

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.

Заместители главного редактора

Коростовцев Д.С., д.м.н., проф.;

Чумакова О.В., д.м.н., проф.

Научные редакторы

Антонова Е.В., к.м.н.;

Буслаева Г.Н., д.м.н., проф.

Ответственный секретарь

Маргиева Т.В., к.м.н.

Секретариат редакции

Вишнева Е.А., к.м.н.,

Алексеева А.А., к.м.н.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

Тихолаз Т.В., rek@nczd.ru

Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru

Телефон (499) 132-30-43

Адрес редакции

119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (499) 132-72-04

Факс (499) 132-30-43

e-mail: pedpharm@nczd.ru

www.spr-journal.ru

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

Редакционный совет

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

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

Асанов А.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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

Гедике Г. (Германия), проф.

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

Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.

Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Каульферш В. (Австрия), проф.

Кешишян Р.А. (Москва), к.м.н.

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

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

Кокуграш Ф.Ч. (Турция), проф.

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

Конова С.Р. (Москва), д.м.н., проф.

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.

Шиляев Р.Р. (Иваново), д.м.н., проф.

Эрих Й. (Германия)

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

1

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2011 / ТОМ 8 / № 4

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

- ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ**
5 Л.С. Намазова-Баранова
- РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ**
6 **ТЯЖЕЛЫЕ ХРОНИЧЕСКИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ И АССОЦИИРОВАННЫЕ С НИМИ БОЛЕЗНИ: ЕДИНЫЙ ПОДХОД — МЕМОРАНДУМ MEDALL-GA²LEN-ARIA СОВМЕСТНО С ЦЕНТРОМ ВОЗ ПО БОРЬБЕ С АСТМОЙ И РИНИТОМ 2001-05-22 D3 (АНГЛИЙСКИЙ ВАРИАНТ)**
20 **ТЯЖЕЛЫЕ ХРОНИЧЕСКИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ И АССОЦИИРОВАННЫЕ С НИМИ БОЛЕЗНИ: ЕДИНЫЙ ПОДХОД — МЕМОРАНДУМ MEDALL-GA²LEN-ARIA СОВМЕСТНО С ЦЕНТРОМ ВОЗ ПО БОРЬБЕ С АСТМОЙ И РИНИТОМ 2001-05-22 D3 (РУССКИЙ ВАРИАНТ)**
- НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ**
30 В.В. Омеляновский, М.В. Сура, Н.Д. Свешникова
- НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ. КАК ОЦЕНИТЬ ИННОВАЦИОННОСТЬ?**
ФАРМАКОЭКОНОМИКА В ПЕДИАТРИИ
36 А.С. Колбин, М.А. Проскурин, Ю.А. Балыкина, Н.Н. Клишко
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ МИКАФУНГИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ
А.С. Колбин
- 46 **КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ И.Н. ЕРМАКОВОЙ, С.М. КУШНИР, Ю.Л. МИЗЕРНИЦКОГО «КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДЛИТЕЛЬНОЙ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ КОМБИНИРОВАННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА — ЖИТЕЛЕЙ СЕЛА»**
И.Н. Ермакова, С.М. Кушнир, Ю.Л. Мизерницкий
- 48 **КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДЛИТЕЛЬНОЙ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ КОМБИНИРОВАННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА — ЖИТЕЛЕЙ СЕЛА**
А.В. Рудакова
- 55 **ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ ХРОНИЧЕСКОГО УВЕИТА, РЕФРАКТЕРНОГО К БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ (В ТОМ ЧИСЛЕ АССОЦИИРОВАННОГО С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ)**
- ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ**
60 Т.С. Дрозденко, С.М. Харит, И.Ф. Довгалюк
ТАКТИКА ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ
Е. Дэвид Дж. Макинтош
- 64 **НОВОЕ В ИММУНИЗАЦИИ В 2011 г. (АНГЛИЙСКИЙ ВАРИАНТ)**
Е. Дэвид Дж. Макинтош
- 66 **НОВОЕ В ИММУНИЗАЦИИ В 2011 г. (РУССКИЙ ВАРИАНТ)**
- НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ**
68 Р.Ф. Тепаев
КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ «ГИПОНАТРИЕМИЯ У ДЕТЕЙ. В ФОКУСЕ — НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ»
Р.Ф. Тепаев
- 69 **ГИПОНАТРИЕМИЯ У ДЕТЕЙ. В ФОКУСЕ — НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ**
- ИММУНОПРОФИЛАКТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ**
76 О.А. Рычкова, Н.В. Казакевич, Н.П. Сенникова, Д.С. Чемакина
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ДИФТЕРИИ, КОКЛЮША, СТОЛБНЯКА, ПОЛИОМИЕЛИТА И ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ТИПА В У ЗДОРОВЫХ И ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ЗДОРОВЬЯ
М.Г. Галицкая, Л.С. Намазова-Баранова, Н.Е. Ткаченко, А.Г. Гайворонская
- 82 **ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: БЕЗОПАСНОЕ РЕШЕНИЕ ГЛОБАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМЫ**
- ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**
87 В.Г. Багаев, В.Г. Амчславский, Д.И. Леонов
ПЕРСПЕКТИВЫ КСЕНОНОВОЙ АНЕСТЕЗИИ В ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**
92 Л.С. Намазова-Баранова, И.В. Давыдова, Т.В. Турти, И.А. Беляева, В.В. Алтунин
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ
И.Н. Захарова, М.И. Пыков, Э.В. Калоева, Л.А. Катаева, С.В. Шишкина, И.В. Бережная, Е.В. Резниченко, Н.В. Молоткова
- 101 **АПОСТЕРИОРНАЯ ЦЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА У ДЕТЕЙ**
А.В. Горелов, Л.В. Феблисова, А.А. Плоскирева, Е.Р. Мескина, О.А. Литвинчук, Е.В. Черняева
- 106 **КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ВИРУСНОЙ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНА**
- РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ**
112 М.В. Туральчук, Г.А. Новик, А.Я. Гудкова
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КАРДИОМИОПАТИЙ С РЕСТРИКТИВНЫМ ФЕНОТИПОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ МУТАЦИЯМИ ГЕНОВ СЕРДЕЧНОГО ТРОПОНИНА I И ДЕСМИНА, И АЛГОРИТМЫ ИХ ДИАГНОСТИКИ
- КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПЕДИАТРОВ**
117 В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе
СИНДРОМЫ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ОСТРО ВОЗНИКШЕЙ ЛИХОРАДКОЙ
- В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА**
122 Л.А. Тарасова, В.Н. Данилова, Л.Н. Воронина
ОПЫТ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЯ БАЛАНСА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У МЛАДЕНЦЕВ НА ФОНЕ ВТОРИЧНОЙ ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
А.Б. Ресненко
- 125 **САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ЛЕЧЕНИЮ**
В.В. Черников
- 130 **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РИБОСОМАЛЬНО-ПРОТЕОГЛИКАНОВОГО КОМПЛЕКСА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ЧАСТО РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**
- ОБУЧЕНИЕ ОБУЧАЮЩИХ — ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ**
135 О.В. Иозефович
ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ
- КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**
140 Н.Н. Картамышева, Т.В. Вашурина, А.М. Мазо, А.Б. Сугак, Е.Н. Цыгина, М.И. Баканов, А.Н. Цыгин
КАНАЛЬЦЕВЫЕ ДИСФУНКЦИИ С РАХИТОПОДОБНЫМ СИНДРОМОМ
146 **ПО МАТЕРИАЛАМ ЕРА/UNEPISA И IPA**

Pediatric pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,
PhD, professor

Deputy editors-in-chief

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

Research editors

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

Editorial secretary

Margieva T.V., MD

Secretaries-general

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

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

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. (Astrahan'), PhD, professor
Dulkin L.A. (Chelyabinsk), PhD, professor
Ehrich J. (Germany), prof.
Gaedicke G. (Germany), prof.
Garaschenko T.I. (Moscow), PhD, professor
Gorelko T.I. (Kishinev, Moldova), MD
Gorelov A.V. (Moscow), PhD, professor
Ilyina N.I. (Moscow), PhD, professor
Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member
Karpukhin E.V. (Kazan), MD
Kaulfersch W. (Austria), PhD, professor
Kaznacheeva L.F. (Novosibirsk), PhD, professor
Keshishian R.A. (Moscow), MD
Kitarova G.S. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor
Kolbin A.S. (St. Petersburg), PhD, professor
Kon I.Ya. (Moscow), PhD, professor
Konova S.R. (Moscow), PhD, professor
Konstantopoulos A. (Greece), PhD, professor
Korotky N.G. (Moscow), PhD, professor
Korovina N.A. (Moscow), PhD, professor
Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor
Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor
Kuzenkova L.M. (Moscow), PhD, professor
Ladodo K.S. (Moscow), PhD, professor
Lapshin V.F. (Ukraine), PhD, professor
Latyisheva T.V. (Moscow), PhD, professor
Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), RAMS cor. member
Lukhushkina E.F. (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
Poliyakov V.G. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member
Postnikov S.S. (Moscow), PhD, professor
Potapov A.S. (Moscow), PhD, professor
Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor
Rubino A. (Italy), PhD, professor
Rumiantsev A.G. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member
Samsyigina G.A. (Moscow), PhD, professor
Sereda E.V. (Moscow), PhD, professor
Shabalov N.P. (St. Petersburg), PhD, professor
Shilyaev R.R. (Ivanovo), PhD, professor
Sidorenko I.V. (Moscow), MD
Simakhodsky A.S. (St. Petersburg), PhD, professor
Simonova O.I. (Moscow), PhD, professor
Skripchenko N.V. (St. Petersburg), PhD, professor
Smirnova G.I. (Moscow), PhD, professor
Soldatsky Yu.L. (Moscow), PhD, professor
Szabo L. (Hungary), PhD, professor
Tatochenko V.K. (Moscow), PhD, professor
Timofeeva A.G. (Moscow), MD
Tsoy A.N. (Moscow), PhD, professor
Tsygin A.N. (Moscow), PhD, professor
Uchaikin V.F. (Moscow), PhD, professor, RAMS academician
Usonis V. (Vilnius, Lithuania), PhD, professor
Uvarova E.V. (Moscow), PhD, professor
Vavilova V.P. (Kemerovo), PhD, professor
Vyalkova A.A. (Orenburg), PhD, professor
Yatsyik G.V. (Moscow), PhD, professor
Zacharova I.N. (Moscow), PhD, professor
Zhernosek V.F. (Minsk, Belarus), PhD, professor
Zyryanov S.K. (Moscow), PhD, professor

3

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2011 / ТОМ 8 / № 4

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 4 № 3

CONTENT

	EDITORIALS
5	L.S. Namazova-Baranova
	AN EDITORIAL ARTICLE
6	SEVERE CHRONIC ALLERGIC (AND RELATED) DISEASES: A UNIFORM APPROACH — A MEDALL-GA²LEN-ARIA POSITION PAPER IN COLLABORATION WITH THE WHO COLLABORATING CENTER FOR ASTHMA AND RHINITIS (ENGLISH)
20	SEVERE CHRONIC ALLERGIC (AND RELATED) DISEASES: A UNIFORM APPROACH — A MEDALL-GA²LEN-ARIA POSITION PAPER IN COLLABORATION WITH THE WHO COLLABORATING CENTER FOR ASTHMA AND RHINITIS (RUSSIAN)
	NEW TECHNOLOGIES IN MEDICINE
30	V.V. Omelyanovsky, M.V. Sura, N.D. Sveshnikovf NEW PHARMACEUTICALS. HOW CAN INNOVATIVENESS?
	PHARMACOECONOMICS IN PEDIATRICS
36	A.S. Kolbin, M.A. Proskurin, Y.A. Balykina, N.N. Klimko PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF MICAFUNGIN USING IN THE TREATMENT OF INVASIVE CANDIDIASIS IN NEWBORNS
46	A.S. Kolbin OPENING ADDRESS TO ARTICLE I.N. ERMAKOVA, S.M. KUSHNIR, J.L. MIZERNITSKY «CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF THE LONG-TERM MAINTENANCE THERAPY BY COMBINED DRUGS OF BRONCHIAL ASTHMA IN SCHOOL CHILDREN, RESIDENTS OF THE RURAL REGIONS»
48	I.N. Ermakova, S.M. Kushnir, J.L. Mizernitsky CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF THE LONG-TERM MAINTENANCE THERAPY BY COMBINED DRUGS OF BRONCHIAL ASTHMA IN SCHOOL CHILDREN, RESIDENTS OF THE RURAL REGIONS
55	A.V. Rudakova PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF TREATMENT WITH THE INHIBITORS OF TUMOR NECROSIS FACTOR OF THE CHRONIC UVEITIS REFRACTORY TO THE BASIC THERAPY (INCLUDING AN ASSOCIATED WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS)
	WORLD NEWS OF VACCINATION
60	T.S. Drozdenko, S.M. Harit, I.F. Dovgalyuk VACCINATION IN CHILDREN WITH DIFFERENT MANIFESTATIONS OF TUBERCULOSIS INFECTION
64	E. David G. McIntosh IMMUNISATION UPDATE 2011 (ENGLISH)
66	E. David G. McIntosh IMMUNISATION UPDATE 2011 (RUSSIAN)
	URGENT CONDITIONS IN PEDIATRICS
68	R.F. Tepaev OPENING ADDRESS TO ARTICLE «HYPONATREMIA IN CHILDREN. FOCUS — NEUROLOGICAL COMPLICATIONS»
69	R.F. Tepaev HYPONATREMIA IN CHILDREN. FOCUS — NEUROLOGICAL COMPLICATIONS
	IMMUNOPROPHYLAXIS AND IMMUNOTHERAPY IN PEDIATRICS
76	O.A. Rychkova, N.V. Kazakevich, N.P. Sennikova, D.S. Chemakina THE EXPERIENCE OF A COMBINED VACCINE AGAINST DIPHTHERIA, PERTUSSIS, TETANUS, POLIO AND HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B IN HEALTHY CHILDREN AND CHILDREN WITH VARIOUS DISABILITIES
82	M.G. Galitskaya, L.S. Namazov-Baranova, N.E. Tkachenko, A.G. Gaivoronskaya VACCINATION AGAINST HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION: A SAFE SOLUTION TO THE GLOBAL PROBLEM
	REVIEW
87	V.G. Bagaev, V.G. Amcheslavsky, D.I. Leonov PROSPECTS OF THE XENON ANESTHESIA IN PEDIATRIC SURGERY
	ORIGINAL ARTICLES
92	L.S. Namazov-Baranova, I.V. Davydova, T.V. Turti, I.A. Belyaeva, V.V. Altunin MODERN POTENTIALITIES OF IMMUNOPROPHYLAXIS OF SEVERE COURSE OF THE RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRAL INFECTION IN CHILDREN WITH THE CONSEQUENCES OF PERINATAL PATHOLOGY
101	I.N. Zakharova, M.I. Pykov, Z.V. Kaloyeva, L.A. Kataeva, S.V. Shishkina, I.V. Berejnaya, E.V. Reznichenko, N.V. Molotkova GILBERT'S SYNDROME IN CHILDREN: CONTEMPORARY DIAGNOSTIC POTENTIALITIES
106	A.V. Gorelov, L.V. Feklisova, A.A. Ploskireva, E.R. Meskina, O.A. Litvinchuk, E.V. Chernyaeva COMBINED THERAPY OF VIRAL DIARRHEA IN CHILDREN: FIRST RESULTS OF AN OPEN COMPARATIVE RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF INTERFERON EFFICIENCY
	RARE DISEASES
112	M.V. Turalchuk, G.A. Novik, A.Ya. Gudkova CLINICAL FEATURES AND DIAGNOSTIC ALGORITHMS OF CARDIOMYOPATHIES WITH RESTRICTIVE PHENOTYPE CAUSED BY CARDIAC TROPONIN I AND DESMIN GENES MUTATIONS
	GUIDELINES FOR PEDIATRICIANS
117	V.K. Tatochenko, M.D. Bakradze SYNDROMES ACCOMPANIED BY ACUTE FEVER
	FOR PEDIATRICIANS' PRACTICE
122	L.A. Tarasova, V.N. Danilova, L.N. Voronina EXPERIENCE IN THE CORRECTION OF THE INTESTINE MICROBIOTADYS DYSBALANCE ON THE BACKGROUND OF SECONDARY LACTASE DEFICIENCY
125	A.B. Resnenko TYPE 2 DIABETES IN CHILDREN AND ADOLESCENT: FROM PATHOGENESIS TO TREATMENT
130	V.V. Chernikov THE USE OF RIBOSOMAL-PROTEOGLYCAN COMPLEX IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH FREQUENT RESPIRATORY INFECTIONS
	TRAINING FOR TRAINERS — EDUCATIONAL PROGRAM FOR PARENTS
135	O.V. Jozefovich VITAMIN AND MINERAL SUPPLEMENTATION FOR CHILDREN
	CLINICAL CASE
140	N.N. Kartamyshva, T.V. Vashurina, A.M. Mazo, A.B. Sugak, E.N. Tsygina, M.I. Bakanov, A.N. Tsygin TUBULAR DISORDERS WITH RICKETS-LIKE SYNDROME
146	MATERIALS OF EPA/UNEPSA AND IPA



Дорогие друзья!

Вы держите в руке очередной номер нашего журнала, и вас снова ждут интересные с научной и практической точки зрения публикации.

Как всегда, вы первыми имеете возможность познакомиться с решенными или еще обсуждаемыми темами мировой медицинской науки: недавно принятым совместно с ВОЗ важнейшим документом — меморандумом MeDALL-GA²LEN-ARIA, провозглашающим единый подход к ведению аллергических болезней; а профессор Д. Макинтош (являющийся почетным профессором НЦЗД) расскажет о достижениях и перспективах в области вакцинации, — о создании так называемых «терапевтических» вакцин.

Тема вакцинации продолжена в статьях, посвященных профилактике папилломавирусной инфекции, применению комбинированной пятикомпонентной вакцины, возможностям вакцинации детей с различными проявлениями туберкулеза...

Наши российские коллеги поделятся с вами своим собственным опытом диагностики и лечения кардиомиопатий, синдрома Жильбера, сахарного диабета II типа, рахитоподобных болезней, вирусных диарей, лихорадочных состояний...

Как никогда раньше широко представлена рубрика «Фармакоэкономика в педиатрии»: профессор А.С. Колбин знакомит с результатами фармако-

экономического анализа применения противогрибкового препарата микафунгин, И.Н. Ермакова — с клинико-экономическим анализом комбинированной терапии бронхиальной астмы, А.В. Рудакова изучила фармакоэкономические аспекты лечения тяжелого хронического увеита...

Дорогие коллеги! Мы призываем вас реализовать возможность управлять историей и активно участвовать в жизни нашего педиатрического сообщества. Присылайте нам статьи и свои комментарии к обсуждаемым на страницах журнала темам, поделитесь своим опытом с коллегами. Тем более, что пора отпусков закончилась... Хорошо отдохнув и набравшись сил, приступим к главному делу нашей жизни — охране здоровья детей! Успехов!

**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!

Now you hold in your hands the next issue of our Journal with as ever interesting from scientific and practical points of view articles.

As usual you have the opportunity for first discovering the solve or still debatable topics of world medical science. We would like to bring your attention for the recently adopted important document — united MeDALL-GA²LEN-ARIA and WHO memorandum, proclaiming a unified approach to the allergic diseases treatment. Professor D. McIntosh, honorary professor of Scientific center of children's health, presents the achievements and challenges in the field of vaccination — the so-called «therapeutic» vaccine creation.

Vaccination aspects are to be continued for discussion in the articles devoted to the prevention of HPV infection, using of a combined 5-companent vaccine, vaccination opportunity for children with various forms of tuberculosis.

Russian colleagues will share the experience of diagnosis and treatment of cardiomyopathy, Gilbert's syndrome, type II diabetes, rickets-like diseases, vital diarrhea, fever.

As never before the column «Pharmacoeconomics in pediatrics» is widely represented. Professor A. Kolbin shows the results of the pharmacoeconomic analysis of antifungal drug micafungin, I.E. Ermakova presents the clinical and economic estimation of the asthma combined therapy, A.V. Rudakova investigates the pharmacoeconomic aspects of the severe uveitis's treatment.

Dear colleagues! We encourage you to implement the ability to rule over the history and actively participate in the life of our pediatric community. Please send articles and comments to be discussed in the Journal, share your experience with the colleagues, especially the vacation time is already over. Well rested, improved in strength let us continue our main lifework — children's healthcare! Good luck!

**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**

Severe chronic allergic (and related) diseases: a uniform approach — a MeDALL-GA²LEN-ARIA Position Paper

In collaboration with the WHO Collaborating Center for Asthma and Rhinitis

J. Bousquet^{*/**/ **/\$/€/1/2}, J.M. Anto^{*/**/3/4/5/6}, P. Demoly^{*/***/\$/7/8}, H.J. Schunemann^{*/***/9}, A. Togias¹⁰, M. Akdis^{*/**/11}, C. Auffray^{**/12}, C. Bachert^{*/***/13}, T. Bieber^{*/14}, P.J. Bousquet^{*/***/\$/1}, K.H. Carlsen^{*/***/15}, T.B. Casale^{***/16}, A.A. Cruz^{***/17}, T. Keil^{*/**/18}, K.C. Lodrup-Carlsen^{*/***/15}, M. Maurer^{*/***/19}, K. Ohta^{***/20}, N.G. Papadopoulos^{*/***/21}, M. Roman Rodriguez²², B. Samolinski^{***/23}, I. Agache^{***/24}, A. Andrianarisoa^{€/25}, I. Annesi-Maesano^{*/***/26}, F. Ballester²⁷, C.E. Baena-Cagnani^{***/28/29}, X. Basagana^{**/3/4/5}, E.D. Bateman^{***/30}, E.H. Bel^{*/31}, A. Bedbrook^{*/**/ **/\$/7}, B. Beghue^{***/32}, M. Beji^{€/33}, A. Ben Kheder^{***/€/34}, M. Benet^{**/3/4/5}, K.S. Bennoor^{**/35}, K.C. Bergmann^{*/***/19}, F. Berrissoul^{€/36}, C. Bindslev Jensen^{*/**/ **/37}, G. Bleecker³⁸, S. Bonini^{*/***/39}, A.L. Boner⁴⁰, L.P. Boulet^{***/€/41}, C.E. Brightling⁴², J.L. Brozek^{***/9}, A. Bush⁴³, W.W. Busse⁴⁴, P.A.M. Camargos^{***/45}, G.W. Canonica^{*/***/46}, W. Carr^{***/47}, A. Cesario^{48/49}, Y.Z. Chen^{***/50}, A. Chin-Suorn^{€/36}, A. Chiriac^{***/1}, D.J. Costa^{***/51}, L. Cox⁵², A. Custovic^{***/53}, R. Dahl^{***/54}, U. Darsow^{*/55}, T. Didi^{€/55A}, W.K. Dolen⁵⁶, H. Douagui^{***/57}, R. Dubakiene^{*/***/58}, A. El-Meziane^{€/59}, J. Fonseca^{***/60}, W.J. Fokkens^{*/***/61}, E. Fthenou^{**/62}, A. Gamkrelidze^{***/63}, J. Garcia-Aymerich^{**/3/4/5/6}, R. Gerth van Wijk^{***/64}, E. Gimeno^{**/3}, S. Guerra^{**/3/4/5/64A}, T. Haahtela^{*/***/65}, H. Haddad^{€/66}, P. Hellings^{***/67}, B. Hellquist-Dahl^{***/54}, C. Hohmann^{*/**/18}, P. Howarth^{*/***/68}, J.O. Hourihane⁶⁹, M. Humbert^{***/70}, B. Jacquemin^{*/2/71}, J. Just⁷², O. Kalayci^{***/73}, M.A. Kaliner⁷⁴, F. Kauffmann^{*/**/2/71}, M. Kerkhof^{**/75}, G. Khayat^{€/76}, B. Koffi N'Goran^{***/€/77}, M. Kogevinas^{**/3/4/5/77A}, G.H. Koppelman^{**/78}, M.L. Kowalski^{*/***/79}, I. Kull^{*/**/80/81}, P. Kuna^{***/82}, D. Larenas^{***/83}, I. Lavi^{**/3}, L.T. Le^{***/84}, P. Lieberman⁸⁵, B. Lipworth^{***/86}, B. Mahboub^{***/87}, M.J. Makela^{*/***/65}, F. Martin^{€/88}, F.D. Martinez^{**/89}, G.D. Marshall⁹⁰, A. Mazon^{€/27}, E. Melen^{*/**/91}, E.O. Meltzer^{***/92}, F. Mihaltan^{***/€/93}, Y. Mohammad^{***/€/94}, A. Mohammadi^{€/95}, I. Momas^{**/96}, M. Morais-Almeida^{***/97}, J. Mullol^{*/***/98}, A. Muraro⁹⁹, R. Naclerio^{***/100}, S. Nafti^{€/101}, L. Namazova-Baranova^{*/***/102}, M.C. Nawijn^{**/103}, D. Nyembue^{***/104}, S. Oddie^{**/105/106}, R. O'Hehir^{***/107}, Y. Okamoto¹⁰⁸, M.P. Orru^{***/109}, C. Ozdemir^{***/110}, G.S. Ouedraogo^{***/111}, S. Palkonen^{*/***/112}, P. Panzner^{***/113}, G. Passalacqua^{*/***/46}, R. Pawankar^{***/114}, B. Pigearias^{€/115}, I. Pin^{**/116/117}, M. Pinart^{**/3}, C. Pison^{*/**/118/119/120}, T.A. Popov^{***/121/122}, D. Porta^{**/123}, D.S. Postma^{**/124}, D. Price^{***/125}, K.F. Rabe^{***/126}, J. Ratomaharo^{€/127}, S. Reitamo^{*/**/65}, D. Rezagui^{€/128}, J. Ring^{*/***/129}, R. Roberts¹³⁰, J. Roca^{***/131}, B. Rogala^{*/***/132}, A. Romano^{*/***/133}, J. Rosado-Pinto^{***/134}, D. Ryan^{135/136}, M. Sanchez-Borges^{***/137}, G.K. Scadding^{***/138}, A. Sheikh¹³⁹, F.E.R. Simons^{***/140}, V. Siroux^{**/141/142}, P. Schmid-Grendelmeier^{*/***/143}, H.A. Smit^{**/144}, T. Sooronbaev^{***/145}, R.T. Stein^{3/145A}, P.J. Sterk^{***/31/127}, J. Sunyer^{***/3/4/5/6}, I. Terreehorst^{*/***/146}, E. Toskala^{*/***/147}, Y. Tremblay^{€/148}, R. Valenta^{*/**/149}, D. Valeyre^{€/150}, O. Vandenplas^{***/151}, C. van Weel^{***/152}, M. Vassilaki^{**/62}, R. Varraso^{*/2/71}, G. Viegi^{*/***/153}, D.Y. Wang^{***/154}, M. Wickman^{*/**/155}, D. Williams^{***/156}, S. Wohlrl^{*/157}, J. Wright^{*/**/105}, A. Yorgancioglu^{***/158}, O.M. Yusuf^{***/159}, H.J. Zar^{***/160}, M.E. Zernotti^{***/28}, M. Zidarn¹⁶¹, N. Zhong^{***/162}, T. Zuberbier^{*/***/19/163}

* — Member of GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network, Grant Agreement FP6)

** — Member of MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy, Grant Agreement FP7 N°264357, MeDALL paper N°5)

*** — Member of ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)

\$ — WHO Collaborating Center for Asthma and Rhinitis (Montpellier)

€ — Espace Francophone de Pneumologie (Societe de Pneumologie de Langue Francaise)

1 University Hospital, Department of Respiratory Diseases, Hopital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France
2 Inserm, CESP Centre for research in Epidemiology and Population Health, U1018, Respiratory and Environmental
Epidemiology team, Villejuif, France
3 Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Barcelona, Spain
4 Municipal Institute of Medical Research (IMIM-Hospital del Mar), Barcelona, Spain
5 CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain
6 Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain
7 HO Collaborating Center for Asthma and Rhinitis, Montpellier, France
8 University Hospital of Montpellier — Inserm U657, Hopital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France
9 Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics and Medicine, McMaster University, Hamilton, Canada
10 National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, Maryland, USA
11 Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), University of Zurich, Davos, Switzerland
12 Functional Genomics and Systems Biology for Health, CNRS Institute of Biological Sciences, Villejuif, France
13 RL (Upper Airways research Laboratory), University Hospital Ghent, Belgium
14 Department of Dermatology and Allergy, University Medical Center, Bonn, Germany
15 University of Oslo; Oslo University Hospital, Department of Paediatrics, Oslo, Norway
16 Division of Allergy and Immunology, Department of Medicine, Creighton University, Omaha, Nebraska, USA
17 ProAR — FMB, Federal University of Bahia School of Medicine, Salvador, Brazil
18 Institute of Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Charite — Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
19 Allergy-Centre-Charite at the Dept. of Dermatology, Charite — University Medicine Berlin, Germany
20 Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo,
Japan
21 Allergy Dpt, 2nd Pediatric Clinic, University of Athens, Greece
22 on Pisa Primary Care Centre, IB-Salut Balearic Health Service, Palma de Mallorca, Spain
23 Department of Prevention of Environmental Hazards and Allergology, Medical University of Warsaw, Poland
24 Faculty of Medicine, Transylvania University, Brasov, Romania
25 Public Hospital Medical Service, Ministry of Health, Antananarivo, Madagascar
26 EPAR U707 INSERM, Paris; EPAR UMR-S UPMC, Paris VI, Paris France
27 University of Valencia and Center for Public Health Research (CSISP), Valencia, Spain
28 Faculty of Medicine, Catholic University, Cordoba, Argentina;
29 School of Specialization, Respiratory Medicine, University of Genoa, Italy
30 Health Sciences Faculty, University of Cape Town, South Africa
31 Department of Pulmonology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, The Netherlands
32 Divisions of Human Genetics Infection, Inflammation and Repair, School of Medicine, University of Southampton, UK
33 Service de Pneumologie Allergologie, Centre Hospitalo-Universitaire de la Rabta, Tunis, Tunisia
34 Hopital A Mami, Ariana, Tunisia
35 National Institute of Diseases of Chest & Hospital, Mohakhali, Dhaka, Bangladesh
36 IR KHMER, Cambodia
37 Odense University Hospital — Denmark
38 Wake Forest University Health Sciences, Winston-Salem, NC, USA
39 Institute of Neurobiology and Molecular Medicine — CNR, Rome, Italy and Department of Medicine, Second University
of Naples, Naples, Italy
40 Department of Paediatrics, University of Verona, Verona, Italy
41 Institut de cardiologie et de pneumologie de l'Hopital Laval and Universite Laval, Quebec, Canada
42 Institute for Lung Health, Leicester, UK
43 Department of Paediatric Respiratory Medicine, Royal Brompton Hospital and National Heart and Lung Institute,
Imperial College, London, UK
44 Professor of Medicine, Department of Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison,
WI, USA; George R. and Elaine Love Professor, Chair — Dept of Medicine, University of Wisconsin, School of Medicine
and Public Health, Madison, WI, USA
45 Dept of Pediatrics, Medical School, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil
46 Allergy & Respiratory Diseases, DIMI, Department of Internal Medicine, University of Genoa, Genoa, Italy
47 Southern California Research, Mission Viejo, California, USA
48 Deputy Scientific Director, IRCCS San Raffaele Pisana, Roma, Italy and
49 Department of Thoracic Surgery, Catholic University, Rome, Italy
50 National Cooperative Group of Pediatric Research on Asthma. Asthma Clinic and Education Center of the apital Institute
of Pediatrics, Peking, China Center for Asthma Research and Education, Beijing, P.R. China
51 Primary Care Dept., Montpellier I University, France
52 Nova Southeastern University Osteopathic College of Medicine, Davie, Florida, USA
53 University of Manchester, Manchester, UK
54 Aarhus University Hospital, Denmark
55 Department of Dermatology and Allergy Biederstein, Technische Universitat Munchen, Munchen, Germany
55A Service de pneumologie, Centre Hospitalier de la Region d'Annecy, Annecy, France
56 Medical College of Georgia, Augusta, GA, USA
57 Service de pneumo-allergologie, Centre Hospitalo-Universitaire de Beni-Messous, Algiers, Algeria

- 58 Vilnius University Faculty of Medicine, Lithuania, GA²LEN collaborating centre
59 Societe Marocaine des Maladies Respiratoires, BP1828, Derb Ghellaf, Casablanca, Maroc AND Centre of Respiratory
60 Diseases and Allergy, Centre commercial Nadia, Casablanca, Maroc
61 Biostatistics and Medical Informatics Department & CINTESIS, and Allergy Division, Porto University, Portugal; Allergy,
Hospital S. Joao & Instituto, CUF; CINTESIS, Porto University Medical School
62 Department of Otorhinolaryngology, University of Amsterdam, The Netherlands
63 Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece
64 HO CO in Georgia, Tbilisi, Georgia
65 Section of Allergology, Department of Internal Medicine, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, the Netherlands
66A University of Arizona, Tucson, AZ, USA
67 Department of Dermatology, Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Hospital, Finland
68 Association Franco-Libanaise de Pneumologie (AFLP) and Service de pneumologie, Centre Hospitalier Tarbes- Lourdes,
Bigorre, France
69 Department of Otorhinolaryngology, Head, and Neck Surgery, University Hospitals Leuven, Belgium
70 University of Southampton, England
71 University College Cork, Ireland, UK
72 Universite Paris-Sud, Service de Pneumologie, Hopital Antoine-Beclere, Clamart, France
73 University Paris Sud 11, UMRS 1018, Villejuif, France
74 Groupe Hospitalier Trousseau-La Roche-Guyon, Centre de l'Asthme et des Allergies, APHP, Universite Paris 6, France
75 Hacettepe University School of Medicine, Pediatric Allergy and Asthma Unit, Hacettepe, Ankara, Turkey
76 George Washington University School of Medicine, Washington DC — Institute for Asthma and Allergy, Chevy Chase,
MD, USA
77 Department of Epidemiology, GRIAC Research Institute, University Medical Center Groningen, University of Groningen,
Groningen, The Netherlands
78 Service de Pneumologie, Hotel-Dieu de France & Faculte de Medecine, Universite Saint-Joseph, Beyrouth, Liban
79 Service des Maladies Respiratoires, Centre Hospitaliere Universitaire, Abidjan, Ivory Coast
80A Department of Nutrition, National School of Public Health, Athens, Greece
81 Department of Pediatric Pulmonology and Pediatric Allergology, Beatrix Children's Hospital, GRIAC Research Institute,
University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands
82 Department of Immunology, Rheumatology and Allergy, Medical University of Lodz, Poland
83 Centre for Allergy Research, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
84 Department of Clinical Science and Education, Sodertjukhuset, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
85 Barlicki University Hospital, Medical University of Lodz, Poland
86 Allergy Department, Hospital Medica Sur, Mexicocity, Mexico
87 University of Medicine and Pharmacy, Hochiminh City, Vietnam
88 University of Tennessee College of Medicine, Memphis Tennessee, USA
89 Asthma and Allergy Research Group, Univeristy of Dundee, UK
90 Pulmonary and allergy unit, Dubai Health Authority and University of Sharjah, UAE
91 Compiègnes, Association Franco-Vietnamienne de Pneumologie
92 Arizona Respiratory Center, University of Arizona, Tucson, AZ, USA
93 Division of Clinical Immunology and Allergy, University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS USA
94 Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
95 Astrid Lindgren Children's Hospital, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
96 Allergy & Asthma Medical Group & Research Center, University of California, San Diego, USA
97 Institute of Pneumology Marius Nasta, Bucharest, Romania
98 Tishreen University School of Medicine, Department of Internal Medecine, Lattakia, Syria
99 Association Franco-Marocaine de Pathologie Thoracique (AFMAPATH), Marrakech, Morocco
100 Paris Descartes University, Department of Public health and biostatistics, EA 4064 and Paris municipal Department
of social action, childhood, and health, Paris, France
101 Immunoallergy Department, CUF-Descobertas Hospital, Lisbon, Portugal
102 Rhinology Unit & Smell Clinic, ENT Department, Hospital Clinic, IDIBAPS. Barcelona, Catalonia, Spain
103 Department of Pediatrics — University of Padua, Padua, Italy
104 Professor and Chief of OHNS, University of Chicago, Chicago, Illinois, USA
105 Mustapha Hospital, Algiers, Algeria
106 Scientific Center for Children's Health RAMS, Moscow, Russia
107 Laboratory of Allergology and Pulmonary Diseases, Department of Pathology and Medical Biology, GRIAC
Research Institute, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands
108 Kinshasa University, Congo
109 Bradford Institute for Health Research, Bradford Teaching Hospitals Foundation Trust, Bradford, UK
110 Bradford Neonatology, Bradford Royal Infirmary, Bradford, UK
111 Alfred Hospital and Monash University, Melbourne, Australia
Dept. of Otorhinolaryngology, Chiba University Hospital, Chiba, Japan
Pharmacist, Italy
Marmara University, Seher, Yildizi Sokak 16/10 Etiler, Istanbul, Turkey
Centre Hospitalier Universitaire Pediatrique Charles de Gaulle, Ouagadougou, Burkina Faso, West Africa

- 112 FA European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations, Brussels, Belgium
- 113 Charles University Prague, Medical School and Hospital in Plzen, Dept. of Allergy and Clin. Immunology, Plzen, Czech Republic
- 114 Nippon Medical School, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan
- 115 NICE and Societe de Pneumologie de Langue Francaise, France
- 116 HU de Grenoble;
- 117 INSERM, U823, Institut Albert Bonniot, Grenoble; University Joseph Fourier, Grenoble, France
- 118 Department of Pulmonology, University Hospital of Grenoble;
- 119 Inserm 884;
- 120 University of Grenoble, France
- 121 Clinic of Allergy and Asthma, Medical University Sofia, Bulgaria Clinic of Allergy
- 122 Asthma, Alexander's University Hospital, Sofia, Bulgaria
- 123 Department of Epidemiology, Regional Health Service Lazio Region, Rome, Italy
- 124 Department of Pulmonology, GRIAC Research Institute, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands
- 125 GPIAG, University of Aberdeen, Aberdeen, Scotland
- 126 Department of Pulmonology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
- 127 PNEUMALGA and Societe de Pneumologie de l'Ocean Indien
- 128 Association Franco-Algerienne de Pneumologie (AFAP)
- 129 Technische Universitat Munchen — Germany
- 130 University of Wisconsin School of Medicine & Public Health, Madison, USA
- 131 Institut Clinic del Torax, Hospital Clinic, IDIBAPS, CIBERES, Universitat de Barcelona, Spain
- 132 Silesian University School of Medicine, Zabrze, Poland
- 133 Department of Internal Medicine and Geriatrics, UCSC-Allergy Unit, Complesso Integrato Columbus, Rome, Italy
- 134 Immunoallergy Department, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal Hospital Dona Estefania, Lisboa, Portugal
- 135 Woodbrook Medical Centre, Loughborough, England
- 136 Clinical Research Fellow, University of Aberdeen, Scotland
- 137 Department of Allergy and Clinical Immunology, Centro Medico-Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela
- 138 Royal National TNE Hospital, University College London, UK
- 139 Centre for Population Health Sciences, The University of Edinburgh, Medical School, Edinburgh, UK
- 140 Faculty of Medicine, University of Manitoba, Canada
- 141 INSERM, U823, Team of Environmental Epidemiology applied to Reproduction and Respiratory Health, Grenoble;
- 142 Universite Joseph Fourier, Grenoble, France
- 143 Allergy Unit, Dept. of Dermatology, University Hospital, Zuerich, Switzerland
- 144 Julius Center of Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, University of Utrecht, Utrecht, the Netherlands
- 145 National Centre Cardiology and Internal Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan
- 145A School of Medicine, Pontificia Universidade Catolica RGS, Porto Alegre, RS — Brazil
- 146 Dept of ENT and Paediatrics, AMC hospital, Amsterdam, the Netherlands
- 147 Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland
- 148 Department of Obstetric and Gynecology, Axis in Reproduction, Perinatal and Child Health, Faculty of medicine, Laval University, Quebec, Canada
- 149 Christian Doppler Laboratory for Allergy Research, Division of Immunopathology, Department of Pathophysiology and Allergy Research, Center for Pathophysiology, Infectiology and Immunology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria
- 150 Universite Paris 13, PRES Sorbonne-Paris-Cite and Assistance publique-Hopitaux de Paris, Avicenne hospital, Bobigny, France
- 151 University Hospital of Mont-Godinne, Catholic University of Louvain, Yvoir, Belgium
- 152 Department of Primary and Community Care, Radboud University Nijmegen Medical Centre, HB Nijmegen, The Netherlands
- 153 CNR Institutes of Biomedicine and Molecular Immunology (IBIM), Palermo, and of Clinical Physiology (IFC), Pisa, Italy
- 154 Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Republic of Singapore
- 155 Sachs' Children's Hospital, Stockholm; Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
- 156 School of Pharmacy, University of North Carolina, North Carolina, USA
- 157 Medical University of Vienna, Department of Dermatology, Division of Immunology, Allergy and Infectious Diseases (DIAID), Wien, Austria
- 158 Celal Bayar University School of Medicine Dept. of Pulmonology, Manisa, Turkey
- 159 he Allergy & Asthma Institute, Islamabad, Pakistan
- 160 Department of Paediatrics and Child Health, University of Cape Town, South Africa School of Child and Adolescent Health, Red Cross Childrens Hospital, University of Cape Town, South Africa
- 161 University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik, Slovenia
- 162 Guangzhou Institute of Respiratory Diseases and State Key Laboratory of Respiratory Diseases, Guangzhou Medical College, Guangzhou, China
- 163 Secretary General of the Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN), Network of Excellence, Charite — Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Correspondence:

Jean Bousquet, Centre Hospitalier Universitaire, Montpellier
34295-Montpellier-Cedex 05, **phone:** +33-611-42-88-47, **email:** jean.bousquet@inserm.fr

Accepted: 31.07.2011 г., **submitted for publication:** 05.08.2011 г.

Concepts of disease severity, activity, control and responsiveness to treatment are linked but different. Severity refers to the loss of function of the organs induced by the disease process or to the occurrence of severe acute exacerbations. Severity may vary over time and needs regular follow up. Control is the degree to which therapy goals are currently met. These concepts have evolved over time for asthma in guidelines, task forces or consensus meetings. The aim of this paper is to generalize the approach of the uniform definition of severe asthma presented to WHO for chronic allergic and associated diseases (rhinitis, chronic rhinosinusitis, chronic urticaria, atopic dermatitis) in order to have a uniform definition of severity, control and risk, usable in most situations. It is based on the appropriate diagnosis, availability and accessibility of treatments, treatment responsiveness and associated factors such as co-morbidities and risk factors. This uniform definition will allow a better definition of the phenotypes of severe allergic (and related) diseases for clinical practice, research (including epidemiology), public health purposes, education and the discovery of novel therapies.

Key words: IgE, allergy, severity, control, risk, asthma, rhinitis, rhinosinusitis, urticaria, atopic dermatitis.

Abbreviations

ACQ: Asthma Control Questionnaire
ACT: Asthma Control Test
AD: Atopic dermatitis
ARIA: Allergic rhinitis and its impact on asthma
ATS: American Thoracic Society
CRS: Chronic rhinosinusitis
CRSsNP: Chronic rhinosinusitis without nasal polyps
CRSwNP: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps
EASI: Eczema Area and Severity Index
EPR3: Expert report 3
ERS: European Respiratory Society
FP: Framework Programme
GA²LEN: Global Allergy and Asthma European Network (FP6)

GINA: Global initiative for asthma
LMIC: Low and middle-income country
MeDALL: Mechanisms of the Development of Allergy (FP7)
NAEPP: National Asthma Education Prevention Program
POEM: Patient-oriented Eczema Measure
SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis
SCUAD: Severe chronic upper airway disease
U-BIOPRED: Unbiased BIOMarkers for the PREDiction of respiratory disease outcomes
VAS: Visual analogue scale
WAO: World Allergy Organization
WHO: World Health Organization

INTRODUCTION

Allergic diseases represent the world's most common diseases. Several mechanisms are involved, but many patients suffer from IgE-mediated reactions [1]. Over 400 million people suffer from allergic rhinitis and 300 from asthma [2]. Up to 50% of the population in certain age groups and countries are sensitized to allergens. Not all sensitized patients are symptomatic [3] and symptom severity varies widely from mild to severe and from intermittent to persistent. Most patients have an early onset of symptoms but the clinical phenotypes of allergic diseases vary with age [4].

Acute, IgE-mediated, severe reactions (e.g. anaphylaxis [5]) occurring in patients sensitized to drugs [6], foods [7] or hymenoptera venoms [8] may be life-threatening. Many types of acute non-IgE-mediated allergic diseases or non-allergic diseases [1] such as aspirin hypersensitivity, hereditary angioedema [9], cold urticaria [10] or skin reactions such as DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) or Lyell syndrome [11] may also be life-threatening. Acute allergic (and related) diseases will not be considered in this document.

Major IgE-mediated chronic diseases include rhinitis (and conjunctivitis) [12], asthma [2], atopic dermatitis [13] and gastro-intestinal diseases. However, allergy is not always involved [14–17]. Diseases such as contact dermatitis are linked with other immune reactions. The present document will propose the definition of the severity of allergic and related (non-allergic origin) diseases: asthma, rhinitis (conjunctivitis), rhinosinusitis [18, 19], atopic

dermatitis and chronic urticaria [20, 21]. However, the list will be expanded later.

Co-morbidities play a major role in severity adding to the complexity of the disease and its management [12]. However, in the current document, each disease will be considered separately since there may be patients with a severe disease (e.g. rhinitis) associated to a milder one (e.g. asthma).

Concepts of disease severity, activity, control and responsiveness to treatment are linked. Severity refers to the loss of function of the organs induced by the disease process. It may vary over time and needs regular follow up. Activity refers to the current level of activation of the biological network perturbations that cause the disease and their clinical consequences. Control is the degree to which therapy goals are currently met. Disease activity and control can be viewed as opposite.

These concepts have evolved over time for asthma in guidelines [23, 24], task forces [25] or consensus meetings [26]. Up to 2006, asthma was classified by severity alone [22–25]. Then, newer GINA guidelines replaced «grading by severity» with «grading by control» using the same items. Neither classification seems adequate when employed in isolation, nor is the classification of asthma by control alone sufficient [26]. The NAEPP-EPR3 guidelines [23] made key suggestions combining impairment, response to treatment and risks. This concept was adopted by GINA [27]. The uniform definition of severe asthma presented to WHO [28] used the NAEPP-EPR3 approach [23].

The aim of this paper is to generalize the approach of the uniform definition of severe asthma presented to WHO [28]

to allergic and related diseases in order to have a uniform definition of severity, control and risk usable in most situations. This uniform definition will allow to better define phenotypes of severe allergic (and related) diseases for clinical practice, research (including epidemiology), public health purposes, education and discovery of novel therapies (Table 1).

1. SEVERITY, CONTROL, RESPONSE TO TREATMENT AND RISK IN ASTHMA

The stratification/grading of asthma severity includes several components (Table 2). The most useful concept of asthma severity is based on the intensity of treatment required to obtain control [26].

1.1. Control

The level of asthma control incorporates current clinical control and exacerbations over the past 6 to 12 months [26]. The measurement of current asthma control may be assessed by individual outcome measures such as daily or nocturnal symptoms, symptoms linked to activities or exercise, monitoring of peak flow or pulmonary function, as needed use of relievers, and exacerbations. Used individually these measures cannot accurately assess asthma control. A composite measure reflecting all key endpoints is more relevant [29] and has been used in guidelines (22, 2008 #27059, 23) (Table 3).

Several scores for the control of asthma have been validated and translated in many languages in adults and adolescents. Examples are:

- The Royal College of Physicians three questions [32].
- The Juniper's Asthma Control Questionnaire (ACQ) of Juniper based on 6 questions (ACQ6) and FEV1 (ACQ7) [33], but ACQ6 is more predictive than ACQ7 for asthma control [34].
- The Asthma Control Test (ACT) based on 5 questions [35, 36].

In children, a few asthma control questionnaires have been validated [37, 38].

None of these questionnaires assess appropriately **exacerbations** that are of importance in the assessment of control of asthma and deserve further attention.

Table 1. Goals of the current paper

• The current document develops a common strategy to the severity of chronic allergic (and related) diseases taken individually.
• It does not consider acute allergic reactions such as anaphylaxis.
• It does not take into account co-morbidities [29].
• It is intended to be used by all stakeholders involved in the management or research of allergic (and related) diseases.

Table 2. Components contributing to asthma severity [23, 28]

1	Level of control <ul style="list-style-type: none"> • Current clinical control (impairment): Symptoms, health status and functional limitations over previous 2–4 weeks • Severe exacerbations over previous 6–12 months (use of oral or systemic corticosteroid)
2	Level of current treatment prescribed
3	Inhalation technique and compliance to treatment
4	Responsiveness to treatment
5	Exposure to aggravating factors
6	Risk

Biomarkers hold promise to capture complementary information, but need to be validated with regard to control. Biomarkers are either not readily available or completely unavailable in most practice settings [39].

Although asthma therapy is primarily aimed at controlling the disease, the control level of asthma is independent of the step of asthma treatment. Control can be achieved at any severity level. A patient under total control may still have severe disease (e.g. oral corticosteroid-treated patient). Patients achieving control with treatment have a lower risk of exacerbation than those who are uncontrolled [39].

Table 3. Level of asthma control in patients ≥ 5 years of age [28] (Adapted from GINA 2006 [31] and 2007 NAEPP-EPR3 [23]) Any of the components places the patient in the category

Control level	Well controlled**	Partially controlled**	Poorly controlled**
Daytime symptoms in the past 2–4 weeks	≤ 2 days/week but not more than once a day	> 2 days/week or more than once a day but ≤ 2 days/week	Throughout the day
Limitations of activities in the past 2–4 weeks	None	Some limitation	Extremely limited
Nocturnal symptoms/awakenings in the past 2–4 weeks	None	≤ 2 nights/week	> 2 nights/week
Need for short acting inhaled β_2 -agonists in the past 2–4 weeks	≤ 2 days per week	> 2 days per week	Several times a day
Lung function FEV ₁ or PEF* FEV ₁ /FVC (< 11 yrs of age)	$\geq 80\%$ predicted or personal best $\geq 80\%$	60–79% predicted or personal best 75–80%	$< 60\%$ predicted or personal best $< 75\%$
Exacerbation(s) (requiring oral or systemic corticosteroids)***	0–1/yr	2/yr	Frequent (> 2 /yr)
Consider severity and interval since last exacerbation			

* — FEV₁ or PEF may be $\geq 80\%$ predicted in patients with severe persistent asthma; ** — For well controlled asthma, all components should be present; for partially or poorly controlled asthma, any of the components places the patient in the category; *** — At present, there are inadequate data to correspond frequencies of exacerbations with different levels of asthma control of severity.

1.2. Response to treatment

Responsiveness to treatment has been demonstrated in studies assessing risk reduction during treatment. Studies at the community level reveal a considerable reduction of hospitalizations and deaths using appropriate management [40]. Successful studies have been carried out in Low and Middle Income countries (LMICs) [41, 42] or deprived populations [43]. The concept is therefore applicable to all populations and all countries. In the NAEPP-EPR3 guidelines [22], **resistance to therapy** is defined as uncontrolled asthma despite high dose inhaled corticosteroid. For the INNOVATE trial (omalizumab), the European Medical Agency requested the assessment of asthma control in patients treated by inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists [44].

1.3. Risk

The concept of asthma risk [23] is intended to capture:

- The likelihood of future asthma exacerbations.
- Progressive loss of pulmonary function over time (or for children, reduced lung growth).
- Risk of adverse effects from treatment, which should always be considered carefully.

These domains respond differentially to treatment. The assessment of risk domain is more difficult than the evaluation of control.

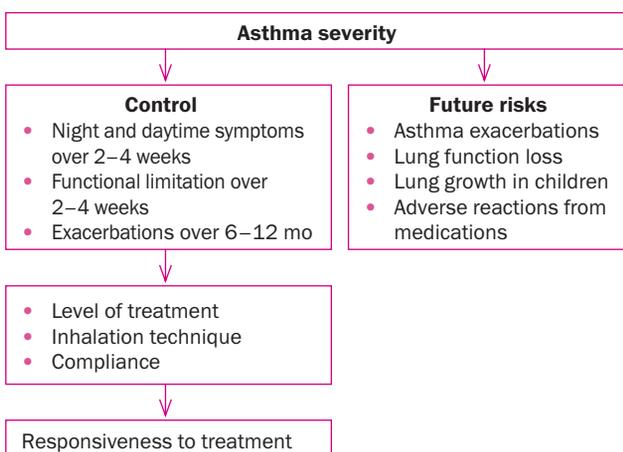
1.4. Definition of asthma severity and control

The definition of asthma severity, control and exacerbations proposed to WHO [28] took guidelines [23, 24] and the 2008 ATS/ERS Task Force report into consideration [26] (Figure 1). The recent consensus by U-BIOPRED from the Innovative Medicines Initiative (IMI) distinguishes severe asthma from alternative diagnoses by providing a stepwise algorithm to single out severe refractory asthma from difficult asthma based on insufficient therapy, poor treatment adherence and/or co-morbidity [45].

In patients appropriately diagnosed, severe asthma is defined by the level of current clinical control and risks as: «Uncontrolled asthma which can result in risk of frequent severe exacerbations (or death) and/or adverse reactions to medications and/or chronic morbidity (including impaired lung function or reduced lung growth in children)» [28].

This proposal also includes wheezing disorders in preschool children although there is dispute as to the age at which the label «asthma» can properly be applied [46, 47]. A consensus was proposed [48], but the conclusions are still under discussion.

Figure 1. Evaluation of asthma severity [23]



2. UNIFORM APPROACH TO THE SEVERITY OF CHRONIC ALLERGIC (AND RELATED) DISEASES

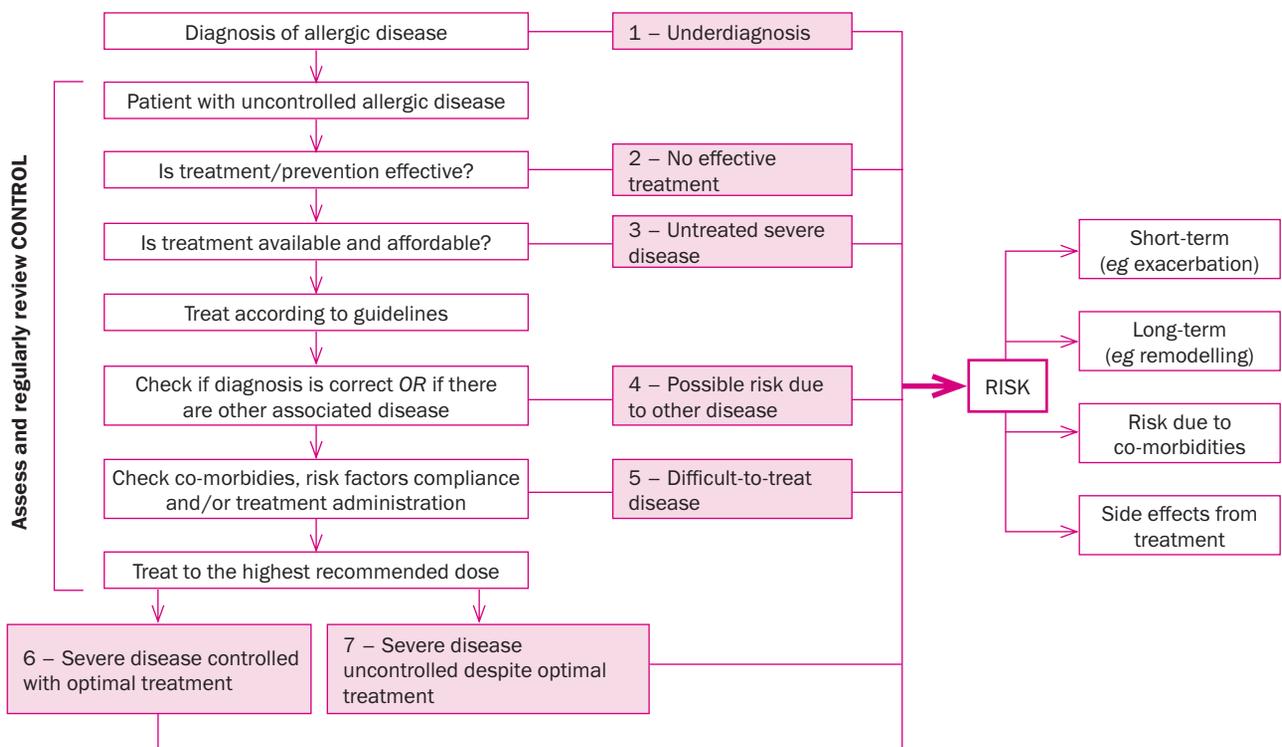
Severe allergic (and related) diseases include 7 groups, each carrying different public health messages and challenges (Figure 2):

- **Control** should be monitored in all patients with a diagnosis of chronic allergic disease using available tests. Control should be regularly evaluated and treatment adapted to its level.
- **Diagnosis** is the first step, but it is not always easy as certain diseases may overlap (e.g. wheezing in preschool children).
- **Responsiveness to treatment** is the ease with which disease control is achieved by therapeutic interventions. For asthma or allergic rhinitis, effective treatments are available for most patients. Some diseases (e.g. some phenotypes of non-allergic rhinitis or urticaria) are more difficult to control.
- **Availability and affordability of the treatment:** The management of allergic disease depends on the context of national (or regional), economic and health provider settings and facilities, health system as well as individual and societal variables (beliefs, cultural and socio-economic determinants). In high-income countries, treatments are available and, for most patients, they are affordable. However, in many LMICs and in some deprived areas of high-income countries, essential medicines may be available but are rarely affordable [50]. Even if medications are affordable, health professional knowledge concerning their use is fragmented needing training, and health system often lacks infrastructure for early diagnosis, follow up, education as well as legislation for referral.
- **Re-assessment of the diagnosis of the disease:** In patients who are uncontrolled despite optimal treatment, all reasonable efforts to eliminate other diagnoses must be made. Patients may suffer from a mild disease that is considered to be severe because it is underlined by another disease (e.g. wheezing in cystic fibrosis). It may be difficult to ascribe the differential severity to the allergic disease or the underlying one. On the other hand, there may be a degree of overdiagnosis which could lead to a false impression of severe disease.
- **Difficult-to-treat severe disease** represents a category in which partial or poor response to treatment reflects factors other than the disease alone. Issues to address in such cases include:
 - Poor adherence to treatment.
 - Incorrect inhalation technique.
 - Adverse environmental circumstances such as passive smoke or allergen exposure.
 - Psychosocial issues.
 - And co-morbidities which cannot be controlled.

