье), сформировать позитивное отношение к лечению.

Перед началом любого другого лечения необходимо восстановить проходимость кишечника (освободить от имеющихся каловых масс). Ректальный путь более инвазивный, но, как правило, и более эффективный (используется инвазивная методика, во многих случаях в сочетании с пероральным введением лекарственного средства).

Для очистки ретроградным способом дистальной части толстой кишки используют солевой раствор или глицерин. Могут быть предписаны фосфатные клизмы, но они не рекомендованы для долгосрочного использования, поскольку считаются потенциально токсичными.

После разрешения закупорки (или если таковая отсутствует) можно проводить медикаментозное лечение, диетотерапию, корректировать поведенческие особенности ребенка.

Диетические изменения. По сравнению со здоровыми сверстниками у детей, страдающих запорами, снижено потребление клетчатки. Но сможет ли только клетчатка помочь при сильном запоре? Более практичными являются рекомендации по использованию сбалансированной диеты с употреблением фруктов, овощей, бобовых, зерновых, хлеба из непросеянной муки. В последнее время не рекомендуется употреблять молоко при хронических запорах.

Изменение поведения. Приучать ребенка регулярно ходить в туалет в одно и то же время, предпочтительно после приема пищи, без спешки. Ребенку нужно помогать, например, отмечая в календаре «успешные» дни.

Для достижения и поддержания нормальной эвакуации могут понадобиться лекарства. Наиболее эффективными, хорошо переносимыми даже детьми младшего возраста, зарекомендовали себя такие препараты, как лактулоза, сорбитол, гидроксид магния, минеральное масло, полиэтиленгликоль 3350, а также электролиты. Рекомендуемая дозировка приведена в табл. 2.

Таким образом, ФЗ является распространенным состоянием и нередко игнорируется семьей, пока заболевание ребенка не переходит в острую фазу. Для правильного лечения ФЗ необходимо подключать семью, вовлекать ее в сотрудничество, готовить к тому, что лечение займет много времени. Рецидивы случаются довольно часто. По возможности их следует предупреждать и избегать, так как они влияют на качество жизни ребенка и семьи.

Новости со всего света

Основной ролью ЕРА как общеевропейской ассоциации, насчитывающей 40 обществ-членов ассоциации, является содействие обмену опытом и сотрудничеству. Педиатры общего профиля из всех стран Европы могут получить огромную пользу от взаимного обучения и обмена опытом между специалистами. С этой целью ЕРА представила новую высокоэффективную интерактивную версию сайта, предназначен-

ного для обучения педиатров на основе концепции «Работаем и учимся вместе». ЕРА рассчитывает направить свою деятельность на развитие сотрудничества между педиатрами в Европе, создать центр по обучению педиатрического сообщества, что позволит ее членам обмениваться опытом и практическими достижениями.

Календарь мероприятий

Ежегодный конгресс Швейцарского общества педиатрии

1–2 сентября 2011 г., Монтре (Montreux), Швейцария

Венгерская Ассоциация педиатров, ежегодный Национальный конгресс педиатров

1–3 сентября 2011 г., Печ, Венгрия

Ежегодная конференция DGKJ (Немецкое общество детской и подростковой медицины)

22–25 сентября 2011 г., Билфельд, Германия

Национальный конгресс педиатров Румынии

28 сентября — 1 октября 2011 г., Бухарест, Румыния

Ежегодная конференция Литовского общества педиатрии

7 октября 2011 г., Вильнюс, Литва

5-й Конгресс Ассоциации педиатров Македонии

5–9 октября 2011 г., Охрид, Республика Македония

CME День исследований и лекция Ральфа Кунахана (Ralph Counahan)

14 октября 2011 г., Дублин, Ирландия

Албанское педиатрическое общество — Национальный Конгресс по педиатрии

29–29 октября 2011 г., Тирана, Албания

32-й ежегодный Конгресс — Ассоциация Педиатров Нидерландов

2–4 ноября 2011 г., Велдховен, Нидерланды

II Международная конференция Signa Vitae по детской/неонатальной интенсивной терапии и анестезиологии

2–3 сентября 2011 г., Сплит, Хорватия

Научно-практическая конференция «Фармакотерапия и питание в педиатрии» организован совместно с IX Форумом «Дети и лекарства» и V форумом «Питание и здоровье»

14–16 сентября 2011 г., Казань, Россия

44-я Ежегодная научная конференция Европейской ассоциации детских нефрологов (ESPN)

14–17 сентября 2011 г., Дубровник, Хорватия

23-й Конгресс Итальянского Национального общества превентивной и социальной педиатрии (SIPPS)

15–17 сентября 2011 г., Милан, Италия

XXI Международная Конференция «Несовершенный остеогенез»

2–5 октября 2011 г., Дубровник, Хорватия

XXVIII Конгресс Итальянского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов, нутрициологов (SIGENP)

13–15 октября 2011 г., Падуа, Италия

XVII Национальный конгресс Итальянского общества неонатологов (SIN)

11–14 октября 2011 г., Сорренто, Италия

Превосходство в педиатрии

30 ноября — 3 декабря 2011 г., Стамбул, Турция

Превосходство в психическом здоровье детей

30 ноября — 3 декабря 2011 г., Стамбул, Турция

I конгресс по уходу за больными детьми

1–2 декабря 2011 г., Стамбул, Турция

XVIII Конгресс Итальянского общества детских эндокринологов, диabetологов, педиатров (SIEDP/ISPED)

1–3 декабря 2011 г., Генуя, Италия

9th International Rotavirus Symposium

Johannesburg, South Africa

The 9th International Rotavirus Symposium, held in Johannesburg, South Africa in August 2010, capped a period of dramatic progress in the fight against rotavirus, the most common cause of severe childhood diarrheal disease. Since the 8th Symposium, held in 2008 in Istanbul, several major milestones had been reached:

- Two effective vaccines were licensed in more than 100 countries, and 24 countries incorporated them into mass immunization programs, leading to major reductions of rotavirus disease in several countries.
- The World Health Organization (WHO) recommended universal use of rotavirus vaccines.
- The GAVI Alliance committed to funding introduction of rotavirus vaccination at a cost of as little as 15 to 30 cents per series for GAVI-eligible low-income countries.
- New vaccine candidates under development offer the hope of cheaper and perhaps more effective vaccination within several years.

At the Johannesburg symposium, researchers and health officials presented new data on rotavirus disease and rotavirus vaccines, with special attention paid to reports from

Africa and Asia. The participants discussed the significance of the latest surveillance data and the challenge of adding rotavirus vaccines to national immunization schedules, particularly in the poorest countries of the world where rotavirus takes its greatest toll but where vaccine costs are a barrier to adoption.

«There is a serious and growing need to increase access to affordable rotavirus vaccine in the developing world, where 85 percent of rotavirus deaths occur. This need is most severe in impoverished communities where access to medical care for rotavirus is often out of reach,» said Ciro de Quadros, executive vice president of the Sabin Vaccine Institute. «The symposium conveners, as well as the hundreds of attendees, are committed to ensuring that universal access to rotavirus vaccine becomes a reality.»