Any or all of these factors can be very important in any chronic disease.

- **Patients with treatment-dependent severe disease** are those who require the highest level of recommended treatment to maintain control. This requirement for high doses of medication and multiple medications suggests a component of treatment resistance or insensitivity. Although the disease is controlled, the patients are at risk for exacerbations if treatment is inappropriately reduced or becomes unavailable.
- **Patients with treatment-resistant severe disease** are those who are partially or poorly controlled despite the highest recommended treatment provided according

Figure 2. Uniform approach to the definition of severe allergic (and related) diseases (adapted from [47])



to guidelines existing in the country (or if guidelines do not exist, the highest controller medications available in the country). This insensitivity may not an absolute phenomenon, but varies from patient to patient and with time.

- **Severity should be re-assessed at regular intervals** as it may change over time.

3. SEVERE ALLERGIC AND RELATED DISEASES

3.1. Allergic and non-allergic rhinitis (and rhino-conjunctivitis)

Allergic rhinitis is an IgE-mediated reaction of the nasal mucosa. It is often associated with conjunctivitis (rhino-conjunctivitis) [11]. Non-allergic rhinitis represents a group of heterogeneous diseases in which no IgE-mediated reaction can be demonstrated [17]. Unmet clinical needs are clear in allergic and non-allergic rhinitis [51].

3.1.1. Control

Control and severity are not well delineated in rhinitis. Using the new definition, measures of the control of allergic rhinitis include symptom scores, Visual Analogue Scales (VAS) [52], objective measures of nasal obstruction such as peak inspiratory flow measurements, acoustic rhinometry and rhinomanometry [53], a recent modification of the ARIA severity classification [54] or patient's reported outcomes such as quality-of-life [11, 55, 56]. More recently, a score with several items was proposed [57]. It appears in rhinitis that a simple measure such as VAS may be sufficient to appreciate the control of the disease [58] and is particularly relevant to primary [59] or pharmacy care [60]. The level of control of allergic rhinitis is assessed independent of the treatment step [52, 61]. Vernal conjunctivitis is not considered in this document.

3.1.2. Responsiveness to treatment

Most patients with allergic rhinitis can be controlled using guideline-based treatment. However, among patients with moderate to severe symptoms who comply with an adequate treatment according to guidelines, up to 20% continue to be bothered by their symptoms. The GA²LEN-ARIA-WAO task force has proposed the new appellation of Severe Chronic Upper Airways Disease (SCUAD) for these cases where patients' symptoms are not sufficiently controlled despite their pharmacological treatment [51, 62]. However, SCUAD applies to all nasal diseases irrespective of the allergic component. Allergic conjunctivitis is frequently associated with pollen-induced rhinitis but it is more difficult to control than rhinitis [63].

The efficacy of treatment of non-allergic rhinitis is variable [17]. It is heterogeneous in etiologies and inconsistently benefits from treatments which are effective in allergic rhinitis [64, 65].

3.1.3. Re-assessment of the diagnosis of the disease

Many different conditions can mimic allergic and non-allergic rhinitis [66]. Local allergic reactions with nasal but not systemic IgE antibodies [67] may be more important than initially thought. Misdiagnosis (e.g. nasal tumors, granulomas, cerebrospinal rhinorrhea) may lead to adverse outcomes if the patient is not appropriately re-assessed and reviewed.

3.1.4. Risk

Allergic rhinitis impairs work [68, 69] and school performance [70, 71]. Moreover, sedation in patients with allergic rhinitis may be increased by using H₁-antihistamines with sedative properties [72]. The major long-term risk of allergic and non-allergic rhinitis is the development of asthma [73].

3.2. Chronic rhinosinusitis (CRS)

3.2.1. Control

Control and severity are not well delineated in CRS. Using the new definition, it is proposed that an overall symptom score measured by VAS may more accurately monitor control, and could be combined with disease specific [18, 74] and generic health status assessment instruments [18].

3.2.2. Responsiveness to treatment

Responsiveness to treatment differs in CRS without nasal polyps (CRSsNP) and CRS with nasal polyps (CRSwNP) [75–77]. The principle of SCUAD also applies to CRS [51]. The pathophysiology of CRSsNP is poorly understood [19] and treatment options are limited to topical corticosteroids [18]. According to clinical experience and reports, sinus surgery improves symptoms in the short-term in 65–90% of the cases.

In CRSwNP, symptoms may be controlled by topical corticosteroid treatment in mild to moderate localized disease [78–80]. However, in severe polyposis and asthma co-morbidity, repeated courses of intranasal and/or oral corticosteroids are usually insufficient in controlling symptoms. Repeated sinus surgeries may be needed with inconsistent clinical benefits [81].

3.2.3. Re-assessment of the diagnosis of the disease

The differential diagnosis includes all forms of rhinitis, as well as underlying sinus diseases such as cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, non-invasive fungal sinusitis, allergic fungal sinus disease and invasive forms [18]. Sinus headache needs to be differentiated from neurological, ocular or facial pains. Other rare diagnoses are Wegener's, other granulomas disease, cocaine abuse or lymphomas. Any unilateral obstruction, pain and bleeding has to be investigated by a specialist to exclude malignancies, meningoceles and other serious conditions [82].

3.2.4. Risk

Very rarely, acute complications with a spread of the disease into the orbit, the meninges, the brain or frontal bone (osteomyelitis) may develop in the course of acute exacerbations of the disease. Mucocoeles develop slowly as long-term complications after surgery, but also develop spontaneously.

About 10–15% of the CRSsNP and up to 45% of the CRSwNP patients will develop co-morbid asthma, which may be severe [83]. CRSwNP may also develop into a systemic disease such as aspirin-exacerbated respiratory disease [84], or Churg-Strauss syndrome [85]. Allergic fungal sinus disease may be accompanied by allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA).

Repeated courses of oral corticosteroids in patients with persistent CRS may affect bone metabolism and lead to HPA-axis dysfunction [79, 86].

3.3. Chronic urticaria

Urticaria describes the spontaneous or inducible occurrence of wheals and flares often accompanied by pruritus which generally subside within hours, while new lesions occur. Chronic urticaria is a group of spontaneous or inducible diseases characterized by symptom persistence or reoccurrence over 6 weeks [21, 87] with several clinical unmet needs [88]. Angioedema describes a deep swelling in the dermis which can be accompanied by pain and predominantly involves soft tissues, e.g. in the face (eyelids, lips) or genital area.

3.3.1. Control

Control and severity are not well delineated in chronic urticaria [88]. Using the new definition, control can be assessed by daily number of wheals and intensity of pruritus as assessed using the weekly urticaria activity score (UAS7) [89] and/or the chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL) [90, 91]. Patient diaries and health-related quality of life instruments can be used.

3.3.2. Responsiveness to treatment

In chronic urticaria, symptomatic treatment is the rule since causal treatment is rarely effective [22, 88]. Chronic urticaria can be fully controlled in a minority of patients by following the guideline-recommended step-up approach. The aim of treatment in chronic urticaria is the absence of symptoms, i.e. the complete protection from the reoccurrence of wheals, pruritus, and angioedema. This can be achieved in less than half of all patients by using licensed doses of non-sedating oral H1-antihistamines, the guideline-recommended first step therapy and only in-label treatment option [92].

3.3.3. Re-assessment of the diagnosis of the disease

Urticaria vasculitis and auto-inflammatory disorders (e.g. cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) [93], Schnitzler syndrome [94], mastocytosis [95]) and hereditary or other complement associated disease [8] must be considered in patients with chronic spontaneous urticaria who present with wheals and signs of systemic inflammation or recurrent angioedema without wheals. These diseases are associated with a high risk of severe morbidity and mortality.

3.3.4. Risk

The risks in chronic inducible urticaria are different from those in chronic spontaneous urticaria and specific for each inducible urticaria. In general, low thresholds for trigger intensity and for trigger exposure time are indicators of high disease activity [96].

Some inducible urticarias such as cold urticaria and exercise-induced urticaria can induce severe systemic reactions including anaphylactic shock which may lead to death (e.g. swimming in cold water).

Chronic spontaneous urticaria patients are at risk of developing comorbidities such as autoimmune disorders (e.g. autoimmune thyroiditis) [97].

Since many patients cannot be controlled using recommended doses of medications, uncontrolled patients often develop depression and anxiety [98].

Many chronic urticaria patients are at risk of experiencing adverse effects of their therapy since they often receive doses higher than those recommended as well as the off-label use of other medications.

3.4. Atopic dermatitis

3.4.1. Control

Several severity tests of current atopic dermatitis (AD) have been published. Three measurements (SCORing Atopic Dermatitis [SCORAD] [99], Eczema Area and Severity Index [EASI] [100], and Patient-oriented Eczema Measure [POEM]) have been tested sufficiently and performed adequately [101]. Other scoring systems such as the Langeland-Rajka score have been designed to include information about the recent past (3 months) of the disease [102]. Besides the objective parameters such as erythema or excoriations, the more subjective aspect of pruritus/itching is of great importance in the evaluation of the disease since it also reflects the severity. SCORAD also includes a VAS component for this particular

symptom. Furthermore, SCORAD has been used to classify AD into 3 main severity forms: mild (< 15), moderate (> 15 and < 40) and severe (> 40). Recently, a patient-oriented version of SCORAD (PO-SCORAD) was proposed and validated, allowing the estimation of severity by the patients themselves or the caregivers of affected children [103]. These scoring systems only provide a snapshot of the current disease situation for a given patient at a defined time point [104] and should be more appropriately considered as control tests.

Impaired QOL is common in AD, both in children (patients and caregivers) and adults. Impaired QOL may be observed in infants [105]. Several QOL measures (disease-specific and generic) have been used [106].

3.4.2. Responsiveness to treatment

Most cases of patients seemingly resistant to the treatment are certainly explained by a lack of correct implementation of the guidelines [107, 108]. This can be improved by an intense treatment under supervision and adapted educational programs. Thus, as in other chronic diseases, the responsiveness and control of the disease is tightly dependent on the compliance of the patients/parents. However, truly therapy-resistant AD severe cases exist, which may be explained by a particular genetic predisposition. There are currently no studies available having addressed this issue, but it is estimated that no more than 5% of AD belong to this group [13].

3.4.3. Re-assessment of the diagnosis of the disease

Depending on the age of onset, AD can be misdiagnosed [107, 108]. In preschool children, the spectrum of differential diagnosis is very wide including either common diseases such as psoriasis or rather rare conditions such as Schwachman Diamond's syndrome (also named Burke-Syndrome) agammaglobulinaemia, ataxia telangiectasia [109] and histiocytic disorders [110]. In adults, other diseases such as seborrheic dermatitis or cutaneous T cell lymphoma have to be excluded [111].

3.4.4. Risk

Atopic dermatitis during infancy is a risk factor for other atopic diseases occurring later in childhood [112–114]. This is probably the case for about 30% of AD patients, mostly with early onset, i.e. in infancy. During the first year of life, atopic dermatitis is mostly related to food allergy, but very often spontaneously improves after one to two years. Children with early onset, a filagrin mutation and having food allergy (mainly peanut) have almost a 100% risk of developing allergic asthma [115].

On the other hand, about 30% of adult patients seem to develop specific IgE against self-proteins, suggesting an autoimmune form of AD in adulthood for which allergen avoidance is therefore meaningless [116].

Due to a strongly impaired innate immunity response of the epidermal barrier in AD, these patients have a high risk of developing superinfections with bacteria such as *Staphylococcus aureus*, fungi such as *Malassezia sympodialis* or herpes simplex virus or causing eczema herpeticum, a severe complication of AD [117, 118].

The increased permeability of the skin associated with chronic inflammation may also favor sensitization to haptens, causing increasing rates of allergic contact dermatitis [119].

4. APPLICATION TO CHILDREN

4.1 Severe problematic asthma

Severe problematic asthma is probably as common in children as in adults, with approximately 4–5% of children

with asthma [120]. Phenotypes of severe problematic asthma differ in children and in adults [121, 122]. A proposal with a 4-step procedure for the diagnosis and assessment of severe problematic asthma in childhood has recently been published [123]. The steps include (a) a full diagnostic work-up that may exclude other chronic lung diseases which may mimic severe asthma; (b) a multidisciplinary assessment to identify factors of importance including co-morbidities; (c) an assessment of the pattern of inflammation and (d) a documentation of the level of corticosteroid responsiveness.

4.2 Allergic rhinoconjunctivitis and chronic rhinosinusitis

For children, there is an increasing awareness that rhinitis may start in very early childhood, but definitions and control measures are largely lacking. Treatment challenges are frequently more pronounced in children, with sparse documentation of pharmacological intervention in severe disease, which is often part of complex atopic disease presentation.

It is difficult to diagnose allergic rhinitis/conjunctivitis in preschool children. Furthermore, children of this age have frequent infections of the upper airways, and management is challenging due to a lack of guidelines, co-morbidities and a lack of objective parameters to guide diagnosis.

There are specific problems in childhood/adolescence such as general symptoms of malaise occurring during important school and university examinations in the spring pollen season [124].

In children, it may be difficult to distinguish between persistent non-allergic rhinitis and rhinitis associated with recurrent respiratory tract infections.

Cystic fibrosis or primary ciliary dyskinesias are important to rule out in patients suspected of chronic rhinosinusitis.

5. IMPORTANCE OF A UNIFORM APPROACH

5.1. Subphenotyping severe/uncontrolled diseases

Allergic diseases represent complex multi-dimensional diseases with marked heterogeneity depending on environmental factors and socio-economic determinants. Tools to phenotype individual disease subtypes are now being developed in order to characterize the various patterns of triggers that induce symptoms, different clinical presentations of the disease, and different inflammatory markers. This is the case for asthma (US SARP: Severe Asthma Research Program [125, 126], U-BIOPRED [45, 127] and allergic disease onset (MeDALL, Mechanisms of the Development of ALLergy, FP7 [49]) but more research is needed to identify allergic disease subphenotypes or endophenotypes [128] based on severity.

Phenotyping subtypes can be used to characterize and predict disease severity, progression, and response to treatment, and may help identify unique targets for treatment [26]. Heterogeneity also exists within each dimension of the disease (e.g. eosinophils and asthma severity) [129, 130], across diseases (e.g. eosinophils in asthma and COPD) and in relation to co-morbidities [131, 132]. Phenotypes may also change over time.

Phenotype heterogeneity may reflect a priori defined hypotheses or lead to the generation of novel hypotheses through multiple logistic regression [131, 133], cluster analysis [126, 132] or free scale networks. However, a uniform definition applied worldwide is needed, and then detailed subphenotyping of severe allergic diseases may be approached [28].

5.2. Clinical practice

A uniform definition provides a framework to decide who needs targeting for treatment or improved treatment [28].

It will help in the delivery of appropriate health care through better organization for diagnosis and treatment in primary care and/or specialist clinics. A multidisciplinary approach is recommended in patients with severe allergic diseases [39]. For this, the use of a common language across primary, secondary and tertiary care is important. A major challenge is that their *functional* differentiation of level of care turns into a segregation of patient flows. The use in guidelines of the same definitions and criteria across the board of health care will facilitate a smooth transfer of patients from primary care to more specialized care and back, according to their needs. Communication with patients or parents of patients should be focused on providing information on the need for therapy and consequent use of therapy, as well as on the risks of not complying with these recommendations.

5.3. Personalized medicine

The main challenge for allergic diseases in the 21st century is to understand their complexity. Identification of the underlying mechanisms will help the prognosis, diagnosis and treatment of disease [49] as well as the transition to predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine [134]. The uniform approach of severity is perfectly embedded within this new paradigm.

5.4. Registries for severe allergic (and related) diseases

Severe asthma registries provide a foundation upon which to generate a greater understanding of public health need, define phenotypic heterogeneity to inform the design of research studies and to improve overall clinical care [28]. Registries will help for the surveillance of severe allergic diseases. Data from the registries may provide evidence of inadequacies in control of diseases. The establishment of an internationally-agreed definition of severe allergic (and related) diseases will provide the opportunity to develop a single registry in order to capture core information in both developed and developing countries. This is particularly relevant to the worldwide changing demography of allergic diseases.

5.5. Clinical trials

For clinical trials, it is essential to have clarity as to what definitions have been used — severity assessed before treatment or after treatment, and in this case, which treatment was used. In addition, clinical trials should consider co-morbidities and confounding conditions necessary for adequate assessment of clinical responses (e.g. smoking and asthma) or effectiveness of different therapeutic approaches.

5.6. Registration of medicines and reimbursement

Controlled trials designed with a uniform approach of severity [135] will be more easily evaluated by the agencies for approval and by the Health Technology Assessment agencies (such as NICE) for reimbursement.

5.7. Research on mechanisms and genetics

More research into severe allergic diseases is urgently needed. Many large collaborative studies are already ongoing for severe asthma [125–127], but not for the other diseases. A uniform definition and a collaborative approach to epidemiological, genetic and mechanistic research are important. Different levels of phenotype characterization (granularity) can be applied to assess

phenotypic characterization in patients with severe allergic (and related) diseases. For the success of such approaches it is important to develop global partnerships and platforms to ensure the application of standard methodology and protocols to promote the collection and sharing of samples and data through appropriate infrastructure in different countries [28].

5.8. Epidemiology

In epidemiologic population studies, standardized definitions are fundamental. It is often difficult to assess severity since many patients are undertreated. The uniform definition of severe allergic (and related) diseases accounts for these patients and articulates time frames for appropriate assessment of severity and control. Thus, the definition will facilitate epidemiological research, understand modifiable risk factors and comparisons across studies in different populations. Control usually refers to events occurring recently (over the last 2–4 weeks) whereas severity refers to those occurring over a long period of time (e.g. 6–12 months).

5.9. Public health planning

For public health purposes, a uniform definition of severe allergic (and related) diseases is needed to identify the prevalence, burden and costs incurred by severe patients in order to improve quality of care and optimize health care planning and policies. This definition will provide support for more precise calculations on the needs and costs for medications in a country.

5.10. Developed and developing countries

A uniform definition of severe allergic (and related) diseases should be applicable to local and geographical conditions of all countries, phenotypes, risk factors, availability and affordability to treatment differing widely around the world. Research must be planned to evaluate the phenotypes of «severe» allergic (and related) diseases from different countries.

5.11. Development of novel therapies

For treatment-resistant severe allergic (and related) diseases, more detailed cellular and molecular phenotyping is needed to identify new targets for the development of novel therapies and to improve current therapies in a cost-effective manner. Ultimately, novel therapies studied in clinical trials should help define the pathogenesis of the diseases and determine the importance of the treatment in large patient populations or in sub-population of patients based on the concept of distinct phenotypes and endotypes.

CONCLUSIONS

It is likely that a uniform definition of severe allergic diseases will help in a better understanding of phenotypes but there is a need for a validation process of the proposed definition for severe chronic allergic diseases across different populations and countries with different income, age groups and different disease phenotypes.

Acknowledgment: This paper is part of MeDALL WP2 and was completed during a meeting in CREAL, Barcelona (June 29–30, 2011), and the French Speaking Respiratory Forum (Espace Francophone de Pneumologie, Societe de Pneumologie de Langue Francaise, Nice, July 8–10, 2011) in collaboration with the WHO Collaborating Center for Asthma and Rhinitis (Montpellier).

REFERENCES

- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May; 113 (5): 832–6.
- Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Bousquet PJ, Colombo P, Cramer R, et al. Factors responsible for differences between asymptomatic subjects and patients presenting an IgE sensitization to allergens. A GALEN project. *Allergy*. 2006 Jun; 61 (6): 671–80.
- Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010 Jan; 65 (1): 14–20.
- Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report — Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb; 117 (2): 391–7.
- Demoly P, Pichler W, Pirmohamed M, Romano A. Important questions in Allergy: 1 — drug allergy/hypersensitivity. *Allergy*. 2008 May; 63 (5): 616–9.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb; 125 (2 Suppl 2): S116–25.
- Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005 Nov; 60 (11): 1339–49.
- Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2008 Sep 4; 359 (10): 1027–36.
- Krause K, Zuberbier T, Maurer M. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cold contact urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010 Jul; 10 (4): 243–9.
- Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology*. 2005 Apr 15; 209 (2): 123–9.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008 Apr; 63 Suppl 86: 8–160.
- Bousquet J, Khaltaev N. Global surveillance, prevention and control of Chronic Respiratory Diseases. A comprehensive approach. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. World Health Organization. ISBN 9789241563468. 2007: 148 pages.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J med*. 2008; 358 (14): 1483–94.
- Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax*. 1999 Mar; 54 (3): 268–72.
- Weinmayr G, Forastiere F, Weiland SK, Rzehak P, Abramidze T, Annesi-Maesano I, et al. International variation in prevalence of rhinitis and its relationship with sensitization to perennial and seasonal allergens. *Eur Respir J*. 2008 Nov; 32 (5): 1250–61.
- Bousquet PJ, Leynaert B, Neukirch F, Sunyer J, Janson CM, Anto J, et al. Geographical distribution of atopic rhinitis in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy*. 2008 Oct; 63 (10): 1301–9.
- Bousquet J, Fokkens W, Burney P, Durham SR, Bachert C, Akdis CA, et al. Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA²LEN paper. *Allergy*. 2008 Jul; 63 (7): 842–53.
- Fokkens W, Lund V, Mullol J. EP30S. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. 2007. *Rhinology*. 2007; 45 (Suppl 20): 1–139.
- Bachert C, Van Bruaene N, Toskala E, Zhang N, Olze H, Scadding G, et al. Important research questions in allergy and related diseases: 3-chronic rhinosinusitis and nasal polyposis — a GALEN study. *Allergy*. 2009 Apr; 64 (4): 520–33.
- Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe — an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy*. 2011 May 24.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009 Oct; 64 (10): 1417–26.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2009 Oct; 64 (10): 1427–43.
- Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Asthma Education and Prevention Program. National Heart, Lung and Blood Institute. US Department of Health and Human Services. 440 pages. 2007.
- Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, O'Byrne P, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy*. 2007 Feb; 62 (2): 102–12.
- Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec; 162 (6):2341–51.
- Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008 Sep; 32 (3): 545–54.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), 2010 update. http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2010.pdf. 2010.
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Nov; 126 (5): 926–38.
- Bousquet J, Anto JM, Sterk PJ, Adcock IM, Chung KF, Roca J, et al. Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. *Genome Med*. 2011 Jul 6; 3 (7): 43.
- Humbert M, Holgate S, Boulet LP, Bousquet J. Asthma control or severity: that is the question. *Allergy*. 2007 Feb; 62 (2): 95–101.
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, Fitzgerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008 Jan; 31 (1): 143–78.
- Thomas M, Gruffydd-Jones K, Stonham C, Ward S, Macfarlane TV. Assessing asthma control in routine clinical practice: use of the Royal College of Physicians '3 Questions'. *Prim Care Respir J*. 2008 Aug 12.
- Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999; 14 (4): 902–7.
- Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006 Apr; 100 (4): 616–21.
- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan; 113 (1): 59–65.
- Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JR, Hillyer EV, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J*. 2009 Mar; 18 (1): 41–9.
- Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J*. 2010 Dec; 36 (6): 1410–6.
- Liu AH, Zeiger RS, Sorkness CA, Ostrom NK, Chipps BE, Rosa K, et al. The Childhood Asthma Control Test: retrospective determination and clinical validation of a cut point to identify children with very poorly controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug; 126 (2): 267–73, 73 e1.
- British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax*. 2008 May; 63 Suppl 4: iv1–121.
- Haahela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax*. 2006 Aug; 61 (8): 663–70.
- Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R, Ponte EV, Barreto ML, Rodrigues LC, et al. Rapid reduction in hospitalisations after an intervention to manage severe asthma. *Eur Respir J*. 2010 Mar; 35 (3): 515–21.
- Andrade WC, Camargos P, Lasmar L, Bousquet J. A pediatric asthma management program in a low-income setting resulting in reduced use of health service for acute asthma. *Allergy*. 2010 Jun 14.
- Evans R, 3rd, Gergen PJ, Mitchell H, Kattan M, Kerckmar C, Crain E, et al. A randomized clinical trial to reduce asthma morbidity among inner-city children: results of the National Cooperative Inner-City Asthma Study. *J Pediatr*. 1999 Sep; 135 (3): 332–8.
- Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005 Mar; 60 (3): 309–16.
- Bell E, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung K, Versnel I, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicines Initiative (IMI). *Thorax*. 2011 (in press).

46. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing [In Process Citation]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162 (4 Pt 1): 1403–6.
47. Devulapalli CS, Carlsen KC, Haland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax*. 2008 Jan; 63 (1): 8–13.
48. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008 Oct; 32 (4): 1096–110.
49. Bousquet J, Anto J, Auffray C, Akdis M, Cambon-Thomsen A, Keil T, et al. MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy): an integrated approach from phenotypes to systems medicine. *Allergy*. 2011 May; 66 (5): 596–604.
50. Cameron A, Ewen M, Ross-Degnan D, Ball D, Laing R. Medicine prices, availability, and affordability in 36 developing and middle-income countries: a secondary analysis. *Lancet*. 2009 Jan 17; 373 (9659): 240–9.
51. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, Cruz AA, Lockey RJ, et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Sep; 124 (3): 428–33.
52. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klossek JM, Mechin H, Daures JP, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy*. 2007 Apr; 62 (4): 367–72.
53. Ragab SM, Lund VJ, Saleh HA, Scadding G. Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy. *Allergy*. 2006 Jun; 61 (6): 717–24.
54. Valero A, Ferrer M, Sastre J, Navarro AM, Monclus L, Marti-Guadano E, et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma severity items. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Aug; 120 (2): 359–65.
55. Baiardini I, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, Compalati E, Fiocchi A, et al. Recommendations for assessing Patient-Reported Outcomes and Health-Related quality of life in clinical trials on allergy: a GA(2)LEN taskforce position paper. *Allergy*. 2009 Nov 20.
56. Baiardini I, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, Compalati E, Fiocchi A, et al. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in clinical trials on allergy: a GA (2)LEN taskforce position paper. *Allergy*. 2010 Mar; 65 (3): 290–5.
57. Schatz M, Meltzer EO, Nathan R, Derebery MJ, Mintz M, Stanford RH, et al. Psychometric validation of the rhinitis control assessment test: a brief patient-completed instrument for evaluating rhinitis symptom control. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Feb; 104 (2): 118–24.
58. Bousquet PJ, Combescure C, Klossek JM, Daures JP, Bousquet J. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jun; 123 (6): 1349–54.
59. Ryan D, van Weel C, Bousquet J, Toskala E, Ahlstedt S, Palkonen S, et al. Primary care: the cornerstone of diagnosis of allergic rhinitis. *Allergy*. 2008 Aug; 63 (8): 981–9.
60. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. *Allergy*. 2004 Apr; 59 (4): 373–87.
61. Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, Leger D, Rugina M, Pribil C, et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy*. 2005 Jun; 35 (6): 728–32.
62. Bousquet PJ, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, Mullol J, Klossek JM, et al. Uncontrolled allergic rhinitis during treatment and its impact on quality of life: a cluster randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep; 126 (3): 666–8 e1–5.
63. Bousquet J, Lund VJ, Van Cauwenberge P, Bremard-Oury C, Mounedji N, Stevens MT, et al. Implementation of guidelines for seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2003 Aug; 58 (8): 733–41.
64. Webb DR, Meltzer EO, Finn AF, Jr., Rickard KA, Pepsin PJ, Westlund R, et al. Intranasal fluticasone propionate is effective for perennial nonallergic rhinitis with or without eosinophilia. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Apr; 88 (4): 385–90.
65. Greiner AN, Meltzer EO. Pharmacologic rationale for treating allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Nov; 118 (5): 985–98.
66. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108 (5 Suppl): S147–334.
67. Rondon C, Romero JJ, Lopez S, Antunez C, Martin-Casanez E, Torres MJ, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Apr; 119 (4): 899–905.
68. Dykewicz MS, Fineman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998; 81 (5 Pt 2): 463–8.
69. Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, Gehano P, Klossek JM, Le Gal M, et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jan; 117 (1): 158–62.
70. Blaiss MS. Allergic rhinitis and impairment issues in schoolchildren: a consensus report. *Curr Med Res Opin*. 2004 Dec; 20 (12): 1937–52.
71. Simons FE. Learning impairment and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 1996; 17 (4): 185–9.
72. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H (1)-antihistamines: a GA (2)LEN position paper. *Allergy*. 2010 Apr; 65 (4): 459–66.
73. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*. 2008 Sep 20; 372 (9643): 1049–57.
74. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2007 Jun; 45 (2): 144–7.
75. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy*. 2006 Nov; 61 (11): 1280–9.
76. Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, Van Bruaene N, Holtappels G, Deruyck N, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Sep 17.
77. Van Bruaene N, Derycke L, Perez-Novo CA, Gevaert P, Holtappels G, De Ruyck N, et al. TGF-beta signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug; 124 (2): 253–9, 9 e1–2.
78. Stjarne P, Blomgren K, Caye-Thomasen P, Salo S, Soderstrom T. The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol*. 2006 Jun; 126 (6): 606–12.
79. Mullol J, Obando A, Pujols L, Alobid I. Corticosteroid treatment in chronic rhinosinusitis: the possibilities and the limits. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009 Nov; 29 (4): 657–68.
80. Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, Hopkinson P, Donnan PT, Lipworth B. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011 Mar 1; 154 (5): 293–302.
81. Vento SI, Ertama LO, Hytonen ML, Wolff CH, Malmberg CH. Nasal polyposis: clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000 Sep; 85 (3): 209–14.
82. Alobid I, Guilemany JM, Mullol J. Nasal manifestations of systemic illnesses. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004 May; 4 (3): 208–16.
83. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, De Lobel L, van Cauwenberge P, Liu S, et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Nov; 126 (5): 962–8, 8 e1–6.
84. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) — classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA (#) and GA²LEN/HANNA*. *Allergy*. 2011 Jul; 66 (7): 818–29.
85. Fuchs HA, Tanner SB. Granulomatous disorders of the nose and paranasal sinuses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Feb; 17 (1): 23–7.
86. Bonfils P, Halimi P, Malinvaud D. Adrenal suppression and osteoporosis after treatment of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*. 2006 Dec; 126 (11): 1195–200.
87. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009 Jun; 39 (6): 777–87.
88. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet P, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report (1). *Allergy*. 2010 Nov 17.

89. Mathias SD, Dreskin SC, Kaplan A, Saini SS, Spector S, Rosen KE. Development of a daily diary for patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Aug; 105 (2): 142–8.
90. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. 2008 Jun; 63 (6): 777–80.
91. Baiardini I, Braidò F, Brandi S, Canonica GW. Allergic diseases and their impact on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Oct; 97 (4): 419–28; quiz 29–30, 76.
92. Kropfl L, Maurer M, Zuberbier T. Treatment strategies in urticaria. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Jun; 11 (9): 1445–50.
93. Neven B, Prieur AM, Quartier dit Maire P. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Sep; 4 (9): 481–9.
94. Soubrier M. Schnitzler syndrome. *Joint Bone Spine*. 2008 May; 75 (3): 263–6.
95. Valent P, Arock M, Bischoff SC, Buhring HJ, Brockow K, Escribano L, et al. The European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). *Wien Klin Wochenschr*. 2004 Oct 30; 116 (19–20): 647–51.
96. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias — EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy*. 2009 Dec; 64 (12): 1715–21.
97. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005 Oct; 5 (5): 408–12.
98. Willemsen R, Roseeuw D, Vanderlinden J. Alexithymia and dermatology: the state of the art. *Int J Dermatol*. 2008 Sep; 47 (9): 903–10.
99. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993; 186 (1): 23–31.
100. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol*. 2001 Feb; 10 (1): 11–8.
101. Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec; 120 (6): 1389–98.
102. Rajka G, Langeland T. Grading of the severity of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989; 144: 13–4.
103. Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, Holm EA, De Raeve L, Seidenari S, et al. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy*. 2011 Mar 18.
104. van Velsen SG, Knol MJ, Haeck IM, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. The Self-administered Eczema Area and Severity Index in children with moderate to severe atopic dermatitis: better estimation of AD body surface area than severity. *Pediatr Dermatol*. 2010 Sep-Oct; 27 (5): 470–5.
105. Alanne S, Nermes M, Soderlund R, Laitinen K. Quality of life in infants with atopic dermatitis and healthy infants: a follow-up from birth to 24 months. *Acta Paediatr*. 2011 Feb 22.
106. Rehal B, Armstrong A. Health Outcome Measures in Atopic Dermatitis: A Systematic Review of Trends in Disease Severity and Quality-of-Life Instruments 1985–2010. *PLoS One*. 2011; 6 (4): e17520.
107. Saeki H, Furue M, Furukawa F, Hide M, Ohtsuki M, Katayama I, et al. Guidelines for management of atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2009 Oct; 36 (10): 563–77.
108. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Mar; 24 (3): 317–28.
109. Bos JD. Atopiform dermatitis. *Br J Dermatol*. 2002 Sep; 147 (3): 426–9.
110. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Jan; 16 (1 Suppl): S82–9.
111. Clark RA, Fuhlbrigge RC. Immunology and skin disease 2009: frontiers in cutaneous immunology. *J Invest Dermatol*. 2009 Aug; 129 (8): 1849–51.
112. Leung DY. Preface to atopic dermatitis intervention to control the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Dec; 112 (6 Suppl): S117.
113. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May; 113 (5): 925–31.
114. Spergel JM. Epidemiology of Atopic Dermatitis and Atopic March in Children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010 Aug; 30 (3): 269–80.
115. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar; 127 (3): 661–7.
116. von Bubnoff D, Andres E, Hentges F, Bieber T, Michel T, Zimmer J. Natural killer cells in atopic and autoimmune diseases of the skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jan; 125 (1): 60–8.
117. Ong PY, Leung DY. The infectious aspects of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010 Aug; 30 (3): 309–21.
118. Shiohara T, Sato Y, Takahashi R, Kurata M, Mizukawa Y. Increased susceptibility to cutaneous viral infections in atopic dermatitis: the roles of regulatory T cells and innate immune defects. *Curr Probl Dermatol*. 2011; 41: 125–35.
119. Fonacier LS, Aquino MR. The role of contact allergy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010 Aug; 30 (3): 337–50.
120. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy*. 2008 Aug; 63 (8): 1054–60.
121. Lang A, Mowinckel P, Sachs-Olsen C, Riiser A, Lunde J, Carlsen KH, et al. Asthma severity in childhood, untangling clinical phenotypes. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Sep; 21 (6): 945–53.
122. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: Confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Feb; 127 (2): 382–9 e13.
123. Lodrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, Wennergren G, de Benedictis FM, De Jongste JC, et al. Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J*. 2011 Feb; 37 (2): 432–40.
124. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Aug; 120 (2): 381–7.
125. Balzar S, Fajt ML, Comhair SA, Erzurum SC, Bleeker E, Busse WW, et al. Mast cell phenotype, location, and activation in severe asthma: data from the severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 1; 183 (3): 299–309.
126. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Feb 15; 181 (4): 315–23.
127. Auffray C, Adcock IM, Chung KF, Djukanovic R, Pison C, Sterk PJ. An integrative systems biology approach to understanding pulmonary diseases. *Chest*. 2010 Jun; 137 (6): 1410–6.
128. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Feb; 127 (2): 355–60.
129. Brasier AR, Victor S, Boetticher G, Ju H, Lee C, Bleeker ER, et al. Molecular phenotyping of severe asthma using pattern recognition of bronchoalveolar lavage-derived cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jan; 121 (1): 30–7 e6.
130. Miller MK, Johnson C, Miller DP, Deniz Y, Bleeker ER, Wenzel SE. Severity assessment in asthma: An evolving concept. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Nov; 116 (5): 990–5.
131. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006 Aug 26; 368 (9537): 804–13.
132. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 1; 178 (3): 218–24.
133. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2005 Nov; 26 (5): 812–8.
134. Auffray C, Charron D, Hood L. Predictive, preventive, personalized and participatory medicine: back to the future. *Genome Med*. 2010; 2 (8): 57.
135. Bousquet J, Schunemann HJ, Bousquet PJ, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, et al. How to design and evaluate randomized controlled trials in immunotherapy for allergic rhinitis: an ARIA-GA(2)LEN statement. *Allergy*. 2011 Jun; 66 (6): 765–74.

Тяжелые хронические аллергические и ассоциированные с ними болезни: единый подход — меморандум MeDALL-GA²LEN-ARIA

Совместно с центром ВОЗ по борьбе с астмой и ринитом 2001-05-22 D3

Концепции тяжести, активности болезни, ее контроля, восприимчивости к терапии определенно связаны, но, тем не менее, различны. Тяжесть течения обусловлена потерей функций органа, индуцированной патологическим процессом или возникновением тяжелых обострений. Тяжесть может варьироваться с течением времени и нуждается в регулярном наблюдении. Контроль — это степень, в которой в данный момент времени осуществляется лечение симптомов болезни. Концепции для лечения астмы постепенно развивались в виде методических рекомендаций и консенсусов. Целью данной работы является создание единого подхода, представленного ВОЗ, к определению тяжести астмы и других хронических аллергических и сопутствующих заболеваний (ринит, хронический риносинусит, хроническая крапивница, атопический дерматит) для того, чтобы иметь единое определение степени тяжести, риска, контроля, которые можно использовать в клинической практике. В основе этого подхода — адекватный диагноз, наличие и доступность лечения, восприимчивость к лечению, выявление сопутствующих заболеваний и факторов риска. Такой унифицированный подход позволит более точно определить фенотипы тяжелых аллергических (и связанных с ними) заболеваний, что крайне важно для клинической практики, научных исследований (в том числе эпидемиологических), общественного здравоохранения, образования и открытия новых видов лечения.

Ключевые слова: IgE, аллергия, тяжесть, контроль рисков, астма, ринит, риносинусит, крапивница, атопический дерматит, SCORAD-шкала тяжести атопического дерматита.

20

Сокращения

ARIA: аллергический ринит и его влияние на астму
ACQ: анкета по контролю астмы
АтД: атопический дерматит
ACT: тест по контролю астмы
ATS: Американское торакальное общество
CRS: хронический риносинусит
CRSsNP: хронический риносинусит без носовых полипов
CRSwNP: хронический риносинусит с носовыми полипами
EASI: шкала оценки распространенности и тяжести поражения кожи при атопическом дерматите
EPR3: экспертный отчет 3
ERS: Европейское респираторное общество
FP: рамочная программа
GA²LEN: глобальная европейская сеть по аллергии и астме (FP6)
GINA: глобальные инициативы по астме
LMIC: страна с низким и средним уровнем доходов

MeDALL: механизмы развития аллергии (FP7)
NAEPP: Национальная программа образования по профилактике астмы
POEM: Patient-oriented Eczema Measure (пациент-ориентированная оценка экземы)
SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis (шкала для оценки эффективности лечения и динамики клинических проявлений АтД)
SCUAD: тяжелые хронические заболевания верхних дыхательных путей
U-BIOPRED: Unbiased BIOMarkers for the PREDiction of respiratory disease outcomes (объективные биомаркеры для прогнозирования исходов болезней органов дыхания)
VAS: визуальная аналоговая шкала
WAO: Всемирная аллергологическая организация
ВОЗ: Всемирная организация здравоохранения

ВВЕДЕНИЕ

Аллергические болезни являются наиболее распространенными в мире. При аллергопатологии задействован целый ряд механизмов, но в большинстве случаев развиваются IgE-опосредованные реакции [1]. Более 400 млн человек страдают от аллергического ринита и более 300 млн — от астмы [2]. До 50% населения разных стран и определенных возрастных групп чувствительны к аллергенам. Не все сенсibilизированные больные

имеют выраженную симптоматику [3], тяжесть проявлений варьирует от легкой до тяжелой, от периодичной до стойкой. Большинство пациентов демонстрирует раннее появление симптомов, но клинические фенотипы аллергических болезней меняются с возрастом [4]. Острые IgE-опосредованные, тяжелые (например, анафилаксия [5]) реакции отмечаются у пациентов, сенсibilизированных к лекарственным препаратам [6], пищевым продуктам [7] или ядам перепончатокрылых [8],

и могут быть опасными для жизни. Многие виды острых не-IgE-опосредованных аллергических или неаллергических болезней [1], таких как гиперчувствительность к аспирину, наследственный отек Квинке [9], холодовая крапивница [10] или кожные реакции (DRESS — лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами или синдром Лайелла [11]), также считаются опасными для жизни. Острые аллергические (и связанные с ними) болезни не будут рассматриваться в данном документе.

Основные IgE-опосредованные хронические болезни включают ринит и конъюнктивит [12], астму [2], атопический дерматит [13] и желудочно-кишечные заболевания, при этом не всегда задействованы компоненты аллергии [14–17]. Например, развитие контактного дерматита связано с другими иммунными реакциями. В данном документе будут предложены определения тяжести аллергических и связанных с ними (неаллергической этиологии) болезней: астмы, ринита (конъюнктивита), риносинусита [18, 19], атопического дерматита и хронической крапивницы [20, 21]. В дальнейшем этот список будет расширен.

Сопутствующие заболевания не только усугубляют тяжесть основного, но и создают дополнительные сложности при его лечении [12].

Понятия тяжести болезни, активности, ее контроля определены взаимосвязаны. Тяжесть процесса обусловлена потерей функций органа, индуцированной заболеванием. Она может изменяться с течением времени и нуждается в регулярном наблюдении. Активность болезни обусловлена уровнем активации цепи биологических процессов, которые вызывают развитие болезни и ее клинические проявления.

Контроль — это степень, в которой в данный момент времени осуществляется лечение симптомов болезни. Активность и контроль могут рассматриваться как противоположности.

Данные понятия для лечения астмы были разработаны в клинических рекомендациях [22, 23], рабочих группах [24] и консенсусах [25].

До 2006 года астма была самостоятельно классифицирована по степени тяжести. Затем новые рекомендации GINA заменили «классификацию по степени тяжести» на «классификацию по уровням контроля», использующую те же критерии. Ни одна классификация не представляется адекватной при ее изолированном использовании, и классификация астмы с выделением различных степеней контроля в том числе [25]. Рекомендации NAEPPEPR3 [22] внесли ключевые предложения, сочетающие нарушения, реакцию на лечение и риски. Универсальное определение тяжелой формы астмы с использованием подхода NAEPPEPR3 [22] представлено в ВОЗ [26].

Целью данной работы является создание единого подхода, представленного ВОЗ, к тяжести астмы [27], и других аллергических и связанных с ними болезней для того, чтобы иметь единое определение степени тяжести, риска, контроля, которые можно использовать в клинической практике. Это позволит четко определить фенотипы тяжелых аллергических (и связанных с ними) болезней для клинической практики, исследований (в том числе эпиде-

миологии), целей общественного здравоохранения, образования и открытия новых способов лечения (табл. 1).

1. ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ, КОНТРОЛЬ, ОТВЕТ НА ЛЕЧЕНИЕ И РИСК ПРИ АСТМЕ

Стратификация/градация тяжести астмы включает в себя несколько компонентов (табл. 2). Самая объективная концепция тяжести астмы основана на интенсивности лечения, необходимого для достижения хорошего контроля болезни [26].

1.1. Контроль

Степень контроля астмы включает текущий контроль и обострения в течение последних 6–12 мес [26]. Контроль астмы на текущий момент может быть оценен по таким показателям, как дневные или ночные симптомы, симптомы, связанные с периодом активности или физическими упражнениями; мониторинг пикфлоуметрии или функций легких, а также необходимость использования препаратов и наличие обострения болезни. Используемые по отдельности эти показатели не могут точно оценить степень контроля астмы. Комплексный показатель, отражающий все ключевые параметры, является более релевантным [29] и используется в различных руководствах [22, 28] (табл. 3).

Некоторые из указанных признаков контроля над астмой у взрослых и подростков утверждены и переведены на многие языки. Например, Королевский колледж врачей использует 3 вопроса [30]; тест по контролю над астмой (ACT) — 5 вопросов [31, 32]; контрольная анкета по астме компании Juniper (ACQ) — 6 вопросов Juniper (ACQ6) и FEV₁ (ACQ7) [33], но ACQ6 является более пре-

Таблица 1. Характеристика разрабатываемого документа

<ul style="list-style-type: none"> • В настоящем документе дается оценка степени тяжести хронических аллергических (и связанных с ними) болезней, принятая в индивидуальном порядке
<ul style="list-style-type: none"> • Не рассматриваются острые аллергические реакции, такие как анафилактический шок
<ul style="list-style-type: none"> • Не принимаются во внимание сопутствующие болезни
<ul style="list-style-type: none"> • Документ предназначен для использования всеми заинтересованными сторонами, участвующими в лечении аллергических (и связанных с ними) болезней

Таблица 2. Компоненты тяжести астмы [27, 28]

1 — уровень контроля <ul style="list-style-type: none"> • текущий клинический контроль (ухудшения): симптомы, состояние здоровья и функциональные ограничения в течение предыдущих 2–4 нед; • тяжелые обострения по сравнению с предыдущими 6–12 мес (использование пероральных или системных глюкокортикостероидов)
2 — уровень текущего лечения
3 — техника ингаляции и соответствие лечению
4 — ответ на лечение
5 — риск

Таблица 3. Уровень контроля астмы у пациентов в возрасте ≥ 5 лет (из NAEPP-EPR3-2007 [22], GINA-2006 [25]) [27]. Каждый компонент определяет категорию пациента

Уровень контроля	Хороший контроль**	Частичный контроль**	Плохой контроль**
Дневные симптомы за последние 2–4 нед	≤ 2 дней в нед, но не чаще одного раза в день	> 2 дней в нед или чаще одного раза в день, но ≤ 2 дней в нед	В течение всего дня
Ограничение активности за последние 2–4 нед	Нет	Некоторые ограничения	Крайне ограничен
Ночные симптомы/пробуждение за последние 2–4 нед	Нет	≤ 2 ночей в нед	> 2 ночей в нед
Необходимость кратковременной ингаляции β_2 адrenoблокаторов за последние 2–4 нед	≤ 2 дней в нед	> 2 дней в нед	Несколько раз в день
Функция легких FEV ₁ или PEF* FEV ₁ /FVC (возраст < 11 лет)	$\geq 80\%$ должного или личный рекорд	60–79% должного или личный рекорд	$< 60\%$ должного или личный рекорд $< 75\%$
Обострение (-я) (требуются пероральные или системные глюкокортикостероиды)***	0–1 раз в год	2 раза в год	Часто (> 2 раз в год)
Рассматривается тяжесть и интервал с момента последнего обострения			

Примечание. * — FEV₁ или PEF может быть $\geq 80\%$ должного значения у пациентов с тяжелой персистирующей астмой; ** — для хорошо контролируемой астмы должны присутствовать все компоненты; при частично или плохо контролируемой астме — любой из компонентов переводит пациента в соответствующую категорию; *** — в настоящее время недостаточно данных, соответствующих частоте обострений с разным уровнем контроля тяжести астмы.

диктивной для контроля над бронхиальной астмой, чем ACQ7 [34].

Утверждено несколько вопросников для оценки контроля астмы у детей [35, 36]. Ни одна из этих анкет не оценивает должным образом обострения, которые необходимо учитывать при оценке контроля астмы, поэтому они требуют дальнейшей доработки.

Биомаркеры перспективны для получения дополнительной информации в отношении диагностики и рисков, но сами нуждаются в проверке в плане пригодности для контроля. Биомаркеры или частично, или полностью недоступны в большинстве практических случаев [37].

Хотя терапия астмы направлена, в первую очередь, на контроль за болезнью, контроль степени астмы не зависит от этапа лечения. Контроль может быть достигнут при любой степени тяжести. Пациент, у которого достигнут полный контроль, может иметь именно серьезную тяжесть болезни (например, пациент, получающий кортикостероиды *per os*). Пациенты, у которых достигнут контроль заболевания при помощи лечения, имеют более низкую степень риска обострения, чем неконтролируемые больные [37].

1.2. Ответ на лечение

Ответ на лечение получен в многочисленных исследованиях, отмечающих значительное снижение случаев госпитализации и смертности в случае применения адекватного лечения [38]. Наиболее наглядно это продемонстрировано в странах с низким и средним уровнями дохода (LMICs) [37, 39] и отдельных популяциях людей [40]. Концепция, тем не менее, применима ко всем типам населения и во всех странах. В соответствии с реко-

мендациями NAEPP-EPR3 [22], устойчивость к терапии, несмотря на высокие дозы ингаляционных кортикостероидов, определяется как неконтролируемая астма. При исследовании INNOVATE (омализумаб) Европейское медицинское агентство изучало степень контроля астмы у пациентов, получающих ингаляционные кортикостероиды и бета-агонисты пролонгированного действия [41].

1.3. Риск

Концепция риска астмы подразумевает сбор следующих данных [28]:

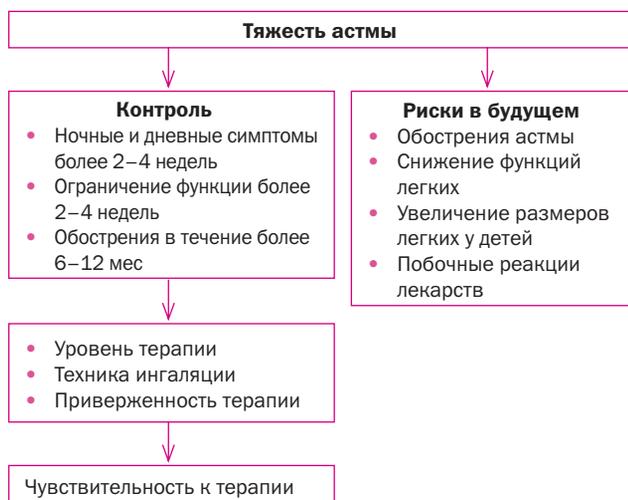
- вероятность будущих обострений астмы;
- прогрессирующая утрата функции легких с течением времени (для детей — снижение темпов роста легких);
- риск развития побочных эффектов лечения, которые всегда следует тщательно отслеживать.

Эти факторы реагируют на лечение дифференцированно. Оценка риска является более проблематичной, чем контроль.

1.4. Определение степени тяжести и контроля астмы

В рекомендациях, предложенных целевой группой ATS/ERS-2008 и ВОЗ [26], рассмотрено определение тяжести астмы, контроля и обострений болезни [22, 23, 28, 42] (рис. 1). В недавнем соглашении, полученном U-BIOPRED от Innovative Medicines Initiative (IMI), зафиксировано отличие тяжелой астмы от альтернативных диагнозов, обеспечивая ступенчатый алгоритм: от тяжелой резистентной, астмы на основе недостаточной терапии, плохого соблюдения правил лечения и/или сопутствующих заболеваний [43].

Рис. 1. Оценка тяжести астмы [23]



Диагноз «Тяжелая астма» определяется уровнем клинического контроля и рисками как «Неконтролируемая астма, которая может привести к частым тяжелым обострениям (или смерти) и/или побочным реакциям на лекарственные препараты, и/или хронической заболеваемости (в том числе нарушению функции легких или замедлению роста легких у детей» [27].

Это определение также включает развитие свистящего дыхания у детей-дошкольников, несмотря на существен-

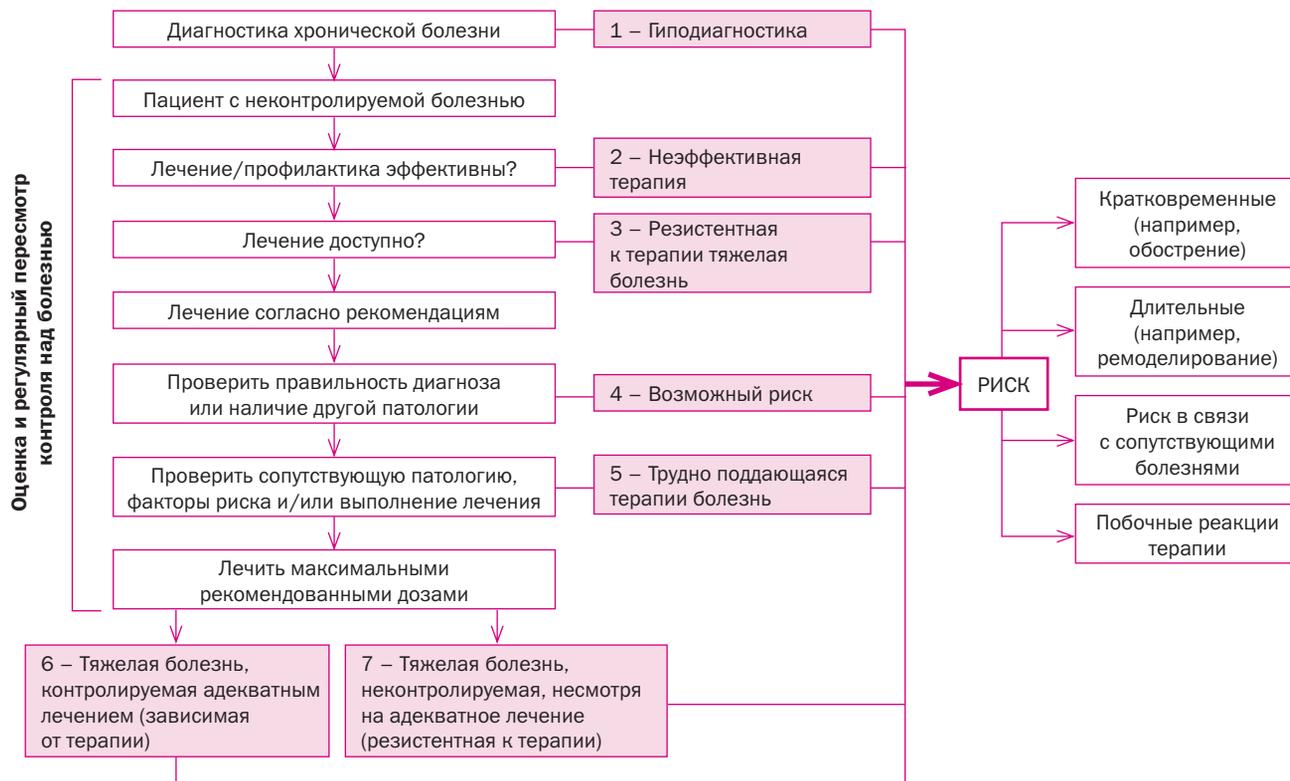
ные разногласия относительно возраста, в котором подтверждается диагноз «Астма» [44–46].

2. ЕДИНЫЙ ПОДХОД К ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКИХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ (И СВЯЗАННЫХ С НИМИ) БОЛЕЗНЕЙ

Тяжелые аллергические (и связанные с ними) болезни включают в себя 7 групп, каждая из которых несет различную информацию по охране здоровья и возникающим в этой связи проблемам (рис. 2).

- **Контроль** должен осуществляться у всех пациентов с диагнозом хронической аллергической болезни с использованием для ее оценки имеющихся тестов. Лечение должно проводиться в соответствии с результатами тестов.
- **Диагноз** — первый шаг, но он не всегда так прост, особенно при наличии симптомов, характерных для разных болезней (например, свистящее дыхание у детей дошкольного возраста).
- **Чувствительность к терапии** — это легкость, с которой достигнут контроль над болезнью при терапевтическом вмешательстве. Для астмы или аллергического ринита эффективные методы лечения доступны для большинства пациентов. Ряд болезней (например, некоторые фенотипы неаллергического ринита или крапивница) труднее поддается контролю.
- **Наличие и доступность лечения.** Контроль над аллергическими болезнями зависит от контекста национальных (или региональных), экономических поставщиков медицинских услуг и оборудования,

Рис. 2. Единый подход к определению тяжелых аллергических (и связанных с ними) болезней [47]



системы здравоохранения, а также индивидуальных и социальных факторов (верование, культурные и социально-экономические детерминанты). В странах с высоким уровнем доходов лечение доступно по цене большинству пациентов. Однако во многих странах с низким экономическим уровнем и некоторых бедных районах развитых стран основные лекарственные средства (ЛС) имеются, но редко доступны по цене [48]. Часто работники здравоохранения имеют недостаточные знания относительно использования ЛС, нуждаются в специальной подготовке, а в самой системе здравоохранения не хватает инфраструктуры для ранней диагностики заболевания, ведения пациента, образования, а также регулирующего законодательства.

- **Пересмотр диагноза.** У пациентов с неконтролируемым течением болезни, несмотря на оптимальное лечение, необходимо предпринять все усилия для исключения других диагнозов. Пациенты могут страдать легкой формой астмы, но из-за наличия другого заболевания (например, хрипов при муковисцидозе) она будет считаться тяжелой. Бывает трудно приписать тяжесть аллергическому заболеванию или заболеванию, лежащему в его основе.
- **Трудно поддающаяся терапии тяжелая болезнь** представляет собой частичный или слабый ответ на лечение и свидетельствует о наличии факторов, не свойственных данной болезни. В подобных случаях необходимо найти причину и способы ее устранения:
 - низкая реакция на лечение;
 - неправильная техника ингаляции;
 - неблагоприятные экологические условия: например, пассивное курение или воздействие аллергена;
 - психосоциальные проблемы;
 - изменения в фармакокинетике кортикостероидов;
 - сопутствующие заболевания, которые не могут контролироваться.

Это очень важно при любом хроническом заболевании.

- **Пациентам с тяжелыми формами болезни, зависящими от лечения,** требуются высокий уровень рекомендуемой терапии для поддержания контроля, а также высокие дозы препаратов и многочисленные ЛС с компонентом, преодолевающим сопротивление или нечувствительность к лечению. Пациенты с контролируемым заболеванием остаются подверженными риску обострений, и если лечение нарушается, то его объем сокращается или становится недоступным.
- **У пациентов с резистентной к терапии тяжелой формой заболевания** процесс контролируется частично или плохо, несмотря на высокую степень рекомендованного лечения, предусмотренного в соответствии с методическими указаниями, принятыми в стране (или если таковых не существует, высокий уровень предписанных лекарств, доступных в стране). Такая нечувствительность не всегда носит абсолютный характер, но меняется от пациента к пациенту и с течением времени.
- **Тяжесть заболевания должна пересматриваться регулярно,** так как может изменяться со временем.

3. ТЯЖЕЛЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ БОЛЕЗНИ

3.1. Аллергический и неаллергический ринит (и риноконъюнктивит)

Аллергический ринит — IgE-опосредованная реакция слизистой оболочки носа. Он часто связан с конъюнктивитом (риноконъюнктивитом) [11]. Неаллергический ринит представляет собой группу гетерогенных заболеваний, при которых могут быть продемонстрированы не IgE-опосредованные реакции [17]. Нереализованные клинические потребности при аллергических и неаллергических ринитах очевидны [49].

3.1.1. Контроль

При рините границы контроля и тяжести течения не всегда четко обозначены. Использование нового определения, степени контроля аллергического ринита включает баллы симптомов, визуальную аналоговую шкалу (VAS) [50], объективную степень заложенности носа (измерение потока воздуха на пике вдоха, акустическая ринометрия и риноманометрия) [51], новую модификацию Классификации тяжести ARIA [49] или результаты, сообщенные пациентом (например, качество их жизни) [12, 52, 53]. Совсем недавно была предложена оценка по нескольким пунктам [54]. Это происходит при рините, когда простая шкала (такая как VAS) может быть достаточной для оценки контроля заболевания [55], что особенно важно на первичном звене медицинской помощи [56, 57]. Уровень контроля аллергического ринита оценивается независимо от этапа лечения [52, 58].

3.1.2. Чувствительность к терапии

Течение болезни у большинства пациентов с аллергическим ринитом можно контролировать при лечении на основе методических указаний. Тем не менее, до 20% пациентов с умеренной и тяжелой симптоматикой (которые проводят адекватное лечение в соответствии с указаниями) по-прежнему беспокоят их прежние симптомы. Целевая группа GA²LEN-ARIA-WAO предложила новые наименования тяжелого хронического заболевания верхних дыхательных путей (SCUAD) для тех случаев, когда симптомы пациентов недостаточно контролируемы, несмотря на лечение препаратами [56, 57]. SCUAD, однако, распространяется на все болезни носа независимо от аллергической этиологии. Аллергический конъюнктивит часто ассоциируется с ринитом, вызванным пылью, но его труднее контролировать, чем ринит [58].

Эффективность лечения неаллергического ринита различна [17]. Оно, как это ни странно, также эффективно, как и при аллергическом рините [59, 60].

3.1.3. Другие диагнозы

Многие процессы могут имитировать аллергический и неаллергический ринит [61]. Местные аллергические реакции с носовыми, но не системными, антителами IgE [62] могут иметь большее значение, чем предполагалось первоначально. Ошибочный диагноз (например, носовые опухоли, гранулемы, спинномозговая ринорея)

способен привести к отрицательным результатам, если пациент не был должным образом обследован и осмотрен.

3.1.4. Риск

Аллергический ринит ухудшает работоспособность [63, 64] и успеваемость в школе [65, 66]. Более того, седативный эффект у пациентов с аллергическим ринитом может усиливаться при использовании H_1 -антигистаминных препаратов с соответствующими свойствами [67]. Серьезный долгосрочный риск развития аллергического и неаллергического ринита способствует развитию астмы [68].

3.2. Хронический риносинусит (CRS)

3.2.1. Контроль

При хроническом риносинусите границы контроля и тяжести не очень хорошо обозначены. Использование нового критерия предполагает, что оценка симптомов по VAS позволит более точно мониторировать контроль за болезнью, а также может сочетаться со специфичными для заболевания [18, 69] и для оценки общего состояния здоровья методами исследований [18].

3.2.2. Реакция на лечение

Чувствительность к терапии отличается при CRS без носовых полипов (CRSsNP) и CRS с полипами носа (CRSwNP) [69–71]. Принцип SCUAD также относится к CRS [58, 59].

Патофизиология CRSsNP еще плохо изучена [19], варианты лечения, как правило, ограничены местными кортикостероидами (макролидными антибиотиками), но доказательств долгосрочного успеха недостаточно [18]. Хирургия синуса, по отчетам специалистов, улучшает симптомы на краткосрочную перспективу (65–90%). При локализованном CRSwNP легкой и средней тяжести симптомы могут контролироваться с помощью местного лечения кортикостероидами [72, 73]. Тем не менее, при тяжелых полипозах и астме повторные курсы интраназальных и/или оральных кортикостероидов, как правило, бывают недостаточными для контроля симптомов. Часто предписываются повторные операции синуса, однако зарегистрированы случаи многократных хирургических вмешательств без длительного клинического улучшения [74].

3.2.3. Другие диагнозы

Дифференциальный диагноз включает все формы ринита, а также основные заболевания синусов (такие, как кистозный фиброз, первичная цилиарная дискинезия, неинвазивный грибковый синусит, аллергические грибковые заболевания пазух и инвазивные формы) [18]. Синусовую головную боль необходимо дифференцировать от неврологической, окулярной или лицевой боли. Другие редкие диагнозы (например, болезнь Вегенера, злоупотребление кокаином, гранулемы и лимфомы средней линии) также должны быть исключены. Любая односторонняя обструкция, боль и кровотечение требуют исследования специалистами для исключения злокачественных новообразований, менингоцеле и других серьезных состояний [75].

3.2.4. Риск

Редко при острых осложнениях заболевание распространяется на орбиту, мозговые оболочки, головной мозг или лобную кость (остеомиелит). Мукоцеле развиваются медленно, как долгосрочные осложнения после операции, но также могут быть спонтанными.

Примерно у 10–15% пациентов с CRSsNP и почти 45% — с CRSwNP развиваются тяжелые формы астмы [76]. CRSwNP способно перерасти в системное заболевание (например, респираторное, усугубленное вследствие приема аспирина) или синдром Черджа–Стросса [77]. Аллергические грибковые заболевания пазухи иногда сопровождаются аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (ABPA).

Повторные курсы оральных кортикостероидов у больных с персистирующим CRS могут повлиять на костный метаболизм и привести к дисфункции НРА [73, 78].

3.3. Хроническая крапивница

Крапивница — спонтанное или индуцируемое появление волдырей и гиперемии, часто сопровождаемое зудом. Симптомы обычно исчезают в течение нескольких часов, наряду с появлением новых очагов поражения. Хроническая крапивница представляет собой группу спонтанных или индуцируемых заболеваний, характеризующихся персистирующими или повторяющимися симптомами в течение 6 недель [21, 79], и имеет определенные нерешенные клинические проблемы [80].

Отек Квинке описывается как глубокий отек дермы, который сопровождается болью и преимущественным вовлечением мягких тканей: например, лица (веки, губы) или половых органов.

3.3.1. Контроль

При крапивнице степень контроля и тяжести болезни не обозначены четко [81]. С опорой на новые рекомендации ВОЗ контроль осуществляется ежедневным учетом количества волдырей и интенсивности зуда, оценкой активности (UAS7) [82], а также с помощью анкеты качества жизни при хронической крапивнице (CU-Q2oL) [79, 80, 83], дневников пациента и других инструментов, связанных со здоровьем и качеством жизни.

3.3.2. Чувствительность к терапии

При хронической крапивнице симптоматическое лечение является правилом, поскольку этиологическое лечение редко бывает эффективным [21, 81]. Хроническая крапивница может быть полностью контролируема у небольшой части пациентов при следовании методическим рекомендациям. Цель лечения при хронической крапивнице — ликвидация симптомов, т.е. полная защита от появления волдырей, зуда, отека Квинке. Хороший эффект достигается менее чем у половины пациентов при применении разрешенных доз препаратов, не содержащих седативные вещества (пероральные H_1 -антигистаминные средства) и рекомендованных для терапии на первом этапе [84]. Физическая крапивница — разновидность хронической, проявляется рецидивирующими симптомами в ответ на физические стимулы (такие, как жара, холод или сдавливание), считается адаптивной.

3.3.3. Дифференциальная диагностика

Уртикарный васкулит и аутовоспалительные заболевания (например, криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) [85], синдром Шницлера [86], мастоцитоз [87], и наследственные или другие комплемент-ассоциированные болезни [8]) должны приниматься во внимание у пациентов с хронической крапивницей спонтанного типа, которые обращаются по поводу волдырей с признаками системного воспаления или по поводу рецидивирующего отека Квинке без волдырей. Эти заболевания связаны с высоким риском развития тяжелых осложнений и смертности.

3.3.4. Риск

Риски при хронической адаптивной крапивнице отличаются от рисков хронической спонтанной крапивницы и являются специфическими для каждого вида. В целом низкие пороги для запуска интенсивности и триггера времени экспозиции являются индикаторами высокой активности заболевания [88].

Некоторые виды адаптивной крапивницы (например, холодовая) могут провоцировать тяжелые системные реакции, включая анафилактический шок, который способен привести к смерти (например, купание в холодной воде).

У пациентов с хронической спонтанной крапивницей возможен риск развития сопутствующей аутоиммунной патологии (например, аутоиммунный тиреоидит) [85].

Поскольку многих пациентов не удается контролировать при помощи рекомендованных доз ЛС, у них нередко развиваются депрессии и страхи [86].

Многим пациентам с хронической крапивницей грозит риск возникновения неблагоприятных последствий лечения, так как они часто получают несанкционированные лекарства и дозы, превышающие рекомендованные.

3.4. АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

3.4.1. Контроль

Были опубликованы несколько тестов на степень тяжести атопического дерматита (АтД). Три из них были достоверно протестированы и адекватно выполнены: шкала тяжести атопического дерматита (SCORAD) [89], индекс тяжести с учетом площади поражения кожи (EASI) [90], пациент-ориентированный тест измерения экземы (POEM) [91].

Другие балльные системы, такие как шкала Лангеланд-Райка, были разработаны, чтобы включить информацию о недавнем (в течение последних 3 месяцев) анамнезе заболевания [92]. Помимо объективных параметров, таких как эритема или ссадины, более субъективный симптом — зуд имеет большое значение, поскольку он также отражает тяжесть течения болезни. SCORAD также включает в себя VAS-компонент для данного симптома.

Кроме того, SCORAD был использован для классификации атопического дерматита 3 основных форм тяжести: легкая (< 15), среднетяжелая (> 15 и < 40) и тяжелая (> 40). В настоящее время была предложена и утверждена пациент-ориентированная версия

шкалы SCORAD (PO-SCORAD), позволяющая оценить тяжесть самим пациентом или его родителем (опекунами) [93].

Данные шкалы дают только представление о текущем состоянии болезни пациента [94] и могут рассматриваться должным образом в качестве контрольных тестов.

Нарушение качества жизни характерно для АтД как у детей (у пациентов и в их семьях), так и у взрослых. Нарушение качества жизни может наблюдаться у детей раннего возраста [95]. Можно использовать различные опросники QOL (специфической для конкретной болезни или общие) [96].

3.4.2. Чувствительность к терапии

В большинстве случаев пациентов, казалось бы, резистентных к терапии, объединяет отсутствие правильного осуществления клинических рекомендаций [97, 98]. Такая ситуация может быть улучшена путем интенсификации лечения под четким наблюдением и использованием адаптированных образовательных программ. Как и при других хронических заболеваниях, ответ на лечение и контроль его эффективности тесно связан с комплаентностью пациентов/родителей. Тем не менее, существование по-настоящему устойчивых к терапии тяжелых форм АтД может быть объяснено определенной генетической предрасположенностью. В настоящее время отсутствуют доступные исследования по этой проблеме, но, по разным данным, не более 5% случаев АтД принадлежат этой группе [13].

3.4.3. Дифференциальная диагностика

В зависимости от возраста дебюта болезни, АтД может быть неправильно диагностирован [97, 98]. У детей дошкольного возраста спектр для дифференциального диагноза очень широк, включая как распространенные заболевания (такие, как псориаз), так и редкую патологию, как синдром Швахмана-Даймонда, агаммаглобулинемию, атаксию-телеангиэктазию [99] и гистиоцитарные расстройства [100]. У взрослых пациентов также должны быть исключены себорейный дерматит и кожная Т-клеточная лимфома [101].

3.4.4. Риск

Атопический дерматит в раннем возрасте является фактором риска для развития других атопических заболеваний, распространенных в более позднем детском возрасте [102–104]. Наиболее вероятно, что около 30% случаев АтД имеют дебют в младенческом возрасте.

В течение первого года жизни атопический дерматит в основном связан с пищевой аллергией, но очень часто его течение спонтанно улучшается в возрасте 1–2 лет. Дети с ранним началом болезни, наличием мутации гена филагрина, пищевой аллергии (в основном на арахис) имеют почти 100% риск развития аллергической бронхиальной астмы [105].

С другой стороны, около 30% взрослых пациентов могут вырабатывать специфические ауто-IgE с последующим развитием аутоиммунных форм АтД, при которых элиминация аллергена не имеет смысла [106].

В связи с значимо нарушенной врожденной иммунной реакцией эпидермального барьера при atopическом дерматите пациенты имеют высокий риск развития суперинфекции: бактериальной, преимущественно вызванной золотистым стафилококком, грибковой — *Sympodialis Malassezia* или вирусной этиологии, например вирус простого герпеса, а также опосредованной герпетиформной эритемы — тяжелого осложнения АтД [107, 108].

Повышенная проницаемость кожи, связанная с хроническим воспалением, может также способствовать сенсибилизации к гаптенам, что приводит к увеличению доли аллергического контактного дерматита [109].

4. ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ДЕТАМ

4.1. Тяжелая астма

Тяжелая астма часто встречается и у детей, и у взрослых и составляет около 4–5% случаев астмы в детском возрасте [110]. Детские фенотипы тяжелой астмы отличаются от фенотипов взрослых [111, 112]. Недавно были опубликованы предложения по 4-ступенчатой процедуре диагностики и оценки тяжелой астмы [113]: 1) полная диагностика (исключить другие хронические болезни легких, способные имитировать тяжелую астму); 2) мультидисциплинарная оценка (выявление факторов, имеющих значение для развития сопутствующих заболеваний); 3) оценка характера воспаления; 4) документирование степени ответа на кортикостероиды.

4.2. Аллергический риноконъюнктивит и хронический риносинусит

Растет понимание того, что ринит может дебютировать в самом раннем возрасте, однако в настоящее время все еще не хватает мер по контролю над ним. Трудности терапии часто обнаруживаются у детей с редким документированием фармакологических вмешательств при тяжелом течении заболевания, часто являющегося частью комплекса atopической реакции.

Сложно диагностировать аллергический ринит/конъюнктивит у детей дошкольного возраста. К тому же у детей этого возраста возникают частые инфекции верхних дыхательных путей. Также тактика ведения может быть затруднительной из-за отсутствия четких рекомендаций, наличия сопутствующие заболевания и отсутствия объективных параметров для диагностирования.

Существуют определенные проблемы в детском и подростковом возрасте, такие как общие симптомы недомогания во время важных экзаменов в весенний период появления пыльцы (114).

У детей бывает трудно провести разграничение между резистентным неаллергическим ринитом и ринитом, ассоциированным с рецидивирующими респираторными инфекциями.

У пациентов с подозрением на хронический риносинусит крайне важно исключить муковисцидоз или первичную цилиарную дискинезию.

4.3. Хронический риносинусит

Муковисцидоз, или первичная цилиарная дискинезия, — заболевание, которое следует исключать при постановке основного диагноза.

5. ВАЖНОСТЬ ЕДИНОГО ПОДХОДА

5.1. Субфенотипирование тяжелых/неконтролируемых заболеваний

Аллергическая патология представляет собой сложные полиэтиологические болезни с выраженной гетерогенностью в зависимости от факторов окружающей среды и социально-экономических детерминант. В настоящее время разрабатываются механизмы определения отдельных фенотипов заболевания с целью создания характеристик различных форм триггеров, вызывающих симптомы, клинических проявлений болезни, а также различных маркеров воспаления (US SARP: исследовательская программа для серьезных форм астмы [90, 91]; U-BIOPRED: объективные биомаркеры прогнозирования исходов респираторных болезней [43, 92]; MeDALL: механизмы развития аллергии, FP7 [47]), но необходимы дополнительные исследования для выявления суб- или эндофенотипов аллергических болезней [93] на основе степени тяжести. Фенотипирование подтипов может быть использовано для характеристики и прогнозирования тяжести заболевания, прогрессирования и ответа на лечение, способствовать выявлению уникальных мишеней для проведения лечения [26]. Гетерогенность фенотипов может быть базовой гипотезой или приводить к генерации новых гипотез посредством многофакторной логистической регрессии [115, 116], кластерного анализа [117, 118] или опросников. Тем не менее, необходимо единое определение, применяемое во всем мире, а далее возможно приступить к подробному субфенотипированию тяжелых аллергических заболеваний [27].

5.2. Клиническая практика

Унификация понятий послужит основой для определения нуждающихся в проведении лечения и улучшении эффективности терапии [27], поможет обеспечить соответствующую медицинскую помощь за счет лучшей организации диагностики и лечения на этапе первичной медицинской помощи и/или в специализированных клиниках. К пациентам с тяжелыми аллергическими болезнями рекомендуется мультидисциплинарный подход [24]. Таким образом, использование общего языка для первичной, вторичной и третичной медицинской помощи имеет большое значение. Основная проблема заключается в том, что функциональная дифференциация уровня оказания помощи приводит к разделению потоков пациентов. Общение с больными детьми или их родителями должно быть сосредоточено на информировании о необходимости лечения, его продолжении в последующем, а также возможных рисках в случае неисполнения соответствующих рекомендаций.

5.3. Персонализированная медицина

Основной проблемой аллергических заболеваний в XXI веке является осознание их комплексности. Определение основных механизмов будет способствовать прогнозированию, диагностике и лечению заболеваний [50], а также переходу к прогнозируемой, профилактической, персонализированной, коллегиальной (P4) медицине [119]. Единый подход к определению тяжести идеально встроен в эту новую парадигму.

5.4. Реестры для тяжелых аллергических (и связанных с ними) болезней

Реестры тяжелых форм астмы создают основу для понимания нужд общественного здравоохранения, определяют фенотипическую гетерогенность (планирование научных исследований и улучшение лечения) [27]. Данные реестров помогут в наблюдении тяжелых аллергических болезней, выявят недостатки в борьбе с их распространением. Принятие согласованного на международном уровне определения тяжелых аллергических (и связанных с ними) болезней позволит создать единый реестр (единая информация для развитых и развивающихся стран). Это особенно важно для отслеживания изменений эпидемиологии аллергических болезней в мире.

5.5. Клинические исследования

Для клинических исследований имеет значение четкость определений: например, как оценивалась тяжесть болезни — до или после лечения, и в случае последнего, какая терапия применялась. Кроме того, для адекватной оценки клинических результатов необходимо учитывать наличие сопутствующих болезней и условий (например, курение и астма) для оценки чувствительности к терапии и эффективности различных терапевтических подходов.

5.6. Регистрация лекарственных средств

Контролируемые исследования, разработанные с единым подходом оценки тяжести [120], облегчают процесс регистрации лекарственных средств Агенствами по оценке медицинских технологий.

5.7. Исследование механизмов и генетики

Необходимо проведение безотлагательных дополнительных исследований тяжелых аллергических болезней. По поводу тяжелой бронхиальной астмы крупные совместные исследования уже ведутся [90–92], чего нельзя сказать о других болезнях. Важно выработать единые терминологию и подход к эпидемиологии, генетике и теоретическим основам исследования, используя различные уровни характеристик фенотипа (гранулярность) у больных с тяжелыми аллергическими (и связанных с ними) болезнями. Для успеха такого подхода важно развивать всемирное партнерство, создавать платформы стандартной методологии, протоколы обмена пробами из разных стран [27].

6. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Стандартные определения являются основополагающими при эпидемиологических исследованиях. Бывает трудно оценить тяжесть течения болезни, поскольку многие пациенты остаются недолеченными. Единое определение тяжелых аллергических (и связанных с ними) болезней

рассчитано для этих пациентов и четко формулирует сроки адекватной оценки степени тяжести и контроля. Таким образом, единое определение будет способствовать облегчению проведения эпидемиологических исследований, поможет понять модифицируемые факторы риска и сравнивать их при исследованиях в различных популяциях. Контроль болезни обычно относится к событиям, происходящим в последнее время (в течение последних 2–4 нед), тогда как тяжесть — к событиям, происшедшим в течение длительного периода времени (например, 6–12 мес).

7. ПЛАНИРОВАНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Единое определение тяжелых аллергических (и связанных с ними) болезней необходимо для здравоохранения с целью оценки распространенности, бремени и расходов, которые несут тяжелобольные, а также улучшения качества медицинского обслуживания и лечения, оптимизации планирования в области здравоохранения, политики. Это определение будет полезным при проведении более точных расчетов потребности и расходов на приобретаемые в стране лекарственные средства.

8. РАЗВИТЫЕ И РАЗВИВАЮЩИЕСЯ СТРАНЫ

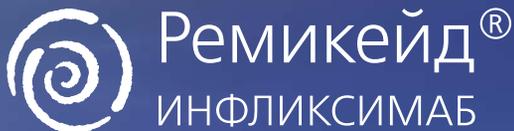
Единое определение тяжелых аллергических (и связанных с ними) заболеваний должно быть применимо к местным и географическим условиям всех стран мира, фенотипам, факторам риска, наличию и доступности лечения. Во всех странах мира должны быть запланированы исследования по оценке фенотипов тяжелых аллергических (и связанных с ними) болезней.

9. РАЗВИТИЕ НОВЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Для лечения резистентных тяжелых форм аллергических (и связанных с ними) болезней необходимо детальное фенотипирование на клеточном и молекулярном уровнях для идентификации новых мишеней с целью разработки новых и совершенствования имеющихся методов лечения (с экономической точки зрения). В конечном счете, новые методы лечения, изученные в ходе клинических испытаний, должны способствовать определению патогенеза болезни и лечению больших групп/субпопуляций пациентов на основе концепции различных фенотипов и эндотипов.

ВЫВОДЫ

Таким образом, единое определение тяжести аллергических заболеваний помогает лучше понять фенотипы болезни, однако необходимо утверждение предлагаемого определения тяжелых хронических аллергических заболеваний, различных во многих группах населения, странах с неодинаковым доходом, в возрастных группах (при разных фенотипах).



ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



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

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

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

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





Уважаемые коллеги! В настоящее время развитие фармакологической науки происходит особенно быстрыми темпами. Этому способствует углубление наших знаний в области этиологии и патогенеза болезней. Как следствие, создаются новые лекарственные средства или выпускаются новые формы уже имеющихся, улучшаются фармакодинамические свойства, совершенствуются технологии их производства... Зачастую врач стоит перед дилеммой: использовать «старое», зарекомендовавшее себя, лекарство или начать применять «новое»? Подобный вопрос стоит и перед государством: стоит ли вкладывать деньги в производство или закупку нового лекарства? Для того, чтобы понять целесообразность применения нового лекарственного средства, помимо таких важнейших показателей как эффективность и безопасность, следует оценить инновационность. О существующих в настоящее время в нашей стране и за рубежом подходах к оценке этого параметра говорится в статье, которую мы представляем вашему вниманию.

Ведущий рубрики профессор
В.В. Омеляновский

В.В. Омеляновский, М.В. Сура, Н.Д. Свешникова

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

Новые лекарственные препараты. Как оценить инновационность?

Контактная информация:

Омеляновский Виталий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ клинко-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: 02.06.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

В статье описаны основные подходы к оценке инновационности лекарственных препаратов (ЛП), представлен российский и зарубежный опыт. Авторы обращают особое внимание на участие государства в продвижении новых препаратов и создание регуляторных систем для контроля их качества. Рассматриваются вопросы создания единой системы оценки инновационности ЛП, что связано с необходимостью разработки «шкалы» суммарной инновационности ЛП.

Ключевые слова: инновации, инновационность, терапевтическая инновационность.

Современная система регулирования обращения лекарственных препаратов (ЛП) включает два этапа экспертизы: первый — предрегистрационный — предшествует государственной регистрации ЛП и ориентирован, в первую очередь, на оценку безопасности и клинической эффективности ЛП по сравнению с плацебо или другими препаратами, иногда не зарегистрированными на территории страны [1]; второй связан с оценкой сравнительной эффективности уже прошедшего регистрацию ЛП перед его включением в ограничительные перечни и списки возмещения стоимости препаратов.

Справедливости ради следует отметить существенную роль фармацевтической индустрии в развитии системы экспертизы ЛП, что связано с формированием конкурентной среды и необходимостью создания и представления доказательных аргументов по эффективности и безопасности своих препаратов. Это, в свою очередь, определяет необходимость креативных подходов в организации и проведении клинических исследований, интерпретации их результатов; повышения уровня доказательности, проведения исследований для сравнения с реальной практикой, а также внедрения других

* Печатается по: «Медицинские технологии: оценка и выбор». — 2011; 1(3): 34–41.

V.V. Omelyanovskiy, M.V. Sura, N.D. Sveshnikov

Research Centre of Clinical and Economical Expertise and Pharmacoeconomics of N.I. Pirogov Russian State Medical University, Moscow, Russia

New pharmaceuticals. How can innovativeness?

The article describes the basic approaches to evaluating innovativeness of pharmaceuticals, Russian and foreign experience is represented. The authors pay particular attention to the state involvement in the promotion of new products and create regulatory systems for quality control. The issues of creating a unified system of evaluation of pharmaceuticals innovativeness, which is associated with the need to develop a total innovativeness of pharmaceuticals «scale».

Key words: innovations, innovativeness, therapeutic innovativeness.

экономических и статистических инструментов анализа. Так, при анализе новых ЛП, изначально включающем оценку эффективности и безопасности препарата, удобство его приема и стоимость упаковки, теперь предусматривается учет дополнительных показателей его клинической и экономической эффективности, а также социально-значимых параметров самой болезни. К последним можно отнести показатели распространенности и социально-экономического бремени заболевания, результаты анализа затратной эффективности и влияния на бюджет, изменение качества жизни, оценку стоимости добавленного терапевтического эффекта препарата, его эффективность в реальной практике у различных групп (сегментов) пациентов. Отдельно следует выделить возможность продвижения и последующего финансирования новых ЛП за счет позиционирования их как высокоинновационных технологий.

В свою очередь, государство вводит дополнительные регуляторные барьеры для контроля и сдерживания затрат на лекарственное обеспечение: институт по оценке медицинских технологий HTA [2] и системы DRG (диагноз-зависимые группы) финансирования деятельности стационаров; разработка подходов по уменьшению цены на ЛП, а также критериев дженериковых и терапевтических замен. Такими мерами могут быть также изменение ответственности за финансирование лекарственного обеспечения, перевод ЛП в «отрицательные» перечни или в безрецептурный статус. Отдельные страны идут по пути увеличения бюджета на лекарственное обеспечение за счет повышения налогов и акцизов, страховых взносов в системе медицинского (в том числе лекарственного) страхования. Некоторые государства, в том числе РФ, предпринимают меры по ограничению продвижения ЛП [3] или вводят законодательное увеличение налогообложения на подобную деятельность (Франция).

Лекарственное обеспечение — наиболее наукоемкая и инновационная область разработки новых технологий лечения. Внедрение инновационных медицинских технологий и ЛП приводит не только к изменению подходов к ведению и лечению заболеваний, значительному улучшению исходов и качества жизни, но и к увеличению затрат системы здравоохранения. При этом производители ЛП достаточно часто, но не всегда обоснованно, используют понятие «инновационность» как инструмент их продвижения.

Государственные регуляторные органы оказываются в состоянии прессинга со стороны индустрии, профессиональных сообществ и ассоциаций пациентов по включению новых технологий в систему возмещения их стоимости. Однако ввиду всегда ограниченных бюджетов сделать обоснованный выбор в пользу тех или иных технологий достаточно сложно, а иногда практически невозможно. В результате решения оказываются несистемными, недостаточно прозрачными и субъективными. Сегодня во всем мире следует признать существование определенного уровня недовольства регуляторными органами, возникающего в результате сомнений в объективности и прозрачности принимаемых решений по финансированию и возмещению стоимости медицинских технологий. По-видимому, данные претензии могут

быть признаны справедливыми только в том случае, когда экспертно-профессиональному сообществу удается достичь консенсуса по основным требованиям: с одной стороны — к представлению необходимой информации по технологиям, с другой — по критериям принятия подобных решений. Игнорирование таких подходов, противодействие их внедрению в реальную практику принятия управленческих решений может рассматриваться как существенный недостаток и «узость» мышления «управленцев» здравоохранения. В то же время обвинять регуляторные органы в принятии субъективных решений представляется преждевременным и недостаточно обоснованным, поскольку не имеется разработанных и валидизированных технологий принятия решений.

Инновационные технологии сегодня вносят серьезный вклад в повышение качества оказания медицинской помощи, и именно это требует поиска рационального баланса между доступностью и их признанием, включая финансирование самих инноваций. В связи с этим возникает необходимость разработки технологии количественной или балльной оценки инновационности ЛП, позволяющей использовать ее для практического применения. Заявленные планы российского правительства о государственной поддержке инновационного пути развития фармацевтической отрасли переводят обсуждение проблемы определения инновационных ЛП из теоретической плоскости в сферу практических решений.

В настоящее время инновации могут быть определены как создаваемые (осваиваемые) новые или усовершенствованные технологии, виды продукции или услуг, а также организационно-технические решения производственного, административного, коммерческого или иного направления, способствующие продвижению технологий, продукции и услуг на рынок. Инновации могут быть связаны с созданием нового продукта, снижением затрат на его производство или повышением ценности (значимости) уже существующего продукта. Оценка инновационности в медицине не может не учитывать ее ценность и значимость для системы здравоохранения и пациентов.

Инновационная деятельность в фармацевтической промышленности может обеспечить получение новой субстанции, выявление новых показаний или способов назначения для уже существующего продукта. Все три типа инноваций могут обеспечить значительную ценность препарата для пациента. На сегодняшний день развитие инновации сфокусировано в основном на получении новых активных субстанций, но следует учитывать и более широкие подходы.

В настоящее время обсуждается несколько концепций инноваций в области производства ЛП. **Технологическая концепция** связана с изменением технологии разработки, производства ЛП: например, создание изомера или метаболита используемого ЛП, применение биотехнологии в производстве, разработка новой системы доставки препарата. **Коммерческая концепция** предполагает новый подход к организации производства ЛП, ее логистики и позиционирования, обеспечивающих увеличение коммерческой привлекательности для компании-производителя. К таким подходам можно отнести появление и регистрацию новой

формы выпуска препарата, нового показания к его применению и нового метода лечения с использованием конкретного препарата. Интересы потребителей к инновационности технологии определяют **терапевтическую концепцию**, которая связана с появлением нового метода лечения, изменением тактики ведения заболевания, обеспечивающих добавленный терапевтический эффект, т. е. реальные преимущества для пациента за счет большей эффективности, безопасности и удобства применения ЛП.

С позиции здравого смысла на степень инновационности должны оказывать влияние такие факторы, как степень новизны препарата по сравнению с существующей лекарственной практикой, выраженность влияния на продолжительность и качество жизни пациентов, профиль безопасности, удобство приема препарата и др.

В мировой практике подходы к оценке инновационности ЛП различаются и до настоящего времени недостаточно согласованы. Существуют подходы, определяющие инновационность на этапе предрегистрационной экспертизы для оценки, в том числе приоритетности регистрации тех или иных препаратов (США). Другие страны оценку инновационности проводят для принятия решений по возмещению цены и включения препаратов в ограничительные перечни (Франция, Италия, Швеция).

Федеральное агентство США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) при регистрации ЛП оценивает его состав, новизну молекулы и терапевтическую значимость препарата [4]. Агентство FDA выделяет следующие группы ЛП:

- новая молекулярная формула или химическое соединение, ранее не зарегистрированное и не применяемое на территории США;
- химическое производное существующего и одобренного ранее лекарственного вещества;
- новая форма выпуска зарегистрированного ранее ЛП;
- комбинация двух и более лекарственных веществ ранее зарегистрированных препаратов;
- воспроизведенные ЛП;
- новые показания для зарегистрированных препаратов (изменение статуса препарата — рецептурный/безрецептурный);
- находящиеся в обращении ЛП, но не получившие одобрение FDA.

Союз инновационных производителей Германии [5] предлагает классифицировать инновации по сходным критериям в зависимости от наличия таких параметров, как:

- новые активные вещества для лечения заболеваний, для которых ранее не существовало эффективного лечения (например, вакцина против герпеса, терапия тромбоцитопенической пурпуры, возрастной макулярной дегенерации сетчатки глаз);
- новый принцип действия при заболеваниях, для которых до сих пор отсутствовала достаточно эффективная терапия (инфликсимаб, адалимумаб при лечении ювенильного ревматоидного артрита);
- новые лекарственные формы, благодаря которым известные активные вещества приобретают большую биодоступность, вызывают меньше побочных эффектов или обеспечивают более удобную крат-

ность ведения (более совершенные формы доставки при использовании ингаляционных глюкокортикостероидов [ИГКС] для лечения бронхиальной астмы; Зетамакс — для лечения внебольничной пневмонии);

- новые технологии, которые снижают риски, связанные с активным веществом (генно-инженерный X-фактор свертывания крови при гемофилии);
- известные ЛП для лечения по новым показаниям (препараты на основе моноклональных антител для лечения новых локализаций онкологических болезней);
- комбинация нескольких ранее известных и используемых веществ ИГКС и бета-агонисты, препараты для снижения уровня липидов плазмы и антагонисты кальция — концепция «политаблетка» или «мульти-пили».

Инновационная деятельность может затрагивать не только процесс производства, но и приводить к созданию нового продукта, изменению его качеств с точки зрения ценности продукта. На практике часто бывает сложно отделить инновационность продукта от инновационности процесса его создания. В то же время инновационный продукт требует обеспечения усовершенствованных условий производства, т. е. инновационного процесса. Некоторые инновации могут иметь прямое влияние на создание новых препаратов, в то время как другие, возникающие в результате проведения фундаментальных исследований, лишь инициируют или стимулируют развитие новых инновационных решений и не скоро приводят к возврату вложенных инвестиций.

Сегодня можно выделить следующие приоритетные направления в создании инновационных лекарственных технологий:

- получение новых химических продуктов;
- синтез фармакологически активных метаболитов или их изомеров (в качестве примера успешной реализации этой стратегии можно привести, в частности, относительно недавно появившиеся на рынке антибактериальный препарат левофлоксацин — L-изомер офлоксацина; антисекреторный препарат эзомепразол, являющийся S-изомером омепразола; противосудорожное средство окскарбазепин);
- создание новых лекарственных форм с улучшенными фармакокинетическими свойствами, которые обеспечивают поддержание постоянной концентрации активного вещества в крови и позволяют уменьшить кратность приема ЛП;
- новые средства доставки ЛП — ингаляционные, назальные, трансдермальные;
- биотехнологические и биоинженерные технологии — в настоящее время наиболее динамично развивающиеся научные направления;
- разработка многокомпонентных ЛП, так называемых мульти-пили, каждый из компонентов которых представляет собой препарат с доказанной эффективностью и безопасностью (например, комбинация амлодипина и аторвастатина — препарат Кадует (Caduet, «Пфайзер», США); находящаяся в настоящее время в III фазе клинических испытаний комбинация аторвастатина и торцетрапиба, повышающего уровень липопротеидов высокой плотности в плазме крови;

Таблица 1. Критерии оценки инновационных проектов в области «Фармацевтика»

Наименование критерия	Описание критерия	Баллы системы оценки
Инновационная направленность	Характеристика инноваций	Лекарственные средства 3 — новая технология производства 5 — новый способ доставки 7 — новая формула, не являющаяся гомологичной зарегистрированным лекарственным средствам 7 — воздействие на новую «мишень», отличающееся от такового существующих лекарственных средств 7 — новый механизм действия, отличающийся от такового существующих лекарственных средств
Патентоспособность интеллектуальной собственности	Уровень новизны и перспективности инновационных российских медицинских продуктов	1 — воспроизведение передовых мировых разработок (патентная бесперспективность при отсутствии рисков патентных споров) 3 — патентная ценность внутри РФ, убедительные доказательства конкурентоспособности по сравнению с аналогами 7 — наличие патентов мирового уровня (не только страны бывшего СССР), убедительные доказательства конкурентоспособности по сравнению с аналогами
Полнота и качество доклинических исследований	Оценка доклинических исследований	3 — изучены метаболизм и безопасность исследуемого препарата 5 — изучен механизм действия исследуемого препарата на моделях клинического состояния/заболевания 7 — терапевтический индекс (отношение средней летальной дозы LD50 к средней эффективной дозе ED50, установленной на моделях клинического состояния/заболевания) исследуемого препарата выше, чем у препарата сравнения, обладающего уровнем доказательности клинической эффективности не ниже «В» при лечении конкретного заболевания или клинического состояния

Примечание. 1 — минимальный балл; 7 — максимальный балл.

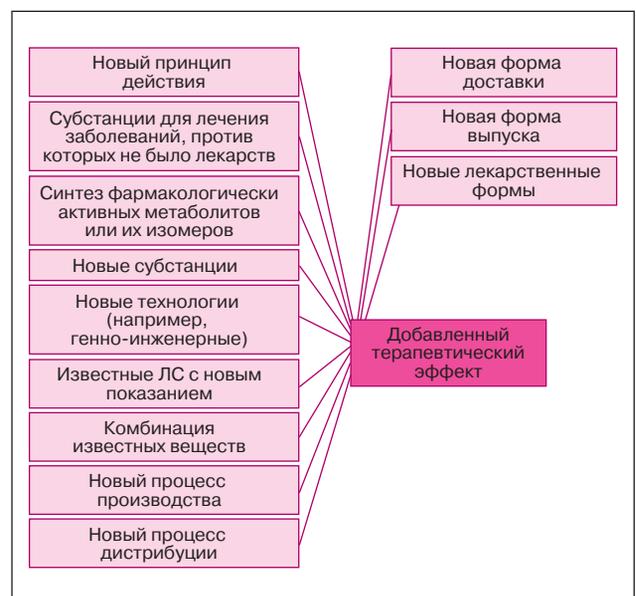
комбинация эзетимиба и симвастатина — нового гиполипидемического средства Виторин (Vytorin, «Merck»/«Schering-Plough», США), блокирующего всасывание холестерина в пищеварительном тракте, применение которого позволяет достигать существенного снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов в плазме крови и др.).

В настоящее время в РФ в условиях формирования отечественной фармацевтической отрасли и запуска программ по замещению импорта все больше говорится о важности разработки критериев инновационности ЛП для определения приоритетов и формулирования политики государственной поддержки фармацевтической отрасли. Рабочей группой «Медицинская техника и фармацевтика» при Комиссии при Президенте Российской Федерации по модернизации и технологическому развитию экономики России в 2010 г. были сформулированы определенные подходы для оценки инновационности при реализации импортозамещающих проектов. Критерии балльной оценки инновационных проектов в области «Фармацевтика» представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, при оценке инновационных проектов в фармацевтической отрасли учтены такие параметры инновационности ЛП, как новая технология производства, способ доставки, формула, воздействие на новую «мишень» и новый механизм действия лекарственных средств. Однако точки зрения пациента, врача, Минздравсоцразвития РФ — основного плательщика за ЛП — не учтены и мало обсуждаются. Мероприятия, организуемые с участием фармацевтической отрасли, представителей Министерства промышленности и торговли РФ, Министерства образования и науки РФ, не ставят своей целью обсуждение вопросов ценности и инновационности новых ЛП с позиции пациента и органов здравоохранения.

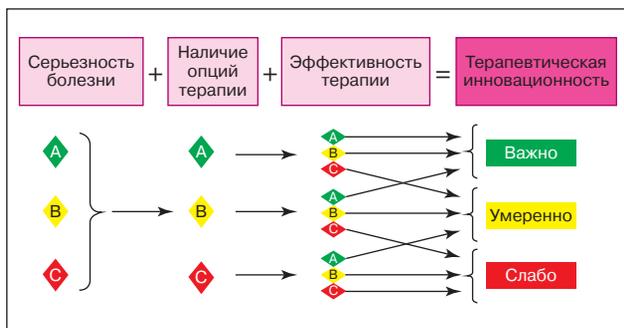
На рис. 1 показаны параметры, определяющие инновационность ЛП с позиции терапевтической концепции. Каждый из представленных на рисунке факторов позволяет ЛП претендовать на инновационность со всеми вытекающими предпочтениями для включения в ограничительные перечни, стандарты лечения, программы с государственным финансированием. Однако именно терапевтическая инновационность, т.е. добавленный терапевтический эффект нового препарата, определяет целесообразность его создания и последующего финансирования. Все факторы разработки, производства, дистрибуции, характера наполнителей и комбинаций имеют

Рис. 1. Концепция терапевтической инновации



Примечание. ЛП — лекарственный препарат.

Рис. 2. Подходы к классификации терапевтической инновационности, принятой в Италии



Примечание. А — препараты для лечения серьезных жизнеугрожающих болезней, требующих госпитализации и приводящих к полной утрате трудоспособности (болезнь Паркинсона, онкология); В — препараты, уменьшающие или исключают риск развития серьезных болезней (артериальная гипертензия, ожирение); С — препараты для терапии «несерьезных» болезней (простуда, аллергический ринит).

значение только с позиции той и только той дополнительной ценности продукта для конечного потребителя, т.е. для пациента. Другие параметры, не нашедшие подтверждения клинического преимущества у препарата, не имеют права на добавочное или дополнительное финансирование и чаще всего носят спекулятивный характер.

Позиция Министерства промышленности и торговли РФ и Министерства образования и науки РФ в данном вопросе может быть иной — из-за различий в интересах данных ведомств и Минздравсоцразвития РФ. Так, ряд инноваций действительно может рассматриваться в качестве безусловно перспективных и необходимых как для развития фармацевтической науки, так и для всей отрасли. Однако, их финансирование не должно строиться на дополнительном расходовании всегда ограниченного и недостаточного бюджета системы здравоохранения, поскольку это будет приводить к снижению охвата и глубины оказания медицинской помощи пациентам без какой-либо гарантии повышения ее качества.

Терапевтические преимущества медицинских технологий определяют их инновационность для пациента. В то же время, несмотря на разные точки зрения, считается общепризнанным оценивать инновационность по добавленному терапевтическому эффекту нового продукта по сравнению с существующими альтернативами лечения.

Тем не менее, имеются определенные сложности с формулированием концепции терапевтической инновационности:

- добавленный терапевтический эффект продукта может зависеть от медицинской практики и клинической культуры в системе здравоохранения;
- при оценке добавленного терапевтического эффекта можно сравнивать степень улучшения состояния больного с точки зрения анализа добавленных лет жизни или с позиции повышения безопасности и уменьшения числа побочных эффектов ЛП.

Попытаемся сформулировать основные вопросы, ответы на которые должны определить новизну, ценность и значимость инновации для ее конечного потребителя.

- Повышает ли технология выживаемость и сокращает ли затраты на ведение заболевания?

- Как влияет технология на затраты системы здравоохранения в целом?
- Возвращает ли технология пациентов к нормальной жизни и работоспособности?
- Имеет ли данная интервенция преимущества по обсуждаемым параметрам в сравнении с существующими и используемыми альтернативами?

Высший независимый консультативный орган в области здравоохранения Франции — Haute autorite de sante (HAS) — ранжирует основные критерии инновационности ЛП в соответствии с классификацией по шкале ASMR, характеризующей новый ЛП в зависимости от дополнительного терапевтического эффекта по сравнению с существующей практикой ведения пациентов с конкретным заболеванием [6].

Инновационная шкала ранжируется от 1 до 5 баллов:

- Наибольшая степень: «Наибольший терапевтический прогресс».
- Значительная степень: «Существенные улучшения».
- Умеренная степень: «Умеренные улучшения».
- Незначительная степень: «Незначительные улучшения».
- «Нет улучшений».

Шведская система, предложенная HTA агентством Dental and Pharmaceutical Benefits Agency TLA (дословно «Агентство по оценке стоматологических и фармакологических преимуществ»), оценивает показатель экономической эффективности, стимулируя инновации с точки зрения социальных ожиданий [7].

Принятие решений основано на трех принципах:

- ценности для пациента;
- необходимости и социальной справедливости;
- затратной (экономической) эффективности.

Итальянское медицинское агентство L'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) при принятии решений о возмещении стоимости ЛП проводит оценку инновационности на основании тяжести болезни и ее распространенности, доступности существующих методов лечения и степени их терапевтического эффекта [8]. Разработанная система отражает количественно терапевтическую инновационность на основе связывания и объединения различных категорий инновационности (рис. 2).

Особенности и терапевтические преимущества ЛП, представленные на основе результатов клинических исследований, позволяют FDA выделить три группы препаратов: «О», «Р», «S». Однако следует отметить, что данная классификация используется только для определения процедуры регистрации препарата в целях дальнейшего его применения на территории США. В группу «О» (orphan drug) входят ЛП для лечения орфанных заболеваний, получающих отдельный статус регистрации. В группу «Р» (priority review drug) включены ЛП, обладающие значительными терапевтическими преимуществами по сравнению с существующими препаратами. Включение препарата в данную группу определяется наличием преимуществ при рассмотрении заявки на регистрацию. К группе «S» (standard review drug) относят препараты, обладающие схожей эффективностью с доступными на момент представления ЛП. Препараты данной группы подлежат стандартной процедуре рассмотрения. Не все новые молекулярные соединения обязательно классифицируются FDA как препараты группы «Р», и наоборот — не все препа-

Таблица 2. Параметры, влияющие на ценность инноваций

Параметры ЛП	Инновационность
Эффективность Безопасность Удобство приема Режим назначения Наличие/отсутствие медикаментозной терапии заболевания Является ли препарат жизнесберегающим Клинико-экономическая эффективность Стоимость заболевания Эпидемиология заболевания	Влияние на инвалидизацию Влияние на качество жизни Влияние на продолжительность жизни Новое активное вещество Новый принцип действия Применение новой технологии производства Новая лекарственная форма Использование по новым показаниям Ранее не существовавшая комбинация ЛП Влияние на развитие науки

раты группы «Р» являются известными препаратами. Это может быть связано с модификацией ранее известных ЛП, обусловлено новыми показаниями, а также отсутствием у нового препарата дополнительных преимуществ.

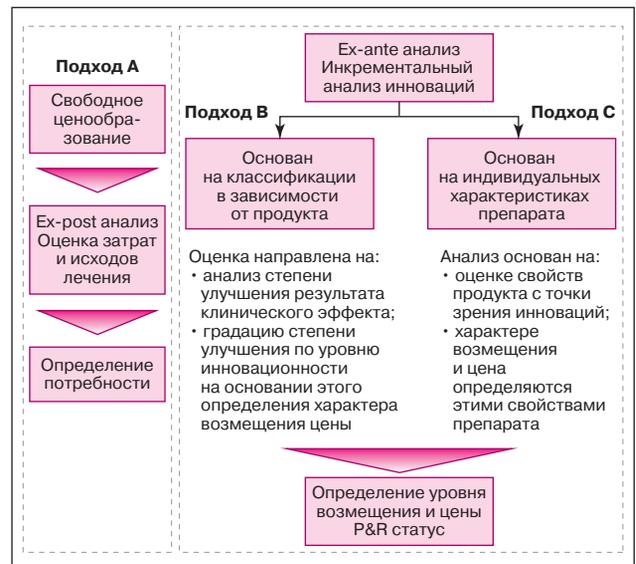
Сегодня можно выделить три основных подхода к определению терапевтической инновационности и ее влияния на цену ЛП и степень ее возмещения (рис. 3). Первый подход определяется свободным ценообразованием, последующей оценкой затрат и исходов лечения, а также оценкой количества больных и их потребности в препарате. Второй подход основан на оценке терапевтической эффективности препарата, т.е. его ценности, и с учетом этого проводится градация уровня его инновационности, определение уровня его цены и возмещения. Третий подход основан на оценке инновационных свойств препарата, что определяет уровень его цены и возмещения.

Исходя из основных принципов лекарственного обеспечения и клинической фармакологии, можно выделить достаточно большое число параметров, в той или иной степени влияющих на ценность инноваций (табл. 2).

Как следует из данной таблицы, в перечень параметров, определяющих ценность новых технологий, включены свойства самого препарата: новизна молекулы и технологии производства, альтернативы лечения заболевания, клиническая и экономическая эффективность и др. В то же время среди указанных параметров можно выделить и факторы, определяемые самим заболеванием: его распространенность, угроза для жизни, риск инвалидизации и пр. Каждый из этих параметров сам по себе, с точки зрения здравого смысла, имеет право влиять на инновационную привлекательность препарата. Однако важно выяснить, каким, в частности, из перечисленных параметров определяется суммарная ценность технологии, т.е. ее инновационность.

Таким образом, на современном этапе представляется необходимым выделить и оценить относительную весовую значимость основных свойств ЛП, определяющих их инновационную ценность для пациента и всей систе-

Рис. 3. Современные подходы к оценке терапевтической инновационности ЛП



Примечание. *ex post* — анализ данных, позволяет оценивать результаты экономической деятельности; анализ *ex ante* — прогнозное моделирование экономических процессов.

мы здравоохранения. Это позволит обеспечить консолидированное мнение экспертов и профессиональных сообществ, а также пациентов для ответа на вопрос: что считать инновацией? В целях анализа инновационности ЛП следует создать единую систему их оценки и классификации терапевтической ценности для принятия решений по их последующему финансированию и возмещению. Этим диктуется необходимость разработки «шкалы» суммарной инновационности препаратов, инкорпорированную в прозрачную систему оценки ЛП, параллельно с другими составляющими их анализа — эффективность, изменение качества жизни, экономическая приемлемость, учет тяжести заболевания и др.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Семенов В.Ю., Шишкарева Г.Г., Омеляновский В.В., Сура М.В. Опыт работы Форумной комиссии Министерства здравоохранения Московской области по формированию Перечня региональной льготы // Мед. технология. Оценка и выбор. — 2010; 2: 33–38.
- Омеляновский В.В., Авксентьева М.В. Международный опыт оценки технологий в здравоохранении // Мед. технология. Оценка и выбор. — 2010; 1: 52–58.

- Предварительное обсуждение проекта Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». — 2010.
- URL: <http://www.fda.gov.com>
- URL: <http://www.vfa.ge>
- URL: <http://www.has-sante.fr>
- URL: <http://www.tlv.se>
- URL: <http://www.agenziafarmaco.it>

А.С. Колбин¹, М.А. Проскурин¹, Ю.А. Балыкина¹, Н.Н. Климко²¹ Санкт-Петербургский государственный университет² Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

Фармакоэкономический анализ применения микафунгина при лечении инвазивного кандидоза у новорожденных детей

Контактная информация:

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного университета

Адрес: 199106, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21-я линия, д. 8А, тел.: (921) 759-04-49, e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Статья поступила: 12.04.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

Инвазивный кандидоз — частое осложнение сепсиса у новорожденных, особенно у детей с очень низкой массой тела при рождении. В настоящем исследовании впервые в мире произведена клинико-экономическая экспертиза применения микафунгина при лечении инвазивного кандидоза у новорожденных детей. С помощью методов математического моделирования была рассчитана суммарная стоимость, включающая стоимость лечения, с учетом таких показателей, как эффективность терапии и вероятность смертельного исхода в группах сравнения. В исследовании группа новорожденных детей (с первых до 28 дней жизни) получала первичную профилактику азольными противогрибковыми лекарственными средствами (флуконазол). В результате показано, что микафунгин затратнее, но эффективнее и безопаснее по сравнению с амфотерицином В. В то же время дополнительные затраты, связанные с микафунгином, были ниже порога «готовности общества платить», в связи с чем нет ограничений для применения микафунгина у новорожденных. Коэффициент оправданности затрат при использовании микафунгина для лечения инвазивного кандидоза у новорожденных детей также оказался выше по сравнению с амфотерицином В (на 57%).

Ключевые слова: инвазивный кандидоз, новорожденные дети, микафунгин, фармакоэкономика.

Актуальность

У новорожденных детей, прежде всего, с низкой и очень низкой массой тела при рождении, инвазивный кандидоз (ИК) является одним из частых осложнений генерализованных бактериальных инфекций [1]. ИК чаще всего представлен кандидемией или кандидосепсисом. Распространенность — от 2 до 6%, но может достигать 12 и даже 32% [2]. Факторами риска развития ИК у ново-

рожденных считают гестационный возраст менее 29 нед, массу тела менее 1500 г, использование антибиотиков из групп карбапенемов и гликопептидов, а также колонизацию слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) *Candida spp.* [3]. Основные возбудители ИК: *C. albicans* — от 61 до 75% и *C. parapsilosis* — от 7 до 29%. Реже встречаются *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefir* и *C. quillermondii* [1–5]. **Летальность**

A.S. Kolbin¹, M.A. Proskurin¹, Y.A. Balykina¹, N.N. Klimko²¹ St. Petersburg State University² Medical Academy of Postgraduate Education, St. Petersburg

Pharmacoeconomic analysis of micafungin using in the treatment of invasive candidiasis in newborns

Invasive candidiasis is a common cause of neonatal sepsis, especially in children with very low birthweight. This study, for the first time in the world of medical research, shows the results of the clinico-economical expertise of using micafungin to treat invasive candidiasis in newborns. Mathematical modeling methods were applied to calculate the total cost of treatment while considering such factors as the effectiveness of treatment and the possibility of fatal cases in comparison groups. In the research a group of newborns (the first 28 days of life) received primary prevention with azole antifungal drugs (fluconazole). Results showed that micafungin is more expensive but more effective and safer compared with amphotericin B. At the same time, the additional costs associated with micafungin, were below the society's willingness-to-pay threshold, therefore there are no restrictions for micafungin use in newborns. The costs justifiability coefficient for using micafungin in the treatment of invasive candidiasis in newborns was also higher compared with using amphotericin B (by 57%).