We are grateful to the physicians, epidemiologists, researchers, public health workers, industry officials, policymakers, donors, economists and health instructors who made the 9th International Rotavirus Symposium possible, and who continue to have a major impact on the health of the world's most vulnerable children.

126

Executive Summary

Rotavirus is one of the most common childhood diseases, striking nearly every child in the world before the age of 5. In the industrialized world it causes hundreds of thousands of hospitalizations each year because of severe diarrhea and dehydration. The disease is much more severe in countries with high malnutrition and low access to medical care.

Rotavirus kills an estimated 500,000 children each year under five years of age and causes millions of hospital visits. It is responsible for about 40 percent of all diarrhea diseases serious enough to require hospitalizations in young children. The worst burden of rotavirus is in Africa, Asia, and Latin America.

The virus was identified by Ruth Bishop in 1973. The first international symposium on rotavirus was held in 1985 and involved 50 participants.

«When we started there was an unknown virus, now it's recognized and it has gotten global priorities,» said Roger Glass, director of the Fogarty International Center at the U. S. National Institutes of Health.

Some 400 people from 65 countries took part in the 9th International Rotavirus Symposium in Johannesburg in August 2010. The meeting was convened by the Sabin Vaccine Institute, the University of Witwatersrand, the global health organization PATH, and the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Participants discussed the disease's epidemiology and the performance of vaccines in preventing serious rotavirus infections. There was a particular focus on the impact of the disease in Africa and Asia, regions where rotavirus is an especially deadly killer but where vaccine introduction has been slow. For example, almost half of all rotavirus deaths occur in sub-Saharan Africa, yet at the time of the symposium, South Africa was the only African nation to have introduced rotavirus vaccination.

Participants analyzed vaccine studies involving 12,000 children that have been conducted in Ghana, Kenya, Malawi, Mali, Bangladesh and Vietnam, which offer evidence of the power of rotavirus vaccines to reduce deaths and hospitalizations in Africa and South Asia.

Getting Past the Paradox to Consider Major Impact on Deaths, Severe Disease

During the discussions, a potentially distracting paradox arose that seems to be central to current considerations of rotavirus vaccination. The vaccines appear to be less efficacious at preventing severe rotavirus disease in the poorest countries; the poorer the vaccinated population, in fact, the lower its efficacy to the vaccine.

Yet despite this fact, the benefits of the vaccine appear highest in the poorest countries. When the vaccine was tested in Malawi and South Africa, for example, the vaccine was clearly more efficacious in middle-income South Africa. Yet the number of severe and fatal cases of rotavirus infection prevented by the vaccine was higher in Malawi.

This paradox was explained by Mary Agocs of the World Health Organization: «Although vaccine efficacy may be lowest in (the poorest fourth) of countries,» she said, «more children are severely impacted in these countries, so the vaccine would have a larger impact in terms of numbers of children.»

In other words, rotavirus is such a big problem in these areas that the efficacy of existing rotavirus vaccines is sufficient to have a dramatic impact on deaths and severe disease. In fact, one of the take-home messages at the conference was that rotavirus vaccine advocates should focus on reductions in deaths and severe disease as the best measures of the value of rotavirus immunization.

The Two Vaccines Currently Available: Rotarix and RotaTeq

At the time of the conference, 24 countries had begun mass immunization campaigns using one of the two globally licensed rotavirus vaccines, Rotarix and RotaTeq, both of which are administered orally.

From a technical perspective, the vaccines are characterized by the number of rotavirus strains they contain and by variants of two protein complexes that are described as G or P types.

Rotarix, made by GlaxoSmithKline Biologicals, is a monovalent G1P [8] vaccine that originally was isolated from an infant at the Children's Hospital of Cincinnati. RotaTeq, made by

Merck & Co., Inc., is a pentavalent vaccine derived from bovine and human rotaviruses and contains human rotavirus serotypes G1, G2, G3, G4, and P1A [8]. Rotarix is given in two doses, RotaTeq in three, and both can be administered in regular routine immunization schedules.

The Rotarix and RotaTeq vaccines were licensed beginning in 2004 and 2006 respectively. In 2007, WHO recommended the vaccines for regions of the world where efficacy data suggested a high public health impact. In December 2009, WHO recommended that all children be vaccinated against rotavirus.

Impact of Rotavirus Vaccination

In the United States, the introduction of rotavirus vaccines has dramatically reduced serious rotavirus infections. In 2008, after the introduction of RotaTeq, health care resource utilization for rotavirus disease was reduced by almost 90%. Thus, preventing some 50,000 hospital stays there each year.

In Latin America, the vaccine has had a major impact on deaths due to rotavirus — reducing diarrhea-related infant mortality by 30–40%.

Preliminary data from South Africa — which in 2008 became the only African country to begin nationwide rotavirus vaccination — indicates cases of severe rotavirus disease have fallen dramatically as well.

In many countries, the vaccine is having an even larger impact than expected, perhaps because rotavirus was under-diagnosed in the past, or because of herd immunity. There's a lot about the activity of the vaccine and the virus that is not yet understood, said Glass.

«We really don't know whether the glass is half empty or half full, and how then should we proceed and what can we do,» he said.

One of the unknowns, he said, is the degree of herd immunity one can expect from use of the vaccines in resource-poor countries.

«It may be that by reducing the amount of rotavirus in the environment, we will have a reduced force of infection, and will have less severe disease,» Glass said.

«It might be that the vaccine will push disease to an older age so that those small children, the ones at the greatest risk of death, will not die from rotavirus.»

There were also many issues of concern raised at the meeting, ranging from disappointment at the efficacy rates of the vaccines in some countries, to lingering questions about safety. Both vaccines have proven extremely safe, but some data have suggested possible, though rare, links to bowel obstruction or intussusception, the adverse event that caused Wyeth's RotaShield vaccine to be withdrawn.

Most speakers agreed that rotavirus vaccines would be valuable to poor countries, but there was some uncertainty about which countries would be able to pay for it.

Some of the key research findings discussed at the symposium included the following:

- Rotavirus is the leading cause of diarrheal hospitalizations in children, accounting for about 40% on

average. In Africa and Asia, rotavirus vaccines have shown a potential to prevent more than 20% of all diarrhea-related hospitalizations in children.

- In Mexico, rotavirus vaccination has prevented more than 600 deaths a year, with 41% fewer diarrhea-related deaths in infants. Similar results appeared after use of the vaccine in Brazil.
- The lower the socioeconomic status of a population, the lower the efficacy of rotavirus vaccines — yet, due to the high burden of disease, the more serious disease the vaccines prevent.
- New, less expensive rotavirus vaccines produced in Brazil, Indonesia, India and China may be available within five years.
- After millions of doses have been given, rotavirus vaccines continue to have an excellent safety record. Contradictory data show that intussusceptions might or might not be a rare side effect (so if it occurs it is uncommon), but the risk is tiny compared to the benefits of both vaccines.
- Investigations in March 2010 by the U.S. Food and Drug Administration (FDA), Merck and GSK found traces of a porcine circovirus in both rotavirus vaccines, but it was determined that the contamination had no effects of any kind on children who received the vaccines.
- Though they are live virus vaccines, there is no indication that Rotarix or RotaTeq harm HIV-positive children.

| The Future of Vaccines

In addition to reviewing data from epidemiological studies of rotavirus and rotavirus vaccination, the symposium members discussed future prospects for expanding rotavirus vaccination. One participant said his goal was to have 60 countries using rotavirus vaccine before the 10th symposium (24 currently use it).