Key words: invasive candidiasis, newborns, micafungin, pharmacoeconomics.

при инвазивном кандидозе у недоношенных новорожденных составляет 32–40% [4, 6]. В последние годы появились новые противогрибковые средства, которые рекомендуют для лечения и профилактики ИК у новорожденных [7]. В то же время на фоне относительно понятных показателей эффективности и безопасности остается совершенно неизученной экономическая составляющая новых противогрибковых препаратов. В связи с этим целью настоящей экспертизы была оценка клинико-экономической целесообразности лечения ИК микафунгином у новорожденных детей по сравнению со стандартными и альтернативными методами лечения.

Методы

При методологии клинико-экономического анализа использовали отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования», установленные в Российской Федерации (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [8]. Применяли анализ эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER) по формуле $CER = ПЗ/ЭФ$ (прямые затраты при лечении ИК деленные на эффективность лечения ИК). При превышении эффективности и стоимости одного из исследуемых режимов по сравнению с другим использовали инкрементальный анализ (incremental cost-effectiveness ratios — ICERs) по формуле

$$ICER = \frac{ПЗ\ 1\ метода - ПЗ\ 2\ метода}{ЭФ\ 1\ метода - ЭФ\ 2\ метода}$$

Данный анализ проводят для определения дополнительных затрат (стоимости) для предотвращения 1 случая ИК и/или 1 года сохраненной жизни [9–12]. При проведении вероятностного анализа чувствительности применяли показатель «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности, cost-effectiveness threshold), который рассчитывали как трехкратный внутренний валовой продукт на душу населения [13]. Ожидаемая стоимость (затраты) лечения была рассчитана по формуле: $C1 + C2 \times P1 + P2 \times (C3 \times P4 + C4 \times P5)$, где $C1$ — стоимость 10-дневной стартовой терапии, $C2$ — стоимость 14-дневного продолжения терапии стартовым лекарственным средством (ЛС), $C3$ — стоимость 14-дневного продолжения терапии альтернативным ЛС при неэффективности стартового лечения, $C4$ — стоимость 14-дневного продолжения терапии другим альтернативным ЛС при неэффективности стартового лечения, $P1$ — вероятность продолжения лечения стартовым ЛС, $P2$ — вероятность продолжения лечения альтернативными ЛС при неэффективности стартовой терапии, $P4$ — вероятность лечения альтернативным ЛС, $P5$ — вероятность лечения другим альтернативным ЛС. Из вычислительных методов значимости различий применяли показатель NNT (number needed to treat). NNT — число больных, которых необходимо пролечить для того, чтобы предотвратить один случай нежелательного события. Величина, обратная показателю снижения абсолютного риска (CAR), рассчитывается как $1/CAR$ [14]. Также рассматривали оправданность вложений в различные ЛС — соответствующий показатель рассчитывали как отношение стоимости эффективного лечения пациентов к стоимости неэффективного лечения (в расчете на 100 больных). Чем выше

параметр, тем более оправданными являлись расходы на препарат [15, 16].

Характеристика затрат и показателей эффективности.

Стоимость лечения. Был составлен перечень ПЗ: стоимость пребывания новорожденного ребенка в стационаре; клинико-лабораторные процедуры, проведенные при постановке диагноза ИК; затраты на ЛС при лечении ИК; затраты на введения ЛС; затраты на диагностику нежелательных побочных реакций (НПР) после назначения ЛС; затраты на лечение НПР после назначения ЛС. При составлении ПЗ на одно введение ЛС, помимо его цены из расчета мг/кг в сут, также учитывали ПЗ на растворы, системы, катетеры (при внутривенном введении — в/в) и перевязочный материал. Затраты на приобретение ЛС оценивали на основании базы данных цен на лекарственные средства и парафармацевтику «ФАРМиндекс» [17]. При диагностике ИК в ПЗ учитывали [18] консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога); ультразвуковые исследования почек, печени, селезенки; посевы крови, материала из очагов воспаления, отделяемого из дренажей, мочи и пр.; микроскопию мокроты, мочи, отделяемого из дренажей и пр.

Эффективность лечения. Для определения ЭФ лечения ИК использовали показатель эффективности, полученный в условиях клинических исследований, в связи с чем провели анализ литературных данных по применению различных ЛС для лечения ИК у новорожденных. Основными показателями эффективности лечения ИК считались [19, 20]: общая частота успеха лечения ИК различными противогрибковыми ЛС с учетом стартового лечения и возможной замены на альтернативное лечение или терапии резистентных форм; летальность от ИК на фоне лечения определенным ЛС в течение 30 сут. Предполагали, что при достижении эффективного лечения ИК терапию продолжают 14 дней после купирования клинических проявлений и получения отрицательного результата посева крови и материала из очагов ИК [18–20].

Анализ клинических исследований. Систематический анализ клинических исследований об использовании системных противогрибковых ЛС при лечении ИК в неонатологии проведен при помощи баз данных «Medline» (с 1966 г. по май 2011 г.), General Meetings of the American Society for Microbiology (с 1990 г. по май 2011 г.), European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (с 1995 г. по май 2011 г.), Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Review (опубликованных на май 2011 г.), The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (1994–2011 гг.). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: *random; control; blind; clinical-trial; placebo; invasive candidiasis; candidemia; treatment of candidiasis; pediatric patients; child; infant; amphotericin B; fluconazole; caspofungin; micafungin; voriconazole.*

Критерии включения в анализ. В анализ вошли клинические исследования по лечению ИК системными противогрибковыми ЛС у новорожденных детей.

Критерии исключения из анализа. Не принимались во внимание клинические исследования по лечению ИК у взрослых пациентов и детей старше 28 дней жизни. Не анализировали применение местных ЛС. Не включали исследования по профилактике ИК и других инвазивных микозов.

Анализируемые данные. Для последующего систематического анализа в базу данных заносили следующие параметры клинических исследований: дизайн; количество исследуемых пациентов; возраст пациентов; используемые ЛС; показания к применению; доза в расчете мг/кг в сут; длительность приема; критерии эффективности использования; летальность; выживаемость; частота НПР применяемых ЛС. Затем проводили анализ полученных данных с позиций доказательной медицины [21] по классификации категорий надежности доказательств, используемых Форумным комитетом Российской академии медицинских наук и российской системой стандартизации в здравоохранении. В результате определили основные клинические исследования, соответствующие шкале «А» (высококачественный систематический обзор, мета-анализ или большие рандомизированные клинические исследования с низкой вероятностью ошибок и однозначными результатами) (табл. 1).

При построении «модели анализа решений» использовали медиану полученных данных. Популяционные данные пациентов (вес, пол, возраст, диагноз основного заболевания, риск развития ИК), эффективность лечения ИК, вероятность связанного с ИК летального исхода (атрибутивная летальность или ИК-ассоциированная летальность) были взяты из соответствующих клинических исследований и дополнительных источников [3, 7, 22–28]. При выборе ЛС для математической модели учитывали также указания о возможных возрастных ограничениях в педиатрии и неонатологии (табл. 2).

Популяционные данные пациентов. Популяционные данные пациентов соответствовали следующим критериям: новорожденные до 28 дней жизни; пациенты, получавшие первичную профилактику азольными противогрибковыми ЛС (флуконазол).

Описание моделей. При построении «модели анализа решений» применяли рекомендации Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [17]. Модель начинали с выбора лечения ИК (рис. 1). Учитывая то, что пациент получал первичную профилактику азольными противогрибковыми ЛС (флуконазол не рассматривали), средством стартовой терапии ИК были амфотерицин В (0,8 мг/кг в сут в/в) или микафунгин (2 мг/кг в сут в/в). Длительность лечения ИК — 10 дней и далее еще 14 дней после купирования клинических симптомов и получения отрицательного результата микробиологического исследования (посева) крови и материала из очага ИК. При неэффективности стартового лечения ИК (на 10-е сут) или выраженных НПР у пациента назначали альтернативную терапию (другой препарат стартовой терапии) или лечение резистентных форм ИК — ЛКАВ (5 мг/кг в сут в/в). При этом моделировали ситуацию, в которой больной получал то или иное ЛС (см. рис. 1). Процентное распределение между группами сравнения планировали из расчета 50%.

Источники данных для математического моделирования (табл. 3 и 4). В оценочной модели определяли стоимость болезни, а также вероятность развития тех или

Таблица 1. Соответствующие шкале «А» клинические исследования эффективности и безопасности лекарственных средств при инвазивном кандидозе в неонатологии

Автор	Лекарственное средство	Возраст пациентов, лет	Количество пациентов, n	Частота успеха, %
Driessen M., 1996 [22]	Амфотерицин В Флуконазол	0–1	11	55
			12	67
Lopez Sastre J.B., 2003 [23]	Липосомальный амфотерицин В ЛКАВ	0–1	81	80
			29	82
Mondal R.K., 2004 [24]	Итраконазол Флуконазол	1–6	21	81
			22	82
Queiroz-Telles F., 2008 [25]	Микафунгин Липосомальный амфотерицин В	0–2	48	72,9
			50	76

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3; на рис. 1: ЛКАВ — липидный комплекс амфотерицина В.

Таблица 2. Противогрибковые лекарственные средства для лечения инвазивного кандидоза у детей и новорожденных [7, 28, 29]

Противогрибковое средство	Возрастные ограничения	Доза, мг/кг в сут
Амфотерицин В	Разрешен с первых дней жизни	0,8–1,0
ЛКАВ*	Разрешен с первых дней жизни	5
Микафунгин	Разрешен с первых дней жизни	При массе тела ≤ 40 кг — 2–4 При массе тела > 40 кг — 100–200
Флуконазол	Разрешен с первых дней жизни	6–12: в 1–2 нед жизни — каждые 72 ч; в 3–4 нед жизни — каждые 48 ч; с 5-й нед жизни — каждые 24 ч

Примечание. * Здесь и в табл. 3 данные по ЛКАВ приводятся только по оригинальной (торговое название Абелсет), а не воспроизведенной форме (торговое название Амфолип), которую применяют на территории РФ. Это вносит ограничения в результаты настоящего анализа, поскольку прямой перенос данных по ЭФ и НПР между этими лекарствами смоделирован, т.к. исследования по биоэквивалентности не проводились.

Рис. 1. Модель анализа решений

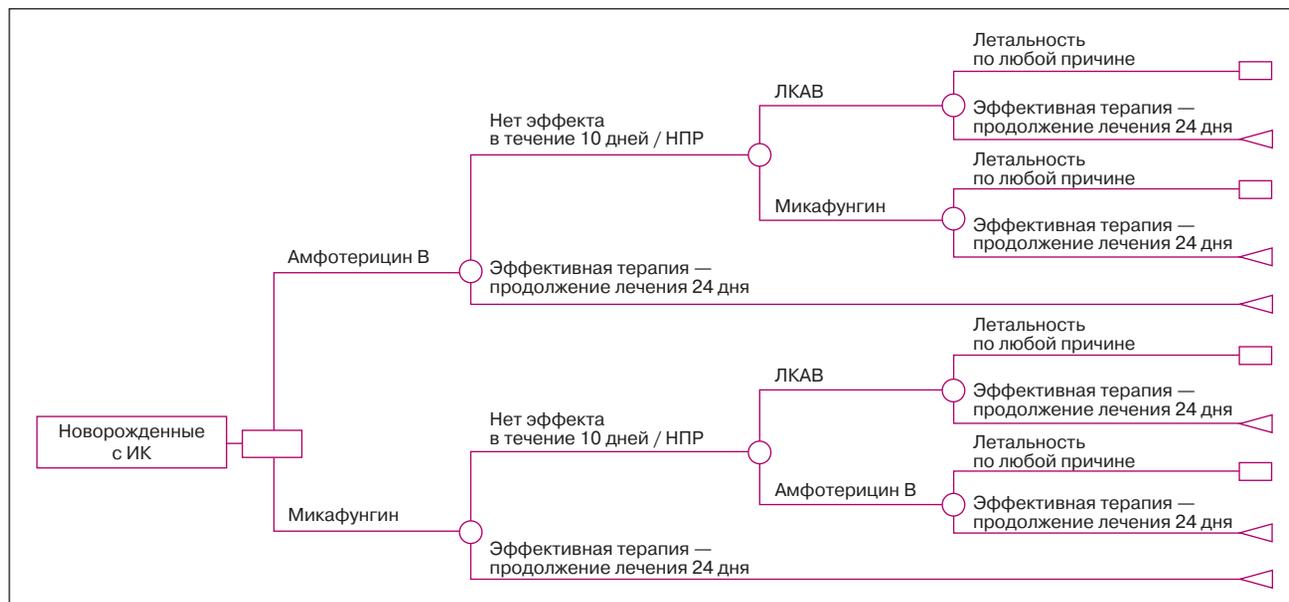


Таблица 3. Показатели и источники данных, используемые для клиничко-экономической оценки лечения ИК у новорожденных детей

Параметры модели	Оценка показателя	Источник данных
Вероятность эффективности стартовой терапии ИК		
Амфотерицин В (в/в)	0,55	22
Микафунгин (в/в)	0,73	25
Вероятность эффективности альтернативной терапии или терапии резистентных форм ИК		
ЛКАВ (в/в)	0,82	22, 31
Стоимость (руб./ день)		
Амфотерицин В в/в (день) ¹	29	17
Микафунгин в/в (день) ²	1770	17
ЛКАВ в/в (день) ³	2177	17
Длительность лечения ИК (дни)		
Амфотерицин В (в/в)	24	18–20
Микафунгин (в/в)	24	18–20
ЛКАВ (в/в)	24	18–20
Стоимость центрального венозного катетера/катетера длительного стояния		
	6000	17
Вероятность нежелательных побочных реакций (НПР)		
Амфотерицин В (в/в)	0,73 инфузионные реакции	
	0,34 нефротоксичность	3, 7, 22–28
ЛКАВ* (в/в)	0,23 инфузионные реакции	3, 7, 22–28
Микафунгин (в/в)	0,038 не требует коррекции	3, 7, 22–28
Вероятность отмены ЛС из-за выраженности НПР		
Амфотерицин В (в/в)	0,1	3, 7, 22–28
ЛКАВ* (в/в)	0,05	3, 7, 22–28
Микафунгин в/в (день)	0	3, 7, 22–28
Диагностика и лечение НПР (руб.)		
Биохимический анализ крови — стоимость 1 процедуры (руб.) / частота за курс		
Амфотерицин В (день)	1000/13	17
Микафунгин в/в (день)	1000/5	17
ЛКАВ (день)	1000/13	17

Таблица 3. Продолжение

Параметры модели	Оценка показателя	Источник данных
<i>Только для ЛКАВ и амфотерицина В — стоимость 1 процедуры (руб.) / частота за курс</i>		
Анальгин 50% 2мл + Димедрол 1% 1 мл	15/13	17
До и после инфузии в/в до 300 мл физиологического раствора	30/13	17
Коррекция уровня электролитов	30*	17
Дисконт	5%	8
Порог «готовности общества платить» (руб.)	1 000 000	13

Примечание. * — на момент проведения настоящего исследования липосомальная форма амфотерицина В не была зарегистрирована на территории РФ, поэтому анализировали только липидный комплекс амфотерицина В;
¹ Фунгизон, фл. 50 мг — 618 руб.; ² Микамин, фл. 100 мг — 25 000 руб.; ³ Амфолип, фл. 5мг/мл 10 мл №1 — 6150 руб.

Таблица 4. Лечебно-диагностические процедуры при ИК

Показатель	Значение (диапазон) ¹ , руб.	Средняя частота ²
Койка-день в отделении реанимации и интенсивной терапии	2337	21
Консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога)	170	3
УЗИ	300	2
Рентген легких	330	2
Забор материала на бактериологическое исследование	50	9
Посев крови	400	3
Микроскопия и посев мокроты, мочи	400	3

Примечание. ¹ — средние значения показателей в РФ (по данным поисковых систем, в том числе прайс-листа Городской клинической больницы С.П. Боткина); ² — частота ИК согласно клиническим рекомендациям [3, 7, 22–28].

иных событий в различных моделях: частоту ЭФ лечения ИК или связанную с ИК летальность. Для расчета суточной дозы считали массой тела при рождении для новорожденных с очень низкой массой тела при рождении — 1,0 кг, для новорожденных детей — 3,54 кг [30].

Анализ

Основной сценарий. Стоимость болезни оценивали для каждой стратегии лечения ИК. Если менее дорогостоящая стратегия была более эффективной, то ее считали «доминирующей» альтернативой. Если более дорогая альтернатива была более эффективной, то определяли ICER. Все затраты и результаты здоровья были дисконтированы в размере 5% за каждый год.

Альтернативный сценарий. Был проведен альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения ИК была равноценной во всех группах.

Односторонний анализ чувствительности. Многократные односторонние исследования чувствительности проводили для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность ЛС, летальность и затраты, с помощью изменения параметров по одному от 75 до 125% их ценностей от результата, полученного при вычислении рентабельности. Генератор случайных чисел использовали для получения значений параметров из каждого распределения, затем значения

пропускали через модель и таким образом получали оценки затрат и эффективности для каждой стратегии лечения, которые применяли для получения коэффициентов эффективности затрат.

Вероятностный анализ чувствительности Монте-Карло использовали для оценки влияния неточности параметров на результаты исследования, особенно относительно эффективности лечения и затрат, связанных с ИК. Для проведения анализа Монте-Карло неточность в ключевых параметрах модели была охарактеризована распределением вероятностей вокруг каждой из средних величин названных параметров. К таким параметрам в данном случае относили: вероятность эффективности стартовой терапии (в зависимости от метода лечения), а также затраты на ЛС при лечении ИК. Величины вероятности были получены в результате бета-распределения. Затраты на ЛС при лечении ИК получали в ходе гамма-распределения, при этом параметры оценивали субъективно. Считали, что средняя величина связанных с ИК затрат на ЛС равна величине параметра основного сценария, за величину дисперсии принимали 30%. Анализы чувствительности выполняли путем одновременного изменения таких показателей, как эффективность лечения ИК, летальность в связи с развитием ИК, а также затраты на ЛС при лечении ИК. В модель подставляли полученные путем псевдослучайного генерирования (с использова-

нием описанных выше математических распределений) переменные параметры. Данную процедуру повторяли 1000 раз, результаты представляли графически. Полученные данные по общей эффективности и затратам на ЛС использовали для построения сравнительных кривых «готовности платить». Данные кривые представляют изменение фармакоэкономической привлекательности сравниваемых ЛС при различном пороге «готовности общества платить», т.е. сумме, которую общество готово потратить на достижение определенного терапевтического эффекта.

Результаты

Основной сценарий. На рис. 2 отражена предполагаемая стоимость лечения ИК по каждой стратегии из расчета на одного пациента (с учетом вероятной эффективности терапии).

Как видно из представленных на рис. 2 данных, суммарные ПЗ в случае стартового лечения ИК микафунгином были оценены как наиболее высокие (105 089 руб.) по сравнению с амфотерицином В (86 647 руб.). Прирост затрат — 18 442 руб. Во всех вариантах стартового лечения ИК большую часть от общих ПЗ составили затраты на стационар и диагностику ИК (от 61 до 70%). Расходы на ЛС составляют 13% при стратегии с амфотерицином В и 37% — при стратегии с микафунгином. При этом следует отметить, что в структуре ПЗ при стартовом лечении ИК микафунгином значительно меньшую долю по сравнению с амфотерицином В занимали расходы на диагностику и лечение НПР — 2 и 17%, соответственно. На рис. 3 отображены результаты по эффективности лечения ИК в группах сравнения.

С точки зрения эффективности лечения ИК (см. рис. 3), стратегия применения микафунгина была предпочтительней. При использовании микафунгина показатели эффективности стартовой терапии и общей частоты успеха при лечении ИК были выше, а летальность — ниже, чем при терапии амфотерицином В. Для сравнения различных стратегий при лечении ИК были рассчитаны коэффициенты CER и ICER (рис. 4, табл. 5).

Коэффициент CER (см. рис. 4) при лечении ИК микафунгином был выше. Стратегия применения микафунгина была более эффективной и затратной. Также следует отметить, что вероятность возникновения НПР при применении стратегии микафунгина — 0,04, что значительно ниже, чем при использовании амфотерицина В. В табл. 5 представлен коэффициент ICER для стартовой терапии микафунгином. Коэффициент ICER показывает сумму затрат на 1 дополнительную эффективность — общую частоту успеха от лечения ИК.

Как видно из представленных в табл. 5 данных, стратегия применения микафунгина была более эффективной и затратной. Микафунгин был дороже на 18 442 руб. При этом прирост эффективности составил 0,115 (или 12%) в пользу микафунгина. Затраты на одну дополнительную эффективность (чтобы из 100 человек дополнительно получить одного успешно пролеченного больного, нужно затратить такую сумму) были равны 160 365 руб. Дополнительно был проведен расчет целесообразности применения различных стратегий лечения ИК с помощью показателя NNT. Результаты представлены в табл. 6.

Рис. 2. Структура затрат при лечении ИК в расчете на одного новорожденного младше 28 дней (в рублях РФ)

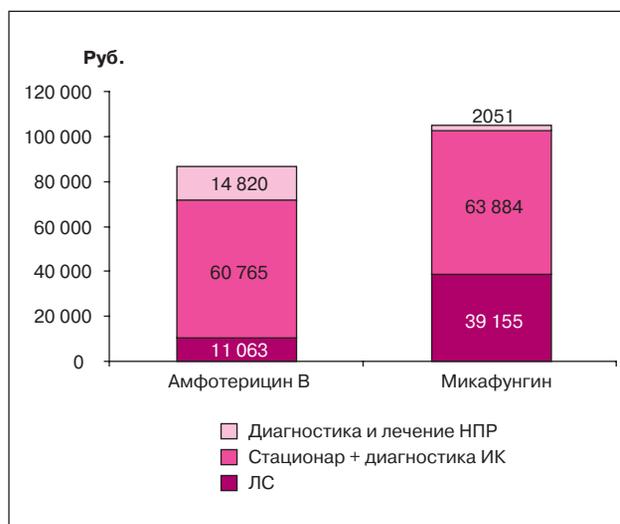


Рис. 3. Эффективность различных стратегий лечения ИК у новорожденных, %

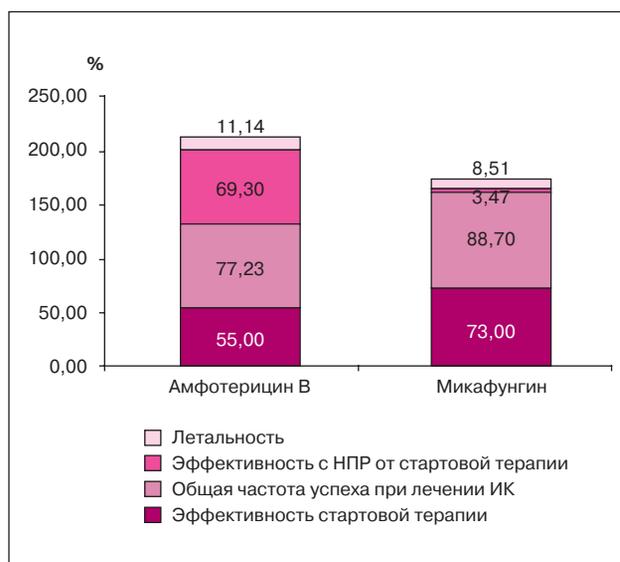
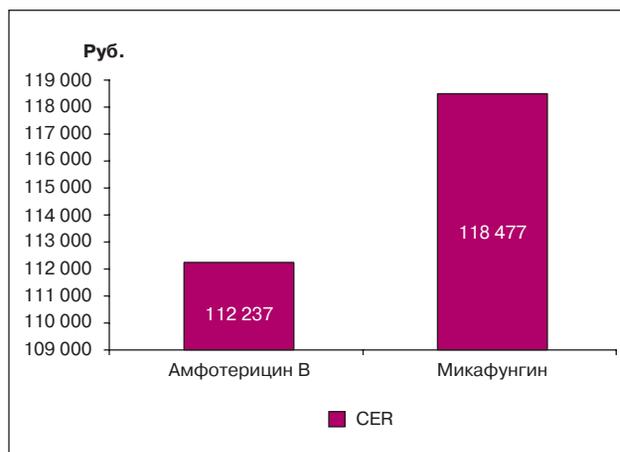


Рис. 4. Коэффициенты CER при лечении ИК у новорожденных



Примечание. Здесь и в табл. 6, 7: CER — анализ эффективности затрат.

Таблица 5. Коэффициент ICER при лечении ИК у новорожденных

	Прямые затраты (руб.)	Прирост затрат	Вероятность эффективного лечения	Прирост эффективности	ICER
Амфотерицин В	86 647	–	0,772	–	–
Микафунгин	105 089	18 442	0,887	0,115	160 365

Примечание. Здесь и в табл. 8, 9: ICER — инкрементальный анализ.

Таблица 6. Расчет целесообразности применения микафунгина или амфотерицина В для лечения ИК с помощью показателя NNT

Параметр	Амфотерицин В	Микафунгин
Прямые затраты на лечение (руб./пациент)	86 647	105 089
Общая эффективность лечения (%)	77,20	88,70
CER по общей эффективности (руб.)	112 237	118 478 (+6241 по сравнению с амфотерицином В)
NNT по общей эффективности	8,70	1
Коэффициент оправданности затрат (%)	3,39	7,85 (+57% по сравнению с амфотерицином В)

Примечание. NNT — число больных, которых необходимо пролечить для того, чтобы предотвратить один случай нежелательного события.

Таблица 7. Односторонний анализ чувствительности при изменении показателя эффективности стартовой терапии ИК у новорожденных

Параметр	Отклонение эффективности	-5%	5%	ICER микафунгин		
	Основной сценарий	Отклонение в меньшую сторону	Отклонение в большую сторону	ICER в меньшую сторону (руб./доп. 1 эффективность)	ICER в большую сторону (руб./доп. 1 эффективность)	Отклонение ICER
Амфотерицин В	0,55	0,52	0,58	163 117	157 790	-5327
Микафунгин	0,73	0,69	0,77	160 430	160 293	-137

Таблица 8. Односторонний анализ чувствительности при изменении параметра стоимости

Параметр	Отклонение стоимости:	-25%	25%	ICER микафунгин		
	Основной сценарий	Отклонение в меньшую сторону	Отклонение в большую сторону	ICER в меньшую сторону (руб./доп. 1 эффективность)	ICER в большую сторону (руб./доп. 1 эффективность)	Отклонение ICER
Амфотерицин В	29	22	36	161 313	159 417	-1896
Микафунгин	1770	1328	2213	92 296	228 426	136 130

Показатель «стоимость–эффективность» был выше у микафунгина (см. табл. 6), что подтверждает большие затраты для получения 1% эффективности в сравнении с амфотерицином В. При этом эффективность микафунгина была также выше. Исходя из показателя NNT, на 100 пациентов возможно получить 11,5 дополнительно вылеченных пациентов по сравнению с амфотерицином В. Коэффициент оправданности затрат для микафунгина (в расчете на 100 больных) составил 7,85, а для амфотерицина В — 3,39 (на 57% меньше), что свидетельствует о большей оправданности вложений в микафунгин, чем в амфотерицин В.

Альтернативный сценарий. Был рассмотрен случай, когда эффективность стартового лечения была равноценна

во всех группах сравнения — 55% (по амфотерицину В). При одинаковой эффективности стартового лечения стратегия с применением микафунгина была более эффективной и затратной по сравнению с амфотерицином В.

Односторонний анализ чувствительности

Проведено многократное одностороннее исследование чувствительности, в котором изменялись такие параметры, как эффективность ЛС и затраты. Результаты анализа чувствительности представлены в табл. 7, 8.

Односторонний анализ чувствительности таких показателей, как стартовая эффективность лечения ИК и стоимость ЛС, показал, что эффективность затрат была более чувствительна к изменению стоимости ЛС (см. табл. 7, 8).

Односторонний анализ также показал, что полученные в ходе основного сценария результаты и выводы сохраняются при отклонении указанных параметров.

Вероятностный анализ чувствительности

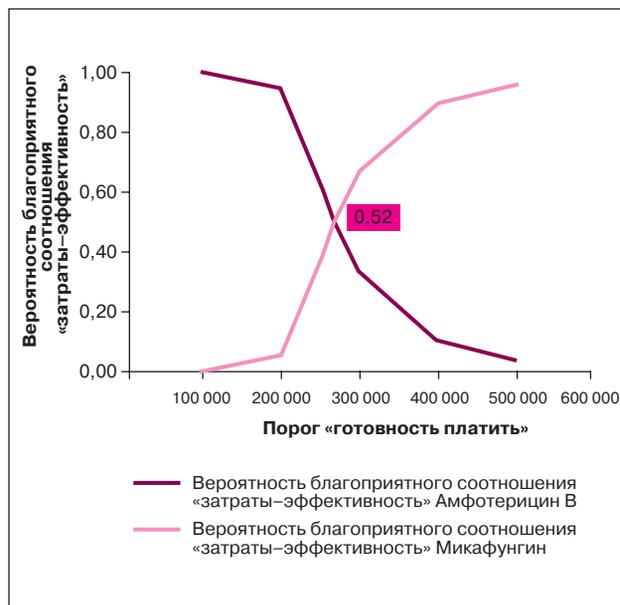
Анализ чувствительности выполняли путем одновременного изменения таких показателей, как вероятность эффективности стартовой терапии при лечении ИК, а также затраты на ЛС при лечении ИК. На рис. 5 отображены кривые приемлемости эффективности затрат, которые демонстрируют вероятность того, что микафунгин фармакоэкономически целесообразен по сравнению с амфотерицином В при изменении значений порогового уровня фармакоэкономической целесообразности («готовности общества платить»).

Из представленных на рис. 5 данных можно сделать вывод, что с возрастанием уровня порога «готовности общества платить», вероятность целесообразности применения стратегии с амфотерицином В снижается, в то время как у стратегии применения микафунгина, наоборот, возрастает. Несмотря на большую стоимость, применение микафунгина целесообразнее использования амфотерицина В, начиная с определенного уровня порога «готовности общества платить» (270 000 руб.), поскольку стратегия с микафунгином более эффективна. Вероятностный анализ подтверждает выводы, полученные по результатам основного и альтернативного сценария.

Обсуждение полученных данных

В настоящем исследовании впервые в мире была произведена клиничко-экономическая экспертиза применения микафунгина (Микамина) при лечении инвазивного кандидоза у новорожденных детей. При помощи методов математического моделирования была рассчитана суммарная стоимость, включающая оплату лечения ИК, с учетом таких показателей, как эффективность терапии ИК и вероятность связанной с ИК смерти (атрибутивная летальность или ИК-ассоциированная летальность) в каждой группе лечения. Для выявления наиболее значимых показателей был проведен альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения ИК была равноценной во всех группах. Чтобы оценить степень неточности результатов, был проведен детерминистический односторонний анализ чувствительности. Использовали также вероятностный анализ чувствительности Монте-Карло для оценки влияния неточности параметров на результаты исследования, особенно относительно эффективности лечения и связанных с ИК затрат. После проведенного систематического анализа литературы, была предложена группа пациентов, а в дальнейшем и модель исследования. Следует отметить, что модели соответствуют современным Российским национальным рекомендациям по лечению микозов и результатам многоцентровых исследований чувствительности *Candida spp. in vitro*. В результате настоящего фармакоэкономического анализа выявлено, что суммарные ПЗ при применении стратегии микафунгином и Амфотерицином В были оценены как 105 089 и 86 647 руб., соответственно. Анализ структуры ПЗ в расчете на одного новорожденного в возрасте с первых дней жизни до 28 дней жизни показал, что наибольшая часть затрат приходилась на стацио-

Рис. 5. Сравнительные кривые «готовности общества платить» для стратегий стартовой терапии амфотерицином В и микафунгином



нар и диагностику ИК — от 61 до 70%. С точки зрения эффективности лечения ИК, стратегия применения микафунгина была наиболее предпочтительной. Показатели стартовой эффективности лечения ИК и общей частоты успеха при лечении ИК у стратегии микафунгина самые высокие, а атрибутивная летальность значительно ниже, чем у амфотерицина В. Вероятность возникновения НПР при стратегии применения микафунгина ниже, чем при стратегии применения амфотерицина В. При анализе эффективности затрат стратегия применения микафунгина была более эффективной и затратной, при этом по сравнению с амфотерицином В затраты на одну дополнительную эффективность были равны 160 365 руб.

В настоящем анализе дополнительно был проведен расчет целесообразности применения различных стратегий лечения ИК через показатель NNT. При сравнении стратегии лечения микафунгином в сравнении с амфотерицином В применение первого дает дополнительно вылеченных 12 пациентов на 100 человек. Коэффициент оправданности затрат для микафунгина (в расчете на 100 больных) составил 7,85, а для амфотерицина В — 3,39 (на 57% меньше), что свидетельствовало о большей оправданности вложений в микафунгин, чем в амфотерицин В. Односторонний анализ чувствительности для первой модели показал, что эффективность затрат наиболее чувствительна к изменению стоимости ЛС. Вероятностный анализ чувствительности, составленный на основании 1000-кратного моделирования, для каждого из рассматриваемых ЛС подтвердил результаты, полученные в основном и альтернативном сценариях. Современный порог «готовности общества платить», принятый в России (несколько выше 1 млн руб.), позволяет применять микафунгин для лечения ИК у новорожденных детей.

Выводы

При лечении инвазивного кандидоза у новорожденных детей с первых дней до 28 дней жизни, получавших пер-

вичную профилактику азольными противогрибковыми ЛС (флуконазол), выявлено:

- что показатели стартовой эффективности лечения ИК и общей частоты успеха при лечении ИК у стратегии микафунгина (Микамин) самые высокие, а атрибутивная летальность значительно ниже, чем у амфотерицина В;
- микафунгин эффективнее и затратнее по сравнению с амфотерицином В: затраты на одну дополнитель-

ную эффективность равны 160365 рублей, что ниже порога «готовности общества платить»;

- коэффициент оправданности затрат при использовании микафунгина для лечения инвазивного кандидоза у данной категории пациентов выше по сравнению с амфотерицином В на 57%;
- вероятность возникновения НПР при стратегии применения микафунгина ниже, чем при стратегии применения амфотерицина В.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н. Кандидоз новорожденных и детей первого года жизни. — М.: Печатный город, 2004. — 63 с.
2. Kaufman D., Fairchild K. D. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants // *Clinical Microbiology Reviews*. — 2004; 17 (3): 638–680.
3. Groll A. H., Walsh T. J. Fungal infections in the pediatric patient. In: E. J. Anaissie et al. ed. *Clinical mycology*. — New York: Churchill Livingstone, 2003. — P. 417–442.
4. Stoll B. J., Hansen N., Fanaroff L. et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network // *Pediatrics*. — 2002; 110: 285–291.
5. Романюк Ф.П. Микозы у детей, вызываемые условно-патогенными грибами. Автореф. ... дис. докт. мед. наук. — СПб.: МАПО, 1998. — 44 с.
6. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 640 с.
7. Gilbert D. N., Moellering R. C., Epiopoulos G. M., Sande M. A. *The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-eighth edition)*. — USA, 2011.
8. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001–2002. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ № 163 от 27 мая 2002 года.
9. Авксентьев М.А., Герасимов В.Б., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / под ред. П.А. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2004. — 404 с.
10. Белоусов Ю.Б. и др. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. — М.: Общество клинических исследователей, 2000. — 579 с.
11. Walley T., Hauxoh A., Boland A. *Pharmacoeconomics* // Elsevier Health Sciences, 2004.
12. Gold M. R., Siegel J. E., Russell L. B., Weinstein M. C. *Cost-effectiveness in health and medicine*. — New York: Oxford University Press, 1996.
13. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ // *Фармакоэкономика*. — 2011; 4 (1): 7–12.
14. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / под ред. Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 347 с.
15. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология: практика приемлемых решений / под ред. В.Б. Герасимова, А.Л. Хохлова, О.И. Карлова. — М.: Медицина, 2005. — 352 с.
16. Колбин А.С., Павлыш А.В., Лившиц М.С. и соавт. Клинико-экономическая экспертиза доцетаксела при второй линии химиотерапии метастатического рака молочной железы // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2010; 19 (5): 84–88.
17. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс», 2011. URL: <http://www.pharmindex.ru>
18. Клишко Н.Н. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские национальные рекомендации. — Москва, 2010. — 92 с.
19. Pappas P., Rex J., Sobel J. et al. Guidelines for treatment of candidiasis // *Clin. Infect. Dis.* — 2004; 38: 161–189.
20. Pappas P., Kauffman C., Andes D. et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the infectious diseases society of America // *Clin. Infect. Dis.* — 2009; 48 (5): 503–535.
21. Evidence-based medicing working group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine // *JAMA*. — 1992; 258: 2420–2425.
22. Driessen M., Ellis B. J., Cooper P. A. et al. Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial // *Ped. Inf. Dis. J.* — 1996; 15: 1107–1112.
23. Lopez Sastre J. B., Coto Cotallo G. D. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases // *Am. J. Perinatol.* — 2003; 20 (3): 153–163.
24. Mondal R. K., Singhi S. C., Chakrabarti A. et al. Randomized comparison between fluconazole and itraconazole for the treatment of candidemia in a pediatric intensive care unit: a preliminary study // *Pediatr. Crit. Care. Med.* — 2004; 5 (6): 561–565.
25. Queiroz-Telles F., Berezin E., Leverger G. et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2008; 27 (9): 820–826.
26. Колбин А.С., Клишко Н.Н. Применение системных противогрибковых средств у детей: Методические рекомендации. — Москва, 2007. 11-07-CAN-2006-011-В.
27. Колбин А.С., Шабалов Н.П. Безопасность антимикотиков в педиатрии // *Вестник педиатрической фармакологии инутрициологии*. — 2005; 2 (3): 56–62.
28. Committee on infectious diseases american academy of pediatrics. Red Book: 2006 Report. — Elk grove village. IL: American Academy of Pediatrics, 2006.
29. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: WHO model formulary for children 2010. Based on the second model list of essential medicines for children 2009. ISBN 9789241599320.
30. Юрьев В.В., Симоходский А.С., Воронович Н.Н., Хомич М.М. Рост и развитие ребенка. Изд. 2-е, перераб. и доп. — Издательский дом: «Питер», 2003. — 260 с.
31. Walsh T. J., Seibel N. L., Arndt C. et al. Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal infections // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1999; 18 (8): 702–708.

Микамин официально разрешен для применения у детей, включая новорожденных¹



МИКАМИН®
микафунгин

Мощное кандидацидное действие против всех основных видов *Candida*, включая не-*albicans* штаммы¹⁻⁵

Микамин (микафунгин): Краткая информация о препарате

Форма выпуска: Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг и 100 мг во флаконе из бесцветного стекла.

Показания к применению: 1) взрослые, в т.ч. пожилые и подростки > 16 лет: лечение инвазивного кандидоза; лечение кандидоза пищевода у пациентов, которым требуется внутривенное применение противогрибковых препаратов; профилактика кандидоза у пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток или больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов < 500/мкл) в течение 10 дней и более. 2) дети (в т.ч. новорожденные) и подростки < 16 лет: лечение инвазивного кандидоза; профилактика кандидоза у пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток или больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов < 500/мкл) в течение 10 дней и более.

Противопоказания к применению: гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов или их непереносимость (непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция).

Способ применения и дозы: Режим дозирования представлен в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Режим дозирования Микамина у взрослых, в т.ч. пожилых и подростков ≥ 16 лет:

Показание	Масса тела > 40 кг	Масса тела ≤ 40 кг
Лечение инвазивного кандидоза	100 мг/день*	2 мг/кг/день*
Лечение кандидоза пищевода	150 мг/день	3 мг/кг/день
Профилактика кандидоза	50 мг/день	1 мг/кг/день

* При отсутствии положительной клинической динамики или персистенции возбудителя доза может быть увеличена до 200 мг/день для пациентов весом > 40 кг или до 4 мг/кг/день для пациентов весом < 40 кг.

Таблица 2. Режим дозирования Микамина у детей и подростков < 16 лет:

Показание	Масса тела > 40 кг	Масса тела ≤ 40 кг
Лечение инвазивного кандидоза	100 мг/день*	2 мг/кг/день*
Профилактика кандидоза	50 мг/день	1 мг/кг/день

* При отсутствии положительной клинической динамики или персистенции возбудителя доза может быть увеличена до 200 мг/день для пациентов весом > 40 кг или до 4 мг/кг/день для пациентов весом < 40 кг.

Режим дозирования у отдельных категорий пациентов: При легком и умеренном нарушении функции печени коррекции режима дозирования препарата не требуется. В настоящее время нет данных о применении Микамина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поэтому использовать его у данной категории пациентов не рекомендуется. При почечной недостаточности режим дозирования не меняется.

Побочное действие: Нежелательные реакции со стороны разных органов и систем (включая систему крови, иммунную систему, расстройства метаболизма и питания, психические расстройства, нервную систему, сердечно-сосудистую систему, дыхательную систему, желудочно-кишечный тракт, печень и желчевыводящие пути, кожу и подкожную клетчатку, почки и мочевыводящие пути, общие расстройства и реакции в месте введения, показатели лабораторных исследований) приведены в инструкции по медицинскому применению препарата Микамин. У детей частота некоторых нежелательных реакций была выше, чем у взрослых. У детей до 1 года в два раза чаще, чем у детей старшего возраста, выявляли увеличение АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Микафунгин обладает низким потенциалом взаимодействий с лекарственными средствами, которые метаболизируются с участием фермента CYP3A. Микафунгин нельзя смешивать или вводить пациентам одновременно с другими фармацевтическими продуктами, за исключением 0,9% раствора хлорида натрия и 5% раствора декстрозы. При одновременном применении микафунгина с такими препаратами, как мофетил, циклоспорин, такролимус, преднизолон, сиролимус, нифедипин, флуконазол, ритонавир, рифампицин, итраконазол, вориконазол и амфотерицин В, коррекции режима дозирования микафунгина не требуется. При использовании микафунгина АUC итраконазола, сиролимуса и нифедипина незначительно увеличивалась – на 22%, 21% и 18% – соответственно. Пациентам, получающим сиролимус, нифедипин или итраконазол в комбинации с Микамином, необходим мониторинг с целью выявления токсического действия сиролимуса, нифедипина или итраконазола и, при необходимости, снижения дозы указанных препаратов.

Беременность и лактация: Клинического опыта применения у беременных нет. Неизвестно, проникает ли микафунгин в грудное молоко.

Подробная информация о препарате: Содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Микамин, одобренной Росздравнадзором 10 ноября 2009 г.

Регистрационный номер: ЛСР-009005/09

Литература:

- Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Микамин (Mycamine).
- Espinel-Ingroff A. Rev Iberoam Micol 2003; 20: 121-136. 3. Tawara S, et al. Antimicrob Agent Chemother 2000; 44: 57-62. 4. Kuse ER, et al. Lancet 2007; 369: 1519-1527. 5. Pappas PG, et al. Clin Infect Dis 2007; 45: 883-893

А.С. Колбин

Санкт-Петербургский государственный университет

Комментарий к статье И.Н. Ермаковой, С.М. Кушнир, Ю.Л. Мизерницкого «Клинико-экономический анализ длительной поддерживающей терапии комбинированными препаратами бронхиальной астмы у детей школьного возраста — жителей села»

46



Ведущий рубрики:

Колбин Алексей Сергеевич,

доктор медицинских наук,
профессор, руководитель
лаборатории клинической
фармакологии медицинского
факультета Санкт-Петербургского
государственного университета

Адрес: 199106, Санкт-Петербург,
Васильевский остров, 21 линия, д. 8а,
тел.: (921) 759-04-49,

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

В настоящее время бронхиальная астма (БА) является одной из наиболее частых болезней у детей и не только в структуре болезней органов дыхания. В рамках Российского общества пульмонологов был проведен ряд эпидемиологических исследований, основанных на рекомендациях Европейского респираторного общества (ERS). Согласно полученным данным, можно говорить о распространенности БА в Российской Федерации (РФ), сопоставимой со странами Европы [1]. Так, распространенность среди детей и подростков — 9%, а среди взрослого населения — 5% [2–4].

Для лечения БА, согласно международным и российским рекомендациям, применяют лекарственные средства различных классов: бронхорасширяющие (бета-2-адреномиметики короткого и длительного действия), метилксантины, противовоспалительные препараты (ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), антилейкотриеновые средства). При этом, комплексное лечение позволяет добиться значительных клинических результатов, однако, эффективность этой терапии зачастую непомерно дорогая. Связано это в том числе и с тем, что БА является хроническим заболеванием, при котором больной получает указанные выше лекарственные средства в течении длительного времени (зачастую, всю жизнь).

Действительно, БА ложится существенным экономическим и социальным бременем на пациента, его родственников, систему здравоохранения и общество в целом [5]. Так, проведенный анализ прямых медицинских, косвенных и трудноинтерпретируемых затрат в РФ при БА у детей и взрослых показал, что на медицинские затраты приходилось 8,5 млрд рублей. При этом 66,6% расходовали на стационарное лечение, 21,5% — на закупку лекарственных средств, 10,9% — на амбулаторно-поликлиническое лечение, 0,9% — на вызовы скорой помощи. В структуре косвенных затрат (около 2,6 млрд руб.) затраты на оплату листов нетрудоспособности составляли 61,4%, пособий по инвалидности — 27,3%, недополученный вклад во внутренний валовой продукт (ВВП) по причине обострения заболевания с листком нетрудоспособности — 11,4%. Хотелось бы отметить, что в фармакоэкономике для таких хронических заболеваний, как БА, существует prevalence-подход (учет затрат, связанных с заболеванием, на конкретный момент времени, независимо от того, на какой стадии находится болезнь у пациента).

Одной из обсуждаемых медицинских технологий, позволяющих в какой-то мере снизить те или иные составляющие затрат на БА, является длительная поддерживающая терапия. Авторы с помощью клинко-экономического анализа изучили целесообразность длительной поддерживающей терапии комбинированными препаратами у детей школьного возраста — жителей села.

В статье приведена методология фармакоэпидемиологического и клинко-экономического анализа. При статистической обработке полученных результатов использованы критерии значимости различий. Обращает на себя внимание, что для получения данных по клинической эффективности поддерживающей терапии БА проводили контролируемое исследование. В итоге они применяли такой

вид эффективности, как действенность (efficacy), эффективность, полученную в условиях клинических исследований. Согласно полученным данным, авторы делают заключение, что схема использования комбинированного препарата салметерол/флутиказон пропионат в течение 3 месяцев, а затем флутиказон пропионата, также в течение 3 месяцев, обладает наиболее целесообразными показателями соотношения эффективности затрат у детей по сравнению с контрольной группой (флутиказон пропионат в течение 6 месяцев).

Неимоверно жалко, что и в 2003, и 2008 гг. у детей Тверской области для длительного лечения бронхиальной астмы применяли формотерол изолированно, что критически увеличивает риск внезапной смерти (GINA, 2009)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Княжеская Н.П. Бронхиальная астма: некоторые аспекты диагностики и лечения // *Consilium medicum. Педиатрия*. — 2001; 3 (12).
2. Дрожжев М.Е., Лев Н.С. и соавт. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы среди детей // *Пульмонология*. — 2002; 2: 42–46.
3. Лещенко И.В. Распространенность бронхиальной астмы в Свердловской области // *Пульмонология*. — 2001; 2: 50–55.

4. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — Издат. Дом «Русский врач», 2001.
5. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации / Бюллетень Экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению Федерального собрания Российской Федерации. — М.: ФОЛСТЭК, 2010. — 16 с.

Информация для педиатров



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

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

В КДЦ проводится широкий спектр функциональных методов обследования у детей с рождения до 18 лет. Отделение инструментальных и лабораторных методов исследований располагает новейшей аппаратурой для проведения магнитно-резонансной

томографии (МРТ), денситометрии, ультразвуковых исследований всех видов, электроэнцефалографии (в том числе с длительным видеонаблюдением), суточного мониторинга артериального давления, определения функции внешнего дыхания и др.

На базе КДЦ успешно функционирует отделение стационарозамещающих технологий, в составе которого открыт Центр семейной вакцинопрофилактики.

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

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел: регистратура — (499) 967-14-20, 134-03-64, 798-26-51,
кабинет МРТ — (499) 134-10-65, ОСЗТ — (499) 134-03-92,
Центр вакцинопрофилактики — (499) 134-20-92
Интернет-сайт: www.kdcenter.ru, www.nczd.ru.

И.Н. Ермакова¹, С.М. Кушнир¹, Ю.Л. Мизерницкий²¹ Тверская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития² Детский научно-практический пульмонологический центр Минздравсоцразвития, Москва

Клинико-экономический анализ длительной поддерживающей терапии комбинированными препаратами бронхиальной астмы у детей школьного возраста — жителей села

Контактная информация:

Ермакова Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии постдипломного образования ФГУ «Тверская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России»

Адрес: 170000, Тверь, ул. Советская, д. 4, тел.: (4822) 35-70-49, e-mail: tver-laktionova@mail.ru

Статья поступила: 25.12.2010 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

Цель исследования: выбор поддерживающей противоастматической терапии (ППАТ) бронхиальной астмы (БА) средней тяжести у детей школьного возраста — жителей села с адекватным соотношением цены и эффективности. Максимальная частота достижения контроля БА составила 64%. Представлен спектр противоастматических лекарственных средств (ЛС), используемых на поликлиническом этапе. За 7 лет доля ингаляционных глюкокортикостероидов (в том числе комбинированных) в терапии детей с БА средней тяжести возросла в 5,5 раза и составила 66%. При использовании комбинированного препарата салметерол/флутиказона пропионат (50/100 мкг) в течение 3 мес, затем — флутиказона проионата в течение 3 мес в качестве ППАТ уровень контролируемой БА увеличился в 2 раза. Затраты на ЛС составили 86% прямых медицинских затрат (ПМЗ), затраты на госпитализацию снизились с 80 до 56% (экономия ПМЗ — 24%). Результаты анализа «затраты–эффективность» ППАТ позволяют пересмотреть финансовые ресурсы здравоохранения в пользу обеспечения детей с БА средней тяжести высокоэффективными комбинированными ИГКС, что повысит качество медицинской помощи детям — жителям села.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, ингаляционные глюкокортикостероиды, комбинированные препараты, фармакоэкономический анализ.

Современный принцип терапии бронхиальной астмы (БА) предполагает ступенчатый подход к лечению в зависимости от тяжести течения и уровня контроля заболевания [1, 2]. Эффективная стратегия лечения и профилактики может улучшить прогноз и уменьшить объем материальных затрат при одновременном

повышении качества медицинской помощи больным БА [3–5]. Адекватная степени тяжести БА противовоспалительная терапия современными и эффективными препаратами способствует улучшению течения заболевания и повышению качества жизни пациентов (Л. С. Намазова с соавт., 2005). Воспалительный процесс

I.N. Ermakova¹, S.M. Kushnir¹, J.L. Mizernitsky²¹ Tver State Medical Academy, Ministry of Public Health and social development² Children's Research and Practical Pulmonology Center of Health Ministry and Social Development, Moscow

Clinical and economic analysis of the long-term maintenance therapy by combined drugs of bronchial asthma in school children, residents of the rural regions

The purpose of the study: selection of the supporting anti-asthma therapy (SAAT) of the moderate asthma in school children, residents of the village with the lowest ratio of price and efficiency. The maximum frequency of achieving control of asthma was 64%. The spectrum of asthma medicines (drugs) used in outpatient phase is represented. For 7 years, the proportion of the inhaled corticosteroid (ICS) therapy in children with asthma has increased moderately by 5.5 times and was 66%, of which 2/3 was the combination of inhaled glucocorticosteroids. When using the combined drug salmeterol/fluticasone propionate (50/100 mkg) during 3 months, after that fluticasone proionat during next 3 months as a level-controlled asthma the SAAT controlling BA increased 2 times. The cost of drugs accounted for 86% of direct medical costs (DMC), the cost of hospitalization decreased from 80 to 56% (DMC savings — 24%). The results of the analysis of «cost–effectiveness» SAAT allow to review the financial resources for health in favor of providing children with mild asthma inhaled high-performance combination that will improve the quality of medical care for children, residents of the rural regions.

Key words: asthma, children, inhaled glucocorticosteroids, combined therapies, pharmacoeconomic analysis.

в бронхах выявляется не только во время обострения БА, но и в периоде ремиссии. В этой связи необходимым становится длительное применение противовоспалительных препаратов для профилактики обострений заболевания; при среднетяжелом и тяжелом течении — не менее 6–8 мес [1–3]. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), действующие в основном местно, обладают выраженной противовоспалительной активностью и практически не вызывают значительных нежелательных побочных реакций (НПР) в рекомендуемых дозах. Они способны подавлять как острое, так и хроническое воспаление. В многочисленных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях у больных БА показана эффективность ИГКС (уровень доказательности А). ИГКС влияют на воспаление, но не вылечивают болезнь. При прекращении лечения симптомы болезни могут возобновляться. В клинической практике наиболее показательным параметром эффективности при лечении ИГКС является снижение частоты обострений и госпитализаций [1, 2, 4–6]. Современные клинические руководства по использованию ИГКС для среднетяжелой и тяжелой БА рекомендуют комбинацию ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия (ДДБА) в качестве терапии первого выбора у детей старше 5 лет. При недостаточном контролируемом средней и высокой дозах ИГКС у больных БА введение в комплекс терапии β_2 -агонистов длительного действия является более предпочтительным, чем увеличение дозы ИГКС. Многочисленные исследования, проведенные как у детей, так и взрослых, показали, что комбинированная терапия ИГКС и ДДБА не только высокоэффективна, но и экономически обоснована [4–7]. Многоцентровое открытое рандомизированное клинико-экономическое исследование (2004) различных режимов фармакотерапии при лечении со среднетяжелой и тяжелой БА у детей в возрасте 4–10 лет подтвердило высокую клиническую эффективность комбинации флутиказона с салметеролом и уменьшение потребности в медицинской помощи по сравнению с монотерапией флутиказоном [4]. Неконтролируемое течение БА приводит к неэффективному расходованию ресурсов здравоохранения и росту непрямых затрат, обусловленных инвалидизацией и преждевременной летальностью [1, 2, 5]. Использование поддерживающей противоастматической терапии, направленной на достижение максимального контроля БА, фармакоэкономически целесообразно и обосновано. На современном этапе выбор лечения осуществляется не только с учетом эффективности и безопасности, но и его стоимости, что требует проведения клинико-экономических исследований [4–10]. Основную группу диспансерного наблюдения (65%) составили пациенты с БА в возрасте 6–14 лет со среднетяжелым течением заболевания, из них 38,2% — жители отдаленных районов и села Тверской области [11]. Распространенность БА, по данным обращаемости, отличается в различных районах в пять раз (0,31 и 1,46%, соответственно): частота диагнозов БА, установленных у детей в учреждениях практического здравоохранения Твери, выше, чем в среднем по области (1,24 и 0,88%, соответственно), что связано, по-видимому, с большими диагностическими возможностями областного центра и неуклоплектованностью штата центральных районных больниц (пульмонологиями, аллергологами и педиатрами). Несвоевременная диагностика БА ведет к усугублению ее тяжести и лишает ребенка адекватной терапии [1, 4–7]. Это позволяет предположить, что в районах с низкой распространенностью БА зарегистрированы не все случаи болезни, и в наиболее неблагоприят-

ных условиях находится детское население сельских регионов.

Целью работы стал выбор поддерживающей противоастматической терапии БА средней тяжести в течение 6 мес у детей школьного возраста — жителей села.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн: проспективное рандомизированное контролируемое исследование. На первом этапе исследования проведено наблюдение 1024 детей Тверской области с БА различной степени тяжести в возрасте от 1 до 17 лет (сплошная выборка), которые составили группу сравнения и наблюдались ежегодно на протяжении нескольких лет (2003–2009 гг.). На втором этапе обследовано 70 детей, больных БА, со среднетяжелым течением, в возрасте 6–12 лет (средний возраст — $7,6 \pm 1,4$ года, жители села и отдаленных районов), которые летом 2006 г. находились на лечении в отделении детского клинического пульмонологического санатория «Прометей» (база регионального респираторного центра Тверской области). Проведен анализ амбулаторных карт этих пациентов с фиксированием всех препаратов для лечения БА, выписанных в течение предшествующих 12 мес. По истечению 2 нед (вводный период) санаторного этапа лечения оценивалось состояние детей на фоне прежней терапии БА, после чего проводилась рандомизация путем простой выборки. В зависимости от проводимой терапии было выделено две группы пациентов. В 1-й группе (основной, $n = 40$) дети получали комбинированный препарат Серетид Мультидиск 50/100 мкг, в состав которого входит флутиказона пропионат и ДДБА (салметерол), в суточной дозе 200 мкг по флутиказону в течение 3 мес, затем назначали флутиказона пропионат (Фликсотид, дозированный аэрозольный ингалятор — ДАИ) в дозе 200 мкг/сут в течение 3 мес. Во 2-й группе (контрольная, $n = 30$) проведена монотерапия ИГКС: назначали флутиказона пропионат в дозе 200 мкг/сут. Продолжительность лечения в контрольной группе также составила 6 мес. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, средней продолжительности заболевания и клиническим проявлениям БА. Средние баллы дневных и ночных симптомов БА, показатели объема форсированного выдоха ($ОФВ_1$), а также потребность в бронхолитиках не различались в сравниваемых группах. Использование порошкового ингалятора не вызывало трудностей у детей. Родители отмечали простоту контроля приема лекарства с помощью используемого средства доставки. Критериями включения в исследование являлись наличие любых симптомов БА в дневные часы более 3 дней в нед и более 2 раз в день, а также любые симптомы БА в ночные часы. Терапия на момент включения в исследование: ИГКС (беклометазон или будесонид < 400 мкг/сут, флутиказона пропионат < 200 мкг/сут), кромоны в любых дозах или отсутствие базисной терапии: использование короткодействующих β_2 -агонистов не менее 3 дней в нед. Критериями исключения служили тяжелые обострения БА, требовавшие лечения системными ГКС в течение последних 3 мес до включения в исследование, а также прием ДДБА и препаратов теофиллина длительного действия в течение 1 мес до начала исследования. Стандартная схема санаторной реабилитации продолжительностью 28 дней включала: диетотерапию, щадящий режим с обеспечением гипоаллергенной обстановки в палате, базисную медикаментозную терапию БА, галотерапию (10 ежедневных процедур), лечебную физкультуру, массаж грудной клетки, психолого-педагогическую коррекцию, обучающие занятия в «Астма-школе». Работа

осуществлялась совместно с врачами первичной медико-санитарной помощи (участковыми педиатрами, семейными врачами), врачами санатория и специалистами — пульмонологами, аллергологами, оториноларингологами. БА диагностировали в соответствии с общепринятыми критериями [1].

В качестве инструмента для оценки уровня контроля БА был использован Тест по контролю над бронхиальной астмой у детей (Childhood Asthma Control Test — АСТ для детей 4–11 лет).

Пациенты исходно обследовались и наблюдались на базе детского клинического пульмонологического санатория (в качестве регионального респираторного центра), два раза посещали врача по месту жительства: через 3 и 6 мес лечения, а спустя 12 мес лечения вновь обследовались на этапе санатория. Показателями клинико-экономической эффективности варианта терапии считались:

- число дней без симптомов БА;
- число обострений БА.

Прямые медицинские затраты системы здравоохранения:

- тарифы ОМС на вызовы врача на дом из-за обострений БА;
- посещения врача поликлиники из-за обострения БА;
- вызовы скорой медицинской помощи из-за обострения БА;
- затраты на госпитализацию из-за БА;
- стоимость базисных исследуемых лекарственных препаратов;
- стоимость сальбутамола для купирования приступов.

Визиты к врачу и любая другая потребность в медицинской помощи, связанная с БА, фиксировались в дневнике наблюдения. Для оценки клинической эффективности терапии изучали также потребность в бронхолитиках и показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ). Для расчета стоимости лекарственных препаратов использовали округленные цены дистрибьютора «Протек» без учета скидок, наценок, налога с продаж. В исследовании проанализированы затраты на госпитализацию, исходя из тарифов ОМС. Для расчета соотношения «стоимость/эффективность» при различных режимах терапии использована методика, представленная М. Drummond, Н. Bisgaard [12, 13]. Клинико-экономическое исследование длительной поддерживающей терапии БА средней тяжести у детей школьного возраста проводили разрешенными к применению в установленном порядке лекар-

ственными препаратами (протокол исследования одобрен этическим комитетом Тверской ГМА № 38 от 13 февраля 2006 г.). Достоверность различий вычисляли с помощью критериев Стьюдента (t) и Пирсона χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Длительную поддерживающую терапию БА в течение года до начала исследования получали 74,3% пациента: из них ИГКС — 46,2% (в том числе монотерапию ИГКС — 25%, комбинированными ИГКС — 21,2%); кромоны — 50%, антилейкотриеновый препарат (монтелукаст) — 3,8%. Не получали базисной терапии 25,7% пациентов. Частота неконтролируемой БА у пациентов до включения в исследование составила 74% (табл. 1), что может быть следствием неадекватно назначаемой терапии в амбулаторно-поликлиническом звене, отсутствия наблюдения врачом-пульмонологом/аллергологом и низкой доступности специализированной помощи детям, страдающим БА, проживающим в отдаленных районах и на селе. В группе сравнения в течение предшествующих 12 мес длительную поддерживающую терапию БА получали 736 (72%) пациентов. Статистически значимых различий в частоте длительной поддерживающей терапии БА (2008) в исследуемых группах не выявлено ($p > 0,05$). Регистр детей с БА в Тверской области стал организованной системой учета и оценки эффективности различных методов лечения с учетом возраста и степени тяжести заболевания, с использованием широкого спектра лекарственных препаратов (табл. 2). Завершили исследование 68 больных, выбыли — 2 ребенка. В основной группе детей, получавших комбинированный препарат флутиказона с салметеролом, выбыл 1 пациент (в связи с переездом на другое место жительства). В контрольной группе из исследования исключен 1 ребенок в связи с недостаточной эффективностью терапии (возникновение третьего обострения).

При углубленном анализе частоты применения ИГКС (2001–2003 гг.) в качестве длительной поддерживающей терапии у больных со среднетяжелым течением БА в группе сравнения выявлена низкая частота применения комбинированных ИГКС. Активное внедрение современных подходов к лечению БА привело к положительным результатам: за период 2003–2008 гг. доля ИГКС в длительной поддерживающей терапии БА средней тяжести возросла в 5,5 раза (см. табл. 2).

Таблица 1. Сравнительная клиническая эффективность различных режимов фармакотерапии при лечении среднетяжелой БА у детей

Показатели	Пациенты до включения в исследование, $n = 70$ (%)	Основная группа, $n = 39$ (%)	Контрольная группа, $n = 29$ (%)
Количество пациентов с различным уровнем контроля БА (на момент осмотра и через 12 мес):			
• контролируемая БА (3 мес и более)	18 (25,7)	25 (64,1)	14 (48,3)
• неконтролируемая или частично контролируемая БА	48 (68,6)	13 (33,3)	14 (48,3)
• обострение	4 (5,7)	1 (2,6%)	1 (3,4)
Количество обострений БА за 6–12 мес:			
• за 6 мес	1,17 ± 0,13	0,36 ± 0,04	0,52 ± 0,06*
• за 12 мес	2,23 ± 0,21	0,56 ± 0,08	0,83 ± 0,11*
Количество больных, госпитализированных за 6–12 мес:			
• за 6 мес	1,06 ± 0,23	0,03 ± 0,01	0,14 ± 0,04*
• за 12 мес	1,49 ± 0,12	0,49 ± 0,12	1,06 ± 0,21*
Количество вызовов скорой медицинской помощи за 6–12 мес:			
• за 6 мес	1,17 ± 0,29	0,26 ± 0,12	0,41 ± 0,14
• за 12 мес	1,9 ± 0,22	0,67 ± 0,18	1,07 ± 0,24 *

Примечание. * — различие показателей с учетом режима фармакотерапии БА по критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Таблица 2. Лекарственные средства длительной поддерживающей терапии и симптоматические препараты у детей, больных БА (Тверская область, 2001–2008 гг.)

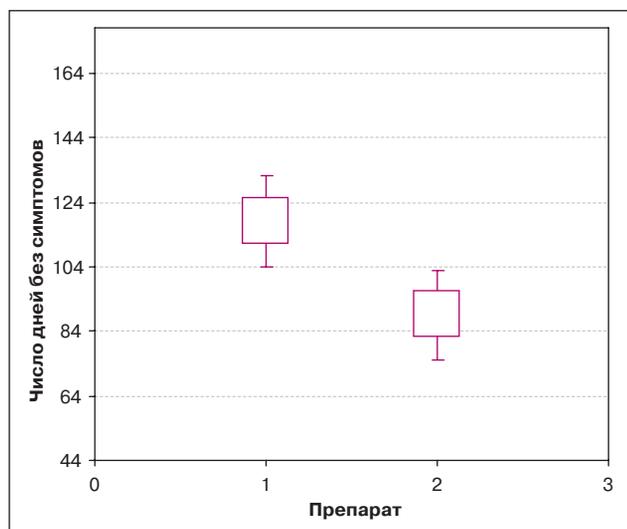
Международное непатентованное название лекарственного средства	мг/сут	БА, легкое течение (%)			БА, средней тяжести (%)			БА, тяжелое течение (%)		
		2001	2003	2008	2001	2003	2008	2001	2003	2008
Кетотифен	2	100	37	15	100	44	0	100	55	0
Цетиризин	10	5	25	15	5	10	0	0	0	0
Кромоглициевая кислота и ее натриевая соль	15–40	20	47,2	43,1	54,8	60,8	38	84,9	54,3 + ИГКС	15 + ИГКС
Беклометазона дипропионат	0,1–0,5	0	0	0	12,9	8	4	23,5	18,5	4
Флутиказона пропионат	0,1–0,4	0	0	1	0	5,5	29	0	34,5	28,7
Будесонид 25/2 мл	0,4–1,0	0	0	0	0	5	10	1	5	15
Салметерол/флутиказон 50/100, ДАИ 25/50, 25/125	2–4 раза	0	0	0	0	4,3	24	0	14,2	49,5
Будесонид/формотерол 4,5/80	2–4 раза	0	0	0	0	2,1	13	0	2,7	30,5
Монтелукаст натрия	4–10	0	3	8	0	5	15	0	0	5 + ИГКС
Сальбутамол 100	1–4 раза	10	25	67,0	35	55	100	60	83,9	100
Фенотерол/ипратропия бромид	0,6/0,12	0	5	15,0	25	33,5	57	10	47,9	87,9
Формотерол	12–24	0	0	0	0	1	4	0	7	12

Примечание. Здесь и на рис. 1–3: ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор.

Сравнение числа дней без симптомов БА показало, что лечение детей с БА средней тяжести в основной группе было достоверно более эффективно, чем лечение в контрольной группе (рис. 1). За 6 мес (июль–декабрь; 184 дня) непрерывной поддерживающей терапии БА наименьшее число дней без любых симптомов заболевания в основной группе составило 118 дней, в контрольной — 89 ($p < 0,05$). Полученные данные совпадают с результатами исследования других авторов [4].

За 6 мес длительной поддерживающей терапии БА детям основной группы наблюдения статистически значимо реже требовался прием сальбутамола для купирования приступов БА (рис. 2) по сравнению с группой контроля ($22,0 \pm 15,3$ и $58,2 \pm 21,9$, соответственно).

Рис. 1. Число дней без любых симптомов бронхиальной астмы за 6 мес лечения

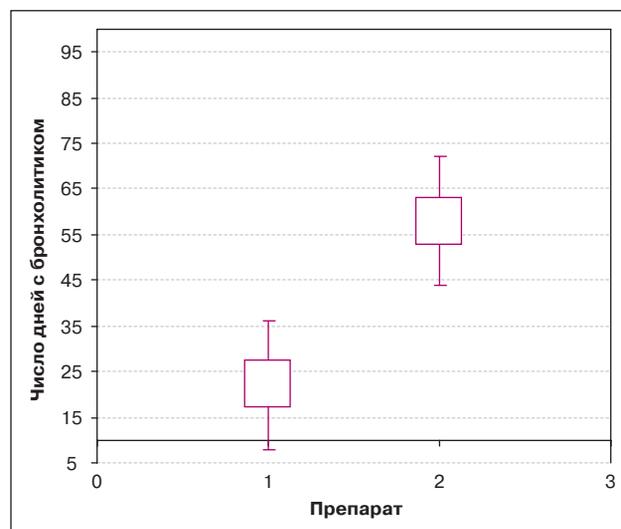


Примечание. Препарат 1 — Серетид Мультидиск (50/100 мкг × 2 раза в сут); препарат 2 — Фликсотид ДАИ (100 мкг × 2 раза в сут).

У пациентов основной группы, получавших комбинированный препарат (флутиказона пропионат + салметерол), по сравнению с группой пациентов, получавших только флутиказона пропионат, отмечался статистически значимо более высокий и более быстрый от начала терапии прирост ОФВ1 (рис. 3), что согласуется с данными других авторов [4].

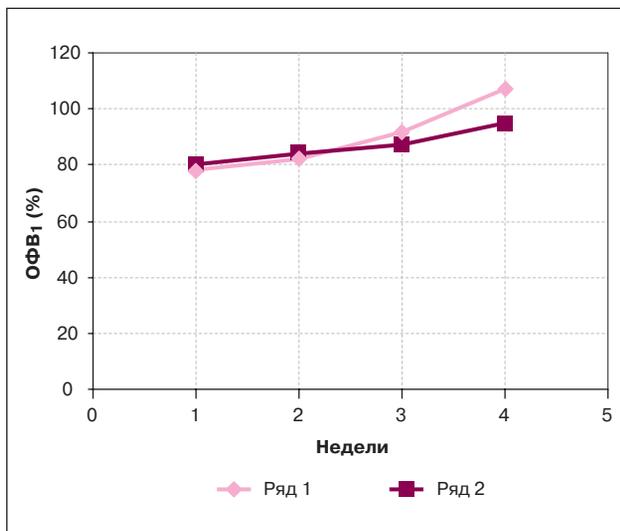
Применение порошкового комбинированного ингалятора (флутиказон с салметеролом) 3 мес в качестве стартовой поддерживающей терапии у пациентов школьного возраста с недостаточно контролируемой низкими дозами ИГКС БА в сравнении с монотерапией низкими дозами флутиказона приводило к статистически значимому снижению числа обострений БА (см. табл. 1).

Рис. 2. Число дней за 6 мес лечения, когда требовался бронхолитик



Примечание. Препарат 1 — Серетид Мультидиск (50/100 мкг × 2 раза в сут); препарат 2 — Фликсотид ДАИ (100 мкг × 2 раза в сут).

Рис. 3. Показатели ОФВ₁ по отношению к норме (%) за первые 2 нед лечения



Примечание. Ряд 1 — Серетид Мультидиск (50/100 мкг × 2 раза в сут); ряд 2 — Фликсотид ДАИ (100 мкг × 2 раза в сут).

Это совпадает с результатами других авторов, которые показали высокую клиническую эффективность комбинированной терапии ИГКС у больных БА. Лечение детей в возрасте 4–10 лет со среднетяжелой и тяжелой БА при использовании комбинации флутиказона с салметеролом (по 50/100 мкг 2 раза в день) было более эффективно, чем флутиказоном (в ротадисках по 100 мкг 2 раза в день), и за 3 мес лечения исследуемыми препаратами авторам удалось достигнуть всех целей лечения БА [4]. Увеличение до 6 мес поддерживающей терапии ИГКС с использованием комбинации флутиказона с салметеролом, затем флутиказоном в проведенном нами исследовании позволило получить высокую частоту достижения длительно контролируемой БА у детей в возрасте 6–12 лет. За 6 мес исследования в основной группе было статистически значимо меньше пациентов, имевших обострения заболевания (36%), чем в контрольной группе — 66% ($p < 0,05$).

Важным условием успешного лечения БА в основной группе больных стало использование АСТ и осуществление образовательных программ на базе санаторного респираторного центра.

За время лечения НПР, возможно связанных с приемом лекарств, у исследуемых детей не отмечено.

Сравнение в потребности медицинской помощи показало, что за год до включения в исследование 68,5% пациентов нуждались в госпитализации, и количество госпитализаций составило $1,49 \pm 0,12$, в том числе госпитализированных за 6 мес — $1,06 \pm 0,23$ (см. табл. 1).

На фоне длительной поддерживающей терапии БА за 6 мес были госпитализированы в основной группе — 1 ребенок (2,56%) и в контрольной — 4 (13,8%) (табл. 3). Средняя продолжительность госпитализации составила $18,0 \pm 2,4$ дней. Госпитализации были связаны с обострением БА на фоне острых респираторных заболеваний. Почти каждый ребенок из 70 больных БА за 6 мес до включения в исследование имел симптомы заболевания, требующие экстренной медицинской помощи (см. табл. 1). За время лечения исследуемыми препаратами только 22 ребенка, больных БА, нуждались в скорой медицинской помощи. Разница между исследуемыми группами была статистически не значимой. В контрольной группе больше пациентов вызывали врача на дом и нуждались в госпитализации, чем в основной группе больных, получавших комбинированный препарат флутиказона с салметеролом (см. табл. 1, 3).

Затраты на лекарственные препараты представлены в табл. 4. С учетом числа дней, когда требовался короткодействующий β_2 -агонист для снятия приступа БА, среднего числа ингаляций и стоимости препарата рассчитаны затраты на симптоматическую терапию. На 1 больного БА за 6 мес лечения в среднем затрачивалось 35 руб. — в основной группе, 70 руб. — в контрольной.

Затраты ОМС на оказание амбулаторной помощи для всех пациентов за 6 мес наблюдения в основной группе были меньше, чем в контрольной (19 и 23 тыс. руб.), разница между исследуемыми группами была статистически незначимой (см. табл. 4). С учетом стоимости базисных исследуемых лекарственных препаратов и стоимости сальбутамола для купирования приступов БА затраты на лечение 1 больного в течение 6 мес в основной группе были почти в 2 раза больше и составили 6525 руб. (в контрольной группе — 3250 руб.). Затраты на медицинскую помощь и лекарства на 1 пациента в исследуемых группах были практически одинаковые (табл. 4, 5), но 55,5% прямых медицинских затрат в группе пациентов, получавших монотерапию ИГКС, приходилось на оказание медицинской помощи пациентам, тогда как в основной группе (при использовании комбинации флутиказона с салметеролом) данный показатель составил только 14%.

Таким образом, в контрольной группе более половины прямых медицинских затрат системы здравоохранения приходилось на оказание медицинской помощи, тогда как в основной группе — на лекарственные препараты длительной поддерживающей терапии БА ($p < 0,05$). Затраты ОМС на медицинскую помощь всех пациентов в контрольной группе были в 2,8 раза выше по сравнению с основной группой (117 754 и 42 656 руб., соответственно); следовательно, стоимость лечения 1 больного в контрольной группе, где пациенты нуждались в госпитализации, была существенно выше (см. табл. 4). Полученные результаты исследования согласуются с данными других авторов. Так, использование комбинации флутиказона с салметеролом в течение 6 мес для базисной терапии тяжелой и среднетя-

Таблица 3. Потребность в медицинской помощи за 6 мес исследования

Медицинская помощь	Основная группа (n = 39)		Контрольная группа (n = 29)	
	Число обращений	%	Число обращений	%
Дополнительное посещение врача по поводу БА	49	56,4	39	82,7
Вызов врача на дом	14	35,9	19	65,5
Вызов скорой медицинской помощи	10	25,6	12	41,4
Госпитализация	1	2,56	4	13,8

Таблица 4. Прямые затраты ОМС на лечение 1 больного за 6 мес лечения БА в исследуемых группах (руб.)

Показатели затрат (руб.)	Основная группа (Серетид Мультидиск, Фликсотид), n = 39	Контрольная группа (Фликсотид), n = 29
Цена лекарства на 1 ребенка	6490	3180
Затраты на сальбутамол на 1 ребенка	35	70
Затраты ОМС на амбулаторную помощь для всех пациентов:		
• посещение педиатра	8967	7137
• вызов педиатра на дом	3822	5187
• скорая помощь	6197	7428
ВСЕГО	18 968	23 002
Затраты ОМС на госпитализацию всех пациентов	23 688	94 752
Затраты ОМС на медицинскую помощь всех пациентов	42 656	117 754
Затраты на медицинскую помощь и лекарства на 1 пациента	7618	7310

Таблица 5. Прямые затраты на лечение (руб.) и соотношение «стоимость–эффективность» для достижения положительных результатов лечения исследуемыми препаратами

Показатели прямых затрат	Основная группа (Серетид Мультидиск, Фликсотид), n = 39	Контрольная группа (Фликсотид), n = 29
Затраты на медицинскую помощь и лекарственную терапию на 1 ребенка в течение 6 мес (руб.)	7618	7310
Средняя стоимость 1 дня лечения на 1 пациента (руб.)	41,4	39,7
Число пациентов, не имевших обострений/% к общему числу пациентов	25/64	10/34
Стоимость/эффективность отсутствия обострений	1,64	3,97
Среднее число дней без симптомов/% к общему числу дней лечения	151/82	133/72
Стоимость/эффективность/Дней без симптомов	0,27	0,30

желой БА (Т.С. Ли, Я.Н. Шойхен, 2004) позволило снизить дорогостоящую госпитализированную заболеваемость, перевести детскую БА в амбулаторную патологию [6]. Для определения дополнительных затрат, необходимых на предотвращение 1 обострения БА, проводили инкрементальный анализ (ICER) и рассчитывали коэффициент по формуле:

$$K = \text{ПЗс} - \text{ПЗф/Эс} - \text{Эф},$$

где K — дополнительная стоимость для предотвращения одного обострения астмы, ПЗс — прямые затраты на лечение комбинированным препаратом (флутиказон + салметерол), ПЗф — прямые затраты на монотерапию флутиказоном, Эс — эффективность комбинированного препарата (флутиказон + салметерол), Эф — эффективность монотерапии флутиказоном.

Соотношение стоимости к эффективности, определяемой по числу пациентов без обострений БА за период лечения, при сравнении комбинированной и монотерапии ИГКС:

$$\text{СЭ} = 7618 - 7310/25 - 10 = 308/15.$$

ПЗс-ПЗф > 0 и Эс-Эф > 0 — свидетельствует, что комбинированный препарат (флутиказон + салметерол) более дорогой, но и более эффективный. Для предотвращения одного обострения БА необходимо увеличить стоимость лечения каждого пациента в контрольной группе на 4%. Показатель «стоимость–эффективность» может также рассчитываться в абсолютных цифрах с учетом средних значений стоимости одного дня лечения одного паци-

ента и показателя достигнутого успешного результата (числа пациентов без обострений, дни без симптомов). Стоимость достижения отсутствия обострений БА (см. табл. 5) рассчитывали по формуле:

$$\text{СЭ} = \frac{\text{Средняя стоимость 1 дня лечения}}{\text{Число дней без симптомов}}.$$

СЭ комбинированного препарата (флутиказон + салметерол) = $41,4/25 = 1,64$; СЭ монотерапии флутиказоном = $39,7/10 = 3,97$.

При лечении флутиказоном в комбинации с салметеролом в течение 3 мес, затем монотерапией флутиказоном 3 мес параметры «стоимость–эффективность» были значительно ниже, чем при монотерапии флутиказоном 6 мес (1,64 и 3,97, соответственно). Статистически значимых различий в достижении дополнительных дней без симптомов БА не выявлено (см. табл. 4).

СЭ = СЭ комбинированного препарата (флутиказон + салметерол) = $151/82 = 0,27$; СЭ монотерапии флутиказоном = $133/72 = 0,30$.

Таким образом, при сравнении стоимости и эффективности комбинированной и монотерапии ИГКС выявлено, что препарат Серетид Мультидиск более дорогой, но и более эффективный. При одинаковых затратах лечение флутиказоном в комбинации с салметеролом, затем флутиказоном по сравнению с монотерапией флутиказоном эффективнее в два раза по числу предотвращенных обострений БА ($p < 0,05$). Исследование «стоимости–эффективности» в достижении дополнительных дней без симптомов БА при лече-

нии исследуемыми препаратами статистически значимо не различались.

Затраты семей пациентов, связанные с БА ребенка, не включены в расчет стоимости/эффективности в связи с отсутствием достоверной разницы между исследуемыми группами. Денежные расходы (немедицинские косвенные затраты) родителей, связанные с БА ребенка, за время лечения в двух группах составили около 300 руб. (транспортные расходы).

Таким образом, проведенное исследование подтвердило, что назначение ИГКС детям школьного возраста со среднетяжелой БА в течение 6 мес приводит к увеличению доли детей с контролируемым течением заболевания (с 26 до 48–64%; $p < 0,05$), улучшению функции внешнего дыхания, что повышает физическую активность ребенка. Сочетание фармакологических свойств ИГКС флутиказона пропионата и β_2 -агониста длительного действия (салметерола ксинафоата) в одном ингаляторе с выраженным противовоспалительным и длительным бронхорасширяющим эффектом позволяло использовать эту комбинацию для достижения контроля БА у детей в возрасте 6–12 лет; использование в дальнейшем низких доз ИГКС (флутиказона пропионата) способствовало поддержанию контроля БА в основной группе у 64% пациентов.

Анализ соотношения «затраты–эффективность» позволил дать экономическую оценку целесообразности использования комбинированного препарата ИГКС для длительной поддерживающей терапии БА средней тяжести. Сравнительная оценка результатов и затрат двух методов лекарственного лечения детей с БА выявила, что при одинаковых затратах их эффективность различна. Метод лекарственного лечения детей школьного возраста со среднетяжелой БА при использовании комбинации флутиказона с салметеролом (по 50/100 мкг 2 раза в день) 3 мес, затем флутиказоном (по 100 мкг 2 раза в день) 3 мес был статистически значимо эффективен, чем Фликсотидом ДАИ 100 мкг \times 2 раза в день 6 мес, по числу предотвращенных обострений заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации для педиатров: аллергология и иммунология / под ред. А.А. Баранова. — М.: Союз педиатров России, 2011. — 256 с.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. — М.: Атмосфера, 2007. — 107 с.
3. Bateman E. D., Hurd S. S., Barnes P. J. et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary // Eur. Respir. J. — 2008; 31: 143–178.
4. De Blic J., Ogorodova L., Klink R., Sidorenko I. et al. Salmeterol/fluticasone propionate vs double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2009; 20: 763–771.
5. Демко И.В., Толкушин А.Г., Козлов С.Н., Чучалин А.Г. Фармакоэкономический анализ использования поддерживающего противоастматического лечения // *Пульмонология.* — 2008; 4: 67–72.
6. Ли Т.С., Шойхет Я.Н. Фармакоэкономическая эффективность комбинированной терапии бронхиальной астмы у детей // *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения.* — 2004; 4: 243–244.
7. Цой А.Н., Архипов В.В. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторной терапии бронхиальной астмы у взрослых

и подростков в г. Москве в 2003 г. // *Педиатрия. Consilium medicum.* — 2004; 6 (4): 248–254.

8. Клинико-экономический анализ / под ред. П.А. Воробьева. — М.: «Ньюдиамед», 2008. — 778 с.

9. Отраслевой стандарт «Клинико-экономическое исследование. Общие положения» (ОСТ 91500.14.0001–2002). Приказ МЗ РФ № 163 от 27 мая 2002 г.

10. Намазова Л.С., Эфендиева К.Е., Вознесенская Н.И. и др. Анализ качества жизни детей, больных бронхиальной астмой // *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения.* — 2005; 5: 188–194.

11. Ермакова И.Н. Внешние факторы, влияющие на развитие и проявления бронхиальной астмы у детей Тверского региона // *Вестник новых медицинских технологий.* — 2010; 2: 87–90.

12. Bisgaard H. Gost-effectiveness of Fluticasone propionate administered via metered-dose inhaler plus babyhaler spacer in the treatment of asthma in preschool-aged children // *Chest.* — 2001; 120: 1835–1842.

13. Drummond M. Economic evolution in health care. — Oxford University Press, 2001.

Высокая клиническая эффективность препарата уменьшает потребность в медицинской помощи по сравнению с монотерапией флутиказоном и применение фиксированной комбинации флутиказона с салметеролом в качестве поддерживающей терапии БА продолжительностью 6 мес средней степени тяжести у детей школьного возраста (на основании сопоставления его стоимости и влияния на здоровье). Полученные фармакоэкономические данные позволяют обосновать пересмотр финансовых ресурсов здравоохранения в пользу обеспечения детей школьного возраста, страдающих БА средней тяжести, дорогими высокоэффективными, безопасными, экономически выгодными комбинированными препаратами и повысить качество медицинской помощи детям — жителям села.

Выводы

- Ограничение исследования. Был проведен расчет только основного сценария. Не проводили расчет по альтернативному сценарию, не делали анализ чувствительности, что приносит в исследования определенные ограничения.
1. Лечение детей в возрасте 6–12 лет со среднетяжелой БА в течение 6 мес фиксированной комбинацией флутиказона с салметеролом (50/100 мкг 2 раза в день), затем флутиказона более эффективно, чем флутиказоном (100 мкг 2 раза в день).
 2. Высокая клиническая эффективность комбинированной терапии (суточная доза по флутиказону — 200 мкг), затем поддерживающей — флутиказоном по 200 мкг уменьшает потребность в медицинской помощи по сравнению с монотерапией флутиказоном (200 мкг/сут) и увеличивает контролируемое течение заболевания до 64%.
 3. Соотношение «стоимость/эффективность» выгоднее (по числу предотвращенных обострений) при лечении детей школьного возраста со среднетяжелой БА комбинированным препаратом, чем при монотерапии ИГКС, что можно объяснить меньшими затратами на медицинскую помощь.

А.В. Рудакова

ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» ФМБА, Санкт-Петербург

Фармакоэкономические аспекты терапии ингибиторами фактора некроза опухоли хронического увеита, рефрактерного к базисной терапии (в том числе ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом)

Контактная информация:

Рудакова Алла Всеволодовна, доктор фармацевтических наук, старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи НИИ детских инфекций ФМБА

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, тел.: (812) 234-10-38; e-mail: rudakova_a@mail.ru

Статья поступила: 08.04.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

Терапия хронического увеита, рефрактерного к базисной терапии, при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) — весьма сложная проблема в педиатрии. Существенный прогресс в данной области обеспечило внедрение в практику ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО), при этом в качестве наиболее эффективных в данной клинической ситуации препаратов рассматриваются адалимумаб и инфликсимаб (хотя инфликсимаб официально не одобрен при ЮИА). **Цель исследования:** оценка эффективности затрат на ингибиторы ФНО — адалимумаб и инфликсимаб при хроническом увеите, рефрактерном к базисной терапии (в том числе ассоциированном с ювенильным ревматоидным артритом). **Методы.** Осуществлено моделирование на основе проспективного когортного сравнительного клинического исследования. Анализ проведен методом «затраты-эффективность» с позиции системы здравоохранения и учетом социальной перспективы. **Результаты.** Показано, что частота и время достижения ремиссии не различаются при терапии инфликсимабом (по 5 мг/кг в 0–2–6 нед и в дальнейшем 1 раз в 6–8 нед) и адалимумабом (по 24 мг/м² 1 раз в 2 нед). При этом адалимумаб обеспечивает длительное поддержание ремиссии (отсутствие рецидивов у 60% пациентов в течение 40 мес наблюдения), тогда как при лечении инфликсимабом по истечении 1 года частота обострений возвращается к показателям, отмечавшимся до начала терапии. Доля пациентов без обострений при терапии инфликсимабом в течение 40 мес — 18,8%. Аналогичные результаты были получены в субпопуляции пациентов с хроническим увеитом, ассоциированным с ЮИА (при сроке наблюдения 20 мес в группе инфликсимаба доля пациентов без обострений — 11,1%, при терапии адалимумабом — 63,6%). В общей популяции пациентов с рефрактерным хроническим увеитом коэффициент «затраты-эффективность» в расчете на 1 пациента с поддержанием ремиссии в течение 3 лет при терапии адалимумабом в 2,1–2,8 раза ниже, чем при терапии инфликсимабом. При хроническом увеите, ассоциированном с ЮИА, различие коэффициента «затраты-эффективность» в расчете на 1 пациента с поддержанием ремиссии в течение 20 мес еще более выражено и составляет 3,9–5,1 раза в пользу адалимумаба. **Выводы.** Проведенный фармакоэкономический анализ позволяет сделать вывод о целесообразности терапии адалимумабом хронического увеита, рефрактерного к рутинной терапии. В то же время необходимо учитывать, что результаты проведенного исследования имеют предварительный характер, поскольку базируются на данных когортного исследования, включавшего небольшое количество пациентов. **Ключевые слова:** хронический увеит, ювенильный идиопатический артрит, инфликсимаб, адалимумаб, анализ эффективности затрат.

55

A.V. Rudakova

Federal State Enterprise «Research Institute for children's infections» FMBA, St. Petersburg

Pharmacoeconomic aspects of treatment with the inhibitors of tumor necrosis factor of the chronic uveitis refractory to the basic therapy (including an associated with juvenile idiopathic arthritis)

Therapy of chronic uveitis refractory to the basic treatment, in juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a very complex problem in pediatrics. Substantial progress in this area resulted after the implementation in practice of inhibitors of tumor necrosis factor (TNF), as the most effective in such clinical situation drugs adalimumab and infliximab are considered (although infliximab was not officially approved in JIA). **Objective.** To estimate the cost effectiveness of TNF inhibitors — adalimumab, and infliximab in chronic uveitis, refractory to the basic therapy (including associated with juvenile rheumatoid arthritis). **Methods.** A modeling on the basis of a comparative prospective cohort clinical study was carried out. The analysis was performed by the method «cost-effectiveness» from a position of health and social accounting perspective. **Results.** It was shown that the frequency and time of remission did not differ when treatment with infliximab (5 mg/kg at 0–2–6 weeks and further once in 6–8 weeks) and adalimumab (24 mg/m² once in 2 weeks). Adalimumab provides a long-term maintenance of remission (no recurrence in 60% of patients within 40 months of observation), whereas 1 year after the treatment with infliximab the frequency of exacerbations was returned to that observed before therapy. The proportion of patients without relapse in the treatment with infliximab for 40 months was 18.8%. Similar results were obtained in a subset of patients with chronic uveitis associated with JIA (with follow-up of 20 months of in a group of infliximab number patients without relapse was 11.1%, with adalimumab therapy — 63.6%). In the general population of patients with refractory chronic uveitis the factor «cost-effectiveness» calculated for a patient with the maintenance of remission for 3 years with adalimumab therapy was in 2.1–2.8 times less than in the treatment with infliximab. In chronic uveitis associated with JIA, the coefficient of difference «cost-effectiveness» calculated for a patient with the maintenance of remission for 20 months was even more pronounced and was 3.9–5.1 times in favor of adalimumab. **Conclusions.** The realized pharmacoeconomic analysis suggests the feasibility of adalimumab treatment of chronic uveitis refractory to routine therapy. At the same time be aware that the results of the study are preliminary in nature, as they are based on data from a cohort study, which included a small number of patients. **Key words:** chronic uveitis, juvenile idiopathic arthritis, infliximab, adalimumab, cost-effectiveness analysis.

Хронический увеит встречается у 8–40% детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) [1]. В 15–17% случаев увеит при ревматоидном артрите завершается слепотой [2]. Инвалидность по зрению у детей, у которых артрит начался в возрасте до 3 лет, составляет 80% [3], поэтому требуется ранняя и достаточно агрессивная терапия, включающая в ряде случаев ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО).

Эффективность инфликсимаба и адалимумаба у пациентов с хроническим увеитом была ранее продемонстрирована в ряде клинических исследований [4–9]. Кроме того, доказана высокая эффективность инфликсимаба по сравнению с этанерцептом. Так, в США клиническое улучшение через 1 год от начала терапии было выявлено у всех пациентов в группе инфликсимаба и лишь у 33% — при терапии этанерцептом; $p = 0,002$ [10]. В Канаде хороший и умеренно выраженный ответ на терапию инфликсимабом был получен у 92% пациентов, тогда как на терапию этанерцептом — у 54%; $p = 0,048$ [11]; в Германии — у 92–100 ($p = 0,004$) и 59–65% пациентов, соответственно [12]. В связи с этим в Консенсусе по применению биологических агентов в терапии ревматологических заболеваний указывается, что не существует доказательств преимущества в эффективности того или иного ингибитора ФНО при ЮИА, но при ассоциированном с ЮИА увеите таковые имеются у адалимумаба и инфликсимаба по сравнению с этанерцептом [13]. Хотя инфликсимаб официально не одобрен для применения при ЮИА, затраты на него возмещаются при ЮИА и увеите в половине провинций Канады [14].

Весьма интересно сравнительное проспективное открытое многоцентровое когортное исследование, в котором оценивались эффективность и безопасность адалимумаба и инфликсимаба при хроническом неинфекционном увеите у детей [15]. У большинства пациентов (22 из 33) увеит был ассоциирован с ЮИА, у двух больных — болезнью Бехчета, у одного — саркоидозом. Основные характеристики в группах сравнения не различались (табл. 1). После включения пациентов в исследование предшествующая терапия отменялась за исключением кортикостероидов, введение которых (1–2 мг/кг преднизолона в сут)

продолжалось в течение как минимум 6 нед, а затем прекращалось при достижении ремиссии. Инфликсимаб вводился в виде длительной внутривенной инфузии в условиях стационара в дозе 5 мг/кг на 0–2–6-й нед, а затем каждые 6–8 нед в течение как минимум 1 года. Терапию метотрексатом в очень низкой дозе (5–7,5 мг/нед) в группе инфликсимаба продолжали или начинали одновременно с назначением препарата для предотвращения формирования аутоантител. Адалимумаб назначался в виде подкожных инъекций в дозе 24 мг/м² каждые 2 нед в течение не менее 1 года.

На протяжении первого года терапии ингибиторами ФНО у 31 из 33 детей была достигнута полная ремиссия. У двух детей с ЮИА ответ на терапию ингибиторами ФНО не получен: по одному пациенту в группах адалимумаба ($n = 12$) и инфликсимаба ($n = 10$).

В дальнейшем анализ проводился у пациентов, ответивших на терапию. Время достижения ремиссии (в группе адалимумаба медиана составила 12 нед (8–16 нед), в группе инфликсимаба — 10 нед (6–18 нед), $p > 0,05$) и отмены кортикостероидов (в течение первых 6 мес после начала анти-ФНО-терапии) в группах сравнения не различались. У всех пациентов, достигших ремиссии, обострения увеита на протяжении первого года терапии отсутствовали.

Через 40 мес терапии в ремиссии оставались 60% пациентов из группы адалимумаба и 18,8% пациентов из группы инфликсимаба; $p < 0,02$. Из пациентов, у которых отмечались рецидивы, через 40 мес наблюдения частота рецидивов в группе инфликсимаба была достоверно выше, чем в группе адалимумаба: 3 (1–5) и 1 (1–3), соответственно; $p < 0,001$. В целом за 40 мес наблюдения медиана числа обострений в год в группе инфликсимаба статистически достоверно не изменилась по сравнению с терапией без ингибиторов ФНО: 3 (1–5) и 3 (2–7). В группе адалимумаба, напротив, медиана числа обострений в год существенно снизилась: 1 (1–3) и 4 (2–6); $p < 0,001$.

Кроме того, был проведен дополнительный анализ в группе пациентов с ЮИА. В данном случае максимальная одинаковая длительность наблюдения в группах сравнения — 20 мес. При этом в ремиссии оставались 63,6% в группе

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование [15]

Параметры	Адалимумаб (n = 16)	Инфликсимаб (n = 17)
Возраст, лет	8,4	10,4
Пол (доля девочек, %)	62,5	58,8
Возраст в момент диагностики увеита, лет	5,4	5,8
Продолжительность увеита, мес	13	12
Дети с ассоциированными аутоиммунными заболеваниями, %	81,2	70,5
Возраст в момент дебюта сопутствующего аутоиммунного заболевания, лет	2,6	2,4
Длительность сопутствующего аутоиммунного заболевания при дебюте увеита, мес	8	10
Промежуток времени между дебютом увеита и началом терапии ингибиторами ФНО, мес	48	40
Доза пероральных кортикостероидов, мг/кг	1,2	1,3
Кумулятивная доза кортикостероидов до начала терапии ингибиторами ФНО, мг	960	840
Продолжительность предшествующей терапии кортикостероидами, мес	9	8
Продолжительность предшествующей терапии базисными препаратами, мес	24	21
Кумулятивная продолжительность активного увеита, мес	6	5
Количество предшествующих обострений	4	3
Количество пациентов с осложнениями хронического увеита, %	31,2	23,5

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: ФНО — фактор некроза опухоли.

адалимумаба (7 из 11) и 11,1% — в группе инфликсимаба (1 из 9); $p < 0,02$. Ни время достижения ремиссии, ни время отмены стероидов в группах сравнения не различались.

Что касается переносимости терапии, серьезные побочные эффекты отмечались в группе инфликсимаба у 4 пациентов (у двух пациентов — по 1 эпизоду лейкопении, у 1 — увеличение активности печеночных ферментов в 3 раза, у 1 — тяжелая реакция на инфузию — сыпь, гипотензия, респираторный дистресс, потребовавшие отмены терапии). При терапии адалимумабом 5 пациентов отметили боль или дискомфорт в месте инъекции, причем у 2 была выражена местная реакция. Отмены адалимумаба ни в одном случае не потребовалось.

Данное исследование продемонстрировало, что адалимумаб более эффективен, чем инфликсимаб при длительной терапии хронического увеита (в том числе ассоциированного с ЮИА), несмотря на одинаковую частоту достижения ремиссии. Таким образом, подтверждены результаты ранее проведенных исследований, показавших существенное снижение со временем эффективности инфликсимаба при хроническом увеите у детей [4].

Наряду с клинической эффективностью и переносимостью терапии к числу основных характеристик любой медицинской технологии относятся фармакоэкономические параметры, поэтому целью исследования стала оценка эффективности затрат на ингибиторы ФНО при хроническом увеите (в том числе ассоциированном с ЮИА), рефрактерном к базисной терапии.

Цена препаратов соответствовала средневзвешенным ценам государственных закупок с 01.01.2011 по 09.03.2011 гг. (компания ООО «Форсайт» — проект «Курсор»): инфликсимаб (Ремикейд), флакон 100 мг — 46 300 руб.; адалимумаб (Хумира), шприц 40 мг № 2 — 79 540 руб. При расчете предполагали, что средняя масса тела ребенка — 40 кг. При проведении анализа чувствительности оценивали также величину затрат на инфликсимаб с учетом предельной отпускной цены производителя, зарегистрированной

на 2011 г., с учетом НДС (флакон 100 мг — 45 597 руб.). При расчете затрат на инфликсимаб предполагали, что цена введения соответствует одному дню пребывания в дневном стационаре, а при обострении предполагалась госпитализация. Затраты на терапию пациента в стационаре соответствовали тарифу ОМС по Санкт-Петербургу в 2011 г. [16]. Горизонт исследования — 3 года. При расчете не прямых затрат учитывали выплаты по листкам нетрудоспособности родителям пациентов при обострении, исходя из средней заработной платы в РФ с учетом коэффициента занятости [www.gks.ru].

Результаты оценки эффективности затрат представлены в табл. 2.

Очевидно, что эффективность затрат на адалимумаб существенно (в 2,4 раза) выше, чем на инфликсимаб. Для оценки надежности полученного результата проведен анализ чувствительности (табл. 3).

Результаты анализа чувствительности показывают, что при всех проанализированных вариантах эффективность затрат на адалимумаб как минимум в 2 раза выше по сравнению с инфликсимабом.

Отдельно был проведен анализ эффективности затрат у детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА (временной горизонт исследования — 20 мес) (табл. 4).

В данном случае различие в эффективности затрат между инфликсимабом и адалимумабом еще более выражено, чем в общей популяции пациентов с хроническим увеитом, и составляет 4,5 раза.

Анализ чувствительности показал, что выявленное различие сохраняется и при изменении параметров моделирования в реальных пределах (табл. 5).

Результаты проведенного исследования, безусловно, имеют предварительный характер, поскольку базируются на результатах когортного исследования, включавшего небольшое количество пациентов.

Впрочем, группы сравнения были сопоставимы по всем значимым параметрам, а выявленные различия по спо-

Таблица 2. Эффективность затрат на ингибиторы ФНО при хроническом увеите у детей (в том числе ассоциированном с ЮИА); базовый вариант, прямые медицинские затраты

Препарат	Затраты на ингибитор ФНО, тыс. руб.	Затраты на терапию обострений, тыс. руб.	Общая величина затрат, тыс. руб.	Затраты-эффективность, тыс. руб./1 пациент без обострений в течение 3 лет
Инфликсимаб	2233,1	141,9	2375,0	12633,0
Адалимумаб	3102,1	23,3	3125,4	5209,0

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

Таблица 3. Коэффициент «затраты-эффективность» для ингибиторов ФНО при хроническом увеите у детей (в том числе ассоциированном с ЮИА); тыс. руб./1 случай поддержания ремиссии в течение 3 лет (анализ чувствительности)

Вариант	Инфликсимаб	Адалимумаб
Прямые медицинские затраты, средневзвешенная цена инфликсимаба по госзакупкам за 2011 г., 50% инъекций инфликсимаба — через 6 нед, 50% инъекций инфликсимаба — через 8 нед (базовый вариант)	12 633,0	5209,0
Прямые медицинские затраты, зарегистрированная цена инфликсимаба на 2011 г. с учетом НДС, 50% инъекций инфликсимаба — через 6 нед, 50% инъекций инфликсимаба — через 8 нед	12 453,6	5209,0
Прямые медицинские затраты, средневзвешенная цена инфликсимаба по госзакупкам за 2011 г., 100% инъекций инфликсимаба — через 6 нед	14 612,8	5209,0
Прямые медицинские затраты, средневзвешенная цена инфликсимаба по госзакупкам за 2011 г., 100% инъекций инфликсимаба — через 8 нед	11 148,3	5209,0
Прямые медицинские и не прямые затраты (анализ с учетом социальной перспективы), средневзвешенная цена инфликсимаба по госзакупкам за 2011 г., 50% инъекций инфликсимаба — через 6 нед, 50% инъекций инфликсимаба — через 8 нед	12 855,3	5220,5

Таблица 4. Эффективность затрат на ингибиторы ФНО при увеите, ассоциированном с ЮИА

Препарат	Затраты на ингибитор ФНО, тыс. руб.	Затраты на терапию обострений, тыс. руб.	Общая величина затрат, тыс. руб.	Затраты–эффективность, тыс. руб./1 пациент без обострений в течение 20 мес
Инфликсимаб	1302,7	51,9	1354,6	12 203,6
Адалимумаб	1710,1	7,0	1717,1	2699,8

Таблица 5. Коэффициент «затраты–эффективность» для ингибиторов ФНО при хроническом увеите, ассоциированном с ЮИА; тыс. руб./1 случай поддержания ремиссии в течение 20 мес (анализ чувствительности)

Вариант	Инфликсимаб	Адалимумаб
Прямые медицинские затраты, средневзвешенная цена инфликсимаба по госзакупкам за 2011 г., 50% инъекций инфликсимаба — через 6 нед, 50% инъекций инфликсимаба — через 8 нед (базовый вариант)	12 203,6	2699,8
Прямые медицинские затраты, зарегистрированная цена инфликсимаба на 2011 г. с учетом НДС, 50% инъекций инфликсимаба — через 6 нед, 50% инъекций инфликсимаба — через 8 нед	12 025,6	2699,8
Прямые медицинские затраты, средневзвешенная цена инфликсимаба по госзакупкам за 2011 г., 100% инъекций инфликсимаба — через 6 нед	13 879,5	2699,8
Прямые медицинские затраты, средневзвешенная цена инфликсимаба по госзакупкам за 2011 г., 100% инъекций инфликсимаба — через 8 нед	10 526,4	2699,8
Прямые медицинские и непрямые затраты (анализ с учетом социальной перспективы), средневзвешенная цена инфликсимаба по госзакупкам за 2011 г., 50% инъекций инфликсимаба — через 6 нед, 50% инъекций инфликсимаба — через 8 нед	12 340,6	2692,1

способности препаратов поддерживать ремиссию в течение длительного времени — статистически высоко достоверными. Результаты клинического исследования показали, что адалимумаб и инфликсимаб не различаются по частоте и времени достижения ремиссии, но при терапии адалимумабом ответ сохранялся у большинства пациентов в течение длительного времени, тогда как терапия инфликсимабом приводила к частой потере ремиссии по истечении 1 года терапии. Результаты практически не различались в общей популяции детей с хроническим увеитом и у детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА.

Что касается фармакоэкономических аспектов терапии, коэффициент «затраты/эффективность», рассчитанный по результатам данного исследования, существенно ниже для адалимумаба по сравнению с инфликсимабом и в общей популяции пациентов с хроническим увеитом (в 2,1–2,8 раза), и у пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА (в 3,9–5,1 раза), независимо от перспективы исследования.

Таким образом, предварительный фармакоэкономический анализ позволяет сделать вывод о целесообразности терапии адалимумабом хронического увеита (в том числе ассоциированного с ЮИА), рефрактерного к рутинной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Скуркович С.В., Румянцев А.Г., Делягин В.М. и др. Первый опыт применения антиинтерферона-гамма при ревматоидном увеите // РМЖ. — 2003; 4 (4): 152–155.
2. Dolfus H. Eye involvement in children’s rheumatic diseases // *Baillieres Clin. Rheumatology*. — 1998; 12 (2): 309–328.
3. Катаргина Л.А., Хватова А.В., Кричевская Г.И. и др. Клинические вариации и иммунологические особенности ревматоидных увеитов у детей раннего возраста // *Вестник офтальмологии*. — 2001; 1: 30–33.
4. Simonini G., Zannin M.E., Caputo R. et al. Loss of efficacy during long-term infliximab therapy for sight-threatening childhood uveitis // *Rheumatology*. — 2008; 47: 1510–1514.
5. Ardoin S.P., Kredich D., Rabinovich E. et al. Infliximab to treat chronic noninfectious uveitis in children: retrospective case series with long-term follow-up // *Am.J. Ophthalmol.* — 2007; 144: 844–849.
6. Suhler E.B., Smith J.R., Giles T.R. et al. Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-year results of a prospective trial // *Arch. Ophthalmol.* — 2009; 127: 819–822.
7. Vazquez-Cobian L.B., Flynn T., Lehman T.J. Adalimumab therapy for childhood uveitis // *J. Pediatr.* — 2006; 149: 572–575.
8. Beister S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood // *Br. J. Ophthalmol.* — 2007; 91: 319–324.
9. Tunjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis associated chronic anterior uveitis // *Rheumatology*. — 2008; 47: 339–344.
10. Galor A., Perez V.L., Hammel J.P., Lowder C.Y. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation // *Ophthalmology*. — 2006; 113 (12): 2317–2323.
11. Saurenmann R.K., Levin A.V., Rose J.B. et al. Tumor necrosis factor-inhibitors in the treatment of childhood uveitis // *Rheumatology*. — 2006; 45: 982–990.
12. Foeldvari I., Nielsen S., Kummerle-Deschner J. et al. Tumor necrosis factor-blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second line agents: results of a multinational survey // *J. Rheumatol.* — 2007; 34: 1146–1150.
13. Furst D., Keystone E., Fleischmann R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases 2009 // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010; 69 (Suppl. I): 2–29.
14. Leblanc C., Tucker L., Donald S. et al. Biologic therapy for pediatric rheumatic diseases — is Canada doing enough? // *J. Rheumatol.* — 2010; 37: 1296–1297.
15. Simonini G., Taddio A., Cattalini M. et al. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab // *Arthritis Care & Research*. — 2011; 63 (4): 612–618.
16. Приложения к Генеральному тарифному соглашению по тарифам на медицинскую помощь (медицинские услуги) и условиям оплаты медицинской помощи, оказываемой в рамках действующей Территориальной программы обязательного медицинского страхования граждан Российской Федерации в Санкт-Петербурге на 2011 г. URL: <http://www.spboms.ru>

Хумира помогает ВАШИМ ПАЦИЕНТАМ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ (ЮИА) ДОСТИЧЬ ВЫРАЖЕННОГО И ДЛИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ НАД ЗАБОЛЕВАНИЕМ

Я играю и живу здорово



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ХУМИРА
Регистрационный номер: ПД-052432 от 10.09.2008
Международное непатентованное название: АДАЛИМУМАБ
Лекарственная форма: раствор для подкожного введения
Состав: 0,8 мг раствора содержит — активное вещество: адалимумаб — 40 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Адалимумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, глиттерина последовательности которого идентична IgG1 человека. Фармакодинамика. У больных ревматоидным артритом Хумира вызывает быстрое снижение уровней острофазных показателей воспаления (С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов) и сверхострых уровней цитокинов (ИЛ-1). Кроме того, отмечается снижение сывороточной активности матричных металлопротеиназ (ММР-1 и ММР-3), вызывающих ремоделирование тканей, которые лежат в основе разрушения хряща. Соблюдая регулярные Termine nodes. Возраст оказывает минимальное влияние на kinetics адалимумаб. Дети: Адалимумаб не изучался у детей. Пол, раса. Различный показатель фармакокинетики (с поправкой на массу тела) у пациентов разного пола и расовой принадлежностью не выявлены. Печеночная и почечная недостаточность. Сведения о фармакокинетике адалимумаб у больных с нарушением функции печени или почек нет.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Среднетяжелый и тяжелый активный ревматоидный артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другим базисным противовоспалительным препаратом).
- Активный периферический артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другим базисным противовоспалительным препаратом).
- Активный анкилозирующий спондилит.
- Болезнь Крона (среднетяжелый или тяжелой степени) при неадекватном ответе на традиционную терапию или при неэффективности (или снижении эффективности) инфликсимаба.
- Хронической болезнью гортани (среднетяжелой и тяжелой степени), когда показана системная терапия или фотодинамика и когда другие варианты системной терапии не являются оптимальными.
- Ювенильный идиопатический артрит у пациентов от 13 до 17 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к адалимумабу или любому его вспомогательным компонентам.
- Беременность.
- Детский возраст до 18 лет, кроме пациентов от 13 до 17 лет с ювенильным идиопатическим артритом.
- Инфекционные заболевания, в том числе туберкулез.
- Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA.
- Совместный прием с препаратом авиракс и абаквир.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Ифекции. При лечении блокаторами ФНО, включая Хумира, наблюдались серьезные инфекции, редкие случаи туберкулеза и оппортунистические инфекции. Во многих случаях серьезные инфекционные процессы развивались у больных, получающих сопутствующее иммуносупрессивное лечение. Ревматоидный артрит сам по себе предрасполагает к развитию инфекционных осложнений. Хумира не следует назначать больным с активными инфекциями, в том числе хроническими или очаговыми. Лечение может быть начато только после того, как будет достигнут контроль инфекции. Как и при лечении другими блокаторами ФНО, до, во время и после терапии Хумирой следует контролировать наличие признаков инфекции, включая туберкулез. В случае развития новой инфекции на фоне терапии Хумирой больные должны находиться под тщательным наблюдением. В серьезных случаях лечение Хумирой следует прекратить. Оно может быть возобновлено только после того, как будет достигнут контроль инфекции. **Липидиты.** При применении блокаторов ФНО может сопровождаться реактивацией вируса гепатита В (HBV) у инфицированных пациентов носителей этого вируса. Вопрос о назначении носителям HBV терапии блокаторами ФНО должен решаться с учетом возможного риска для пациента. **Неосознанные осложнения.** Врачи должны соблюдать осторожность при назначении Хумира больным с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы. Злокачественные опухоли. В контролируемых исследованиях частота злокачественных опухолей, включая лимфому у больных, получающих блокаторы ФНО была выше, чем у пациентов контрольных групп. В длительных клинических исследованиях Хумира частота развития злокачественных новообразований соответствовала двукратному показателю у пациентов такого же возраста, пола и расы в общей популяции. Однако имеются данные о снижении риска, данных недостаточно, чтобы исключить возможный риск развития лимфомы или других злокачественных опухолей у больных, получающих блокаторы ФНО. Необходимо соблюдать особую осторожность при лечении больных Хумирой у таких пациентов.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Аллергические реакции. В клинических исследованиях. Серьезные аллергические реакции на фоне применения Хумира встречались редко. У некоторых исследуемых реакция началась сразу после введения препарата. Пациентам следует прекратить терапию Хумирой и назначить соответствующее лечение. Контактные и/или пищевые продукты, который может вызвать тяжелую аллергическую реакцию у пациентов с гиперчувствительностью к латексу, туберкулезу и другим оппортунистическим инфекциям. Перед началом лечения Хумирой врач должен тщательно обследовать для исключения активного или неактивного (латентного) туберкулеза. Необходимо собрать подробный анамнез, в том числе выявить наличие контактов с больными активным туберкулезом, и уточнить, проводился ли им/им проводились ли иммуносупрессивная терапия. Следует провести серологические исследования (напрямую, рентгенографно) органов грудной клетки или туберкулиновый проб). Необходимо принимать во внимание возможность ложноположительных туберкулиновых проб, особенно у тяжелобольных пациентов и пациентов в состоянии иммунодефицита. Если диагностирован активный туберкулез, начинать лечение Хумирой не следует. При латентном туберкулезе перед началом лечения Хумирой следует провести профилактическое профилактическое лечение. Пациенты следует информировать о необходимости обращения к врачу при появлении признаков туберкулезной инфекции (стойкий кашель, потеря веса, субфебрильная температура). **Гематологические осложнения.** При лечении блокаторами ФНО описаны редкие случаи панцитопении, включая апластическую анемию. У больных с серьезными изменениями крови следует рассмотреть вопрос об отмене Хумира. Следующие больные, получающие Хумира: Моет проводиться вакцинация (исключение составляют живые вакцины). Сведений о возможности инфузирования при вакцинации иммунизации на фоне лечения Хумирой нет. **Хроническая сердечная недостаточность.** Хумира специально не изучалась у больных хронической сердечной недостаточностью. Врачи должны соблюдать осторожность при назначении Хумира больным с хронической сердечной недостаточностью и тщательно

наблюдать их. **Аутоиммунные процессы.** Терапия Хумирой может сопровождаться образованием аутоантител. Однако длительного применения Хумира на досимптомных заболеваниях не известно. Хумира необходимо отменить, если у пациента в процессе лечения развиваются признаки ювенильного идиопатического синдрома. **Влияние на результаты лабораторных тестов.** Сведений о влиянии

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемая доза Хумира у взрослых больных ревматоидным артритом, периферическим артритом и анкилозирующим спондилитом составляет 40 мг подкожно один раз в две недели. При назначении Хумира терапия глюкокортикоидными, нестероидными противовоспалительными препаратами (в т.ч. салицилатами, инзаглинами (каркоксилами) и нестероидными, метотрексатом и другими базисными противовоспалительными препаратами может быть продолжена. У некоторых больных, не получающих метотрексат, может быть достигнут дополнительный эффект при увеличении кратности применения Хумира до 40 мг один раз в неделю.