Reaching that goal, participants said, will require stimulation of both supply and demand.

The two global vaccines currently on the market cost as much as \$200 per child in the industrial world, and as little as \$15 in Latin America. This price is still too high for many countries to afford, however, and participants said it was likely that many countries would be unable to purchase rotavirus vaccines until a new, third generation of vaccines, produced in developing countries, are ready.

Currently, manufacturers in India, China, Vietnam, and Brazil have developed experimental vaccines and are at relatively advanced stages in the clinical process. But the fate of any such product depends both on its eventual safety and efficacy record, and on clear demand for the product.

GAVI is offering the GSK and Merck vaccines at 15 to 30 cents per series for five years to the poorest countries. But while their initial contributions are fairly modest, these developing countries must demonstrate that they

are interested in becoming markets for rotavirus vaccine. Expanded markets could lead GSK and Merck to expand vaccine production and will also incentivize developing world manufacturers.

Some speakers at the symposium stressed the need for newer vaccines, including injectable killed-virus or subunit vaccines that may not require the large clinical trials of the type done to evaluate RotaTeq and Rotarix (which are both live, oral vaccines).

«I think we realize that we should not put all the eggs in one basket,» said the CDC's Baoming Jiang, who is working on an injectable vaccine.

But others stressed that it was crucial to introduce existing vaccines as quickly as possible, despite their potential imperfections. «We can't wait until we get 100% efficacy,» said Kathleen Neuzil of PATH. «We really need to introduce these vaccines now, with the impact that they can have, while simultaneously working for better vaccines.»

«We can't wait until we get 100% efficacy. We really need to introduce these vaccines now, with the impact that they can have, while simultaneously working for better vaccines.»

— Kathleen Neuzil, PATH

| Next Steps for Rotavirus Vaccine

To introduce a roundtable discussion on vaccine introduction, John Wecker, Program Leader of PATH's Vaccine Access and Delivery program, challenged participants at the conference to come up with simple messages about rotavirus vaccines that can be effectively conveyed to decision-makers. Will this intervention save lives? Is this a good use of my money? Is this a decision I should take?

A number of issues were raised about how to make the case for rotavirus vaccines. The following are highlights from the discussion:

- Rotavirus vaccines save lives. There is strong evidence from surveillance in countries that have introduced rotavirus immunizations, particularly Mexico, that the vaccines reduce mortality and the effect is almost immediate. And while there is not a lot of data from Africa, the evidence available indicates a potential to prevent many deaths.
- Rotavirus vaccines reduce hospitalizations. The vaccines appear capable of reducing hospitable admissions for diarrhea by 50%.
- Know your audience. Messages should be tailored to the situation in a particular country or region. For example, the focus in Africa should be on the ability of the vaccines to prevent death, not on pure efficacy against infections. However, in other countries, such as South Korea, where there are not a lot of deaths from rotavirus, the main benefit is the ability of the vaccines to prevent hospitalizations.
- Intussusception risks can confuse. Discussing the data on intussusception risk is difficult because some scientists would say there is no risk, others might indicate a minor risk. As one participant noted, «When you go in front of the decision-makers, they've got all of our experts there, each one is saying something different. That kills the program. We've got to figure out a way of doing this better as scientists.»
- Put risks in context. Rotavirus vaccine risks should be discussed in relation to other vaccines. As Tony Nelson noted, «no vaccine is 100% safe. Rotavirus is no different than oral polio or flu vaccine.»
- Stress benefits beyond rotavirus. There is potentially a strong argument to make for the vaccine's ability to reduce all causes of diarrhea by 25%.
- Don't let waning immunity be a cause for delay. Waning immunity in the second year of life may not be significant because 80% of diarrhea deaths occur in the first year of life.
- Be an advocate for all rotavirus health interventions, not just vaccines. Advocacy for vaccines should occur in tandem with advocacy for wider use of oral rehydration and zinc supplementation to treat diarrheal diseases. This approach frames the discussion of rotavirus vaccines as part of a suite of interventions, which is likely to get a more receptive audience within Health Ministries suspicious that vaccine advocates may have ties with industry.
- Cost considerations require evidence of value. Price remains a barrier so government officials need to be convinced of the value of the vaccines and have options for funding their introduction.
- New vaccines in pipeline could cause confusion. Wecker noted that one complicating factor in seeking rapid expansion of rotavirus immunization is the potential for new rotavirus vaccines to be available as early as 2013 that could be cheaper than existing products. He wondered, «Do we wait until that happens, or do we move on what we know today in terms of the effectiveness, the safety of these vaccines, and the number of children we know are dying out there?» Wecker pointed out that there is a «chicken and egg» dilemma in that the best way to drive prices down is byboosting demand, but if countries wait to see if the price is going to fall, that decision alone could keep prices relatively high.
- Focus on the link to Millennium Development Goals. Rotavirus vaccines should be put forward as a way for Health Ministers to achieve the childhood mortality reductions set forth in the UN Millennium Development Goal (MDG) 4.
- Use past vaccine successes to make case for rotavirus. An EPI manager from Ghana said that when talking about new vaccines, advocates can make a strong case by pointing to the success of existing immunizations. For example, Ghana started its measles control program in 2002 and since 2003, no child in Ghana has died of measles.
- Build a broad advocacy coalition. It is critical to assemble a diverse group of stakeholders to endorse vaccine introduction. In almost every country, successful adoption of a new vaccine involved alliances with pediatric associations.

| Evidence for Adoption

In his concluding remarks, Duncan Steele summarized the findings discussed at the symposium. He noted that in seven African and Asian countries where 12,500 children were enrolled in rotavirus vaccine trials, the vaccines prevented about 23% of all serious diarrheal illnesses. In Malawi and South Africa, it prevented 30% of all diarrhea-related hospitalizations.

Rotarix prevented three serious bouts of gastroenteritis per 100 children in an African setting. In all countries into which it has been introduced so far, the vaccine has done better than expected at reducing disease. There has been a herd effect on illnesses in older children who do not receive the vaccine. Particularly striking was the reduction in deaths seen after introduction in Mexico. If the vaccine proved 60% efficacious, on average, in preventing deaths, it could prevent 1.5 million deaths by 2025 if it was introduced across the world.

«The efficacy data from these seven countries with both vaccines in 12,500 kids is that the vaccines are going to make a significant impact when we roll them out.»

«If we look at experiences in the slightly more developed countries, like Rotarix in El Salvador, there has been a dramatic decline in serious disease, with a 79% decline in hospitalized rotavirus diarrhea in children under 5 years old at seven hospitals in that country.»

In Mexico, there was a 41% reduction in infant deaths caused by diarrheal disease after introduction of Rotarix.

«We can keep talking about the vaccines, or we can start using them, and if we start using them we will prevent a significant burden in terms of diarrheal mortality due to rotavirus and diarrheal hospitalizations. It's really a time for a call for action.»

«We can keep talking about the vaccines, or we can start using them, and if we start using them we will prevent a significant burden in terms of diarrheal mortality due to rotavirus and diarrheal hospitalizations. It's really a time for a call for action.»

— Duncan Steele, PATH

| Call to Action

We the Participants of the 9th International Rotavirus Symposium agree to:

- 1) Continue to support immunization as a common public good worldwide, an economic necessity and a vital political priority;
- 2) To encourage increased vaccine research and expanded surveillance for vaccine-preventable diseases;
- 3) Encourage the joint collaboration of national governments, bilateral and multilateral agencies, the GAVI Alliance, and the manufacturers of vaccines to facilitate and accelerate the introduction of rotavirus vaccines worldwide;
- 4) To advocate for and raise awareness among public and policy makers of the burden of rotavirus-related diarrheal disease and the value of vaccination;

- 5) To call upon political leaders and decision-makers from developing countries to increase financial support to their national immunization programs; and finally

- 6) To call upon political leaders and decision-makers from developed countries and global immunization partners to scale-up financial support to the GAVI Alliance.

От редакции.

Полную версию информационного бюллетеня о IX Международном симпозиуме по ротавирусной инфекции можно посмотреть на сайте — <http://www.sabin.org/news-resources/publication/9th-international-rotavirus-symposium-proceedings>

IX Международный симпозиум по ротавирусной инфекции

Йоханнесбург, Южная Африка, 2–3 августа 2010 г.

Резолюция:

Учитывая, что:

- диарея занимает 2-е место в мировой статистике причин смерти детей в возрасте до 5 лет, унося ежегодно жизни 1,33 млн детей этой возрастной группы;
- основной причиной тяжелой диареи является ротавирусная инфекция;
- заболевание диареей, связанной с ротавирусной инфекцией, приводит к летальному исходу более чем у 500 000 детей в возрасте до пяти лет и ответственно за госпитализацию миллионов человек во всем мире;
- 85% случаев смерти от ротавирусной инфекции имеют место в странах с низким доходом, расположенных к югу от Сахары и в Азии;
- все большее число доказательств свидетельствует о безопасности, эффективности вакцины против ротавирусной инфекции;
- в свете доказанного бремени ротавирусного заболевания для многих стран и очевидной необходимости использования вакцины для облегчения бремени возникает необходимость расширения доступа к недорогим противоротавирусным вакцинам в развивающихся странах;
- **в 2009 г. ВОЗ рекомендовала, чтобы противоротавирусные вакцины были включены в каждую национальную программу иммунизации;**
- введение вакцинации против ротавирусной инфекции в национальные программы иммунизации и сочетание ее с соответствующими мероприятиями по контролю диареи как части пакета стратегий по профилактике смертей, связанных с диарейным синдромом, будет иметь решающее значение для достижения целей развития тысячелетия;

- профилактика и борьба с заболеванием диареей требует совместных действий со стороны национальных правительств, промышленности, гражданских общественных организаций и международных учреждений здравоохранения,

мы, участники IX Международного симпозиума по ротавирусной инфекции, призываем:

- продолжать оказывать поддержку иммунизации как общему общественному благу во всем мире, экономической необходимости и жизненно важному политическому приоритетному мероприятию;
- способствовать увеличению объема исследований вакцин и расширять эпиднадзор за вакцинопрофилактикой инфекционных болезней;
- поддерживать сотрудничество национальных правительств, специалистов в области здравоохранения, двустороннее и многостороннее сотрудничество учреждений, Альянса GAVI и производителей вакцин, чтобы облегчить и ускорить внедрение доступных противоротавирусных вакцин во всем мире;
- пропагандировать необходимость повышения уровня информированности общественности и политиков о бремени диарейных заболеваний, вызванных ротавирусной инфекцией, и значении вакцинации;
- призывать политических лидеров и лиц, принимающих решения в развивающихся странах, к увеличению финансирования их национальных программ иммунизации;
- призывать политических лидеров и лиц, принимающих решения в развитых странах, и партнеров по глобальной иммунизации к расширению финансовой поддержки деятельности Альянса GAVI.

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

132

В ходе подготовки к I Форуму детских медицинских сестер я познакомился с десятками инициативных, любознательных и гордящихся своей профессией специалистов из разных уголков страны. Многие потенциальные участницы Форума сначала звонили по телефону. Я, в свою очередь, предлагал изменить формат общения и начать переписку по электронной почте. И здесь выяснилось, что даже у многих главных медицинских сестер ряда областных, краевых, городских клинических учреждений страны в кабинете нет компьютера, а при его наличии — нет выхода в интернет. Треть медицинских сестер и вовсе не владела навыками пользователя. Только из трех регионов страны респонденты прислали заполненные анкеты по электронной почте, остальные 1132 анкеты привезли в Москву на бумажных носителях.

Убежден, что модернизация отрасли здравоохранения в первую очередь касается изменения оценки собственной роли специалиста в этом процессе. Надежным помощником на этом пути является умение медицинских сестер более эффективно работать с информацией, овладевать новыми навыками, к которым относятся коммуникация и лидерство. Этим вопросам и посвящена статья старшего научного сотрудника Научного центра здоровья детей РАМН, к.м.н. Бирюковой Елены Геннадьевны.

Е.Г. Бирюкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Новый образовательный проект для медицинских сестер Российской Федерации

Контактная информация:

Бирюкова Елена Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела новых технологий изучения особенностей развития ребенка и амбулаторного контроля за состоянием здоровья НЦЗД РАМН
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** (499) 783-27-93
Статья поступила: 28.03.2011 г., **принята к печати:** 23.05.2011 г.

В статье представлено описание Проекта по развитию медсестринского звена, который стартовал в текущем году в Научном центре здоровья детей РАМН. Проект направлен на личностное, профессиональное развитие и повышение квалификации медицинских сестер, приобщение к исследовательской деятельности и участию в международных и национальных научных мероприятиях (конгрессах, конференциях, съездах). Проект ориентирован также на выработку лидерских качеств для участия в развитии и совершенствовании сестринского звена медицинских учреждений России, а также повышения престижа этой профессии.

Ключевые слова: медицинские сестры, проект развития медсестринского звена, профессиональный рост.

Мировой опыт показывает, что многие реформы в здравоохранении начинаются с процесса реформирования сестринского дела и уже не могут базироваться на старой патриархальной модели, отводящей медицинской сестре

только роль помощника врача. Сегодня никому не нужно доказывать важность этой профессии, она давно стала уважаемой и необходимой частью системы здравоохранения во всех странах мира.

В современных условиях сестринское дело рассматривается как важнейшая составная часть системы здравоохранения. Без качественного сестринского ухода не может быть качественной медицинской помощи [1].