Болезнь Крона

Рекомендуемый режим дозирования Хумира для взрослых с болезнью Крона — 160 мг в 1-4 дня (применяется по четыре инъекции по 40 мг в день или по две инъекции по 40 мг в день последовательно в течение двух дней), через две недели (на 15-й день) — 80 мг, еще через две недели (29-й день) начинают применять поддерживающую дозу — 40 мг один раз в две недели. При назначении Хумира терапия иммуносупрессантами, глюкокортикоидными или антималярийными (такими, как меркаптопурин и азатиоприн) может быть продолжена. Пациенты, наблюдающие уменьшение ответа на лечение препаратом, могут получить дополнительный эффект от повышения дозы на 40 мг в неделю. Некоторые пациенты не могут не отвечать на терапию Хумирой в течение первых 4-х недель, однако лечение следует продолжить, т.к. положительный эффект может быть достигнут в течение 12 недель. Решение о прекращении терапии может быть принято в случае, если пациент не получает эффекта от лечения в течение этого периода.

Хронический бешенный паразит

Начальная доза для взрослых пациентов составляет 80 мг. Поддерживающая доза — по 40 мг раз в две недели начиная через неделю после начальной дозы. **Ювенильный идиопатический артрит** Длительность от 13 до 17 лет — по 40 мг раз в две недели. Клинический ответ обычно достигается в течение 12 недель лечения. Решение о прекращении терапии может быть принято в случае, если пациент не получает эффекта от лечения в течение этого периода. Лечение препаратом Хумира проводится под контролем врача. Если врач считает это возможным, то частота соответствующего обращения точной поддержки инъекций Хумира может самостоятельно варьировать себя препаратом. **Препарат Хумира вводит подкожно** в область бедра или живота. Адалимумаб не следует смешивать в одной шприц или флакон с любыми другими лекарственными препаратами.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Инфекция верхних и нижних дыхательных путей (включая пневмонию и бронхит), инфекция мочевыводящих путей, герпетическая инфекция (включая простоту и опоясывающий герпес), грипп, поверхностная грибковая инфекция (включая поражение кожи и ногтей), герпес, суставная и рвотная инфекция, абсцесс, инфекция кожи (включая импетиго), инфекция волосяного фолликула (включая фурункулы и карбункулы), паронихия, инфекция зубов и пародонтия, инфекция уха, гастроэнтерит, кандидоз полости рта и полости, вагинальные инфекции (включая грибковую), вирусная инфекция, папиллома кожи, ангина, лимфаденопатия, лейкопения, лейкоцитоз, лимфоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, реакция гиперчувствительности, сыпь, сыпь, гиперлоидостомит, гитеридиозит, инфекции, снижение аппетита, гипотония, повышение или снижение массы тела, диспепсия, серповидная расстройство (включая нервозность и агитацию), бессонница, спутанность сознания, головная боль, головокружение, лабиринтный шум, изменение вкуса, мигрень, сонливость, обморок, инверсия трижды, некроз, конъюнктивит, блефарит, боль, покраснение, сухость глаза, отек века, глаукома, боль, заложенность уха, зуд, аденоидальная гипертрофия, галитоз, тахикардия, сердцебиение, кашель, боль в горле, заложенность носа, одышка, астма, дисфония, легочная гипертензия, изъязвление слизистой оболочки носа, отек верхних дыхательных путей, покраснение зевка, тошнота, боль в животе, диарея, диспепсия, изъязвление слизистой оболочки полости рта, зловоние, метеоризм, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, дисфония, паритит, колит, гастрит, геморроидальное кровотечение, возмущенная сыпь в ротовой полости, зубная боль, сухость во рту, гингивит, изъязвление языка, стоматит, сыпь, кожный зуд, выпадение волос, ичthyosis, сыпь, экзема, дерматит, псориаз, крапивница, эозинофилия, пурпура, анне, опухоль на коже, ангионевротический отек, изменение ногтевой пластины, реакция фотосенсибилизации, шелушение кожи, ревматоидные узелки, артралгия, боль в конечностях, боль в спине и плечевом поясе, мышечные судороги, миалгия, усталость суставов, синеватый, усталость, тахикардия, диурез, мигрень, полиорбитальный, боль в области плеча, некроз, реакция в месте инъекции, повышение утомляемость (включая астению), гриппоподобный синдром. Отклонения лабораторных показателей. Частые: повышение активности печеночных ферментов (включая аланинаминотрансферазу и аспартатаминотрансферазу). Нечастые: повышение уровня триглицеридов, снижение фосфатазы, креатининфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, мочевины и креатинина в крови, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени, снижение уровня кальция в крови, образование аутоантител, появление белка в моче.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

У больных ревматоидным артритом, получающих метотрексат, нет необходимости в коррекции дозы адалимумаб или метотрексата. В клинических исследованиях не отмечено признаков взаимодействия адалимумаб с другими базисными средствами (бульвазалан, гидрохлорид, инфузионный и парентеральные препараты (золото), глюкокортикоидами, салицилатами, нестероидными противовоспалительными препаратами и анальгетиками.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в местах, недоступных для детей. ООО «Эбботт Лабтораториз» 141400, Московская область, г. Жимла, ул. Ленинградская, владение 39, строение 5. Тел. (495) 258 4270

Более подробная информация приведена в инструкции по препарату.

ХУМИРА

адалимумаб

Хумира показана при ювенильном идиопатическом артрите у пациентов от 13 до 17 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом



PR-RU-ABB-HUM 11 (05/2011)

Т.С. Дрозденко¹, С.М. Харит¹, И.Ф. Довгалюк²

¹ ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», Санкт-Петербург

² ФГУ «НИИ фтизиопульмонологии Росмедтехнологий», Санкт-Петербург

Тактика вакцинации детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции

Контактная информация:

Харит Сусанна Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний НИИ детских инфекций

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 9, тел.: (812) 234-57-59, e-mail: Kharit-S@mail.ru

Статья поступила: 09.04.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

В статье представлен опыт иммунизации детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции неживыми (АДС-М, Пневмо 23) и живыми вакцинами (отечественная дивакцина «корь–паротит», комбинированная вакцина Приорикс). Показаны безопасность и эффективность вакцинации у данной группы детей при положительной клинико-лабораторной динамике туберкулезного процесса на фоне специфического лечения, а также по результатам исследования разработана тактика вакцинации детей, состоящих на учете в противотуберкулезном диспансере.

Ключевые слова: дети с различными проявлениями туберкулезной инфекции, безопасность, эффективность, тактика вакцинации.

Современная эпидемиологическая обстановка по заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации остается напряженной, и число детей с туберкулезной инфекцией в популяции увеличивается. Как правило, дети, наблюдающиеся в противотуберкулезном диспансере, часто не получают необходимых прививок до момента снятия их с диспансерного учета у фтизиатра. В условиях реализации программ по контролю таких заболеваний, как полиомиелит, корь, краснуха, гепатит В, дифтерия, эта группа детей становится «группой риска» по заболеванию инфекциями и поддержанию в популяции условий для циркуляции возбудителей управляемых инфекций.

Длительное время заболевание туберкулезом рассматривали как противопоказание к проведению прививок из-за боязни получить обострение заболевания.

Клинические наблюдения и экспериментальные исследования в 60-е годы XX века показали возможность проведения вакцинации неживыми вакцинами (против дифтерии, коклюша, столбняка) больным туберкулезом. Неблагоприятного воздействия вакцинации на течение туберкулезного процесса при этом не наблюдалось, даже несмотря на то, что тогда туберкулез не был «прикрыт» химиопрепаратами [1, 2].

Наибольшую тревогу вызывала вакцинация больных туберкулезом живыми вакцинами в связи с возможным иммунодепрессивным действием вакцинального вируса кори и ухудшением течения туберкулеза. В литературе описан случай развития впервые выявленного диссеминированного туберкулеза у 14-летней девочки сразу после введения краснушно-паротитно-коревой вакцины. Авторы отмечают, что однозначной причинно-

T.S. Drozdenko¹, S.M. Harit¹, I.F. Dovgalyuk²

¹ Research Institute of childhood infections of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, St. Petersburg

² Federal State Institution «Research Institute Phthisiopulmonology», St. Petersburg

Vaccination in children with different manifestations of tuberculosis infection

The paper presents the experience of childhood immunization with the various manifestations of tuberculosis infection inanimate (ADC-M, Pneumo 23) and live vaccines (domestic divaccine «measles–parotitis», combined vaccine Priorix). The safety and efficacy of vaccination in this group of children with positive clinical and laboratory dynamics of tuberculosis on the background of a specific treatment have been demonstrated, as well as the vaccination tactics of children registered at the TB clinic based on the results of the study have been elaborated.

Key words: various manifestations of tuberculosis infection, vaccination tactics, safety, efficiency, children.

следственной связи между вакцинацией МР (краснуха, паротит) и развитием молниеносного диссеминированного туберкулеза нет [3]. Надо отметить, что при проведении расширенной программы иммунизации (РПИ) в развивающихся странах было привито много детей, инфицированных или больных туберкулезом, поскольку осмотров детей перед прививками обычно не проводили. Опыт РПИ показал, что вакцинация детей с тяжелыми расстройствами питания (квashiоркор, маразм), анемией, хроническими инфекциями, в том числе туберкулезом, оказалась эффективной и не сопровождалась повышенным риском осложнений [2].

В наставлениях к импортным вакцинам (MMR) активный нелеченный туберкулез является противопоказанием к вакцинации. У детей, получающих противотуберкулезную терапию, не отмечалось обострения заболевания при иммунизации живой вакциной против кори; влияние коревой вакцины на течение нелеченного туберкулеза у детей не изучалось. Имеются сообщения о том, что живые ослабленные вакцины против кори, паротита и краснухи в отдельных случаях вызывают временное угнетение кожной чувствительности к туберкулину. Следовательно, при необходимости туберкулиновые пробы следует проводить до или одновременно с введением данной вакцины [4].

В инструкциях по применению отечественных вакцин против кори и паротита туберкулез не упоминается как противопоказание к проведению вакцинации. В методических указаниях «Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок» туберкулез также не упоминается как отдельное заболевание; если же рассматривать туберкулез как хронический процесс, то проведение прививок откладывается до наступления ремиссии — полной или максимально достижимой, в том числе на фоне поддерживающего лечения.

Поддерживающее лечение хронического заболевания антибиотиками и другими средствами само по себе не должно служить поводом для отвода от прививок [5].

В последние годы отечественными специалистами проведены исследования по иммунизации детей с латентной

туберкулезной инфекцией против гриппа, пневмококковой инфекции, гепатита В. Полученные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости неживых вакцин у детей [1, 6, 7]. Однако, исследований по вакцинации детей с локальными формами туберкулеза не проводились.

Отсутствие четких рекомендаций по тактике вакцинации детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции (сроки проведения прививок, выбор вакцинного препарата, результаты оценки уровня поствакцинального иммунитета) и опасения, что иммунизация приведет к обострению основного заболевания или развитию тяжелых осложнений в поствакцинальном периоде, приводят к тому, что на практике отечественные педиатры остерегаются вакцинировать детей с туберкулезом.

Все вышесказанное определило цель данного исследования — разработать тактику вакцинации детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На базе ФГУ «НИИ детских инфекций Росздрава» была проведена вакцинация 67 детей в возрасте от 3 до 15 лет с различными проявлениями туберкулезной инфекции, состоящих на учете в противотуберкулезном диспансере. Дети были привиты живыми вакцинами и анатоксинами (АДС-М; дивакцина корь–паротит; комбинированная вакцина Приорикс).

Кроме того, проводилась вакцинация против пневмококковой инфекции как отдельно, так и в сочетании с плановыми прививками. В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок всем детям, участвующим в исследовании, требовалась иммунизация против кори, паротита и/или дифтерии. До проведения вакцинации определялся уровень антител к кори, паротиту и дифтерии.

Детям, не имеющим защитных титров антител, были сделаны соответствующие прививки: вторую или третью ревакцинацию АДС-М получили 37 детей в возрасте 7–15 лет, против кори и паротита — 25 детей в возрасте 3–10 лет (из них трое вакцинированы, 22 — ревакцинированы). Против пневмококковой инфекции (Пневмо 23) были привиты 22 ребенка в возрасте от 3 до 15 лет (табл.).

Таблица. Характеристика состояния здоровья детей, привитых против дифтерии, кори, паротита, пневмококковой инфекции

Состояние здоровья детей	Всего детей	Привито против		
		дифтерии	кори, паротита	пневмококковой инфекции
Дети, инфицированные МБТ с различной степенью выраженности специфической сенсибилизации	26	14	11	12
Дети с ТВГЛУ в фаза обратного развития (рассасывания, уплотнения)	19	9	6	6
Дети с риском рецидива туберкулеза (очаг Гона)	9	6	3	2
Дети с осложнениями после БЦЖ (лимфаденит)	5	2	3	–
Дети, инфицированные МБТ, получающие ХП по контакту	8	6	2	2
Всего привито	67	37	25	22

Примечание. МБТ — микобактерия туберкулеза; ТВГЛУ — туберкулез внутригрудных лимфоузлов; БЦЖ — вакцина против туберкулеза, приготовленная из штамма ослабленной живой коровьей туберкулезной бациллы (*Bacillus Calmette–Guerin*); ХП — химиопрофилактика.

Детям с различными проявлениями туберкулеза вакцинация проводилась при условии положительной динамики основного заболевания.

Были отработаны клиничко-лабораторные критерии, позволяющие констатировать стабильность состояния и улучшение туберкулезного процесса.

Критериями положительной динамики заболевания у детей, больных туберкулезом, помимо улучшения самочувствия, прибавок веса, отсутствия симптомов интоксикации, улучшения рентгенологической картины считали снижение активности туберкулеза, определяемое по отрицательному Диаскинтесту, а также при помощи специфических серологических реакций к антигенам микобактерии туберкулеза. В качестве серологических показателей, подтверждающих низкую активность туберкулезной инфекции, использовали значения в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) не более 1:4; в реакции потребления комплемента — не более 12,0; в реакции гемолиза — не более 5,0 условных единиц; в иммуноферментном анализе (ИФА) — не более 0,200 МЕ/мл. Вакцинацию проводили через 4 и более месяцев от начала терапии, так как на этих сроках лечения появляются объективные доказательства благоприятного течения туберкулезной инфекции (клиничко-лабораторные, рентгенологические), уменьшается количество химиопрепаратов, получаемых пациентом, и снижается токсическая нагрузка на организм ребенка.

Течение поствакцинального периода у привитых оценивали как гладкое или осложненное (в случае наслоения интеркуррентных инфекций в течение 1 мес после прививки).

Эффективность вакцинации оценивали определением титров специфических антител на 14 и 30-й дни после вакцинации. Противокоревые специфические антитела выявляли в реакции торможения активной гемагглютинации стандартным методом. Определение титров специфических противопаротитных антител проводили методом ИФА. Титры специфических противодифтерийных антител устанавливали стандартным методом в РНГА с дифтерийным эритроцитарным диагностикумом. При вычислениях использовали среднее геометрическое показателей титров специфических антител, выраженное в \log_2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции поствакцинальный период протекал гладко и бессимптомно при иммунизации как неживыми, так и живыми применяемыми вакцинами.

После ревакцинации АДС-М наслоение интеркуррентных инфекций (ОРВИ) было отмечено у 3 детей (8,1%), причем у двоих пациентов с латентной туберкулезной инфекцией и у одного ребенка с диагнозом «Туберкулез внутригрудных лимфоузлов, фаза обратного развития». При вакцинации живыми вакцинами наслоение интеркуррентных инфекций было отмечено у двух детей (8%) с диагнозом «Инфицирование микобактерией туберкулеза».

Сильная вакцинальная реакция (повышение температуры до 39,5°C) была отмечена у одного ребенка 13 лет (с диагнозом «Очаг Гона») после вакцинации Пневмо 23 в первые сутки после иммунизации. Местные нормальные вакцинальные реакции (покраснение, уплотнение в месте введения не более 5 см), были отмечены у 2 детей (8,7%) при введении Пневмо 23 и у 1 ребенка при ревакцинации АДС-М (2,7%). Обычные вакцинальные реакции (в виде повышения температуры до 38,0°C, кратковременной сыпи) после иммунизации живыми вакцинами отмечались у двоих детей (8%).

Таким образом, клинические проявления поствакцинального периода как в группе детей с латентной туберкулезной инфекцией, так и в группе детей больных туберкулезом не отличались от такового у здоровых детей.

Наблюдение за детьми в течение 1–6 мес после вакцинации (клиническое состояние, туберкулиновые кожные пробы, рентгенологический контроль, специфические серологические реакции) не выявило ухудшения течения основного инфекционного процесса (туберкулезной инфекции).

Изучение специфического антителообразования показало, что ревакцинация АДС-М привела к достоверному приросту титров противодифтерийных антител (АТ) уже к 14-му дню, а к 30–45-му дню после прививки обнаружен достоверно более высокий защитный уровень специфических АТ ко всем антигенам по сравнению с исходными значениями у всех вакцинированных детей.

Проведенные исследования и практический опыт вакцинации позволили рекомендовать основные принципы вакцинации детей, состоящих на учете в туберкулезном диспансере.

1. Дети, состоящие на учете в I группе диспансерного учета (активный туберкулез).

Детям с распространенным и осложненным туберкулезом, а также с малыми и неосложненными формами туберкулеза, находящимся в условиях стационарного лечения, рекомендовано проводить вакцинацию при условии, что основной курс терапии проведен 4 и более мес назад; при положительной клиничко-лабораторной динамике туберкулезного процесса, включающей определение активности туберкулеза по результатам туберкулиновых проб и/или Диаскинтеста, а также при помощи специфических серологических реакций к антигенам микобактерии туберкулеза. В качестве серологических показателей, подтверждающих низкую активность туберкулезной инфекции, используются значения в РНГА не более 1:4, в реакции потребления комплемента — не более 12,0, в реакции гемолиза — не более 5,0 условных единиц, в ИФА — не более 0,200 МЕ/мл. Кроме того, рекомендовано вне зависимости от количества ранее проводимых прививок определять уровень специфических антител: при титрах антител к кори и паротиту менее 1:5 в РНГА, к дифтерии — менее 1:20 в реакции пассивной гемагглютинации проводить вакцинацию.

Больные с малыми и неосложненными формами туберкулеза, получающие лечение в условиях противотуберкулезного диспансера или санатория, при отсутствии возможности определения активности туберкулеза серологическими методами могут быть привиты после окончания интенсивной фазы лечения и положительной клиничко-рентгенологической динамики туберкулезного процесса.

2. Дети, состоящие на учете в VI группе диспансерного учета (повышенный риск заболевания туберкулезом: дети и подростки в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции [вираж туберкулиновых реакций]; дети и подростки, ранее инфицированные, с гиперергической реакцией на туберкулин; дети и подростки с усиливающейся туберкулиновой чувствительностью).

Вакцинацию можно проводить на фоне специфического лечения (химиопрофилактики). Учитывая, что противотуберкулезные препараты могут вызывать побочные эффекты, вакцинацию желательнее проводить после контрольного обследования (аланинаминотрансфераза [АЛТ], общий анализ мочи), который, как правило, прово-



Синупрет®



Целебная сила растений против затяжного насморка и гайморита

- Устраняет отек и воспаленные
- Снимает заложенность носа
- Обладает противовирусным действием
- Рекомендован с 2-х летнего возраста

РЕКОМЕНДОВАНО:



Растительный
лекарственный препарат
Рег. уд. П № 014247/01 от 28.03.07
П № 014247/02 от 28.03.07




BIONORICA®
The phytonearing company

БИОНОРИКА, Германия

Тел./факс: (495) 502-90-19
<http://www.bionorica.ru>
e-mail: bionorica@co.ru

дится через 1 месяц от начала приема противотуберкулезных препаратов (с кратностью 1 раз в мес).

3. Дети, состоящие на диспансерном наблюдении в IV группе (контакт с больным туберкулезом).

Прививки могут проводиться сразу после окончания обследования на туберкулез. В период профилактического лечения — после контроля АЛТ и общего анализа мочи.

4. Дети, состоящие на учете в III группе диспансерного учета (риск рецидива туберкулеза).

Могут получать прививки после окончания комплексного обследования по туберкулезу. Проведение противорецидивных курсов химиотерапии не считается противопоказанием к вакцинации. Учитывая, что противотуберкулезные препараты могут вызывать побочные эффекты, вакцинацию желательно проводить после контрольного обследования (АЛТ, общий анализ мочи).

5. Дети, наблюдающиеся в туберкулезном диспансере в нулевой группе (уточнение характера туберкулиновой чувствительности, диагностика и уточнение активности туберкулеза).

Учитывая, что вакцинация может временно изменить чувствительность к туберкулину, проведение прививок не рекомендуется до проведения туберкулиновых проб и перевода в другую группу учета или снятия с диспансерного учета (срок наблюдения в группе учета не более 3 мес). Хорошо известно, что наложение сопутствующих инфекций неблагоприятно влияет на течение туберкулеза, поэтому детям с различными проявлениями туберкулезной инфекции следует рекомендовать дополнительное введение вакцин против гемофильной палочки типа В, пневмококка, гриппа, ветряной оспы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Костинов М.П., Аксенова В.А. Туберкулез (клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты). — М.: Боргес, 2004. — 76 с.
2. Таточенко В.К. Вакцинопрофилактика управляемых инфекций у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза // Туберкулез и вакцинопрофилактика. — 2002; 1 (19).
3. Cheong H.K., Yang B.G., Sohn Y.M. et al. A fatal case of disseminated Tuberculosis coincident with Measles-Rubella vaccination // Epidemiol. Health. — 2010; 32: e2010002.
4. Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. — 2011; 60 (RR02): 1–60.
5. Методические указания № 3.3.1.1095-02. Вакцинопрофилактика «Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок» (утверждены Главным государственным санитарным врачом России от 9 января 2002 г.).
6. Аксенова В.А., Карпова О.В., Медведев С.Ю. и др. Профилактическое лечение детей с латентной туберкулезной инфекцией в комплексе с вакцинопрофилактикой неспецифической инфекционной патологии верхних и нижних отделов респираторного тракта: Пособие для врачей. — М.: Министерство здравоохранения РФ, 2002. — 10 с.
7. Костинов М.П., Аксенова В.А., Магаршак О.О., Бадаева А.С. Первый клинический опыт сочетанной вакцинации тубинфицированных детей / Материалы конференции «Человек и лекарство». — 2006.

E. David G. McIntosh^{1, 2}¹ Scientific Center for Children's Health of Russian Academy of Medical Science² Imperial College, London

Immunisation Update 2011

Correspondence:

E. David G. McIntosh, Honorary Professor, Scientific Center for Children's Health, Russian Academy of Medical Science

e-mail: e.mcintosh@imperial.ac.uk

Accepted: 09.07.2011, submitted for publication: 11.07.2011.

Introduction

This article aims to highlight some of the «hot topics» in immunisation in 2011. There are four sections:

- 1) Adjuvants: these enhance immunogenicity and can, for example, provide heterologous coverage for influenza vaccines.
- 2) The immunocompromised host: focused especially on vaccines against influenza and cytomegalovirus (CMV).
- 3) Therapeutic vaccines: for example sipuleucel-T for advanced prostatic cancer, DNA vaccines for bacterial infections, and early and late protection against tuberculosis.
- 4) Outbreaks and travel: cholera vaccination — a change in strategy, and meningococcal vaccination.

Adjuvants

The possibility of an improved breadth of response, with the addition of MF59 adjuvant to influenza vaccine in infants and young children (6–59 months of age), has been demonstrated (O'Hagan *et al.* 2011; Vesikari *et al.* 2009). Studying two influenza vaccines, both containing the A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-like virus antigen which was recommended for the 2006–2007 influenza season, the ratio of the geometric mean titres (GMTs) in young children immunized with a subunit influenza vaccine adjuvanted with MF59 over the GMTs in similar individuals immunized with a non-adjuvanted split influenza vaccine, there is a level of enhancement achieved for the heterologous strain A/New York/55/2004 (H3N2) consistent with that shown for the homologous strain A/Wisconsin/67/2005 (H3N2). The same was observed for vaccine containing the A/Panama/2007/1999 (H3N2)-like virus antigen recommended for the 2003–2004 influenza season, with enhancement achieved for the heterologous strain, A/Wyoming/3/2003 (H3N2)-like, which was very closely related to the A/Fujian strain that actually circulated in this season.

It appears that inclusion of MF59 adjuvant in the influenza vaccine enabled better coverage against a heterologous circulating strain following a vaccine 'mismatch'. This is not to say that we should only recommend adjuvanted influenza vaccines. The important thing is to vaccinate against influenza with the vaccine which is available and recommended. Now that influenza A (H1N1) pandemic strain is incorporated into the seasonal influenza vaccine and with the continued circulation of that virus, it is as important as ever for routine influenza immunisation to be offered.

The immunocompromised host

Staying with influenza, a summary of influenza frequency and case fatality in hematopoietic stem cell transplant and cancer patients has been published (Sommer *et al.* 2006;

Decker and Safdar, 2010). The findings covered influenza seasons from 1989 to 2002 and thousands of patients. The frequency of influenza during the total observation period ranged from 0% up to 33%, while the case fatality also ranged from 0% up to 33%. With diverse seasons and patient types, this reflects a potential preventable burden of disease in those at high risk. Furthermore, a number of studies show that such oncology patients achieve seroconversion rates nearly as high as rates in healthy controls, when they are vaccinated appropriately (Sommer *et al.* 2006; Decker and Safdar, 2010).

But influenza is only one of many viruses that have the potential to cause morbidity and mortality in oncology patients. Another virus is CMV. As yet, there is no licensed vaccine for the prevention of CMV. Great reliance is placed on immunoglobulin and antiviral agents such as ganciclovir for the purpose of prophylaxis and treatment of CMV infections. A number of candidate CMV vaccines have been studied in Phase I and Phase II clinical trials, not only in healthy subjects but also in oncology patients. The results so far are promising, with good immune responses and safety profiles (Sung and Schleiss, 2010).

Therapeutic vaccines

Sipuleucel-T (known by its brand name as Provenge) is effectively a vaccine, or perhaps more correctly an autologous cellular immunotherapy, which induces and immune response against prostatic acid phosphatase (PAP). PAP is generally expressed by most prostate cancers. Sipuleucel-T is indicated for the treatment of certain types of prostatic cancer. Whilst obviously not a paediatric condition, it is nevertheless instructive to understand how the body's immune system is harnessed in this way to improve survival in such cancer patients. The primary efficacy of sipuleucel-T is a reduction in the hazard ratio from 1.0 to 0.78 ($p = 0.03$), with a hazard ratio for overall survival of 0.65 ($p = 0.009$) (Kantoff *et al.* 2010; Madan and Gulley, 2011).

Of more direct interest to infectious diseases, DNA vaccines are being developed to target bacterial infections (Ingolliti *et al.* 2010). According to the authors of the review, DNA vaccines involve the injection of a DNA plasmid containing a transgene that encodes the sequence of a target protein from a pathogen under the control of a eukaryotic promoter. This induces both long-lasting humoral and cellular immune responses. Multiple methods exist to enhance the immunogenicity of DNA vaccines at including codon optimization, molecular adjuvants and electroporation.

Four DNA vaccines for larger animals are licensed for veterinary use. DNA vaccines have advantages over existing vaccines platforms, making them a suitable option for controlling bacterial infectious disease in the era of antibiotic resistance. The development of peptides that

mimic carbohydrate antigens have opened the possibility to induce T-lymphocyte-dependent polysaccharide immunity by the injection of a DNA vaccine.

DNA vaccines targeting bacterial pathogens such as *Helicobacter pylori*, *M. tuberculosis* and *Bacillus anthracis* have been tested with encouraging results. Other DNA vaccines are currently under development against such diverse pathogens as *Streptococcus pneumoniae*, Group A and Group B streptococcus, *Haemophilus influenzae* type b, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Salmonella typhi*, *Neisseria meningitidis*, *Vibrio cholera*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, staphylococcus, chlamydia, mycoplasma, yersinia and anthrax.

Of particular interest in the field of therapeutic vaccines is a tuberculosis vaccine designed to protect not only against early disease but also to protect against the establishment of latent persistent infection and reactivation of clinical disease (Aagaard et al. 2011; Tse 2011). This is a vaccine comprising antigens that are expressed in both the early and the late stages of tuberculosis, and appears able to combat late-stage infection both pre- and post-exposure.

The vaccine (H56) is made up of a fusion protein (Ag85B-ESAT6-Rv2660c) plus an adjuvant and:

- ESAT6 which is a 6 kDa early secretory antigenic target.
- Ag85B and ESAT6 are well-known *Mycobacterium tuberculosis* antigens that are secreted early in infection.
- Rv2660c, involved in the «stress response» is a factor expressed throughout the various stages of the tuberculous infection — it is a latency-associated protein.

H56 has been shown to control reactivation and significantly lower the mycobacterial load in mice when compared with adjuvant control. There is now hope that a next-generation tuberculosis vaccine will become available, to replace the current BCG vaccines.

Outbreaks and travel

A proposal has been made for a new strategy to combat cholera outbreaks (Reyburn et al. 2011; Sinclair et al. 2011). The currently available oral killed whole cell vaccines can prevent 50 to 60% of cholera episodes during the first two years after the primary vaccination schedule. The impact and cost-effectiveness of adopting oral cholera vaccines into the routine vaccination schedule of endemic countries depends on the prevalence of cholera, the frequency of epidemics and access to basic services providing rapid rehydration therapy. In October 2009, the World Health Organization's (WHO) Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization

made the pivotal recommendation that oral cholera vaccination should be considered as a reactive strategy in areas with ongoing outbreaks. This is in addition to the continuing recommendation that oral cholera vaccines be used in areas where the disease is endemic and should be considered in areas at risk for outbreaks in conjunction with other prevention and control strategies.

Previously, the WHO did not recommend oral cholera vaccination once an outbreak had started due to «the time required to reach protective efficacy and the high cost and heavy logistics associated with its use». This reluctance has since changed because of the emergence of large and prolonged outbreaks, particularly in sub-Saharan Africa. For example, the large cholera outbreak in Zimbabwe is the latest of these catastrophes. By 2008, 179,323 (94%) of the reported 190,130 global cholera cases and 5,074 (99%) of 5,143 global cholera deaths reported to the WHO occurred in Africa.

Finally, moving to new recommendations for the use of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (covering serogroups A, C, W135 and Y), authorities in the UK recommend that all travellers should undergo a careful risk assessment that takes into account their itinerary, duration of stay and planned activities (Department of Health). Individuals who are particularly at risk are visitors who live or travel «rough», such as backpackers and those living or working with local people. The recommendations for use of the quadrivalent meningococcal vaccine for travel are that:

- In infants and children < 5 years of age, quadrivalent conjugate vaccine is recommended because of the improved immune response and reduced risk of hyporesponsiveness.
- In those 5 years of age and older, the quadrivalent conjugate vaccine should be given to provide better and longer lasting protection.

In the not-too-distant-future it is hoped that a meningococcal vaccine covering serogroup B will become available.

Summary and conclusions

There are a number of new developments in vaccines including the addition of new adjuvants and research on therapeutic vaccines. Specific groups such as the immunocompromised may enjoy improved protection from new vaccines. And those at risk of meningococcal infection through travel or other exposure may soon have the option to be protected against the great majority of meningococcal serogroups.

REFERENCES

1. Aagaard et al. A multistage tuberculosis vaccine that confers efficient protection before and after exposure // *Nature Medicine*. — 2011; 17: 189–194.
2. Decker W.K., Safdar A. Dendritic cell vaccines for the immunocompromised patient: prevention of influenza virus infection // *Expert Review of Vaccines*. — 2010; 9: 721–730.
3. Department of Health: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_125942.pdf
4. Ingolotti et al. DNA vaccines for targeting bacterial infections // *Expert Review of Vaccines*. — 2010; 9: 747–763.
5. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D. et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2010; 363: 411–422.
6. Madan R.A., Gulley J.L. Sipuleucel-T: harbinger of a new age of therapeutics for prostate cancer // *Expert Review of Vaccines*. — 2011; 10: 141–150.
7. O'Hagan et al. MF59 adjuvant: the best insurance against influenza // *Expert Review of Vaccines*. — 2011; 10: 447–462.
8. Reyburn et al. The case for reactive mass oral cholera vaccinations // *PLoS neglected Tropical Diseases*. — 2011; 5 (1): 952.
9. Sinclair et al. Oral vaccines for preventing cholera // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2011; 3: CD008603.
10. Sommer A.L., Wachel B.K., Smith J.A. Evaluation of vaccine dosing in patients with solid tumors receiving myelosuppressive chemotherapy // *J. Oncol. Pharm. Pract.* — 2006; 12: 143–154.
11. Sung H., Schleiss M.R. Update on the current status of cytomegalovirus vaccines // *Expert Review of Vaccines*. — 2010; 9: 1303–1314.
12. Tse M.T. Early and late protection from TB // *Nature Reviews Drug Discovery*. — 2011; 10.
13. Vesikari T., Pellegrini M.F., Karvonen A. et al. Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2009; 28: 563–571.

Е. Дэвид Дж. Макинтош^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Императорский колледж, Лондон

Новое в иммунизации в 2011 г.

Контактная информация:

Дэвид Дж. Макинтош, медицинский директор по инфекционным заболеваниям и вакцинам компании Wyeth (Европа, Ближний Восток и Африка), Почетный профессор Научного центра здоровья детей РАМН, почетный старший клинический лектор Императорского колледжа, Лондон

e-mail: e.mcintosh@imperial.ac.uk

Статья поступила: 09.07.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

В статье освещаются четыре «горячих» темы из области иммунизации, которые обсуждались специалистами в 2011 г.:

- 1) *вспомогательные средства (адъюванты)* — они усиливают иммуногенность, а также могут, например, обеспечить гетерологичность противогриппозных вакцин;
- 2) *иммунокомпрометированный пациент* — здесь усилия были сосредоточены, главным образом, на вакцинах против гриппа и цитомегаловируса (ЦМВ);
- 3) *терапевтические вакцины* — например, против рака предстательной железы, ДНК-вакцины против бактериальных инфекций, а также ранняя и поздняя защита от туберкулеза;
- 4) *вспышки заболеваний и обеспечение безопасности путешественников: новая стратегия вакцинации против холеры, менингококковой инфекции.*

Адъюванты

Некоторыми исследователями продемонстрирована возможность расширения диапазона иммунного ответа в результате добавления адъюванта MF59 в вакцину против гриппа у младенцев и детей младшего возраста (6–59 мес) [1, 2]. В результате изучения двух противогриппозных вакцин, рекомендованных в сезон гриппа 2006–2007 гг., каждая из которых содержит A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-подобный антиген вируса, соотношение среднегеометрического значения титров (GMT) у маленьких детей, иммунизированных субъединичной противогриппозной вакциной с адъювантом MF59, превышает GMT у подобных субъектов, иммунизированных противогриппозной сплит-вакциной без адъюванта. Достигнуто стойкое усиление для гетерологичного штамма A/New York/55/2004 (H3N2) в сравнении с таковым для гомологичных штаммов A/Wisconsin/67/2005 (H3N2). Тот же эффект достигнут у вакцины, содержащей A/Panama/2007/1999 (H3N2)-подобный антиген вируса, рекомендованный в сезон гриппа 2003–2004 гг., с усилением, достигнутым для гетерологичного штамма A/Wyoming/3/2003 (H3N2)-подобного, что тесно связано со штаммом A/Fujian, циркулировавшим в этом сезоне.

Оказалось, что добавление к противогриппозной вакцине адъюванта MF59 повышает ее эффективность против гетерологичного циркулирующего штамма после применения «несоответствующей» вакцины. Это не означает, что мы должны рекомендовать лишь адъювантные противогриппозные вакцины. Важно проводить противогриппозную вакцинацию той вакциной, которая доступна и рекомендуется к использованию. Теперь, когда пандемичный штамм гриппа А (H1N1) включен в состав вакцин для сезонной противогриппозной вакцинации в связи с продолжающейся циркуляцией этого вируса, важно, как и прежде, проводить плановую иммунизацию против гриппа.

Имунокомпрометированный пациент

Еще раз по поводу гриппа. Опубликованы данные [3, 4] о частоте гриппа и случаях летального исхода у пациентов

после пересадки гемопоэтических стволовых клеток и у раковых больных (1989–2010 гг.). Эти данные описывают все случаи гриппа за эпидемиологические сезоны 1989–2002 гг. и среди тысяч пациентов. Частота гриппа за весь период наблюдения была от 0 до 33%, как собственно и коэффициент активности (0–33%).

С учетом разных сезонов и категорий пациентов вышеуказанное отражает возможность предотвращения заболеваний у лиц с высоким риском. В ряде исследований показано, что при соответствующей вакцинации у онкологических пациентов с повышенной степенью риска достигаются высокие уровни сероконверсии, сравнимые с таковыми у здоровых [3, 4].

Однако, вирус гриппа — лишь один из многих, способных провоцировать заболеваемость и смертность у онкологических больных. Еще одним опасным вирусом является ЦМВ. До сих пор не существует лицензированных вакцин для профилактики ЦМВ-инфекции. Большие надежды возлагаются на иммуноглобулин и противовирусные препараты (например, ганцикловир) с целью профилактики и лечения ЦМВ-инфекции. Ряд разработанных антиЦМВ-вакцин проходят I и II фазу клинических исследований, причем не только у здоровых лиц, но и онкологических больных. Результаты на данном этапе многообещающие, демонстрирующие хороший иммунный ответ и профиль безопасности [5].

Терапевтические вакцины

Sipuleucel-T (известная под торговым названием «Provenge») — эффективная вакцина, или, вернее, препарат аутогенной клеточной иммунотерапии, вызывающий иммунную реакцию против кислой фосфатазы простаты (PAP). PAP, как правило, выявляется в большинстве случаев рака простаты. Sipuleucel-T показана для лечения некоторых типов рака предстательной железы. Хотя это далеко не педиатрическая проблема, важно понять связь иммунной системы организма с выживаемостью лиц с онкопатологией. Первичный эффект Sipuleucel-T проявляется в снижении отношения рисков (ОР) с 1,0 до 0,78 ($p = 0,03$), с ОР для общей выживаемости — 0,65 ($p = 0,009$) [6, 7]. Учитывая большую значимость инфекционных болезней, для защиты от них разрабатываются **ДНК-вакцины** [8]. Эти вакцины предполагают введение ДНК-плазмиды, содержащего трансген, который кодирует последовательность целевого белка возбудителя, под контролем эукариотического промотера. Это вызывает как длительный гуморальный, так и клеточный иммунный ответ. Существует множество методов усиления иммуногенности ДНК-вакцин, включая оптимизацию кодона, молекулярные адъюванты и электропорацию.

Четыре ДНК-вакцины для крупных животных лицензированы для применения в ветеринарии. ДНК-вакцины имеют преимущества по сравнению с существующими основными вакцинами, благодаря чему они могут быть более эффективны для контроля бактериальных инфекци-

онных заболеваний в эру резистентности к антибиотикам. Разработка пептидов, имитирующих углеводные антигены, открыла возможность стимулирования Т-зависимого иммунитета путем введения ДНК-вакцины.

Обнадеживающие результаты получены при тестировании ДНК-вакцин против таких бактериальных патогенов, как *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis*, сибирская язва. В настоящее время находятся в стадии разработки ДНК-вакцины против *Streptococcus pneumoniae*, стрептококки группы А и В, *Haemophilus influenzae* тип b, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Salmonella typhi*, *Neisseria meningitidis*, *Vibrio cholerae*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, стафилококки, хламидии, микоплазма, иерсиния и сибирская язва.

Противотуберкулезная вакцина, находящаяся в фокусе особенно пристального внимания среди других терапевтических вакцин, была создана не только для борьбы с болезнью на ранней стадии, но и для защиты от латентной персистирующей инфекции и реактивации болезни [9, 10]. Вакцина содержит антигены, которые обнаруживаются на разных стадиях развития туберкулеза; проявляет способность к борьбе на поздней стадии инфекции (как до, так и после воздействия).

Указанная вакцина (H56) произведена из гибридного белка (Ag85B-ESAT6-Rv2660c) с добавлением адьюванта и:

- ESAT6, который является ранним целевым секреторным антигеном (6 kDa);
- Ag85B и ESAT6 — хорошо известные антигены микобактерий туберкулеза, которые выделяются на начальной стадии инфекции;
- Rv2660c — белок, связанный с латентностью инфекции, является одним из факторов, выделяющимся на различных этапах туберкулезной инфекции.

H56 контролирует реактивацию и значительно снижает микобактериальную нагрузку у мышей в сравнении с адьювантным контролем. Наконец, появилась надежда, что туберкулезная вакцина нового поколения станет доступной и придет на смену вакцинам БЦЖ.

Вспышки инфекций и путешествия

Учеными внесено предложение о разработке новой стратегии по борьбе со вспышками холеры [11, 12]. Доступные в настоящее время пероральные убитые цельноклеточные вакцины способны предотвратить 50–60% эпизодов холеры в течение первых двух лет после первичной вакцинации. Вклад и экономическая эффективность пероральных противохолерных вакцин, используемых в рамках рутинной вакцинации в эндемичных странах, зависят от распространенности заболевания, частоты эпидемий и доступности быстрой регидратации.

В октябре 2009 г. Стратегическая консультативная группа экспертов (SAGE) по иммунизации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) издала пилотную рекоменда-

цию, согласно которой пероральные вакцины следует рассматривать в качестве экстренной стратегии для регионов, где могут развиваться вспышки. Это стало дополнением к действующей рекомендации о том, что пероральные противохолерные вакцины используются в эндемичных районах, и должны применяться во всех регионах с высоким риском возникновения вспышек в сочетании с другими стратегиями профилактики и контроля.

Ранее ВОЗ не рекомендовала пероральную противохолерную вакцинацию, если вспышка уже началась, поскольку «требуется время для достижения защитного действия и в связи с высокой стоимостью и значительными логистическими трудностями». Ситуацию нужно было экстренно менять в связи с возникновением крупных и длительных вспышек, особенно в странах Африки — к югу от Сахары. Например, крупная вспышка холеры в Зимбабве — одна из последних таких катастроф. По информации ВОЗ, к 2008 г. отмечено 179 323 (94%) смертельных исхода из 190 130 случаев заболевания холерой в мире и 5074 (99%) из 5 143, соответственно, — в Африке.

Кроме того, переходя на новые рекомендации по использованию четырехвалентной менингококковой конъюгированной вакцины (охватывающей серогруппы А, С, W135 и Y), Департамент здравоохранения Великобритании планирует тщательно информировать путешественников о степени риска пребывания в стране с учетом их маршрута, длительности проживания и планируемой деятельности. Туристы, путешествующие «дикарями», и лица, проживающие или работающие с местным населением, относятся к особой группе риска.

Существуют следующие рекомендации по использованию четырехвалентной менингококковой вакцины для путешественников:

- для улучшения иммунного ответа и снижения риска развития гиперчувствительности вакцинировать грудных детей и детей младше 5 лет;
- для обеспечения лучшей и более длительной защиты проводить иммунизацию детям от 5 лет и старше.

Надеемся, что в скором будущем станет доступна менингококковая вакцина, распространяющаяся на серогруппу В.

Заключение

В настоящее время существует целый ряд разработок в области вакцин, включая создание новых адьювантов и исследования терапевтических вакцин. Применение новых вакцин стало возможным в некоторых особых группах пациентов, например, иммунокомпromетированных, для создания более эффективной защиты от инфекций. Лица, подвергающиеся риску заражения менингококковой инфекцией в туристических и других поездках в скором времени получат возможность защититься от абсолютного большинства серогрупп менингококка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. O'Hagan et al. MF59 adjuvant: the best insurance against influenza // Expert Review of Vaccines. — 2011; 10: 447–462.
2. Vesikari T., Pellegrini M. F., Karvonen A. et al. Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2009; 28: 563–571.
3. Sommer A. L., Wachel B. K., Smith J. A. Evaluation of vaccine dosing in patients with solid tumors receiving myelosuppressive chemotherapy // J. Oncol. Pharm. Pract. — 2006; 12: 143–154.
4. Decker W. K., Safdar A. Dendritic cell vaccines for the immunocompromised patient: prevention of influenza virus infection // Expert Review of Vaccines. — 2010; 9: 721–730.
5. Sung H., Schleiss M. R. Update on the current status of cytomegalovirus vaccines // Expert Review of Vaccines. — 2010; 9: 1303–1314.
6. Kantoff P. W., Higano C. S., Shore N. D. et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer // N. Engl. J. Med. — 2010; 363: 411–422.

7. Madan R. A., Gulley J. L. Sipuleucel-T: harbinger of a new age of therapeutics for prostate cancer // Expert Review of Vaccines. — 2011; 10: 141–150.
8. Ingolotti et al. DNA vaccines for targeting bacterial infections // Expert Review of Vaccines. — 2010; 9: 747–763.
9. Aagaard et al. A multistage tuberculosis vaccine that confers efficient protection before and after exposure // Nature Medicine. — 2011; 17: 189–194.
10. Tse M. T. Early and late protection from TB // Nature Reviews Drug Discovery. — 2011; 10.
11. Reyburn et al. The case for reactive mass oral cholera vaccinations // PLoS neglected Tropical Diseases. — 2011; 5 (1): 952.
12. Sinclair et al. Oral vaccines for preventing cholera // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2011; 3: CD008603.

Р.Ф. Тепаев

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Комментарий к статье «Гипонатриемия у детей. В фокусе — неврологические осложнения»



Ведущий рубрики:

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

Уважаемые коллеги! Вашему вниманию представлена статья, посвященная важной проблеме — диагностике и лечению гипонатриемии у детей, наиболее частому из электролитных нарушений у госпитализированных пациентов. Причины разнообразны: это и перегрузка жидкостью, обусловленная заболеваниями почек, сердца, центральной нервной системы, легких; ренальные и экстраренальные потери натрия. Однако наиболее распространена ятрогенная гипонатриемия, вызванная неадекватной инфузионной терапией. Головной мозг служит фокусом клинических проявлений гипонатриемии. В контексте осмоса объем мозга регулируется равной осмоляльностью внеклеточной и внутриклеточной жидкости. При острой гипонатриемии (в течение часов) отмечается приток воды во внутриклеточное пространство с развитием отека головного мозга. В случае медленно развивающейся гипонатриемии (в течение дней) в мозге происходят адаптивные процессы, направленные на снижение внутриклеточной осмоляльности и предотвращение клеточного отека. Парадоксальность данной ситуации заключается в возможности повреждения центральной нервной системы как на этапе развития гипонатриемии (отек, набухание головного мозга), так и на фоне неадекватной (быстрой) медикаментозной коррекции (синдром осмотической демиелинизации) с развитием в обоих случаях судорожного синдрома, комы, вплоть до фатального исхода.

Терапевтическая тактика при гипонатриемии на протяжении последних 25 лет отличалась противоречивостью, что было вызвано недостаточностью знаний в области патофизиологии данного состояния. Так, в начале 80-х годов параллельно существовали 2 взаимоисключающие теории синдрома демиелинизации моста головного мозга. Согласно одной из них, причиной считали чрезмерно быструю коррекцию гипонатриемии, согласно другой — данный синдром был результатом гипонатриемии и несвоевременной ее коррекции. Очевидная дилемма привела некоторых исследователей к умозаключению: терапевтическая коррекция гипонатриемии опасна на любой скорости... (H. R. Sterns et al., 2009). Несмотря на то, что некоторые разногласия остаются, в последние годы достигнуто единство в понимании патофизиологии проблемы, однако до настоящего времени не существует международного консенсуса в лечении гипонатриемии как у взрослых, так и у детей. В данной работе представлены наиболее распространенные рекомендации по терапии гипонатриемии, позволяющие эффективно корригировать данное состояние и избегать ятрогенных поражений центральной нервной системы.

Р.Ф. Тепаев

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Гипонатриемия у детей. В фокусе — неврологические осложнения

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: 08.05.2011 г., **принята к печати:** 11.07.2011 г.

Гипонатриемия — частое электролитное расстройство у пациентов на госпитальном этапе лечения. Симптоматическая гипонатриемия ассоциируется с тяжелыми неврологическими расстройствами. Степень дисфункций варьирует от легких нарушений поведения до судорожного синдрома, комы, вплоть до летального исхода и зависит от длительности и степени выраженности гипонатриемии. Неврологические расстройства обусловлены, с одной стороны, отеком и набуханием головного мозга на фоне гипонатриемии, с другой — развитием синдрома осмотической демиелинизации при ее быстрой коррекции. Симптоматическая гипонатриемия является грозным осложнением и ассоциируется с существенным повышением показателей смертности у детей и широким спектром заболеваний. В работе изложены современные подходы к патофизиологии, диагностике и лечению гипонатриемии.

Ключевые слова: гипонатриемия, причины, проявления, диагностика, лечение, синдром осмотической демиелинизации, дети.

Гипонатриемия — наиболее частое расстройство электролитного обмена у пациентов в стационаре: легкая ее форма (< 135 ммоль/л) диагностируется у 4% госпитализированных, у больных с пневмонией — в 8%. Часто указанный синдром развивается у пациентов с поражением центральной нервной системы: неопластические процессы, внутричерепные кровоизлияния (10–56%) [1]. Установлено, гипонатриемия ассоциируется с увеличением продолжительности нахождения пациентов в стационаре, что сказывается на себестоимости госпитального этапа лечения [2]. По данным литературы, показатели летальности у госпитализированных пациентов с тяжелой гипонатриемией (< 125 ммоль/л) существенно выше аналогичных у больных без гипонатриемии

(28 против 9%), при этом рост летальности является экспоненциальным по мере падения уровня натрия [3]. Клиническая манифестация гипонатриемии зависит от глубины и скорости падения сывороточного натрия. Так, при снижении натрия ниже 125 ммоль/л клинические проявления наблюдаются у 50% детей. Важно подчеркнуть, что серьезные осложнения, вплоть до летального исхода, отмечаются как вследствие гипонатриемии, так и на фоне ее коррекции, поэтому необходимо глубокое понимание патофизиологии и инструментов терапевтического воздействия на данный синдром. Под гипонатриемией следует понимать снижение сывороточной концентрации натрия (Na) ниже 135 ммоль/л. Плазменный уровень натрия играет

R.F. Tepaev

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

Hyponatremia in children. Focus — neurological complications

Hyponatremia is the most common electrolyte disorder in patients at the hospital stage of treatment. Symptomatic hyponatremia is associated with severe neurological disorders. The degree of dysfunction varies from mild behavioral disturbances to convulsions, coma, or death, depending on the duration and depth of hyponatremia. Neurological disorders are caused, on one hand by edema and swelling of the brain on the background of hyponatremia, on the other — by the development of the osmotic demyelination syndrome in its rapid correction. Symptomatic hyponatremia is a threatening complication and is associated with a significant increase in mortality in children with a wide range of diseases. The article deals with the modern approaches to the pathophysiology, diagnosis and treatment of hyponatremia.

Key words: hyponatremia, osmotic demyelination syndrome, children.

определяющую роль в создании осмоляльности и осмотического давления плазмы. Напомню, что осмотическая активность биологической жидкости определяется концентрацией осмотически активных веществ и создается недиссоциирующими соединениями и электролитами. Осмолярность — число осмолей растворенного вещества, содержащегося в 1 л раствора. Осмоляльность — число осмолей растворенного вещества, содержащегося в 1 кг растворителя. Для биологических жидкостей разница между осмоляльностью и осмолярностью незначительна, поэтому указанные термины могут иметь одинаковое смысловое значение в клинической медицине. Под осмотическим давлением, или эффективной осмоляльностью, подразумевают разницу осмотической активности двух растворов, разделенных полупроницаемой мембраной, через которую свободно проходят только молекулы воды. Осмоляльность плазмы крови лабораторно можно измерить, используя определение точки замерзания — криоскопической константы, или вычислить, исходя из содержания в ней натрия, глюкозы и мочевины (главные осмотические компоненты внеклеточной жидкости):

Осмоляльность плазмы ($\text{мосм/кг H}_2\text{O}$) = $2 \times \text{Na}$ (ммоль/л) + глюкоза (ммоль/л) + мочевина (ммоль/л).

Нормальный уровень осмоляльности сыворотки составляет 275–295 мосмоль/кг, клинически значимые изменения осмоляльности отмечаются при повышении показателя выше 325 мосмоль/кг. Важно отметить, что гипернатриемия всегда сопровождается высоким осмотическим давлением, гипонатриемия может развиваться на фоне гипер-, изо- или гипотоничности сыворотки.

Патофизиология

Основные патофизиологические механизмы гипонатриемии:

- 1) перегрузка жидкостью: в клинической практике наиболее часто — в результате неадекватной инфузионной терапии, включающей гипотоничные растворы;
- 2) ренальные, экстраренальные потери натрия или ретенция жидкости почками;
- 3) недостаточное потребление натрия (редкая причина). В обычных условиях организм человека способен поддерживать сывороточный натрий в пределах нормы (135–145 ммоль/л), несмотря на значительные колебания в приеме жидкости. Защитой организма от развития гипонатриемии является способность почек генерировать мочу различной осмотической плотности в ответ на изменения осмоляльности и объема циркулирующей крови.

Ятрогенная гипонатриемия, обусловленная инфузионной терапией с включением гипотоничных растворов, — наиболее распространенная причина у детей. Установлено, что чрезмерная выработка антидиуретического гормона (АДГ) отмечается у большинства стационарных больных (в качестве адекватного ответа на гемодинамические и/или осмотические стимулы). АДГ секретируется в ответ на боль, тошноту, рвоту, а также при использовании некоторых лекарств (например, морфина в послеоперационном периоде). Комбинация применения гипотонических

инфузионных сред, ряда медикаментов на фоне избыточного синтеза эндогенного АДГ повышает риск развития гипонатриемии. Существуют клинические ситуации, сопровождающиеся синтезом АДГ при пониженной или нормальной осмоляльности сыворотки, что характерно для синдрома неадекватной секреции АДГ (syndrome of inappropriate ADH secretion).