Сестринское дело охватывает физические, интеллектуальные и социальные аспекты жизни в той мере, в которой они влияют на здоровье, возникновение болезни, нетрудоспособность и смерть. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), следует научить медицинских сестер аналитически мыслить, а также подготовить их к проведению исследований, необходимых для научного обоснования и совершенствования профессиональной практики.

Традиционно среди проблем, негативно влияющих на развитие сестринской деятельности в России, называют низкий престиж профессии, небольшую заработную плату, практическое отсутствие социальной защищенности, низкую мотивацию к качественному труду, что подтверждается данными доклада главного внештатного специалиста Министерства здравоохранения и социального развития РФ по управлению сестринской деятельностью С.И. Двойникова [2]. По этим причинам значительная часть выпускников медицинских колледжей не стремится к работе в государственных и муниципальных лечебно-профилактических учреждениях, а предпочитает работать в коммерческих структурах или уходит из системы здравоохранения вообще [3].

Согласно исследованиям, у 16,4–35% медицинских сестер нет желания повышать свою квалификацию, что может быть обусловлено как низкой материальной заинтересованностью, так и развитием синдрома эмоционального выгорания (процесс постепенной утраты эмоциональной, когнитивной и физической энергии, проявляющийся в симптомах эмоционального, умственного истощения, физического утомления, личной отстраненности и снижения удовлетворения исполнением работы) [4].

Модернизация здравоохранения страны, неотъемлемой частью которой является повышение квалификации и мотивации к качественному труду сестринского персонала, требует освоения навыков, касающихся не только манипуляций, но и умения работать с информацией, участия в исследовательской деятельности, приумножения профессиональных знаний [5, 6].

Подготовка I Форума детских медицинских сестер, прошедшего в феврале текущего года в рамках XV конгресса педиатров, выявили высокую активность сестринского педиатрического сообщества страны и готовность принять участие в опросе, направленном не только на выявление узких мест в работе, но и заботу о собственном здоровье. В ходе этого опроса многие медицинские сестры стали заочными участниками и заполняли специально разработанную анкету, отправленную им в электронном виде. Социологическим опросом по анкете, разработанной в НЦЗД РАМН, было охвачено свыше 1200 детских медицинских сестер, работающих в различных лечебно-профилактических учреждениях страны и представляющих 20 территорий. В качестве волонтеров-интервьюеров выступили медицинские сестры — будущие участницы форума. Из результатов опроса (Москва — 179 человек, Московская область — 26, Алтайский край — 107, Ханты-

Мансийский автономный округ — 38, Южно-Сахалинск — 43, Томск — 82, Архангельск — 21, Самара — 32) следует, что большинство участников не испытывают удовлетворения от своей работы в связи с низким уровнем информатизации рабочих мест, частыми стрессовыми ситуациями и отсутствием своевременной информации о работе учреждений. По распространенности производственных приоритетов крайне низко был оценен карьерный рост, т.е. детские медицинские сестры испытывают потребность в повышении престижа своей профессии. Минимальны были знания опрошенных о национальном проекте «Здоровье» и его влиянии на деятельность ЛПУ, на повышение доступности и качества медицинской помощи для пациентов. Опрошенные считают необходимой разработку критериев оценки работы детских медицинских сестер, которые должны влиять на уровень заработной платы.

В Научном центре здоровья детей РАМН, в инновационном центре педиатрической науки и практики, медицинские сестры должны обладать особыми навыками, так как являются членами команды ученых и врачей высочайшей квалификации. Но и здесь есть свои особенности, которые нельзя не учитывать при организации системы повышения квалификации медсестер.

В Научном центре здоровья детей РАМН также было проведено анонимное анкетирование 56 медицинских сестер различного профиля, работающих в клинике и амбулаторных подразделениях. Средний возраст респондентов составил 37 лет.

Результаты опроса показали, что 54,3% медицинских сестер НЦЗД РАМН в предложения по оптимизации работы включили повышение уровня профессионального образования, а 40,85% медицинских сестер — карьерный рост.

Большинство (83%) медицинских сестер отметили, что в своей работе не используют современные информационные компьютерные технологии, 98% не имеют научных публикаций и не участвуют в научных конференциях, несмотря на работу в академическом научном учреждении. При этом средний стаж работы в НЦЗД РАМН — 19 лет.

Результаты анкетирования были представлены руководству НЦЗД РАМН, после чего администрацией был инициирован проект развития медсестринского звена Центра, направленный на обучение и повышение квалификации медицинских сестер, подготовку их к роли лидеров по развитию сестринского звена. В качестве партнера Научного центра здоровья детей РАМН выступила компания ООО «Эбботт Лабораториз», имеющая большой опыт в образовательной работе с медицинскими сестрами.

Задачи проекта:

- получение знаний в дополнительных областях деятельности, сопутствующих профессиональной (навыки работы на компьютере, подготовки презентаций, работы с информацией);
- приобретение навыков коммуникации и взаимодействия с пациентами в рамках рабочих процессов;
- знакомство с международным опытом в области сестринского дела, передовыми методиками работы в различных областях медицины, ознакомление с работой зарубежного медицинского центра;

- развитие в рамках профессии и получение дополнительных навыков работы в специальных областях медицины;
- личностный и профессиональный рост.

Для участия в проекте было отобрано 5 медицинских сестер из различных отделений Научного центра здоровья детей РАМН. Своих представителей делегировали отделения неонатологии и хирургии НИИ педиатрии, а также отделение восстановительного лечения детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и физиотерапевтическое отделение НИИ ПП и ВЛ центра.

В рамках проекта развития медсестринского звена предусматривается проведение регулярных образовательных и обучающих мероприятий (тренингов) для медицинских сестер:

- базовые навыки работы с компьютером и информационными системами;
- навыки работы с информацией;
- подготовка постерных докладов и устных презентаций для участия в научных конференциях;
- работа с интернет-сайтами.

Первый тренинг по актуальной на сегодняшний день теме информационных технологий состоялся 17 мая 2011 г. Медицинские сестры обучились работе с документами в базовых компьютерных программах (Word, Excel, Power Point, Internet, e-mail).

На втором тренинге медицинские сестры обучались работе с текстом: выделение главного, группировка данных, написание статей, подготовка обзоров и экскурсов.

Данный проект включает и обмен опытом с зарубежными коллегами. В связи с этим будет проведен тренинг по обучению и подготовке научных постеров, созданию и проведению презентаций, работе с аудиторией. Это актуально для дальнейшей работы академических медицинских сестер, которые на последующих форумах будут участвовать в постерной сессии.

С целью приобщения медицинских сестер к научной деятельности НЦЗД РАМН созданы странички на сайте и портале Центра под названием «Детская медицинская сестра», которые обеспечивают информацией всех детских медицинских сестер о предстоящих форумах, конфе-

ренциях, научных публикациях. Медицинские сестры — участницы проекта будут принимать активное участие в организации Форумов, конференций для медицинских сестер, а также оказывать помощь в организации дистанционного обучения. Для дальнейшей работы, связанной с обновлением странички детской медицинской сестры, будет проведен тренинг по работе с сайтом, созданию и ведению страниц и разделов, написанию и оформлению обзоров.

Каждая медсестра, участвующая в проекте, взяла на себя обязательство участвовать в организации и реализации научной программы II Форума детских медицинских сестер России, который по инициативе Союза педиатров России будет проводиться ежегодно [7].

Как указывалось выше, проект развития медсестринского звена включает и обмен опытом с иностранными коллегами в области сестринского дела. 1–2 декабря 2011 г. 2 из 5 медицинских сестер будут участвовать в I Конгрессе по сестринскому делу в педиатрии, который состоится в Стамбуле (Турция). Право представлять наш Центр получили старшая медицинская сестра отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН — Н.А. Федорова и медицинская сестра отделения неонатологии НЦЗД РАМН — Н.Н. Посадкова, которые набрали наибольшее количество баллов за презентацию своего отделения (оценивались доступность презентации, умение изложить материал, ответы на вопросы). В оценочную комиссию вошли профессор, главные врачи и главные медицинские сестры центра.

Для достижения широкого общественного признания профессии вначале необходимо поднять ее престиж в глазах самих медицинских сестер, что, в свою очередь, требует веры человека в самого себя [8]. Именно этому и будет способствовать Проект развития медсестринского звена НЦЗД РАМН. Занятия научной деятельностью пока не входят в должностные обязанности медицинских сестер, но без этого просто не может быть модернизации и информатизации здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Видеооблог Президента РФ Д.А. Медведева. Комментарий Президента от 12.02.10 г.
2. Доклад Двойникова С.И. «Специалисты сестринского дела в педиатрии и их роль в реформировании здравоохранения России» 15.02.2011 г., Москва.
3. Двойников С.И. Больше дела, меньше слов — *Facta, non verba*. — Ремедиум, Приволжье. — 2009; 3.
4. Матвейчик Т.В., Волченков В.Ф. Самодиагностика и профилактика синдромов эмоционального выгорания и хронической усталости. Учебно-практическое пособие. — Минск: БелМАПО, 2002. — 23 с.
5. Этический кодекс медицинской сестры России. — Ассоциация медицинских сестер России. Статья 12. «Медицинская сестра как участник научных исследований».
6. Хатамова Е.Ш. Процесс академизации медсестринского дела в Израиле. Доклад от 16.02.2011 г., Москва.
7. Резолюция 1-го Форума детских медицинских сестер России // Педиатрическая фармакология. — 2011; 8 (2): 118–123.
8. 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.

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

В.Ю. Альбицкий

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

К юбилею академика РАМН А.А. Баранова

Контактная информация:

Альбицкий Валерий Юрьевич, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделом социальной педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-19

Статья поступила: 29.04.2011 г., принята к печати: 23.05.2011 г.

136



Профессиональная деятельность академика РАМН, профессора Александра Александровича Баранова весьма многогранна. Прежде всего, он войдет в историю отечественного здравоохранения как деятель государственного масштаба в области охраны материнства и детства. Его по праву считают выдающимся ученым-педиатром, организатором педиатрической науки, лидером отечественной педиатрии конца XX начала XXI столетия. Он также известен как крупный общественный деятель, неутомимый борец за сохранение здоровья детей. Его лозунг «Сохраним здоровье детей — сохраним Россию» стал, по существу, программой деятельности педиатрического сообщества в условиях тяжелейшего социально-экономического кризиса 90-х годов прошлого века. В подтверждение сказанному приведу только два фак-

та. В начале 90-х годов, в самый разгар кризиса, когда не хватало средств даже на удовлетворение минимальных, первоочередных потребностей, А.А. Баранов сумел организовать проведение Конгрессов педиатров России, финансировать приезд на них многих детских врачей, даже из самых отдаленных территорий. Так педиатры страны получили возможность ежегодно собираться в Москве, чтобы обсуждать острейшие проблемы отрасли, привлекать к ним внимание власти и общества. Подобных форумов специалисты других профилей медицины в эти годы не проводили.

И второй факт. В начале текущего века Министерство здравоохранения РФ стало внедрять в деятельность отрасли концепцию семейного врача с передачей ему функций участкового педиатра. А.А. Баранов организовал и возглавил компанию против необдуманного «слепого» подражания западному образцу. Он привел убедительные аргументы и факты тому, что отечественная система охраны здоровья детей доказывает свою эффективность до сих пор, пока врача-педиатра готовят на специальном факультете медицинского вуза и особенно на амбулаторно-поликлиническом этапе, когда первичную врачебную помощь детям оказывает специально подготовленный детский доктор. В результате был найден компромисс: по сути верная концепция семейного врача стала осуществляться без педиатрической составляющей, но в работу участкового педиатра внедряются элементы деятельности врача общей практики.

При обдумывании биографии академика А.А. Баранова четко вырисовывается следующая периодизация его профессиональной жизни:

1958–1969 гг. — обучение профессиям врача и ученого;
1969–1979 гг. — становление как высококлассного профессионала-ученого в области педиатрии, общественного здоровья и организации здравоохранения;
1979–1987 гг. — формирование как организатора науки;
1987–1992 гг. — становление как выдающегося государственного и общественного деятеля;
1992–1998 гг. — активная педагогическая деятельность; поиск и реализация мер по сохранению здоровья детей в условиях системного кризиса;
с 1998 г. по настоящее время — высокоэффективная дея-

тельность национального и международного масштаба в качестве ученого, организатора науки, педагога, общественного деятеля.

В рамках настоящей статьи сделана попытка проанализировать только одну грань в научном творчестве академика А.А. Баранова — его вклад в развитие профилактической и социальной педиатрии в каждом из обозначенных выше периодов его профессиональной жизни.

На кафедре социальной гигиены и организации здравоохранения Казанского медицинского института, где в 1966–69 гг. А.А. Баранов проходил обучение в аспирантуре, его учителя — профессора Т.Д. Эпштейн и М.Х. Вахитов постоянно говорили о большой роли Казанской медицинской школы, Казанского общества врачей в развитии профилактических и общественных начал в отечественной медицине. Именно тогда будущий ученый познакомился с профилактическими идеями и работами таких выдающихся деятелей земской и общественной медицины в России — выпускников и профессоров Казанского университета, как организатор первой кафедры гигиены в русских университетах профессор А.И. Якобий, профессора А.В. Петров, М.Я. Капустин, М.М. Гран, первый санитарный врач И.И. Моллесон, земские врачи Е.А. Осипов, Н.И. Тезяков, В.О. Португалов, П.Ф. Кудрявцев, выдающиеся деятели государственной (советской) системы здравоохранения Н.А. Семашко, З.П. Соловьёв, С.В. Курашов. Культ профилактики с тех пор стал доминирующим в научной и организаторской деятельности юбиляра.