Следующая группа заболеваний объединяет состояния, связанные с перегрузкой жидкостью: цирроз печени, сердечная недостаточность или нефротический синдром. Длительное использование мочегонных препаратов и ограниченное потребление натрия — нередкая причина гипонатриемии.

Одна из частых причин гипонатриемии как в педиатрии, так и детской хирургии — потери натрия через желудочно-кишечный тракт: гастроэнтериты, свищи и/или дренажи из брюшной полости после оперативных вмешательств. Кроме того, гипонатриемия может развиваться на фоне сольтеряющей нефропатии, надпочечниковой недостаточности, церебрального сольтеряющего синдрома (cerebral salt-wasting syndrome).

Клиническая картина гипонатриемии варьирует от асимптоматического течения до тяжелых неврологических дисфункций. При этом доминируют симптомы поражения центральной нервной системы (ЦНС), могут присутствовать симптомы со стороны скелетной мускулатуры и сердечно-сосудистой системы. Факторы, определяющие глубину поражения ЦНС:

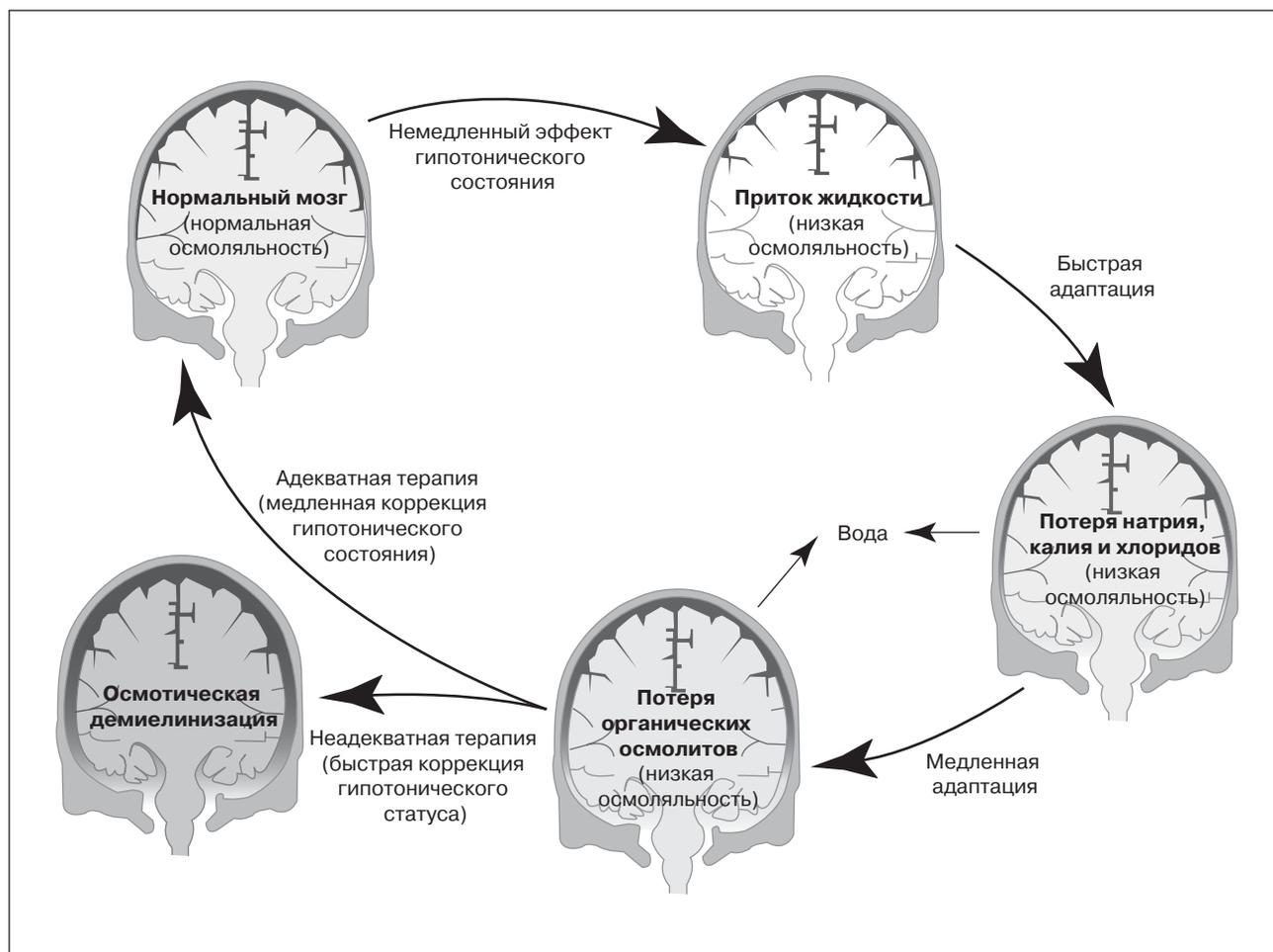
- 1) скорость падения уровня сывороточного натрия;
- 2) уровень сывороточного натрия;
- 3) продолжительность гипонатриемии;
- 4) наличие сопутствующей патологии ЦНС;
- 5) повышенный уровень АДГ.

Поражение ЦНС

Головной мозг фокусирует клинические проявления гипонатриемии (рис. 1) [4]. В контексте осмоса объем мозга регулируется равной осмоляльностью внеклеточной и внутриклеточной жидкости. При снижении внеклеточной осмоляльности (острая гипонатриемия — в течение часов) отмечается приток воды во внутриклеточное пространство с развитием отека головного мозга, что сопровождается головной болью, тошнотой, рвотой, раздражительностью и судорогами. В случае медленно развивающейся гипонатриемии (в течение дней) в мозге происходят адаптивные процессы, направленные на снижение внутриклеточной осмоляльности и предотвращение клеточного отека. Адаптивные механизмы включают активацию следующих систем: натрий-калиевые (Na-K) АТФазы, аквапориновые каналы, органические осмолиты.

Снижение внеклеточной осмоляльности сопровождается притоком воды из сосудов через систему белков аквапоринов к астроцитам с набуханием последних, что предотвращает на первых этапах набухание нейронов. Отмечается выделение натрия из клеточного во внеклеточное пространство с помощью системы Na-K АТФазы, при этом снижается внутриклеточная концентрация калия, но в меньшей степени, чем натрия. Кроме того, имеет место выделение из клеток неорганических

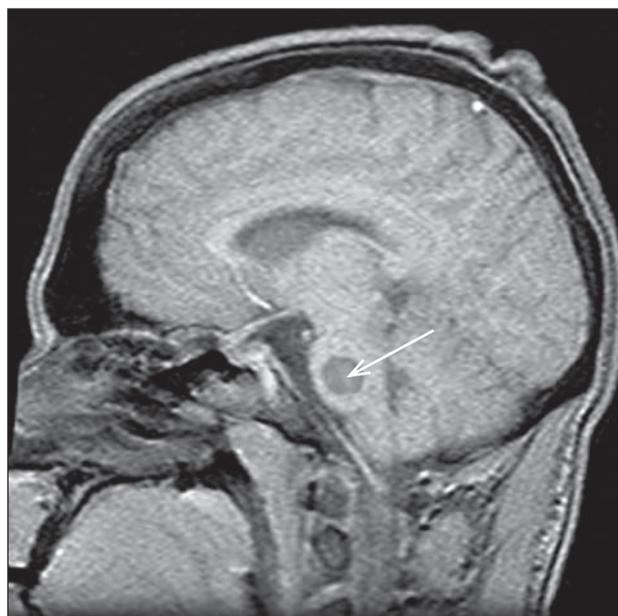
Рис. 1. Влияние гипонатриемии на головной мозг. Спустя минуты после развития гипонатриемии, снижения внеклеточной осмоляльности происходит набухание головного мозга. Быстрая адаптация (клеточная потеря электролитов) происходит в течение часов. Медленная адаптация (потеря органических осмолитов) — за 2–3 дня. Результат — поддержание нормального объема головного мозга. Агрессивная коррекция гипонатриемии может привести к синдрому осмотической демиелинизации. Ступенчатая коррекция позволяет нормализовать осмоляльность без поражения головного мозга [4]



и органических осмолитов (глицина, таурин, аланина, креатин, миоинозитола), что сопровождается снижением внутриклеточной осмоляльности. Указанные адаптивные процессы развиваются в течение нескольких дней. Результат — адаптация ЦНС к гипоосмоляльному состоянию. Быстрая коррекция гипонатриемии с восстановлением нормо- или гиперосмоляльности сопровождается стремительным перемещением воды из тканей головного мозга с резким обезвоживанием клеток мозга и развитием синдрома осмотической демиелинизации (osmotic demyelination syndrome).

Клиническое течение синдрома осмотической демиелинизации может носить бифазный характер. После коррекции гипонатриемии наступает клиническое улучшение, а через 2–3 дня разворачивается неврологическая картина острого миелинолиза. Начальные симптомы включают мутизм, дизартрию, сонливость, аффективные расстройства. Позже появляются признаки спастического тетрапареза и псевдобульбарного синдрома, связанные с повреждением кортикоспинального и кортикобульбарного путей на уровне моста (рис. 2) [5]. Эти симптомы наблюдаются более чем у 90% пациентов.

Рис. 2. МРТ картина синдрома осмотической демиелинизации (участок демиелинизации моста отмечен стрелкой) [5]



Распространение очага на близлежащие продолговатый и средний мозг, покрывающую область вызывают различные очаговые поражения черепных нервов, в том числе глазодвигательные симптомы. Экстрапонтинные поражения проявляются различными гиперкинезами (атаксией, дистонией, паркинсонизмом). Демиелинизирующий процесс может быть обратимым с полным восстановлением функций [6].

Факторы, предрасполагающие к развитию гипонатриемической энцефалопатии.

1. Пол. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что риск развития тяжелых неврологических осложнений или относительный риск смерти от гипонатриемической энцефалопатии в 30 раз выше у менструирующих женщин, чем у мужчин или женщин в постменопаузе [7]. Установлено, что эстрогены, являясь стероидными гормонами, обладают способностью ингибировать Na-K АТФазу и нейротрансмиссию, задерживают свободную воду, подавляют экспрессию аквапоринов, таким образом повреждая адаптивные механизмы ЦНС.
2. Возраст. В группу риска входят дети пубертатного возраста. Важно отметить ключевое значение соотношения объема головного мозга/объема черепа: так, объем головного мозга достигает значений взрослого человека к 6 годам, а размер черепа увеличивается до 16 лет, как следствие — развитие симптоматической гипонатриемии у детей при более высоких значениях натрия в сравнении со взрослыми пациентами.
3. Гипоксия. У пациентов с симптоматической гипонатриемией может развиваться гипоксия двух различных механизмов: некардиогенный отек легких и гиперкапническая дыхательная недостаточность. Гиперкапническая дыхательная недостаточность обусловлена центральным угнетением дыхания и часто является первым признаком надвигающегося дислокационного синдрома. Гипоксия негативно влияет на клинический исход, нарушая адаптивные реакции мозга, ингибируя активный энергозависимый транспорт натрия и протективные механизмы астроцитов. При обычных обстоятельствах гипоксия приводит к усилению мозгового кровотока и увеличению доставки кислорода [8], ускорение мозгового кровотока может привести к увеличению мозгового объема крови и, соответственно, повышению внутричерепного давления.
4. Антидиуретический гормон (вазопрессин). Гипонатриемия, за исключением случаев интоксикации водой, практически всегда развивается на фоне повышенной концентрации АДГ в крови. АДГ вызывает вазоконстрикцию сосудов головного мозга, что сопровождается уменьшением церебрального кровотока и доставки кислорода, соответственно, снижением адаптационных возможностей головного мозга. АДГ способствует перемещению свободной воды в клеточное пространство независимо от уровня гипонатриемии. Кроме того, АДГ ингибирует синтез АТФ и креатинфосфата, внутриклеточные буферные системы, снижает внутриклеточный рН и уровень кальция, который участвует в энергозависимых процессах адаптации ЦНС.

Гипонатриемия ассоциируется с гипотоничностью плазмы, но может быть изотонической (псевдогипонатриемия, обусловленная гиперлипидемией или гиперпротеинемией), гипертонической (например, при гипергликемии, использовании маннитола) или гипотонической (задержка жидкости, обусловленная низким сердечным выбросом, синдромом неадекватной секреции АДГ, перегрузкой гипотоничными растворами или психогенной жаждой).

Всех пациентов с гипотонической гипонатриемией можно разделить в соответствии с их волевым статусом на три группы: гиповолемическая (при снижении объема циркулирующей крови с артериальной гипотензией, тахикардией, часто — снижении центрального венозного давления), гиперволеическая (при развитии отеков) и изо-волеическая гипонатриемия (при задержке свободной воды без видимых отеков).

При сборе анамнеза у пациентов с гипонатриемией необходимо сконцентрировать внимание на следующих моментах [9]:

- проведение оральной или парентеральной регидратации с использованием гипотонических растворов, особенно у госпитализированных детей (потенциальный фактор риска);
- кормление гипотоничными смесями;
- состояния, сопровождающиеся значительными потерями натрия через желудочно-кишечный тракт: понос, рвота, свищи, тонкокишечные стомы;
- повреждение почек, включая сольтеряющую нефропатию, острую/хроническую почечную недостаточность;
- послеоперационные состояния;
- наличие психиатрических заболеваний;
- наличие заболеваний ЦНС и легких;
- использование медикаментов;
- гипотиреоз;
- недостаточность надпочечников;
- цирроз печени;
- застойная сердечная недостаточность;
- синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД);
- муковисцидоз.

Таким образом, гипонатриемия имеет мультифакториальный этиопатогенез. Это не отдельная нозологическая форма, а грозный симптомокомплекс, требующий серьезного осмысления: в клинической картине преобладают симптомы основного заболевания, которые следует выявлять при проведении физикального обследования у детей с гипонатриемией:

- ранние симптомы поражения ЦНС: анорексия, головные боли, тошнота, рвота;
- симптомы поражения ЦНС: необычное поведение, галлюцинации, недержание мочи, дыхательная недостаточность, судорожный синдром;
- поздние симптомы поражения ЦНС: децеребрационная поза, брадикардия, артериальная гипертензия или гипотензия, нарушение терморегуляции, расширение зрачков, судорожный синдром, остановка дыхания, кома;
- кардиоваскулярные дисфункции: гипотензия, тахикардия;
- тремор, мышечная слабость.

Лабораторная диагностика

При диагностике важно исключить:

- 1) псевдогипонатриемию при гиперлипидемии и гиперпротеинемии;
- 2) распределительную гипонатриемию.

Псевдогипонатриемия при гиперлипидемии и гиперпротеинемии. Резкое повышение концентрации липидов или белков в крови приводит к увеличению объема плазмы за счет ее безводной части и снижению в ней уровня натрия, в то время как натрий содержится в водной части (фазе). Такая гипонатриемия не связана с избытком воды, поэтому не является гипотонической.

Для коррекции истинного уровня натрия можно воспользоваться следующими формулами:

1. Концентрация триглицеридов в плазме (г/л) \times 0,002 = снижение P_{Na} (ммоль/л).
2. Количество белков плазмы свыше 80 г/л \times 0,025 = снижение P_{Na} (ммоль/л).

Для уменьшения концентрации натрия в плазме крови необходимо значительное увеличение в ней содержания липидов и белков, поскольку ее безводная часть в норме составляет всего 7% общего объема плазмы. Определяя концентрацию натрия в плазме крови обычными способами (например, методом пламенной фотометрии), оценивают общий объем плазмы (водный и безводный). Новая технология с использованием ионоселективных (Na-селективных) электродов позволяет определить только водную часть плазмы и избежать случаев ложного снижения pNa [10].

Распределительная гипонатриемия. Повышение содержания глюкозы в плазме крови способствует перемещению жидкости из внутриклеточного пространства, поскольку глюкоза не может самостоятельно проникать в клетку (ее переносит туда специальный переносчик — белок, погруженный в клеточную мембрану). Это приводит к увеличению жидкой части плазмы крови и уменьшает (в результате разбавления) концентрацию натрия в плазме. Дилуционный эффект гипергликемии можно определить следующим образом: каждое повышение содержания глюкозы в сыворотке крови на 1000 мг/л (5,6 ммоль/л) будет приводить к снижению уровня натрия в сыворотке на 1,6 ммоль/л у лиц с изоводемией и на 2,0 ммоль/л — у больных с гиповодемией [11].

Пациентам с гипонатриемией необходимо проведение следующих исследований:

- сывороточный Na;
- сывороточная осмоляльность/осмолярность;
- уровень мочевины и креатинина;
- осмоляльность/осмолярность мочи;
- Na мочи;
- уровень альдостерона;
- уровень кортизола;
- тиреотропный гормон и T_4 ;
- адренокортикотропный гормон;
- антидиуретический гормон.

Уровень натрия мочи меняется в соответствии с типом гипонатриемии.

Гиповодемическая гипонатриемия обусловлена ренальными (Na мочи > 20 ммоль/л) и экстраренальными потерями натрия (Na мочи < 20 ммоль/л). Причины ренальных потерь: нерациональное применение мочегонных, осмотический диурез, сольтеряющая нефропатия, надпочечниковая недостаточность, ренальный проксимальный тубулярный ацидоз, метаболический алкалоз, псевдогипоальдостеронизм. Экстраренальные потери натрия могут развиваться в результате рвоты, диареи, обильного потоотделения.

При нормоводемической гипонатриемии Na в моче > 20 ммоль/л. Причины: синдром неадекватной секреции АДГ, синдром переустановки осмостата (reset osmostat syndrome; при этом синдроме по неясным причинам устанавливается новый нормальный уровень натрия, поэтому почки не реагируют на данный уровень натрия компенсаторными изменениями выделения натрия и воды), надпочечниковая недостаточность, гипотирозидизм, водная интоксикация (общая гипергидратация организма). В указанных случаях концентрация Na в моче > 20 ммоль/л.

При гиперводемической гипонатриемии уровень натрия в моче зависит от нозологической формы. Если гипонатриемия сопровождается отечным синдромом (застойная сердечная, печеночная недостаточность), концентрация Na в моче составляет менее 20 ммоль/л; в случае острой или хронической почечной недостаточности — больше 20 ммоль/л; при синдроме неадекватной секреции АДГ — больше 40 ммоль/л; церебральном сольтеряющем синдроме — больше 80 ммоль/л [12].

На рис. 3 схематично представлен алгоритм диагностики при гипонатриемии.

Принципы терапии гипонатриемии

Поражение ЦНС — наиболее тяжелое осложнение гипонатриемии, поэтому своевременное выявление факторов риска, диагностика основного заболевания, профилактическая терапия и грамотная коррекция развившейся гипонатриемии имеет решающее значение для прогноза. Важно помнить: протективные адаптационные механизмы, с одной стороны, защищают ЦНС от гипоосмолярности, с другой — делают мозг чувствительным к быстрой коррекции гипонатриемии с последующим развитием синдрома осмотической демиелинизации. Перед началом терапии необходимо оценить:

- водемический статус пациента (гипо-, нормо-, гиперводемия);
- длительность гипонатриемии (острая — в течение часов, хроническая — более 2–3 дней);
- наличие и степень тяжести клинических симптомов.

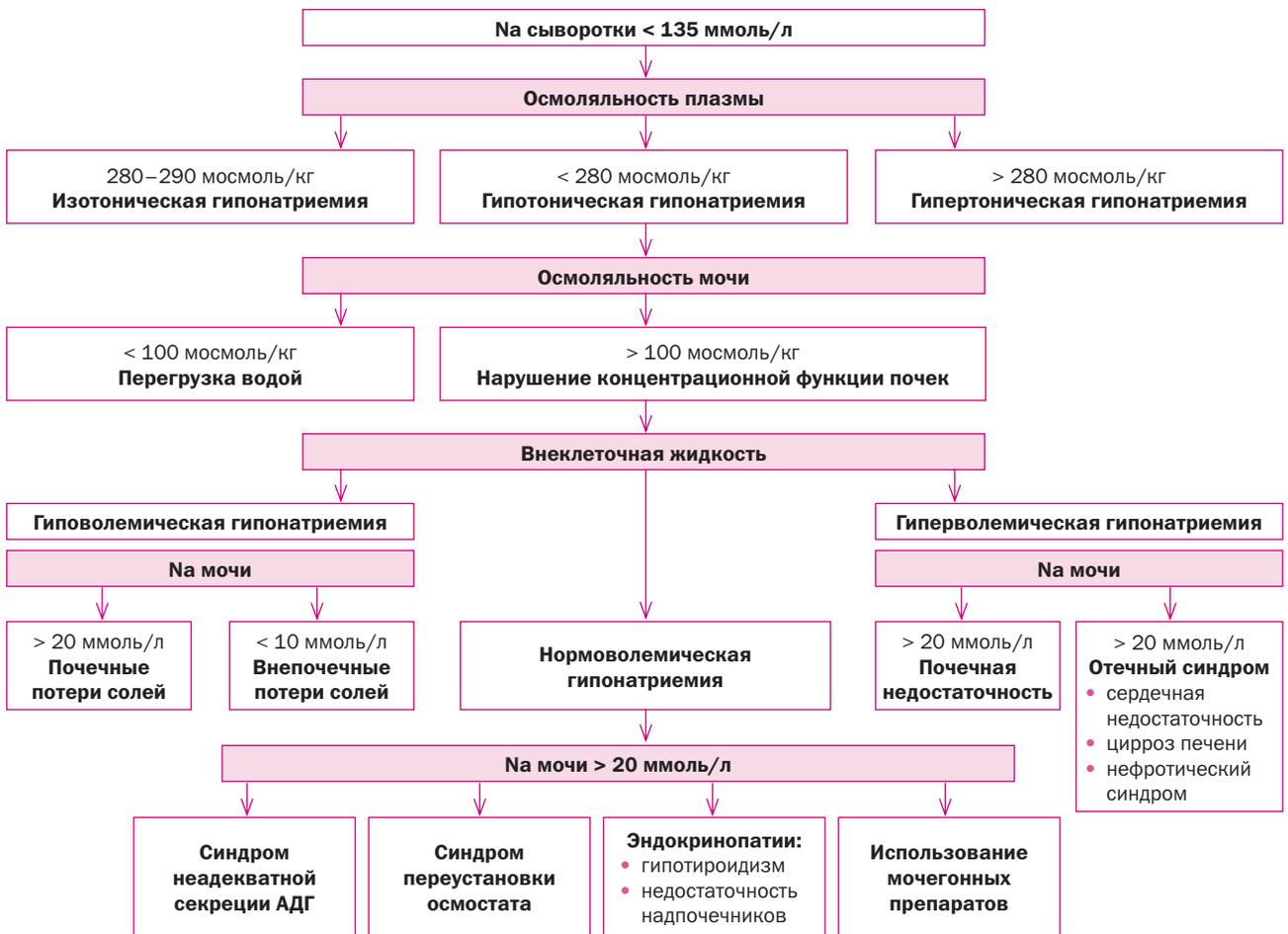
Необходимые формулы для коррекции дефицита натрия

В большинстве отечественных работ дефицит натрия рекомендуется рассчитывать по следующей формуле:

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

где K — коэффициент внеклеточной жидкости, который составляет для недоношенных 0,45, новорожденных —

Рис. 3. Алгоритм диагностики гипонатриемии



0,4, грудных детей — 0,3, детей младшего возраста — 0,25, школьного возраста — 0,2 (в среднем 0,3). В соответствие с зарубежными рекомендациями, дефицит натрия рассчитывается по формуле:

$$\text{Дефицит Na (ммоль)} = \text{общая вода организма} \times (\text{Na желаемый} - \text{Na истинный}).$$

Общая вода организма рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{Общая вода организма (в литрах)} = K \times \text{массу тела (кг)},$$

где K — коэффициент, равный 0,6 для детей и мужчин; 0,5 — для женщин [13].

Необходимо отметить, что расчет дефицита натрия по вышеуказанным формулам приводит к получению различных результатов. В литературе отсутствуют данные, анализирующие сравнительную эффективность коррекции гипонатриемии с использованием первого или второго расчета.

Содержание Na в различных растворах, используемых для коррекции гипонатриемии:

- 10% водный раствор NaCl — 1710 ммоль/л;
- 5% водный раствор NaCl — 855 ммоль/л;

- 3% водный раствор NaCl — 513 ммоль/л;
- 0,9% водный раствор NaCl — 154 ммоль/л.

Важно отметить, что лечение гипонатриемии является лишь частью комплексной терапии основного заболевания, клинический успех тесно связан с точностью диагностического поиска.

Лечение гиповолемической гипонатриемии (симптоматическая гипонатриемия — судороги, шок, кома) состоит из 2 фаз.

Фаза 1. Неотложная помощь. Тяжелая гиповолемия вызывает развитие шока, что определяет экстренность проводимых мероприятий: 1) обеспечение внутривенного, а при его отсутствии — внутрикостного доступа; 2) болюсное введение (в течение 15 мин) изотонических кристаллоидов из расчета 20 мл/кг массы тела (например, 0,9% раствора хлорида натрия); 3) дополнительные болюсные введения кристаллоидов — в зависимости от тяжести дегидратации и клинического ответа на проводимую инфузию; 4) при наличии судорожного синдрома — противосудорожная терапия (обычно неэффективная при гипонатриемии, однако целесообразная до уточнения причины судорог); 5) адекватная оксигенотерапия. В случае удовлетворительной коррекции объема циркулирующей крови и тенденции к нормализации капиллярного наполнения (симптом «белого пятна»), диуреза, частоты

сердечных сокращений, уровня сознания приступают к фазе 2.

Фаза 2. После стабилизации гемодинамики проводят коррекцию гипонатриемии, объема циркулирующей крови, эксикоза, текущих патологических потерь. Продолжительность коррекции гипонатриемии зависит от длительности ее возникновения: так, если гипонатриемия развилась остро (в течение часов), коррекция должна быть проведена в течение суток. Если гипонатриемия развивалась длительно (в течение дней), коррекция должна проводиться за 48–72 ч, при этом оптимальный рост уровня натрия в сыворотке крови не должен превышать 0,5 ммоль/л в час. Важно отметить, что международный консенсус в терапии гипонатриемии не достигнут, опубликованные рекомендации предлагают проводить коррекцию гипонатриемии со скоростью менее 8–12 ммоль/л в сут. Быстрая коррекция хронической гипонатриемии ассоциируется с синдромом осмотической демиелинизации, в то же время быстрая парциальная коррекция не вызывает подобных осложнений, поэтому дети с гипонатриемией и клиническими проявлениями в виде нарушений сознания и судорожного синдрома нуждаются в быстрой парциальной коррекции 3% раствором хлорида натрия. Болюсное введение (за 15–30 мин) 3% раствора хлорида натрия из расчета 1–4 мл/кг повышает уровень сывороточного натрия на 1–4 ммоль/л. Обычно для купирования судорожного синдрома достаточно повышение уровня натрия на 3–7 ммоль/л, то есть более 125 ммоль/л.

Лечение нормоводемической гипонатриемии. Синдром неадекватной секреции АДГ является частой причиной нормоводемической гипонатриемии, лечение которой значительно варьирует в зависимости от остроты процесса. Ограничение потребления жидкости — наиболее действенный способ лечения бессимптомной хронической нормоводемической гипонатриемии. Уменьшение потребления жидкости до 75% физиологической потреб-

ности (1000 мл/м² поверхности тела в сут) обычно сопровождается снижением объема внеклеточной жидкости и снижением экскреции натрия. В случае отсутствия терапевтического эффекта в течение 4–6 ч целесообразно ограничить прием жидкости до 50% физиологической потребности (750 мл/м² поверхности тела в сут); при нечувствительности к препарату — подключение медикаментозной терапии, включающей демеклоциклин или карбонат лития. Однако указанные препараты имеют ограниченное применение в педиатрии в связи с высокой токсичностью и медленно развивающимся эффектом (48 ч — для карбоната лития и 5–8 дней — для демеклоциклина). При тяжелой симптоматической (судорожный синдром, кома) гипонатриемии (Na < 120 ммоль/л) целесообразна ступенчатая коррекция 3% раствором хлорида натрия из расчета 1–2 мл/кг в течение 30–60 мин. Обычно повышение натрия на 5–7 ммоль/л сопровождается обратным развитием клинической симптоматики.

Лечение гиперводемической гипонатриемии сводится к терапии основного заболевания, ограничению потребляемой жидкости (при нормоводемическом типе), а в случае необходимости (симптоматическая гипонатриемия) — к экстренной ступенчатой коррекции симптомов [14].

В заключение несколько слов о перспективах лечения гипонатриемии. Большие надежды возлагаются на использование препарата нового класса — антагониста рецепторов вазопрессина (кониваптан), способного увеличить выделение свободной гипотоничной воды из организма. Получены обнадеживающие результаты в лечении нормо- и гиперводемической гипонатриемии, особенно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Имеются единичные сообщения об эффективном и безопасном использовании препарата в педиатрической практике [15]. Однако, несмотря на многообещающие перспективы, в настоящее время нет достаточного клинического опыта, позволяющего широко внедрить данный метод терапии в лечение гипонатриемии [16].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hannon M.J., Thompson C.J. Hyponatremia — current treatment strategies and perspectives for the future // *Nephrology*. — 2011; 6 (1): 35–39.
- Sherlock M., O'Sullivan E., Agha A. et al. Incidence and pathophysiology of severe hyponatremia in neurosurgical patients // *Postgrad. Med. J.* — 2009; 85: 171–175.
- Gill G., Huda B., Boyd A. et al. Characteristics and mortality of severe hyponatremia—a hospital-based study // *Clin. Endocrinol.* — 2006; 65: 246–249.
- Adroge H.J., Madias N.E. Hyponatremia // *N. Engl. J. Med.* — 2000; 342: 1581–1589.
- URL: <http://library.med.utah.edu/WebPath/CNSHTML/CNS599.html>
- Волкова Э.Ю. и соавт. Центральный pontинный и экстрапонтинный миелолиз у подростка // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2008; 108 (2): 51–53. URL: <http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail/416/6079/>
- Moritz M.L., Ayus J.C. The pathophysiology and treatment of hyponatraemic encephalopathy: an update // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003; 18 (12): 2486–2491.
- Ayus J.C., Achinger S.G., Arief A. Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2008; 295 (3): 619–624.
- Muthukumar Vellaichamy. Pediatric Hyponatremia. URL: <http://emedicine.medscape.com>
- Weisberg L.S. Pseudohyponatremia: A reappraisal // *Am. J. Med.* — 1988; 86: 315–318.
- Katz M.A. Hyperglycemia-induced hyponatremia — calculation of expected serum sodium depression // *N. Engl. J. Med.* — 1973; 289: 843–844.
- Milionis H.J., Liamis G.L., Elisaf M.S. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis // *CMAJ*. — 2002; 166 (8): 1056–1062.
- Adroge H.J., Madias N.E. Primary care: hypernatremia // *N. Engl. J. Med.* — 2000; 342 (20): 1493–1499.
- Verbalis J.G. et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations // *Am. J. Med.* — 2007; 120 (11A): 1–21.
- Rianthavorn P., Cain J.P., Turman M.A. Use of conivaptan to allow aggressive hydration to prevent tumor lysis syndrome in a pediatric patient with large-cell lymphoma and SIADH // *Pediatr Nephrol.* — 2008.
- Douglas I. Hyponatremia: why it matters, how it presents, how we can manage it // *Cleve. Clin. J. Med.* — 2006; 73 (Suppl. 3): 4–12.

О.А. Рычкова¹, Н.В. Казакевич², Н.П. Сенникова³, Д.С. Чемакина¹

¹ Тюменская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ

² Управление по здравоохранению, Тюмень

³ ММЛПУ «Детская поликлиника № 4», Тюмень

Опыт применения комбинированной вакцины против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа b у здоровых и детей с различными нарушениями здоровья

Контактная информация:

Рычкова Ольга Александровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии Тюменской государственной медицинской академии

Адрес: 625002, Тюмень, ул. Ленина, д. 69, тел.: (3452) 20-62-00, e-mail: RichkovaOA@mail.ru

Статья поступила: 25.05.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

Проведено клиническое открытое наблюдение за течением поствакцинального периода у 184 детей (возраст от 3 до 18 мес), вакцинированных и ревакцинированных комбинированной вакциной против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа b по стандартной схеме в возрасте 3–4,5–6–18 мес в течение 2009–2010 гг. Привитые были разделены на 3 группы: I — здоровые, II — с аллергическими болезнями, III — с патологией ЦНС. Установлены особенности поствакцинального периода в каждой группе. Определены общие и местные поствакцинальные реакции, различные как по проявлениям, так и по срокам. Вакцина продемонстрировала хорошую переносимость как у здоровых детей, включенных в исследование, так и детей из групп риска.

Ключевые слова: вакцинация, вакцина против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа b, поствакцинальный период, поствакцинальные реакции, дети.

Для создания коллективного иммунитета необходим широкий охват прививками детей первого года жизни; это может быть достигнуто только путем максимального применения комбинированных вакцин. Одна из таких вакцин, находящаяся в распоряжении педиатров

России, — Пентаксим (Санофи Пастер, Франция); широко применяется в мире с 1997 г. (в настоящее время зарегистрирована более чем в 100 странах мира). Данная вакцина предназначена для вакцинации против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и инва-

O.A. Rychkova¹, N.V. Kazakevich², N.P. Sennikova³, D.S. Chemakina¹

¹ GOU VPO «Tyumen Medical Academy,» the Health and Social Development Ministry of Russia

² Department of Public Health, Tyumen

³ MMLPU «Children's polyclinic № 4», Tyumen

The experience of a combined vaccine against diphtheria, pertussis, tetanus, polio and Haemophilus influenzae type b in healthy children and children with various disabilities

An open clinical observation over a period of post-vaccination in 184 children (ages 3 to 18 months), vaccinated and re-vaccinated with the combined vaccine against diphtheria, pertussis, tetanus, polio and Haemophilus influenzae type b using the standard procedure. Period of observation was 2009–2010, age of children — 3–4.5–6–18 months. All vaccinated children were divided into 3 groups: I — healthy, II — with allergic diseases, III — with CNS pathology. The features of post-vaccination period in each group have been determined. The general and local vaccination reactions, as in various manifestations and on terms have been evaluated. A combined vaccine demonstrated a good tolerance in healthy children included in the study, as well as in children of a risk group.

Key words: diphtheria, pertussis, tetanus, polio, Haemophilus influenzae type b, immunization, combined vaccine, post-vaccination period, post-vaccination reactions, children.

живной инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b (менингит, пневмония, септицемия и др.), у детей с 3-месячного возраста жизни, а также для ревакцинации в 18 мес, что соответствует декретированным срокам профилактики инфекций Национального календаря прививок России. Комбинированная вакцина Пентаксим имеет ряд преимуществ относительно вакцины АКДС, вводимой одновременно с вакциной против полиомиелита и инфекций, вызываемых *H. influenzae* тип b (Hib). Во-первых, при использовании комбинированной вакцины количество необходимых инъекций уменьшается в три раза. Кроме этого, коклюшный компонент вакцины создан на основе бесклеточной технологии, позволяющей использовать два ключевых антигена, необходимых для формирования защитного иммунитета [1–3]. Вакцины с бесклеточным коклюшным компонентом обладают при этом существенно более низкой реактогенностью [4]. Инактивированная полиомиелитная вакцина (ИПВ), включенная в комбинированную вакцину, представлена полиовирусами 1, 2 и 3-го типов. Применение ИПВ в качестве вакцины для курса первичной иммунизации против полиомиелита позволяет полностью исключить риск возникновения вакцино-ассоциированного полиомиелита, а также за счет более высокой иммуногенности ИПВ — нивелировать дефекты в поствакцинальном гуморальном иммунитете, возникающие при иммунизации детей только оральной полиовакциной.

В состав вакцины также входит компонент, обеспечивающий профилактику Hib-инфекции. Возбудитель *H. influenzae* тип b вызывает заболевание только у человека и опасен, прежде всего, для детей младшего возраста — с 2 мес до 5 лет включительно [1, 5]. Согласно данным российских исследований, Hib-инфекция вызывает 20–50% гнойных менингитов у детей младше 5 лет [5–7]. Помимо этого, гемофильная инфекция может служить причиной других тяжелых гнойно-септических болезней у детей: сепсиса, пневмонии, артрита, эпиглоттита, отита. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется около 3 млн случаев этой инфекции, 400–500 тыс. детей погибают [8]. В настоящее время вакцина против гемофильной инфекции используется в 133 странах мира (включая все экономически развитые и большинство развивающихся, где она включена в Национальные календари прививок). Длительность иммунитета после курса прививки является достаточной для того, чтобы защитить ребенка до 6-летнего возраста, то есть до момента, когда случаи развития тяжелых форм Hib-инфекции практически не регистрируются [6, 7].

Схема применения вакцины Пентаксим аналогична схеме применения трехкомпонентной вакцины АКДС: в стандартных случаях — это 3 инъекции с интервалом 1–2 мес с последующей ревакцинацией в 18 мес. Если ребенок уже привит от коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита, введение вакцины Пентаксим путем однократной ревакцинации через год после последней прививки позволит создать защиту от пяти инфекций, исключив дополнительно возможность развития тяжелых форм Hib-инфекции.

В вакцину Пентаксим входит безртутный консервант — феноксиэтанол. Вакцина официально зарегистрирована в России с 01 июля 2008 г. (регистрационное удостоверение ЛСР-005121/08) и может применяться в практической педиатрии.

В 2009–2010 гг. в рамках региональной программы в Тюмени было привито вакциной Пентаксим 516 детей в возрасте от 3 до 18 мес: из них иммунизированы 32 ребенка, имеющих медицинские отводы к цельно-

клеточной АКДС; 300 детей были привиты по индивидуальной схеме; 184 — получили вакцину четырехкратно в возрасте, регламентированном Национальным календарем профилактических прививок РФ. Группа российских исследователей уже документировала безопасность применения пятикомпонентной вакцины для ревакцинации детей, получивших первичный курс иммунизации другими коклюш-содержащими вакцинами [9]. В наши цели входило изучение профиля реактогенности комбинированной пятикомпонентной вакцины, используемой для всего курса вакцинации (первичной иммунизации и ревакцинации), а также сравнение реактогенности данной вакцины у детей с неврологической патологией, аллергическими состояниями и здоровых детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено клиническое открытое наблюдение за течением поствакцинального периода у детей, получивших 4 прививки комбинированной вакциной против коклюша (бесклеточной), дифтерии, столбняка, полиомиелита и Hib-инфекции (Пентаксим). Оценивали реактогенность вакцины у 184 детей в возрасте от 3 до 18 мес. До вакцинации 51 ребенок (27,7%) страдал кожными проявлениями аллергии различной степени тяжести. У 62 детей (33,7%) документально зафиксирована стабильная, не прогрессирующая неврологическая патология ЦНС, включая детей с диагнозами «Перинатальная энцефалопатия», «Повышение мышечного тонуса» и врожденными признаками гидроцефалии (нейровизуальные признаки вентрикуломегалии и/или клинические проявления гидроцефалии). Таким образом, привитые дети были разделены на 3 группы: I ($n = 71$) — здоровые, II ($n = 51$) — с аллергическими болезнями, III ($n = 62$) — дети с патологией ЦНС. Вакцинация проводилась по схеме: 3–4,5–6 мес с ревакцинацией в 18 мес.

Вакцина во всех случаях вводилась внутримышечно, на полную глубину иглы, перпендикулярно поверхности кожи, в среднюю треть переднебоковой поверхности бедра. Привитого ребенка наблюдали после прививки в течение 30 мин. С 1 по 5-й дни после вакцинации родители детей заполняли дневник, где указывали реакции, связанные с прививкой. На 5–7-й дни поствакцинального периода ребенку проводился клинический осмотр иммунологом-аллергологом, при необходимости — неврологом. В случае отклонений в здоровье привитому ребенку назначался углубленный осмотр специалистами.

Контролировали появление следующих поствакцинальных реакций на введение прививки: местные (болезненность в сочетании с непродолжительным плачем в покое или при несильном надавливании в области укола; плач при движении ногой или ограничение движения конечности; покраснение и уплотнение в месте инъекции; отек конечности, куда была введена вакцина) и общие (повышение температуры тела выше 37,0°C (регистрировалась максимальная температура тела в течение 5 сут после вакцинации), раздражительность, сонливость, нарушения сна, высыпания, снижение аппетита, диарея, рвота, длительный плач, коллапс, аллергические реакции в виде отека лица, отека Квинке, анафилактического шока).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office XP и рабочих пакетов статистического анализа STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc, США). Проверка гипотезы о равенстве двух средних проводилась с помощью t -критерия Стьюдента. За статистически значимые различия принимался уровень значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При введении первой дозы вакцины (V1) 184 детям в возрасте 3 мес местные реакции наблюдались в 1,1–3,8% случаев, при этом болезненность в месте инъекции отмечалась на 2–3 сут поствакцинального периода у 4 (2,2%) привитых. Появление гиперемии в месте инъекций чаще всего регистрировалось на 2-е сут после прививки — у 7 (3,8%) детей. Только у 2 (1,1%) привитых покраснение в месте инъекции превышало 5 см, но не достигало 10 см в диаметре. Уплотнение в месте введения вакцины отмечалось чаще в 1-е сутки после прививки — у 5 (2,7%), не превышая в диаметре 10 см.

Температурные реакции были зарегистрированы в 1-е сут после вакцинации у 6 (3,3%) детей, на 2-е сут отмечалось максимальное число случаев — 10 (5,4%), в течение последующих трех дней повышение температуры регистрировалось у 1–2% привитых. Повышение температуры до 37,0–37,5°C выявлено у 11 (6,0%) детей, 37,5–38,5°C — у 7 (3,8%); 38,5–39,5°C — у 3 (1,6%).

На 5-е сут поствакцинального периода у одного ребенка зафиксировано повышение температуры до 39,8°C на фоне выраженных катаральных явлений и симптомов отита. Нарушение самочувствия в виде сонливости, раздражительности, нарушения сна и аппетита в течение 1–5 дней после вакцинации отмечено у 4% привитых (7 детей).

Развившиеся в поствакцинальном периоде случаи ОРВИ не требовали стационарного лечения, протекали в легкой и среднетяжелой форме. У 2 (2,1%) детей на 2-е (в одном случае) и 5-е сут отмечалась пятнистая сыпь на груди и конечностях, при этом высыпаний в месте введения вакцины не было. У одного ребенка в поствакцинальном периоде зарегистрирован один эпизод длительного плача. В этой ситуации была оказана специализированная медицинская помощь.

Проведенный сравнительный анализ клинического течения поствакцинального периода у детей, получивших первую прививку (V1), показал отсутствие достоверных различий в регистрации местных симптомов в группах здоровых привитых и детей с аллергическими болезнями, а также привитых с патологией ЦНС (табл. 1). При этом частота повышения температуры тела в группе детей с аллергическими болезнями (7,8%) была достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе здоровых детей (12,6%) и детей с патологией ЦНС (14,5%). У двух детей II группы в поствакцинальном периоде отмечались высыпания на коже. Достоверно чаще наблюдалось учащение стула и присоединение ОРВИ ($p \leq 0,05$) в сравнении с детьми из I и III групп. За медицинской помощью обратились 6 (3,3%) привитых, у 3 из них причиной обращения стало повышение температуры выше 38,5°C. Поствакцинальные осложнения после введения первой дозы вакцины не выявлены.

Таблица 1. Клиническое течение поствакцинального периода в течение 5 сут после иммунизации у детей, получивших 1-ю дозу вакцины (V1)

Поствакцинальные проявления	Первая доза вакцины (V1), n (%)			Итого n = 184 (%)
	Группа I (n = 71)	Группа II (n = 51)	Группа III (n = 62)	
Общие симптомы				
Повышение температуры от 37,0 до 37,5°C	4 (5,6)	2 (3,9)	5 (8,1)	11 (6,0)
Повышение температуры от 37,5 до 38,5°C	2 (2,8)	2 (3,9)	3 (4,8)	7 (3,8)
Повышение температуры от 38,5 до 39,5°C	2 (2,8)	–	1 (1,6)	3 (1,6)
Повышение температуры свыше 39,5°C	1 (1,4)	–	–	1 (0,5)
Раздражительность	2 (2,8)	3 (5,9)	3 (4,8)	8 (4,3)
Сонливость	3 (4,2)	3 (5,9)	1 (1,6)	7 (3,8)
Нарушение сна	2 (2,8)	2 (3,9)	4 (6,4)	8 (4,3)
Снижение аппетита	4 (5,6)	2 (3,9)	4 (6,4)	10 (5,4)
Увеличение частоты стула	1 (1,4)	4 (7,8)	1 (1,6)	6 (3,3)
Длительный плач	1 (1,4)	–	–	1 (0,5)
Пятнистая сыпь	–	2 (3,9)	–	2 (1,1)
Присоединение ОРВИ в поствакцинальном периоде	3 (4,2)	4 (7,8)	1 (1,6)	8 (4,3)
Всего случаев общих симптомов	9 (12,6)	6 (11,7)	9 (14,5)	24 (13,1)
Местные симптомы				
Болезненность в месте инъекции	1 (1,4)	1 (1,9)	2 (3,2)	4 (2,2)
Покраснение в месте инъекции	до 5 см	2 (2,8)	3 (5,9)	7 (3,8)
	5–10 см	1 (1,4)	1 (1,9)	2 (1,1)
Уплотнение в месте инъекции	до 5 см	1 (1,4)	2 (3,9)	4 (2,2)
	5–10 см	1 (1,4)	–	2 (1,1)
Всего случаев местных симптомов	3 (4,2)	4 (7,8)	2 (3,2)	9 (4,8)

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: % количества привитых в соответствующих группах. У одного привитого могло наблюдаться несколько симптомов.

Введение второй дозы вакцины (V2) сопровождалось такими общими реакциями, как повышение температуры тела, нарушение самочувствия, диарея, катаральные явления (табл. 2). У 1 (0,5%) привитого, наблюдавшегося с гипертонзионным синдромом (II группа), в поствакцинальном периоде зафиксирован длительный плач. Повышение температуры тела было выявлено в 1-е сут у 6 (3,3%) привитых, во 2-е сут — у 11 (6,0%). В 18 (9,9%) случаях температура не превышала 38,5°C, в 1 (0,5%) — зафиксировано повышение температуры до 39,0°C. Местные реакции при 2-й вакцинации выявлены в 1–2-е сут у 10 (5,5%) привитых.

Анализируя клиническое течение поствакцинального периода при второй иммунизации (V2), не выявлено достоверных различий в регистрации местных симптомов в I, II и III группах детей (см. табл. 2). Частота повышения температуры тела в группе детей с аллергическими болезнями (7,8%) была статистически достоверно ниже, чем у здоровых детей (12,7%) и детей с патологией ЦНС (14,5%) ($p < 0,05$). У детей II группы в поствакцинальном периоде достоверно чаще наблюдалось присоединение ОРИ ($p \leq 0,05$) в сравнении с I группой. Высыпаний на коже в поствакцинальном периоде у привитых не выявлено. За медицинской помощью обратились 6 (3,3%) привитых в первые двое суток, всем была оказана амбулаторная помощь. Поствакцинальные осложнения после введения второй дозы вакцины не выявлены.

Поствакцинальный период у детей, получивших третью дозу вакцины (V3), протекал благоприятно (табл. 3). Местные реакции носили неспецифический и ожидаемый характер. Так, гиперемия в месте инъекции у 6 (3,3%) привитых сопровождалась уплотнением в месте инъекции

у 2 (1,1%) детей и болезненностью — в 3 (1,6%) случаях. Местные реакции регистрировались на 1–2-е сут после вакцинации.

Общие реакции в виде лихорадки до 38,5°C выявлены на 1–2-е сут поствакцинального периода у 8 (4,3%) детей, в том числе в сочетании с кратковременным недомоганием, нарушением сна, аппетита — у 3 (1,6%). У 3 (1,6%) детей температура повысилась на 4–5-й дни после вакцинации, что в ассоциации с клиническими проявлениями ОРИ было расценено как присоединение интеркуррентного заболевания. Лихорадка достоверно чаще встречалась в III группе (9,6%) в сравнении с группой I (2,8%); $p \leq 0,05$. При этом только у одного ребенка (I группа) температура превышала 39,0°C. Поствакцинальные осложнения после введения третьей дозы вакцины не выявлены.

При анализе клинических проявлений поствакцинального периода у детей, получивших четвертую дозу (первую ревакцинацию) вакцины (RV1), обращало на себя внимание снижение числа общих и местных реакций (табл. 4). Лихорадка 37,5–38,5°C отмечалась только в I группе, регистрировалась на 4–5-е сут после прививки и сопровождалась катаральными явлениями, что было расценено как присоединение ОРИ. У детей II и III группы подъем температуры до субфебрильных цифр был зарегистрирован у 1 (1,8%) и 2 (3,2%) привитых, соответственно. Гиперемия в месте инъекции обнаружена только у детей с аллергической патологией (группа II) в сочетании с болезненностью в месте инъекции — у 2. Местные реакции регистрировались на 1–2-е сут после вакцинации.

Таким образом, иммунизация пятикомпонентной вакциной не только защищает ребенка от пяти тяжелых жизне-

Таблица 2. Клиническое течение поствакцинального периода у детей, получивших вторую дозу вакцины (V2)

Поствакцинальные проявления	Вторая доза вакцины (V2), n (%)			Итого n = 184 (%)	
	Группа I (n = 71)	Группа II (n = 51)	Группа III (n = 62)		
Общие симптомы					
Повышение температуры от 37,0 до 37,5°C	2 (2,8)	5 (8,1)	5 (8,1)	12 (6,5)	
Повышение температуры от 37,5 до 38,5°C	1 (1,4)	4 (7,8)	1 (1,6)	6 (3,3)	
Повышение температуры от 38,5 до 39,5°C	–	–	1 (1,6)	1 (0,5)	
Раздражительность	–	–	2 (3,2)	2 (1,1)	
Сонливость	1 (1,4)	–	1 (1,6)	2 (1,1)	
Нарушение сна	1 (1,4)	2 (3,9)	2 (3,2)	5 (2,72)	
Снижение аппетита	1 (1,4)	2 (3,9)	3 (4,8)	6 (3,3)	
Увеличение частоты стула	1 (1,4)	2 (3,9)	1 (1,6)	4 (2,2)	
Длительный плач	–	–	1 (1,6)	1 (0,5)	
Присоединение ОРИ в поствакцинальном периоде	2 (2,8)	4 (7,8)	4 (6,5)	10 (5,4)	
Всего случаев общих симптомов	4 (5,6)	9 (17,6)	7 (11,2)	20 (10,8)	
Местные симптомы					
Болезненность в месте инъекции	1 (1,4)	4 (7,8)	1 (1,6)	6 (3,3)	
Покраснение в месте инъекции	до 5 см	2 (2,8)	4 (7,8)	6 (3,3)	
	5–10 см	1 (1,4)	2 (3,9)	1 (1,6)	4 (2,2)
Уплотнение в месте инъекции	до 5 см	1 (1,4)	2 (3,9)	1 (1,6)	4 (2,2)
	5–10 см	–	2 (3,9)	–	2 (1,1)
Всего случаев местных симптомов	3 (4,2)	6 (11,7)	1 (1,6)	10 (5,4)	

Таблица 3. Клиническое течение поствакцинального периода у детей, получивших третью дозу вакцины (V3)

Поствакцинальные проявления	Третья доза вакцины (V3), n (%)			Итого n = 184 (%)
	Группа I (n = 71)	Группа II (n = 51)	Группа III (n = 62)	
Общие симптомы				
Повышение температуры от 37,0 до 37,5°C	1 (1,4)	2 (3,9)	4 (6,4)	7 (3,8)
Повышение температуры от 37,5 до 38,5°C	–	1 (1,8)	2 (3,2)	3 (1,6)
Повышение температуры от 38,5 до 39,5°C	1 (1,4)	–	–	1 (0,5)
Раздражительность	–	–	2 (3,2)	2 (1,1)
Нарушение сна	2 (2,8)	2 (3,9)	1 (1,6)	5 (2,72)
Снижение аппетита	2 (2,8)	2 (3,9)	1 (1,6)	5 (2,7)
Присоединение ОРИ в поствакцинальном периоде	4 (5,6)	2 (3,9)	1 (1,6)	7 (3,8)
Всего случаев общих симптомов	4 (5,6)	3 (5,8)	6 (9,)	13 (7,1)
Местные симптомы				
Болезненность в месте инъекции	1 (1,4%)	4 (7,8)	1 (1,6%)	3 (1,6)
Покраснение в месте инъекции до 5 см 5–10 см	2 (2,8)	2 (3,9)	1 (1,6)	5 (2,72)
	1 (1,4)	–	–	1 (0,5)
Уплотнение в месте инъекции до 5 см 5–10 см	1 (1,4)	–	1 (1,6)	2 (1,1)
	–	–	–	–
Всего случаев местных симптомов	3 (4,2)	4 (7,8)	1 (1,6)	8 (4,3)

Таблица 4. Клиническое течение поствакцинального периода у детей, получивших четвертую дозу вакцины (R1)

Поствакцинальные проявления	Четвертая доза вакцины (RV1), n (%)			Итого n = 184 (%)
	Группа I (n = 71)	Группа II (n = 51)	Группа III (n = 62)	
Общие симптомы				
Повышение температуры от 37,0 до 37,5°C	–	1 (1,8)	2 (3,2)	3 (1,6)
Повышение температуры от 37,5 до 38,5°C	2 (2,8)	–	–	2 (1,1)
Раздражительность	–	1 (1,8)	–	1 (0,5)
Нарушение сна	2 (2,8)	–	1 (1,6)	3 (1,6)
Снижение аппетита	2 (2,8)	1 (1,8)	2 (3,2)	5 (2,7)
Увеличение частоты стула	2 (2,8)	–	2 (3,2)	4 (2,2)
Пятнистая сыпь	–	1 (1,8)	–	1 (0,5)
Присоединение ОРИ в поствакцинальном периоде	2 (2,8)	2 (3,9)	1 (1,6)	5 (2,7)
Всего случаев общих симптомов	4 (5,6)	3 (5,7)	4 (6,4)	11 (5,9)
Местные симптомы				
Болезненность в месте инъекции	1 (1,4)	2 (3,9)	–	3 (1,6)
Покраснение в месте инъекции до 5 см 5–10 см	–	2 (3,9)	–	2 (1,1)
	–	1 (1,8)	–	1 (0,5)
Уплотнение в месте инъекции до 5 см	1 (1,4)	–	–	1 (0,5)
Всего случаев местных симптомов	1 (1,4)	3 (5,7)	–	4 (2,2)

угрожающих инфекций в первый год жизни, но и приводит к минимизации риска повышения температуры у ребенка и практически исключает возможность развития тяжелых реакций со стороны нервной системы, тем самым достоверно снижает риск развития неблагоприятных событий вследствие вакцинации. Вакцинация про-

тив Нiв-инфекции, включенная в Российский национальный календарь профилактических прививок с 2011 г. для детей 1 года жизни из групп риска, — прогрессивный шаг в здравоохранении, который позволит снизить заболеваемость пневмонией, бронхитом, гнойным менингитом и эпиглоттитом у детей первых 5 лет жизни. Вакцина,

применявшаяся для полного курса первичной вакцинации и первой ревакцинации против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и Нib-инфекции, продемонстрировала хорошую переносимость. Наблюдались ожидаемые местные и общие побочные реакции и явления: отек и припухлость в месте инъекции, повышение температуры, присоединение интеркуррентных заболеваний, которые требовали только терапии симптоматического направления или проходили самостоятельно без лечения. Следует отметить также, что хорошая переносимость вакцины продемонстрирована для детей с неврологическими и аллергическими заболеваниями и состояниями. Реактогенность Пентаксима в этих группах детей принципиально не отличалась от таковой у здоровых. В этой связи практика отвода детей с аллергической и неврологической патологией от вакцинации комбинированными вакцинами из-за опасений учащения и/или усиления побочных реакций представляется нерациональной и необоснованной.