В кандидатской диссертации, посвященной изучению причин детской смертности (так тогда называли младенческую смертность) в сельской местности Татарской АССР (1969), А.А. Барановым было сделано заключение о существенном (20–30%!) недоучете случаев смерти младенцев на селе. Это стало своего рода толчком в дальнейшей научной и организаторской деятельности ученого для активной работы по наведению порядка в статистическом учете младенческой смертности, итогом которой стало решение о переходе в стране с 2012 г. на международные критерии регистрации живорождений. С тех далеких аспирантских лет проблема младенческой смертности уже никогда не уходила из его поля зрения.

После окончания в 1969 г. аспирантуры А.А. Баранов начинает работать старшим научным сотрудником, а затем возглавляет организационно-методический отдел Горьковского научно-исследовательского педиатрического института. Защищенная им в 1977 г. докторская диссертация «Эпидемиология и организационные принципы лечения неинфекционных заболеваний органов пищеварения у детей» не только обогатила педиатрию новыми научными фактами (например, заболеваемость по обращаемости по поводу болезней пищеварительного тракта регистрировалась на порядок ниже, чем при целевом эпидемиологическом исследовании), но и имела большое методологическое значение. Прежде всего, диссертация носила пионерский характер — это было первое в отечественной педиатрии комплексное исследование по эпидемиологии неинфекционной патологии. Была показана научная и практическая необходимость

и важность аналогичных исследований в других сферах педиатрии. Во-вторых, был разработан план и программа (дизайн, говоря современным языком) эпидемиологического исследования. Наконец, был создан образец угрозометрического подхода к изучению факторов риска формирования патологии у детей.

В годы, когда А.А. Баранов возглавлял Горьковский научно-исследовательский педиатрический институт (1979–1987), ярко проявились качества ученого как незаурядного организатора науки. В это время под его руководством выполняется ряд научных проектов, внесших весомый вклад в развитие профилактической педиатрии. Так, была разработана и внедрена организационная модель профилактики желудочно-кишечных заболеваний путем оздоровления детей из групп риска по данной патологии в санаторных сменах пионерских лагерей и санаторных группах «Мать и дитя» на базе санаториев-профилакториев промышленных предприятий. Это был первый опыт **превентивной педиатрии** (определение А.А. Баранова. — Авт.), когда оздоравливали не больных детей, а контингент риска по конкретной патологии. В то время юбиляр сформулировал следующую важную парадигму: «Не констатация факторов риска, а активное наступление на них, вот в чем смысл и суть превентивной, профилактической педиатрии».

Другим проектом, реализующим указанную парадигму, стала разработка под руководством А.А. Баранова профилактических и организационных принципов оздоровления часто болеющих детей. Накопленные знания и опыт по медико-социальному обеспечению контингентов риска в этом проекте получил дальнейшее развитие. Впервые были определены статистические критерии отнесения ребенка в группу часто болеющих, выявлены клинические и социально-гигиенические факторы риска формирования данного контингента и особенности состояния его здоровья. Но главным, пожалуй, стало создание образца (стандарта) межсекторального сотрудничества (органов здравоохранения, образования, профсоюзов, работодателей) в сфере охраны здоровья детей. В детских дошкольных учреждениях Горьковского автозавода (их насчитывалось у предприятия больше ста) были созданы специальные группы для комплексного оздоровления контингента часто болеющих. В оздоровительный комплекс наряду с традиционными формами и методами вошли новации того времени (например, лечебно-профилактическое питание). Часто болеющие дошкольники и школьники оздоравливались также в санаторных сменах на базе санаториев-профилакториев, в пионерских загородных и городских лагерях. Опыт горьковчан получил широкое распространение в стране, был отмечен серебряной медалью Всесоюзной выставки достижений народного хозяйства (ВДНХ). Монография «Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления» (1986), без преувеличения, стала в конце 80-х годов прошлого века настольной книгой педиатров и организаторов детского здравоохранения.

Существенный вклад в развитие профилактической и социальной педиатрии академик А.А. Баранов внес в годы работы в должности заместителя и первого заме-

стителя Министра здравоохранения СССР (1987–1992). С одной стороны, это было крайне тяжелое, тревожное время наступающего социально-экономического кризиса, а с другой стороны, в условиях дряхлеющей тоталитарной системы повысилась степень свободы в принятии и реализации управленческих решений. Последнее обстоятельство в известной мере способствовало разработке, а главное, реализации системного научного подхода к решению одной из «вечных» проблем Российского государства — высокого уровня младенческой смертности.

Под руководством и при непосредственном участии А.А. Баранова была научно обоснована методология и стратегия снижения младенческой смертности. Минздравом СССР совместно с ведущими научными учреждениями страны создается директивно-нормативная, научно-методическая и организационная база для преодоления стагнационных тенденций в динамике младенческой смертности. Основные направления разработанной стратегии включали: приоритетное финансирование службы охраны здоровья матери и ребенка; реализацию комплексных региональных программ медико-социальных мероприятий по охране материнства и детства, снижение младенческой смертности для территорий с высоким, средним и сравнительно низким ее уровнем; приоритетное воздействие на предотвратимые причины младенческой смертности; создание и развитие перинатальной и неонатальной помощи (пренатальная диагностика патологии плода); развитие и внедрение на всех этапах акушерской и педиатрической помощи реанимации и интенсивной терапии; создание учреждений нового типа (перинатального центра); внедрение современных технологий по выхаживанию недоношенных детей.

Именно успешной реализацией названной стратегии следует объяснять тот выдающийся феномен, когда в 90-е годы прошлого века на фоне обвального ухудшения большинства показателей в социально-экономической и демографической сферах уровень младенческой смертности не только не повысился, а неуклонно снижался.

О значимых результатах по снижению младенческой смертности в России свидетельствует тот факт, что уровень показателя снизился с 19,9 в 1993 г. до 8,2 в 2009 г. на 1000 живорожденных. Если бы смертность младенцев сохранялась на уровне 1993 г., то в стране за 15 лет было бы потеряно 85 000 детей на первом году жизни.

Результаты исследовательской и организаторской работы коллектива ученых, возглавляемого академиком А.А. Барановым, по снижению младенческой смертности получили высокую оценку в виде Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники 2010 г. В 90-е годы прошлого века, как уже сказано, А.А. Баранов направляет усилия на сохранение здоровья детского населения в условиях разразившегося социально-экономического кризиса. Он чутко улавливает, что основным (приоритетным) контингентом риска становятся дети подросткового возраста. Под его руководством разрабатывается Концепция совершенствования медицинской помощи детям подросткового возраста, результатом

реализации которой стали два принципиально важных организационных акта: создание системы непрерывного медицинского наблюдения за ростом, развитием и здоровьем подростков (до 17 лет включительно) в педиатрических амбулаторных учреждениях; и, начиная с 2011 года, ежегодный углубленный осмотр специалистами и проведение по расширенной программе инструментального и лабораторного обследования с последующим оздоровлением детей старшего подросткового возраста.

В 1998 г. по инициативе А.А. Баранова создается Научный центр здоровья детей РАМН, перед которым были поставлены 3 стратегические задачи:

- поиск и накопление фундаментальных знаний о закономерностях роста и развития здорового и больного ребенка, системных и межсистемных механизмах взаимоотношений в норме и при патологических состояниях;
- оказание детям высокотехнологичной специализированной медицинской помощи мирового уровня;
- развитие теории и практики профилактики детских болезней, сохранения и укрепления здоровья детского населения России.

Для развития научно обоснованного профилактического направления в НЦЗД создается уникальная инфраструктура. Это вошедший в Центр при его организации НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков, а также созданный в 2003 г. отдел социальной педиатрии. Наконец, важным организационным событием для профилактического направления стало создание в составе центра научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения. Так, исполнилась давняя мечта юбиляра — интегрировать под одной крышей профилактические, диагностические, лечебные и реабилитационные технологии и научные направления в педиатрии.

К наиболее важным достижениям последнего десятилетия в области профилактической и социальной педиатрии относятся следующие, выполненные под руководством А.А. Баранова научные проекты:

- Концепция государственной политики в области охраны здоровья детей в Российской Федерации.
- Концепция федерального закона «Об охране здоровья детей в Российской Федерации».
- Тенденции и закономерности состояния здоровья детского населения Российской Федерации.
- Региональные особенности состояния здоровья детей России.
- Изучение качества жизни в педиатрии.

В заключение не преувеличу, если скажу, что Александр Александрович Баранов на рубеже XX–XXI столетий в новых, чрезвычайно не простых условиях не только сохранил традицию важности и перспективности профилактического начала в педиатрии, завещанную нам классиками российской медицины, великими детскими докторами С.Ф. Хотовицким, Н.Ф. Филатовым, Н.П. Гундобиним, Г.Н. Сперанским, но приумножил и развил ее. Дай Бог ему здоровья и сил продолжать свою благородную деятельность на службе у Детства и Отечества.

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Серия «Клинические рекомендации для педиатров»

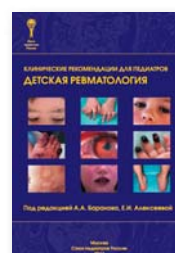


Аллергология и иммунология. 3-е издание

Под общей редакцией: А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. Обложка, 256 с., 2011 г.

Издание содержит клинические рекомендации по аллергическим болезням и патологии иммунной системы, а также вакцинации, которые подготовлены ведущими специалистами Союза педиатров России и других профессиональных ассоциаций врачей на основе принципов доказательной медицины. Рассмотрены вопросы патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения атопического дерматита, аллергического ринита, бронхиальной астмы, алгоритм действия врача при неотложных аллергических состояниях. Представлены диагностические критерии основных форм иммунодефицитов и принципы их лечения. Книга предназначена практикующим врачам: педиатрам, терапевтам, аллергологам, дерматологам, иммунологам; студентам медицинских вузов, а также научным сотрудникам.

Цена без учета доставки: 450 руб. Наложным платежом: 592 руб. По предоплате: 546 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.



Лечебное питание детей первого года жизни

Под общей редакцией: А.А. Баранова, В.А. Тутельяна, Т.Э. Боровик. Обложка, 160 с., 2010 г.

Книга содержит клинические рекомендации по лечебному питанию детей первого года жизни при различных заболеваниях соматического и наследственного генеза. Издание подготовлено и рекомендовано Союзом педиатров России и Национальной ассоциацией диетологов и нутрициологов. В нем рассмотрены вопросы профилактики, диагностики, диетического и медикаментозного лечения при алиментарно-зависимых, врожденных и наследственных заболеваниях, а также острых кишечных инфекциях у детей грудного возраста. Издание предназначено для врачей-педиатров, неонатологов, детских нутрициологов, гастроэнтерологов, аллергологов, дерматологов, иммунологов и инфекционистов, врачей общей практики, интернов и ординаторов, студентов старших курсов медицинских вузов.

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, по 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. Все рекомендации и протоколы основаны на доказательных данных, опубликованных в последние годы в отечественной и зарубежной литературе, апробированных авторами, или полученных в клиниках Научного центра здоровья детей РАМН. Издание предназначено для педиатров, работающих в стационарах и поликлиниках.

Цена без учета доставки: 420 руб. Наложным платежом: 545 руб. По предоплате: 505 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, уникальным изданием по детской ревматологии, в котором представлено более чем 600 качественных цветных иллюстраций. Атлас предназначен для практикующих врачей: педиатров, ревматологов, иммунологов, врачей общей практики, терапевтов; а также научных сотрудников и студентов медицинских вузов.

Цена без учета доставки: 2000 руб. Наложным платежом: 2600 руб. По предоплате: 2400 руб.

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Серия «Современная педиатрия: от теории — к практике»



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: 800 руб. Наложным платежом: 1040 руб. По предоплате: 960 руб.

ДРУГИЕ КНИГИ ПО ПЕДИАТРИИ

Наименование	Автор	Издательство	Стоимость, руб.
4th Europaediatrics 2009. Специальное издание на 4-х дисках (Сборник материалов Конгресса: презентации, стенграммы, видеофильмы, фотографии)	Коллектив авторов	Союз педиатров России	300 (п — 396, н — 430)*
Главный детский доктор. Сперанскому посвящается. 2009 г., 280 стр., переплет	Овчинников А.	Союз педиатров России	500 (п — 600, н — 650)
Государственная политика в области охраны здоровья детей: вопросы теории и практика (серия «Социальная педиатрия»). 2009 г., 188 стр., обложка	А.А. Баранов, Ю.Е. Лапин	Союз педиатров России	130 (п — 156, н — 170)
Детская нефрология. Практическое руководство. 2010 г., 400 стр., обложка	Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна	Литтерра	600 (п — 720, н — 780)
Клинические рекомендации. Педиатрия. 2-е изд., перераб. и доп. 2009 г., 432 стр., обложка	Под ред. А.А. Баранова	ГЭОТАР-Медиа	495 (п — 593, н — 642)
Неотложные состояния в педиатрии. 2008 г., 256 стр., обложка	Учайкин В.Ф.	ГЭОТАР-Медиа	430 (п — 516, н — 559)
Педиатрия + CD. Национальное руководство. В 2-х томах. 2009 г., 1024 + 1024 стр., переплет	Под ред. А.А. Баранова	ГЭОТАР-Медиа	4000 (п — 4680, н — 5070)
Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. В 2-х томах. 2007 г., 1600 стр., переплет	Под ред. А.А. Баранова	Литтерра	2080 (п — 2496, н — 2704)
Российский национальный педиатрический формуляр. 2009 г., 912 стр., обложка	Под ред. А.А. Баранова	ГЭОТАР-Медиа	980 (п — 1170, н — 1268)
Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии + CD. 2-е изд. 2009 г., 592 стр., переплет	Под ред. А.А. Баранова	ГЭОТАР-Медиа	650 (п — 780, н — 845)
Смертность детского населения России. Выпуск 9 (серия «Социальная педиатрия»). 2009 г., 392 стр., обложка	А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий	Союз педиатров России	250 (п — 300, н — 325)

* п — доставка по предоплате (после оплаты книги будут отправлены заказной бандеролью); н — доставка наложенным платежом (оплата и получение заказа на почте).

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): _____	