Выводы

Продемонстрирована безопасность комбинированной пятикомпонентной вакцины для полного курса первичной вакцинации и первой ревакцинации. Применение вакцины в рутинной практике иммунизации позволяет шире охватить различные контингенты как здоровых, так и детей из групп риска: с atopическим или аллергическим дерматитом различной степени тяжести; стабильной, непрогрессирующей неврологической патологией, включая детей с диагнозом «Перинатальная энцефалопатия», «Повышение мышечного тонуса» и врожденными признаками гидроцефалии. При этом профиль безопасности Пентаксима остается хорошим и существенно не отличается от такового у здоровых детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К. Иммунопрофилактика-2011. Справочник. — М., 2011.
2. Swedish Institute for Infectious Disease Control. Pertussis surveillance in Sweden — Nine year report. October 1997 until September 2006. URL: <http://www.smittskyddsinstutet.se/upload/PDF-filer/nine-year-report.pdf>
3. Vidor E., Plotkin S.A. Immunogenicity of a two-component (PT & FHA) acellular pertussis vaccine in various combinations // Human Vaccines. — 2008; 4: 328–340.
4. Edwards K.M., Decker M.D. Pertussis vaccines. In: Plotkin S., Orenstein W. (eds). Vaccines 5 ed. — Philadelphia, Saunders, 2008. — P. 467–517.
5. Методические рекомендации МР 3.3.1.0001-10 «Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b» (утверждены Главным государственным санитарным врачом РФ Г.Г.Онищенко 31 марта 2010 года).
6. Королева И.С. и др. Эпидемиологические особенности носительства *Haemophilus influenzae* типа b // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2000; 3: 15–19.
7. Платонов А.Е. и др. Популяционное изучение заболеваемости, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b у детей до 5-летнего возраста в Москве / Материалы VIII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. — 2002; 1: 88–89.
8. WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b vaccines // Weekly Epidemiol. Rec. — 2006; 81: 445–452.
9. Харит С.М. и др. Ревакцинация детей в возрасте старше 1,5 лет против дифтерии, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции // Вопросы современной педиатрии. — 2009; 6: 10–15.

ПЕНТАКСИМ®

Вакцина против коклюша (бесклеточная), дифтерии, столбняка, полиомиелита (инактивированная) и гемофильной инфекции типа b

НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА ОТ 5 ИНФЕКЦИЙ В ОДНОЙ ВАКЦИНЕ



● Обладает высокой безопасностью и хорошей переносимостью

● Снижает инъекционную нагрузку

● Разработан с учётом требований современного Календаря прививок

● Удобная схема вакцинации в 3 – 4,5 – 6 и 18 месяцев



горячая линия (495) 937-70-07

www.privivka.ru

Для получения дополнительной информации обращайтесь по адресу: 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11. Отдел фармаконадзора: (495) 935-86-91. Рег. номер ЛСР-005121/08 от 01.07.08

М.Г. Галицкая¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Н.Е. Ткаченко¹, А.Г. Гайворонская¹

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

Вакцинация против папилломавирусной инфекции: безопасное решение глобальной проблемы

Контактная информация:

Галицкая Марина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-20-92

Статья поступила: 02.06.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

Проблема диагностики, профилактики и лечения заболеваний, обусловленных вирусами папилломы человека (ВПЧ), в последние годы становится все актуальнее не только для врачей, ученых, но и для пациентов. Это объясняется высокой контагиозностью ВПЧ, их широкой распространенностью и, конечно, доказанной онкогенностью. Создание и внедрение в практику профилактических вакцин против наиболее распространенных типов ВПЧ сыграло определенную роль в мировом здравоохранении и, безусловно, повысило внимание врачей и общественности к папилломавирусной инфекции и ассоциированным с ней заболеваниям. В то же время антипрививочная пропаганда препятствует широкому внедрению профилактики данной патологии в нашей стране. В данной статье авторы знакомят с американским опытом контроля над нежелательными явлениями вакцинации.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, профилактика, вакцинация, нежелательные явления, контроль, дети.

Вирус папилломы человека (ВПЧ)

ВПЧ относится к инфекциям, передаваемым половым путем. За последнее десятилетие количество инфицированных больных в мире увеличилось более чем в 10 раз. Передача ВПЧ сексуальному партнеру происходит у 46–67% больных, при этом у гомосексуалистов — в 5–10 раз чаще, чем у гетеросексуалов. Настораживают сообщения об обнаружении ВПЧ в амниотической жидкости беременных, возрастании частоты папилломавирусных поражений гортани и бронхов у детей, что свидетельствует об инфицировании во

время беременности и родов. Возможен также перенос ВПЧ от родителей к детям [1].

ВПЧ относится к ДНК-содержащим вирусам, обладает тропностью к эпителию и способен персистировать в эпителии нижних отделов половых путей длительное время, что обуславливает высокую частоту рецидивирования инфекции.

К факторам риска развития и персистенции ВПЧ-инфекции относятся: сексуальная активность (раннее начало половой жизни, большое количество партнеров, частые половые контакты), другие инфекционные забо-

M.G. Galitskaya¹, L.S. Namazov-Baranova^{1, 2, 3}, N.E. Tkachenko¹, A.G. Gaivoronskaya¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State University

³ N.I Pirogov Russian State Medical University

Vaccination against human papillomavirus infection: a safe solution to the global problem

The problem of diagnosis, prevention and treatment of diseases caused by human papilloma virus (HPV), in recent years has become more urgent, not only for physicians, scientists, but also for patients. This is due to the high contagiousness of HPV, its prevalence and, of course, proved oncogenicity. Creation and introduction of preventive vaccines against the most common HPV types played a definite role in the global health, and, of course, raised the attention of doctors and the public to human papillomavirus infection and associated diseases. At the same time propaganda against vaccination blocks the widespread adoption of this disease prevention in our country. In this paper, we introduce the American experience of monitoring vaccination adverse events.

Key words: human papillomavirus infection, prevention, vaccination, adverse events, monitoring, children.

левания генитального тракта, молодой возраст, курение, алкоголь, многочисленные беременности. Имеют значения также эндогенные факторы: эндометриоз, авитаминоз, иммунодефицит и др.

Клинические проявления ВПЧ. Рак шейки матки

Исследования последних десятилетий свидетельствуют о том, что спектр проявлений ВПЧ-инфекции обширен и разнообразен. Наиболее известными, но не самым опасными, клиническими проявлениями ВПЧ считаются остроконечные кондиломы аногенитальной области, частота которых в России в 2009 г. составляла 34,7 на 100 тыс. населения [2]. Генитальные кондиломы возникают при инфицировании 6 и 11-м типом ВПЧ. Цервикальные внутриэпителиальные неоплазии той или иной степени тяжести вплоть до плоскоклеточного рака или аденокарциномы — тоже следствие ВПЧ-инфекции, только других, онкогенных ее типов [3]. Нередко типы ВПЧ могут сочетаться между собой, обуславливая мультицентричность поражения. По мнению многих исследователей, изучающих ВПЧ, любое ее проявление, а также все степени цервикальной внутриэпителиальной неоплазии относятся к одной биологической совокупности и представляют собой ступени неопластического процесса — рака шейки матки (РШМ) [4].

Еще в прошлом столетии несколькими учеными мира было показано, что в клетках РШМ геном вируса папилломы человека активно транскрибируется, а решающее значение для развития РШМ имеет персистенция вируса [5]. Очевиден факт: без персистирующей ВПЧ-инфекции не бывает рака шейки матки, вульвы, влагалища. При этом фактор наследственности, значимый при раке эндометрия и яичников, при РШМ особой роли не играет [6, 7].

РШМ — ведущий в структуре онкологической заболеваемости, занимает второе место среди молодых женщин и остается одной из важных медицинских и социальных проблем в экономически развитых странах. К сожалению, статистика последних лет в онкологии генитальной сферы неутешительна. В 2009 г. только в России (данные главного онколога страны В.И. Чиссова) РШМ заболело 14 тыс. женщин, средний возраст которых 52 года. Другими словами, заболеваемость раком шейки матки составила 18,82 на 100 тыс. населения, при этом рост заболеваемости за 10 лет (по сравнению с 1999 г.) составил 19%. Аналогичные данные получены во всем мире: увеличивается число и инфицированных ВПЧ, и заболевших раком шейки матки. Лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний всегда длительное и многокомпонентное; проводится в соответствии с локализацией, характером процесса и учетом сопутствующих заболеваний. Не вызывает сомнения необходимость проведения комплексного лечения, включающего методы системного и локального воздействия. К сожалению, специфических препаратов, влияющих на ВПЧ, не существует. Обычно используются препараты, оказывающие неспецифическое противовирусное действие, интерфероны и их индукторы, различные противовирусные средства. Все виды локального лечения направлены на удаление атипически-измененного эпителия, кондилом. Для этих целей используются различные виды химических коагулянтов, цитостатиков и физиохимических методов, таких как крио-, электро- и лазеротерапия, а также хирургическое иссечение. Однако, даже при наличии большого выбора методов терапии частота рецидивов ВПЧ и его клинических проявлений остается высокой (так как лечение только симптоматическое), поэтому на первый план в данной патологии выступает профилактика ВПЧ-заболеваний.

Профилактика ВПЧ-инфекции. Вакцинация

Самой эффективной мерой в профилактике любой инфекции, в том числе генитальной, признана вакцинация. После многолетних клинических испытаний в мире и в нашей стране зарегистрированы две вакцины против ВПЧ: в 2006 г. — четырехвалентная (Гардасил) и в 2008 г. — двухвалентная (Церварикс).

Обе вакцины рекомбинантные, содержат капсидные белки L1 вирусов папилломы человека соответствующих типов [8, 9]. Для четырехвалентной вакцины — четыре типа ВПЧ (6, 11, 16 и 18), для двухвалентной — два типа (16 и 18). Белки вирусов получены методом генной инженерии. Вакцины не содержат живых вирусов, ДНК вирусов, то есть не могут ни вызывать саму инфекцию, ни встраиваться в геном клетки, трансформируя ее, как это делает сам вирус папилломы человека.

Принцип защиты против ВПЧ заключается в следующем: вакцины индуцируют образование нейтрализующих антител, которые при столкновении с вирусом присоединяются к его капсиду и блокируют проникновение вириона в клетку хозяина [10]. Длительную защиту обеспечивает наличие иммунологической памяти. Таков принцип действия большинства вакцин против других инфекций (например, похожей вакцины против гепатита В). Цель любой вакцинации, в т.ч. и от папилломавирусной инфекции, — предотвратить инфицирование путем индукции нейтрализующих антител и активации В клеток памяти, которые обеспечивают надежную и длительную защиту [11]. Как было показано в исследованиях квадριвалентной вакцины, даже при снижении уровня антител не происходит прорыва заболевания за счет наличия клеточной памяти: в течение 5 лет не было ни одного случая предраковых изменений шейки матки или генитальных кондилом у вакцинированных женщин [11, 12]. В случае с ВПЧ-инфекцией необходимо знать, что перенесенная папилломавирусная инфекция не приводит к защите в будущем. А после вакцинации индукция иммунного ответа превосходит естественный ответ на ВПЧ-инфекцию в несколько раз [10, 13–15].

Безопасность вакцинации против папилломавирусной инфекции

Каждая вакцина, прежде чем быть зарегистрированной, проходит несколько фаз клинических исследований, основная цель которых — оценить ее эффективность и безопасность. Почти 50 тыс. человек участвовали в исследованиях вакцин против ВПЧ: около 30 тыс. женщин и мужчин — четырехвалентной вакцины, около 20 тыс. женщин — двухвалентной вакцины [16]. В ходе этих исследований, продолжавшихся более 5 лет, была доказана не только близкая к 100% эффективность, но и безопасность вакцинации против ВПЧ. Это значит, что тщательно зафиксированные побочные реакции после прививок были незначительны, а в дальнейшем изменения со стороны внутренних органов, в том числе репродуктивных, не зарегистрированы. Наиболее частыми реакциями (до 10% всех привитых) являются покраснение, боль и припухлость в месте введения вакцины, что считается ожидаемой реакцией на инъекцию. Из них большинство — легкой степени тяжести.

В инструкции к применению [8, 9] также указаны нежелательные явления, которые сообщались населением добровольно в любые отдаленные сроки после проведения вакцинации: лимфаденопатия, головокружение, идиопатический полирадикулоневрит, головная боль, обморок, тошнота, рвота, артралгия, миалгия, атаксия, усталость,

дискомфорт, бронхоспазм, крапивница, а также реакции гиперчувствительности, включая анафилактические [8]. Сравнение частоты возникновения подобных симптомов у привитых по сравнению с непривитой популяцией позволяет отвергнуть их связь с ВПЧ-вакцинацией.

Как известно, все вакцины, в т.ч. против ВПЧ, производятся сериями, каждая из которых тщательно проверяется, проходит множество тестов на безопасность, а производство ВПЧ-вакцин соответствует строгим мировым стандартам и подвергается контролю со стороны надзорных организаций. В США таким контрольным органом является FDA (Food and Drug Administration). Это управление анализирует отдельно нежелательные явления, типичные или не типичные для каждой серии четырехвалентной вакцины, производимой в США. С момента лицензирования квадριвалентной вакцины FDA не выявлено ни одной опасной серии [17].

Мониторинг безопасности после регистрации вакцин продолжается

Пострегистрационные клинические исследования продолжаются до сих пор, но они направлены, в основном, на оценку эффективности вакцинации у других групп людей (женщин старшего возраста, мужчин), изучение перекрестной защиты от других типов ВПЧ и другое.

Нигде в мире не существует привычный для России термин — поствакцинальные осложнения. Наши зарубежные коллеги используют совершенно другой подход. Регистрируется все, что случается в период времени, следующий за вакцинацией (причем он может быть неопределенно долгим). Нежелательными называются явления, которые, по мнению провакцинированного человека или его представителей, изменили его здоровье или самочувствие (от заложенности носа, чувства дискомфорта до серьезных болезней). Затем специалисты тщательно анализируют каждый случай для того, чтобы определить, имеет ли он действительно причинно-следственную связь с вакцинацией или связь с вакцинацией лишь временная. Про каждую болезнь или патологическое состояние известны их частота в популяции, и эти данные легко использовать при анализе зарегистрированных нежелательных явлений.

В США функционируют 3 системы мониторинга безопасности уже зарегистрированных вакцин. Эти системы отслеживают как нежелательные явления, полученные в результате клинических исследований, так и новые неизвестные для данной вакцины, не зарегистрированные в течение клинических исследований [18]. Системы мониторинга нежелательных явлений в США являются самыми хорошо организованными в мире, поэтому рассмотрим их более подробно.

VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) — национальная система пассивного надзора в США за нежелательными явлениями вакцинации, в нее принимаются сообщения от населения и медицинских работников, независимо от срока давности и наличия подтверждающей информации. В 2009 г. по системе VAERS были проанализированы серьезные нежелательные явления, вызвавшие большой общественный резонанс (тромбозы и тромбоэмболии, а также обмороки у вакцинированных). Выявлено, что частота большинства из них после введения Гардасила была сопоставима с таковой после введения других вакцин. В большинстве случаев тромбозов имелись такие факторы риска их развития, как прием оральных контрацептивов, курение, ожирение и др.

Профиль безопасности вакцины, полученный в системе VAERS, совпадал с профилем безопасности в клинических исследованиях [19].

На 14 февраля 2011 г. около 33 млн доз вакцины Гардасил было применено в США. С момента регистрации (в 2006 г.) в систему VAERS было сообщено о 18 тыс. нежелательных явлений после вакцинации. 92% из них были расценены как несерьезные и 8% — как серьезные, то есть повлекшие за собой госпитализацию, смерть, устойчивое нарушение трудоспособности, жизнеугрожающее состояние [20]. Серьезные нежелательные явления подвергаются прицельному анализу. Сообщения о развитии редкого неврологического заболевания — синдрома Гийена–Барре* дало основание изучить каждый случай особенно тщательно. При анализе было установлено, что вакцинация не повышает частоту развития синдрома Гийена–Барре у привитых выше среднего уровня заболеваемости в популяции (независимо от того, были они вакцинированы или нет).

Отсутствие причинно-следственной связи между вакцинацией и вышеперечисленными нежелательными явлениями было установлено благодаря активному мониторингу VSD (Vaccine Safety Datalink) — проекта, созданного для оценки и анализа серьезных нежелательных явлений с использованием электронных медицинских карт пациентов. Система VSD основана в 1990 г. для оценки безопасности вакцин на основе активного надзора; имеет медицинскую информацию и данные о вакцинации более 9 млн человек, что составляет 3% населения США. В электронную медицинскую карту пациента заносится и информация о вакцинации, и все данные последующего медицинского обслуживания пациента (диагнозы, данные обследований). Система ведет статистический учет и последующий анализ всех отклонений здоровья у вакцинированных конкретной вакциной пациентов, благодаря чему позволяет установить частоту нежелательных явлений, определить причинно-следственную связь с вакцинацией [21].

И, наконец, третья система контроля безопасности вакцинации в США — это CISA (Clinical Immunization Safety Assessment), которая устанавливает и изучает патофизиологические механизмы и биологические основы нежелательных явлений после иммунизации.

При детальном анализе сообщений о смертельных исходах в 63% случаев удалось подтвердить сам факт смерти (32 случая с 2006 по 2011 гг.). При этом у всех пациентов имелись заболевания, которые могли привести к летальному исходу (кардиомиопатия, сепсис, диабетический кетоацидоз, легочная эмболия, ювенильный амиотрофический склероз, менингоэнцефалит, миокардит и прочее). Временной промежуток между вакцинацией и смертельным исходом составил до 405 дней, при этом 70% были вакцинированы только квадριвалентной вакциной, другие 30% получили одновременно и другие вакцины. И ни в одном случае не было установлено причинной связи с вакцинацией [18].

Влияет ли вакцинация на репродуктивную функцию?

«Грядет стерилизационная вакцинация женщин. Уничтожение наших детей! Под видом «новой вакцинации» в 2011 году. Прививка рассчитана на девушек 12–30 лет», — читать листовки, распространяемые организацией под названием «Русское благотворительное общество» во многих регионах нашей страны, просто

* Синдром Гийена–Барре — острая аутоиммунная воспалительная полирадикулоневропатия, проявляющаяся вялыми парезами, нарушениями чувствительности, вегетативными расстройствами.

Защитите ваших пациентов от рака и других заболеваний, вызванных ВПЧ

Рак шейки матки

Рак вульвы

Рак влагалища

Генитальные
кондиломы

вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов

КАЖДЫЙ
НА
СЧЕТУ



Важная информация о вакцине ГАРДАСИЛ

ГАРДАСИЛ – вакцина, применение которой показано девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 26 лет с целью профилактики рака шейки матки, вульвы и влагалища, предраковых и диспластических заболеваний, генитальных кондилом и инфекций, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ) 6, 11, 16 и 18 типов.

ГАРДАСИЛ противопоказан лицам с гиперчувствительностью к активным компонентам вакцины или к тем или иным вспомогательным веществам. Лицам, у которых после введения одной из доз вакцины ГАРДАСИЛ имели место симптомы, свидетельствующие о гиперчувствительности, не следует вводить последующие дозы ГАРДАСИЛА.

В период проведения схемы вакцинации ГАРДАСИЛОМ следует избегать наступления беременности.

Вакцина не предназначена для лечения активных наружных генитальных поражений; рака шейки матки, вульвы или влагалища; цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), вульварной интраэпителиальной неоплазии (VIN) или вагинальной интраэпителиальной неоплазии (VaIN).

После вакцинации ГАРДАСИЛОМ в некоторых случаях наблюдались синкопальные состояния, иногда сопровождаемые обмороком. В связи с этим после введения ГАРДАСИЛА пациенты в течение около 15 минут должны находиться под тщательным наблюдением.

К числу связанных с вакцинацией нежелательных явлений, которые имели место у реципиентов ГАРДАСИЛА с частотой не менее 1,0% и чаще, чем при использовании плацебо, относятся боль в месте введения, отечность, эритема, головная боль, зуд, образование кровоподтека, боль в конечности, лихорадка, тошнота и головокружение.

ГАРДАСИЛ следует вводить в форме 3 отдельных внутримышечных инъекций. Пациентам рекомендуют придерживаться следующей схемы вакцинации: 0, 2 и 6 месяцев.

Перед применением ГАРДАСИЛА ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению.

СЕГОДНЯ У ВАС ЕСТЬ ВОЗМОЖНОСТЬ
ЗАЩИТИТЬ ЕЩЕ БОЛЬШЕ ПАЦИЕНТОВ


ГАРДАСИЛ®

[Квадривалентная Рекомбинантная Вакцина
Против Вируса Папилломы Человека (6,11,16,18 типов)]



ГАРДАСИЛ – торговая марка компании «Мерк, Шарп и Доум Корп.», филиала компании «Мерк и Ко., Инк.»

Copyright © 2010 «Мерк, Шарп и Доум Корп.», филиал компании «Мерк и Ко., Инк.»
Уайтхаус Стейши, Нью-Джерси, США Все права защищены.

2-12 GRD-2009-MVD-1321802-EP

реклама

страшно, даже несмотря на отсутствие ссылок на исследования, подтверждающие данные, изложенные в листовке. При такой антипрививочной пропаганде медицинским работникам нужно самим, прежде всего, понимать суть вакцинации вообще, и ВПЧ-вакцинации в частности. Если врачи, средний медицинский персонал будут грамотно подходить к насущным проблемам современного здравоохранения, антипрививочное настроение населения можно быстро «победить» убедительными и доказанными фактами, научными доводами. Ведь до сих пор и обыватели, и даже медицинские работники связывают желтуху новорожденных с прививкой против гепатита В, проводимую в родильном доме, что абсолютно неверно. Также получается и с вакцинацией против ВПЧ. Если вакцина против инфекции, передающейся половым путем, значит можно ее ассоциировать с влиянием на репродуктивную функцию. От непонимания сути вакцинального процесса и рождаются все страхи о выкидышах, бесплодии и других негативных действиях ВПЧ-вакцинации.

Опровержением слухов сейчас приходится заниматься специалистам не только нашей страны, но и ученым страны-производителя (США) первой вакцины против ВПЧ. В ходе многолетних исследований были получены следующие данные. По этическим соображениям не проводилось специальных исследований ВПЧ-вакцин на беременных женщинах, однако изучение подобного действия на крысах женского пола не выявило негативного влияния на фертильность или на плод. Конечно, исследования на животных не всегда следует экстраполировать на людей, поэтому применение ВПЧ-вакцин во время беременности не рекомендуется. Тем не менее, непреднамеренное введение вакцины иногда случается: в течение 2006–2008 гг. было сообщено о 863 случаях введения квадριвалентной вакцины во время беремен-

ности в США, Канаде, Франции. В результате проспективного наблюдения за этими беременностями выявлено, что частота спонтанных абортс составила 6,9% (в общей популяции — 15% [Scott, 1999]); гибели плода — 1,5% (соответствует частоте аналогичной патологии в популяции); врожденных аномалий — 2,2% (в общей популяции — 2,67% [Correa, 2007]). Таким образом, в результате анализа не было выявлено негативного влияния ВПЧ-вакцинации как на течение и исход беременностей, так и репродуктивную функцию в целом. Такой результат был прогнозируемым, ведь вакцины не содержат ни живой вирус папилломы человека, ни ДНК вируса. Вакцины не могут взаимодействовать с клетками репродуктивных, эндокринных и других органов вакцинируемого, кроме иммунных клеток организма.

Заключение

На сегодняшний день ВПЧ-вакцины зарегистрированы и с успехом применяются более чем в 130 странах мира, в том числе США, Канаде, Франции, Германии, Финляндии и других развитых странах. Во многих из них ВПЧ-вакцины включены в национальные иммунизационные программы наравне с прививками от кори, дифтерии, столбняка и других опасных инфекций. Использование огромного количества доз (только для четырехвалентной вакцины — более 60 млн, по состоянию на 2011 г.), тщательный мониторинг нежелательных явлений позволяют с уверенностью говорить о безопасности вакцинации против ВПЧ-инфекции. Доказанная высокая эффективность и огромная роль вакцин в борьбе с тяжелым недугом — цервикальным раком дает все основания прервать цепочку негативных мифов и направить все усилия на включение ВПЧ-вакцинации и в Национальный календарь прививок РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Роговская С.И., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Костава М.Н. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин // Вестник дерматологии и венерологии. — 1998; 6: 48–51.
2. Статистические материалы: заболеваемость, ресурсы и деятельность кожно-венерологических учреждений в 2008–2009 гг. — М., 2010. — 119 с.
3. Баррассо Р. Кольпоскопическая диагностика патологии шейки матки // ЗППП. — 1995; 5: 11–17.
4. Bosch F.X., Manos M.M., Munoz N. et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective // J. Nat. Cancer. Inst. — 1995; 87 (11): 796–802.
5. Zur Hausen H. Human pathogenetic papillomaviruses // Topics in microbiology and immunology. — 1994; 186: 131–157.
6. Иглесиас-Кортит Л., Иглесиас-Тью Дж. Репродуктивное здоровье (в 2 томах). Т. 2. Редкие инфекции / пер. с англ. под ред. Л. Кейта, Г. Бергера, Д. Эдельмана. — М.: Медицина, 1998. — С. 390–402.
7. Ikenberg H. Human papillomavirus DNA in cervical carcinoma — correlation with clinical data and influence on prognosis // Int. J. Cancer. — 1994; 59: 322–326.
8. Инструкция по применению вакцины Гардасил. 08.04.2011.
9. Инструкция по применению вакцины Церварикс. 14.01.2011.
10. Stanley M. et al. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms // Vaccine. — 2006; 24 (Suppl. 3): 106–113.
11. Olsson S.E. et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine // Vaccine. — 2007; 25: 4931–4939.
12. Villa L.L. et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up // British Journal of Cancer. — 2006; 95: 1459–1466.
13. WHO Department of Immunization // Vaccines and Biologicals. — 2007, March 15–16.
14. Carter J.J. et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection // J. Infect. Dis. — 2000; 181: 1911–1919.
15. Ho G.Y. et al. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women // Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2004; 13: 110–116.
16. Paavonen J. et al. Efficacy of a human papillomavirus (HPV)-16/18 L1 virus-like particle (VLP) AS04 vaccine: a phase III randomized, controlled trial in young women // Lancet. — 2007; 369: 2161–2170.
17. Information from FDA and CDC on the safety of gardasil vaccine. August 20, 2009. Accessed on 23/06/2011. URL: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/ucm179549.htm>
18. Reports of health concerns following HPV vaccination. Centers for disease control and prevention. URL: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv/gardasil.html>. Available on 13/04/2011.
19. Slade B. et al. Post licensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine // JAMA. — 2009; 302 (7): 750–757.
20. Advisory committee on Immunization Practices (ACIP). Summary report. October 22–23, 2008. Accessed 23/06/2011. URL: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/min-archive/min-oct08.pdf>
21. Advisory committee on Immunization Practices (ACIP). Summary report. October 27–28, 2010. Accessed 23/06/2011. URL: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/min-oct10.pdf>

В.Г. Багаев, В.Г. Амчславский, Д.И. Леонов

НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, Москва

Перспективы ксеноновой анестезии в детской хирургии

Контактная информация:

Багаев Владимир Геннадьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации НИИ неотложной детской хирургии и травматологии

Адрес: 119180, Москва, ул. Большая Полянка, д. 22, тел.: (495) 633-58-27, e-mail: bagaev61@mail.ru

Статья поступила: 09.05.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

Эффективное и безопасное обезболивание является важной проблемой в детской анестезиологии. Авторы представляют данные об относительно новом препарате — ксеноне. Приводятся результаты исследований как зарубежных, так и российских ученых. Представлены механизм действия ксенона, его влияние на системное и церебральное кровообращение, центральную нервную систему, гемостаз и другие системы. Авторы обращают внимание и на те факторы, которые обуславливают ограничение использования данного газа в широкой практике; указывают особенности его применения в детской практике.

Ключевые слова: ксенон, механизм действия, анестезия, преимущества, недостатки, влияние на организм, дети.

87

В 2010 г. Минздрав РФ выдал «Разрешение на проведение клинических исследований газа «КсеМед» (ксенон) на базе НИИ неотложной детской хирургии и травматологии (№ 183 от 22 апреля 2010 г.) как средства для анестезии у детей.

Несмотря на широкий выбор ингаляционных анестетиков, исследователями ведется постоянный поиск «идеального анестетика», который, по мнению A. Aitkenhead и C. Smith (1990), должен отвечать следующим требованиям: иметь приятный запах, обеспечивать быструю индукцию, легко выводиться, вызывать анальгезию и миорелаксацию, не подвергаться метаболизму в организме, не вызывать аллергических реакций и не обладать кардиодепрессивным эффектом. Этим требованиям более всего соответствует природный, инертный газ — ксенон (Xe), который не подвергается биотрансформации и не вступает ни в какие хими-

ческие реакции в живом организме. Ксенон состоит из одноатомных молекул, не имеет ни запаха, ни цвета, не горит и не поддерживает горение, не взрывоопасен, слабо растворяется в воде и очень быстро выделяется из организма через легкие [1]. Газ открыт в 1898 г. британскими химиками Ramsay и Travers. В переводе с греческого *xenos* — чужой, странный, необычный; Xe = 128; химический элемент VIII группы периодической системы; относится к благородным или инертным газам. В 1939 г. были обнаружены анестезирующие свойства Xe, и он стал использоваться в анестезиологии. Повышенный интерес к ксенону в последнее время объясняется еще и тем, что, согласно международным протоколам Копенгагена (1992), Лондона, Монреаля, Киото (1997), производство таких анестетиков, как галотан, пенотран, энфлуран, изофлуран, содержащих радикалы углерода, хлора и фтора, будет приостанов-

V.G. Bagaev, V.G. Amchslavsky, D.I. Leonov

Research Institute of Emergency Children's Surgery and Traumatology, Moscow

Prospects of the xenon anesthesia in pediatric surgery

Effective and safe anesthesia is the especially important problem in pediatric anesthesiology. The authors present data on the relatively new drug — xenon. Results of the investigations of both foreign and Russian scientists are cited. The mechanism of action of xenon and its effect on systemic and cerebral circulation and central nervous system, hemostasis, and other systems are demonstrated. The authors pay special attention to the factors responsible for the restricted use of the gas in general practice, indicate the peculiarities of its use in pediatric practice.

Key words: xenon, the mechanism of action, anesthesia, advantages, disadvantages, impact on the body, children.

лено к 2030 г. Анестезиологическая безопасность становится частью глобальной экологической проблемы, и не случайно ученые прогрессивных стран за последние 10 лет вновь вернулись к проблеме экологически чистой ксеноновой анестезии.

Механизм действия ксенона. Впервые наркотические свойства Xe были заподозрены при наблюдении за подводниками, у которых при погружении появлялась симптоматика «опьянения от морских глубин» [2]. В начале предполагали, что опьяняющим действием обладает индифферентный газ азот, однако в 1939 г. Behnke и Varbrough установили, что сходное состояние вызывает не только азот, но и все инертные газы (аргон, неон, криптон и ксенон) и термин «азотный наркоз» заменили на «наркоз инертными газами». Фармакологической точкой приложения Xe являются NMDA (N-methyl-D-aspartate)-рецепторы, которые выполняют множественные функции в организме человека и животных: ноцицептивную функцию, участвуют в образовании нейрональной сети и синаптической передаче импульсов, необходимых для обучения и формирования памяти [3]. Являясь толерантным антагонистом NMDA-рецепторов, Xe демонстрирует хорошую нейропротекцию *in vitro* и *in vivo* — там, где закись азота и кетамин вызывали нейротоксичность. Другим органом-мишенью Xe являются надпочечники, в которых благородный газ накапливается, снижает в плазме крови человека уровень гидрокортизона и повышает уровень инсулина (S. Vovk и соавт.). Ксенон оказывает влияние также на GABA_A- или не NMDA-глутаматергические рецепторы, кайнат-рецепторы [4]. Будучи инертным газом, Xe имеет ряд преимуществ перед галоген-содержащими анестетиками: не вступает в организме человека в химические реакции, включая адсорбент; не раздражает дыхательные пути; не подвергается биотрансформации; обладает быстро насыщающими свойствами и выделяется в неизменном виде; не приводит к развитию злокачественной гипертермии [5, 6]. Минимальная альвеолярная концентрация (МАК) чистого Xe, необходимая для достижения наркоза, составляет 50%, что значительно ниже, чем у закиси азота (105%). Это позволяет использовать Xe как препарат для моноанестезии [1]. Помимо анальгезирующих свойств, Xe обеспечивает умеренную миорелаксацию, что также выгодно отличает его от закиси азота [6, 7]. Общую анестезию с использованием Xe относят к наиболее управляемым наркозам, когда проводят сравнение хода анестезии при применении других ингаляционных анестетиков [8, 9]. Помимо быстрой индукции анестезии при применении Xe было показано более быстрое пробуждение в сравнении с анестезией закисью азота в комбинации с изофлураном и закисью азота в комбинации с севофлураном. То же отмечено и при сравнении общего наркоза Xe и внутривенной анестезии пропофолом [10, 11]. Сравнивая анестезии Xe и пропофолом, необходимо отметить, что Xe обеспечивает стабильную гемодинамику на всем ее протяжении, не изменяя среднее артериальное давление (АД), а пропофол вызывает снижение этого показателя [12]. Н. Буров и соавт. (1996, 1998) описали стадии ксено-

новой анестезии, подчеркивая, что потерю ресничного рефлекса наблюдали уже через 0,8–1,1 мин от начала индукции анестезии Xe, а через 4–5 мин достигали хирургической стадии наркоза. Авторы обращали особое внимание на стремительное пробуждение больных, что соответствовало полному восстановлению сознания с приятными субъективными ощущениями уже через 2–3 мин после прекращения подачи газа [13]. В другом исследовании было показано, что и Xe, и закись азота требовали дополнительного обезболивания больных в ходе анестезии фентанилом. В то же время было отмечено, что дополнительное количество фентанила для достижения анальгезии было в 3–4 раза меньшим при анестезии Xe в сравнении с анестезией закисью азота. А при малоинвазивных оперативных вмешательствах (грыжесечение, лапароскопическая холецистэктомия) анальгезирующие и миорелаксирующие свойства Xe позволяли вовсе отказаться от дополнительного обезболивания фентанилом [14]. В исследованиях, посвященных оценке глубины седации, достигаемой при анестезии Xe, проанализированы результаты биспектрального анализа ЭЭГ по величине BIS-индекса в сравнении с общей анестезией закисью азота и кетамин [15, 16]. Авторами показано сопоставимое достижение глубины седативного эффекта, оцениваемое по величине BIS-индекса при достижении концентрации Xe > 60%. В другом исследовании показано, что при анестезии Xe уровень BIS-индекса менее 50 (соответствует глубокому сну) не всегда отражает глубину седативного компонента анестезии, поэтому следует ориентироваться на клинические показатели [17]. После проведения анестезии ксеноном происходит существенное падение парциального давления кислорода (PaO₂) в отличие от анестезии закисью азота, когда возникает диффузионная гипоксия. Несмотря на незначительное снижение PaO₂, авторы предлагают проводить оксигенацию после анестезии Xe (т.к. альвеолярное пространство легких заполнено газом, что приводит к развитию диффузионной гипоксии) [18]. Наибольший интерес в хирургии представляет комбинация ксенона и внутривенных анестетиков, что является перспективным направлением анестезиологии [19].

Особенности системной гемодинамики при анестезии Xe. В исследовании M. Coburn и соавт. подчеркнуто стабилизирующее системную гемодинамику действие Xe в сравнении с внутривенной анестезией пропофолом [20, 21]. Изучая влияние Xe на гемодинамику, все исследователи отмечают стабильность гемодинамических показателей при проведении ксеноневой анестезии в отличие от других ингаляционных (галотан, изофлуран, закись азота) анестетиков [22–25]. Положительные гемодинамические эффекты Xe в виде стабилизации величин среднего АД, сердечного индекса, индекса ударной работы левого желудочка, центрального венозного давления, давления заклинивания легочной артерии, индекса сопротивления периферических сосудов обосновали показания и безопасность общей анестезии Xe при аортокоронарном шунтировании у больных с ишемической болезнью сердца [26]. Результаты эхокардиографических исследований, подтвержденные исследо-

ваниями системной гемодинамики с использованием катетера Свана–Ганца, показали, что Хе в концентрациях 30, 50, 70% проявляет симпатолитическое действие, не угнетает систолическую функцию левого желудочка и поддерживает стабильную работу миокарда во время всего периода общей анестезии [27, 28]. В ряде исследований было показано незначительное снижение ЧСС при увеличении сократимости миокарда за счет роста фракции выброса левого желудочка, систолического индекса, индекса доставки кислорода и ударного индекса работы левого желудочка, что позволило рекомендовать общую анестезию Хе при операциях у больных с компрометированным функциональным состоянием миокарда [29, 30].

В целой серии исследований было показано кардиопротективное действие Хе, что связано с непосредственным воздействием на протеинкиназу С, которая, в свою очередь, через р38 митоген-активированную протеинкиназу взаимодействует с белками цитоскелета кардиомиоцита [31, 32]. Учитывая кардиопротективные свойства Хе, его успешно внедряют в кардиологии и кардиоанестезиологии [33]. Так, Минздравом России одобрены методические рекомендации по применению ксенона для снятия болевого приступа при стенокардии и остром инфаркте миокарда с одновременным уменьшением зоны инфаркта [14].

Оценка нейротропного и церебрососудистого действия Хе. Как в эксперименте у молодых животных, так и у детей доказано, что длительное использование анестетиков и гипнотиков может вызывать гибель нейронов, неврологические и когнитивные расстройства, а также влиять на обучаемость детей. Предположительный механизм такого воздействия анестетиков на молекулярном уровне до настоящего времени не изучен, что требует проведения дальнейших исследований [34]. В то же время существуют исследования, результаты которых свидетельствуют о нейропротективном действии Хе при очаговой транзиторной ишемии мозга [35]. При экспериментальной ишемии головного мозга у грызунов было доказано нейропротективное действие Хе в различных концентрациях (от 30 до 70%). В том же исследовании отмечалась вероятность повреждающего действия на мозг при концентрации Хе более 75% [24]. Сравнительное исследование (рандомизированное контролируемое) быстроты восстановления когнитивных функций (внимательность и память) у «неосложненных» больных (с предоперационным риском по ASA 1–2) по окончании анестезии Хе или изофлураном, проведенное немецкими учеными, выявило статистически значимое преимущество Хе по индексу восстановления внимательности и памяти ($p < 0,01$) [35]. N. Parker et al., изучая КТ-перфузию при ингаляции 33% ксенона у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой (уровень сознания по ШКГ ≤ 7 баллов), выявили повышение внутричерепного давления и снижение церебрального перфузионного давления без развития церебральной ишемии, что связали с увеличением кровотока в головном мозге [36]. Механизм действия Хе на церебральный кровоток был изучен в другом исследовании, в котором было

показано, что Хе, ингалируемый 0,35 и 0,7 МАК, вызывал статистически более значимую дилатацию артериол (на 10 и 18%), нежели венул (на 2 и 4%, соответственно) ($p < 0,05$) [37].

Влияние ксенона на систему дыхания. Проведение моноанестезии Хе в условиях спонтанного дыхания пациента показало изменение параметров дыхания соответственно стадиям наркоза. Так, неравномерность дыхания во второй стадии наркоза сменяется появлением ритмичного глубокого (с увеличением дыхательного объема) дыхания с неизменным минутным объемом дыхания и газовым составом крови при достижении хирургической стадии наркоза. Авторами отмечено, что в этих условиях у больных сохранена чувствительность дыхательного центра к гипоксии и гиперкапнии [5]. Исследований, посвященных влиянию ксенона на систему дыхания, в доступной литературе недостаточно. По мнению Н. Бурова, депрессия дыхания при моноанестезии Хе обусловлена введением наркотических анальгетиков и альвеолярной гипокапнией в результате быстрой диффузии ксенона из крови в альвеолы. Преимущество анестезии Хе в сравнении с наркозом закисью азота по влиянию на транспорт кислорода было показано при лапароскопических вмешательствах [22]. Хе не влиял на сократительную способность диафрагмы, вентиляционно-перфузионные отношения и не вызывал гипоксемии даже в условиях однологичной искусственной вентиляции легких [38, 39].

Изучение влияния ксенона на состав крови и гемостаза. Исследования, проведенные Н. Буровым и соавт. [1], показали отсутствие значимых изменений морфологического состава крови и клеточного звена гемостаза под действием анестезии Хе. Умеренный лейкоцитоз, увеличение моноцитов и палочкоядерных нейтрофилов соответствовали обычно наблюдаемым и при других видах анестезии [5]. Ксенон не влиял на тромбоцитарный гемостаз в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, будучи примененным как в виде моноанестезии, так и в комбинации с изофлураном или севофлураном [40].

Состояние гормонов стресс-реализующей системы при анестезии Хе. Незначительное повышение кортизола, адренокортикотропного гормона (АКТГ), пролактина, альдостерона было выявлено при моноанестезии Хе [1]. В другом рандомизированном исследовании было сопоставлено влияние на уровень гормонов стресса комбинированной анестезии с применением закисью азота и нейролептанальгезии и моноанестезии Хе. Авторы показали достоверно меньшее влияние на уровень гормонов стресса при применении анестезии Хе [5]. В исследованиях с изучением соотношения гормонов стресса (соматотропный гормон (СТГ)/кортизол и АКТГ/СТГ) при анестезии Хе был сделан вывод об изменении направленности процессов обмена в сторону анаболизма [41]. По данным А. Година и соавт., Хе не влиял на уровни тиреотропного гормона и гормонов щитовидной железы (T_3 , T_4) [42].

Скрининг безопасности применения Хе у человека и животных. Установлено, что Хе не влияет на углеводный, жировой, белковый, водно-электролитный обмен, показатели кислотно-щелочного состояния и газо-

обмена, а также ферментный состав крови [5, 42, 43]. Это объясняется отсутствием биотрансформации Хе и, соответственно, каким-либо токсическим воздействием на органы и ткани организма человека и животных [5]. Большое значение для клиницистов имеют исследования у животных, доказавшие отсутствие каких-либо мутагенных, тератогенных, канцерогенных и эмбриотоксических свойств у Хе [44, 45]. Токсикологические исследования Хе на неполовозрелых животных, проведенные в 2009 г. на базе ФГУН «Института токсикологии» под руководством С. Колбасова, продемонстрировали отсутствие у препарата КсеМед (медицинский Хе) репротоксических, мутагенных, иммунотоксических, аллергенных, генотоксических и местно-раздражающих свойств.

Недостатки ксеноновой анестезии. Высокая стоимость газа (1 л Хе в России стоит 17–18 евро), определяемая технологией его производства (особенно удалением примесей для получения медицинского газа), в определенной степени является препятствием к широкому использованию в медицине [46]. До определенной степени стоимость анестезии ксеноном обусловлена высокой текучестью газа, что требует особых (герметичных) условий его циркуляции в дыхательном контуре во избежание избыточного расхода из-за утечки. Ограничением для применения Хе у больных с недренированным пневмотораксом, воздушными внутрилегочными кистами, кишечной непроходимостью, воздушными эмболиями, пансинуситами, средними отитами является высокая диффузионная способность газа. Благодаря этому Хе способен увеличивать объем замкнутых воздушных полостей за счет быстрой диффузии в них [47]. Проведение анестезии Хе в условиях использования специальных наркозных аппаратов (приставок) с закрытым контуром и минимальными потоками (< 0,5 л/мин) в сочетании с технологией рециклинга Хе значительно уменьшает стоимость такого наркоза и способствует более широкому его использованию [48]. Специфичность проведения ксеноновой анестезии требует дополнительного обучения медицинского персонала [31]. После проведения анестезии с использованием Хе у больных отмечается высокая частота послеоперационной тошноты и рвоты [49].

Анестезия Хе у детей. Первый опыт использования Хе у детей показал большой расход газа при проведении анестезии через лицевую маску, что становится экономически нецелесообразно в сопоставлении с ларингомасочной и эндотрахеальной анестезией. Сравнительный анализ анестезий Хе и севофлураном у детей выявил, что седативный компонент сравниваемых анестетиков, оцениваемый по BIS-индексу, был сопоставим, а анальгетический при анестезии ксеноном был достоверно выше, нежели при анестезии севофлураном [50]. При анестезии Хе у детей в плановой хирургии отмечена гемодинамическая стабильность в ходе оперативного вмешательства, которая проявляется умеренным повышением АД (до 10% исходных цифр), увеличением индекса перфузии в 3,8 раза и отсутствием тахикардии. Отличительной особенностью анестезии Хе является быстрое послеоперационное пробуждение с восстановлением адекватной реакции на внешние раздражители и последующей ориентировкой в пространстве и времени [51].

Заключение. Таким образом, Хе является экологически чистым и безопасным природным газом, не представляет угрозы для больного и персонала операционной, в значительной степени удовлетворяет требованиям «идеального анестетика». До последнего времени, благодаря работам коллектива профессора Н. Бутова, существует отечественный приоритет в изучении Хе. Комплекс доклинических и клинических исследований, выполненный под его руководством на кафедре анестезиологии и реаниматологии РМАПО, открыл путь к клиническому применению Хе. Положительный опыт по анестезии Хе у взрослых, отсутствие токсичности в эксперименте (в том числе у молодых млекопитающих) и клинике, а также первый опыт использования Хе у детей открывают перспективы его использования как в плановой, так и экстренной детской хирургии. При использовании Хе в детской анестезиологии необходимо учитывать его достоинства, кардио- и нейропротекцию, отсутствие депрессии сердечно-сосудистой системы и хорошую управляемость, а его комбинация с другими анестетиками (фентанил, севофлуран) позволит расширить область его применения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бутов Н.Е., Молчанов И.В., Николаев Л.Л. и др. Применение ксенона в отечественной медицине / Материалы второй конференции анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ «Ксенон и инертные газы в отечественной медицине». — Москва: ГВКГ, 2010. — С. 55–74.
2. Крепс Е.К. К истории развития подводной физиологии в нашей стране // Физиология человека. — 1975; 6.
3. Dinse A., Fohr K.J., Georgieff M. et al. Xenon reduces glutamate-, AMPA-, and kainate-induced membrane currents in cortical neurones // Br. J. Anaesth. — 2005; 94: 479–485.
4. De Sousa S.L., Dickinson R., Lieb W.R. Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon // Anesthesiology. — 2000; 92: 1055–1066.
5. Бутов Н.Е., Потапов В.Н., Макеев Г.Н. Ксенон в анестезиологии (клинико-экспериментальные исследования). — М.: Пульс, 2000.
6. Baur C., Marx T., Klinger W. et al. Xenon and malignant hyperthermia susceptibility in vitro results / 10 European Congress of Anesthesiology, Frankfurt. — 1998; 33: 416.
7. Nakata Y., Goto T., Saito H. et al. Plasma concentration of fentanyl with xenon to block somatic and hemodynamic responses to surgical incision // Anesthesiology. — 2000; 92: 1043–1048.
8. Fukuda T. et al. The Effects of 30 and 60% xenon inhalation on pial vessel diameter and intracranial pressure in rabbits // Anesth. Analg. — 2001; 92: 1245–1250.
9. Rasmussen L.S., Schmehl W., Jakobsson J. Comparison of xenon with propofol for supplementary general anaesthesia for knee replacement: a randomized study // Br. J. Anaesth. — 2006; 97: 154–159.
10. Goto T., Hanne P., Ishiguro Y. et al. Cardiovascular effects of xenon and nitrous oxide in patients during fentanyl-midazolam anaesthesia // Anaesthesia. — 2004; 59: 1178–1183.

11. Rasmussen J.H., Mosfeldt M., Pott F.C. et al. Xenon for induction of anaesthesia // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2009; 53 (4): 549–550.
12. Coburn M., Kunitz O., Baumert J.H. et al. Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia // *Br. J. Anaesth.* — 2005; 94: 198–202.
13. Буров Н.Е., Джабаров Д.А., Остапченко Д.А. и др. Клинические стадии и субъективные ощущения при ксеноновой анестезии // *Анест. и реаниматол.* — 1993; 4: 7–11.
14. МЗ РФ. РМАПО. Наркоз ксеноном. Методические рекомендации. — Москва: РМАПО, 2003.
15. Hirota K. Special cases: ketamine, nitrous oxide and xenon // *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* — 2006; 20: 69–79.
16. Jordan B.D., Wright E.L. Xenon as an anesthetic agent // *AANA J.* — 2010; 78 (5): 378–392.
17. Rosow C., Manberg J. Bispectral index monitoring // *Anesthesiol. Clin. N. Am.* — 2001; 19: 947–966.
18. Calzia E., Stahl W., Handschuh T. et al. Continuous arterial P (O₂) and P (CO₂) measurements in swine during nitrous oxide and xenon elimination: prevention of diffusion hypoxia // *Anesthesiology.* — 1999; 90: 829–834.
19. Goto T., Saito H., Shinkai M. et al. Xenon provides faster emergence from anaesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane // *Anesthesiology.* — 1997; 86: 1273–1278.
20. Coburn M., Kunitz O., Baumert J.H. et al. Patients' self-evaluation after 4–12 weeks following xenon or propofol anaesthesia: a comparison // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2005; 22: 870–874.
21. Coburn M., Kunitz O., Baumert J.H. et al. Randomized controlled trial of the haemodynamic and recovery effects of xenon or propofol anaesthesia // *Brit. J. Anaesth.* — 2005; 94 (2): 198–202.
22. Белов А.В., Соколовский С.В., Шифман Е.М. Сравнительный анализ гемодинамики и транспорта кислорода при анестезии ксеноном и закистью азота в эндоскопической гинекологии // *Анест. и реаниматол.* — 2010; 6: 25–29.
23. Николаев Л.Л., Буров Н.Е., Антонов А.А. Систолическая функция сердца при комбинированной ксеноновой анестезии / *Материалы второй конференции анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ «Ксенон и инертные газы в отечественной медицине».* — М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2010. — С. 163.
24. Сулов Н.И., Потапов В.Н., Шписман М.Н. и др. Применение ксенона в медицине. — Томск: Изд-во Томского университета, 2009. — С. 300.
25. Goto T., Hanne P., Ishiguro Y. et al. Cardiovascular effects of xenon and nitrous oxide in patients during fentanyl-midazolam anaesthesia // *Anaesthesia.* — 2004; 59: 1178–1183.
26. Baumert J.H., Falter F., Eletr D. et al. Xenon anaesthesia may preserve cardiovascular function in patients with heart failure // *Acta Anaesthesiol Scand.* — 2005; 49: 743–749.
27. Baumert J.H., Hecker K.E., Hein M. Haemodynamic effects of haemorrhage during xenon anaesthesia in pigs // *Br. J. Anaesth.* — 2005; 94: 727–732.
28. Francis R.C., Reyle-Hahn M.S., Hohne C. et al. The haemodynamic and catecholamine response to xenon / remifentanyl anaesthesia in Beagle dogs // *Lab Anim.* — 2008; 42 (3): 338–349.
29. Baumert J.H., Falter F., Eletr D. Xenon anaesthesia may preserve cardiovascular function in patients with heart failure // *Acta Anaesthesiol Scand.* — 2005; 49: 743–749.
30. Preckel B. Xenon produces minimal haemodynamic effects in rabbits with chronically compromised left ventricular function // *Br. J. Anaesth.* — 2002; 88 (2): 264–269.
31. Toma O., Weber N.C., Obal D. et al. Xenon induces myocardial protection by preconditioning. Involvement of protein kinase C (PKC) // *ASA Abstr.* — 2003; 1540.
32. Weber N.C., Stursberg J., Wirthle N.M. et al. Xenon preconditioning differently regulates p44/42 MAPK (ERK 1/2) and p46/54 MAPK (JNK 1/2 and 3) in vivo // *Br. J. Anaesth.* — 2006; 97: 298–306.
33. Козлов И.А., Воронин С.В., Степанова О.В. Ксеноновая анестезия у больных высокого риска / *Сб. «Ксенон и ксенон-сберегающие технологии в медицине».* — М.: НИКИЭТ, 2005. — С. 68–72.
34. Istaphanous G.K., Loepke A.W. General anesthetics and the developing brain // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* — 2009; 22 (3): 368–373.
35. Schwarzkopf K., Schreiber T., Gaser E. et al. The effects of xenon or nitrous oxide supplementation on systemic oxygenation and pulmonary perfusion during one-lung ventilation in pigs // *Anesth. Analg.* — 2005; 100: 335–339.
36. Parker N.W., Behringer E.C. Nitrous Oxide: A Global Toxicological Effect to Consider (Letter) // *Anesthesiology.* — 2009; 110 (5): 1195–1196.
37. Stuttmann R., Jakubetz J., Schultz K. et al. Recovery index, attentiveness and state of memory after xenon or isoflurane anaesthesia: a randomized controlled trial // *BMC Anesthesiol.* — 2010; 7 (10): 5.
38. Sanders R.D., Weimann J., Maze M. Biologic Effects of Nitrous Oxide: A Mechanistic and Toxicologic Review // *Anesthesiology.* — 2008; 109 (4): 707–722.
39. Hoshi T., Fujii Y., Takahashi S., Toyooka H. Effect of xenon on diaphragmatic contractility in dogs // *Can. J. Anaesth.* — 2000; 47: 819–822.
40. Horn N.A., Hecker K.E., Bongers B. et al. Coagulation assessment in healthy pigs undergoing single xenon anaesthesia and combinations with isoflurane and sevoflurane // *Acta Anaesthesiol Scand.* — 2001; 45: 634–638.
41. Шулунов М.В. Оценка адекватности ксеноновой анестезии по данным гормональных, гемодинамических и биохимических показателей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995. — С. 25.
42. Годин А.В., Титов В.А., Стамов В.И. и др. Наш первый опыт применения ксенона в анестезиологической практике // *Анестезиология и реаниматология.* — 1999; 5: 56–59.
43. Шишневая Е.В., Подоксенов Ю.К., Горохов А.С., Шипулин В.М. Непрерывная минимально-поточная анестезия ксеноном во время кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения / *Материалы второй конференции анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ «Ксенон и инертные газы в отечественной медицине».* — М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2010. — С. 282.
44. Буров Н.Е., Арзамасцев Е.В., Корниенко Л.Ю. и др. Влияние ксенона на репродуктивную функцию // *Анест. и реаниматол.* — 2002; 4: 71–72.
45. Abraini J.H., David H.N., Lemaire M. Potentially neuroprotective and therapeutic properties of nitrous oxide and xenon // *Ann NY. Acad. Sci.* — 2005; 1053: 289–300.
46. Вяткин А.А., Мизиков В.М. Ксенон в анестезиологии: достоинства и недостатки, реальность и перспективы // *Анестезиология и реаниматология.* — 2008; 5: 103–107.
47. Сидоров В.А., Цыпин Л.Е., Гребенников В.А. Ингаляционная анестезия в педиатрии. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — С. 73.
48. Буров Н.Е., Николаев Л.Л., Потапов В.Н. и др. // *Клин. анестезиол. и реаниматол.* — 2008; 5 (3): 32–39.
49. Coburn M., Kunitz O., Apfel C.C. et al. Incidence of postoperative nausea and emetic episodes after xenon anaesthesia compared with propofol-based anaesthesia // *Br. J. Anaesth.* — 2008; 100 (6): 787–791.
50. Багаев В.Г., Амчславский В.Г., Давыдов М.Ю. Сравнительная оценка седации и аналгезии при анестезии ксеноном и севофлураном у детей / *Сб. тезисов Пленума Правления Федерации анестезиологов и реаниматологов России, 18–19 мая 2011 года.* — Геленджик, 2011. — С. 19.
51. Багаев В.Г., Амчславский В.Г., Кольхалкина И.А. и др. Опыт анестезии ксеноном у детей / *Сб. тезисов Пленума Правления Федерации анестезиологов и реаниматологов России, 18–19 мая 2011 года.* — Геленджик, 2011. — С. 19.

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, И.В. Давыдова¹, Т.В. Турти¹, И.А. Беляева¹, В.В. Алтуни¹

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

Современные возможности иммунопрофилактики тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с последствиями перинатальной патологии

Контактная информация:

Давыдова Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела новых технологий изучения особенностей развития ребенка и амбулаторного контроля за состоянием здоровья Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-01-67, e-mail: davydova@nczd.ru

Статья поступила: 25.05.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

К группе риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции относятся недоношенные дети, рожденные до 35-й нед гестации включительно, а также дети до 2 лет с бронхолегочной дисплазией или гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. Мировой опыт показывает, что сезонная иммунопрофилактика тяжелого течения РСВ-инфекции паливизумабом у этих больных позволяет уменьшить частоту госпитализации и проведения реанимационных мероприятий, а также снизить число летальных исходов. В статье представлены собственные данные клинико-лабораторной и инструментальной оценки эффективности и безопасности применения паливизумаба на конкретных клинических примерах.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальный вирус, острая респираторная вирусная инфекция, недоношенность, бронхолегочная дисплазия, врожденные пороки сердца, паливизумаб.

ВВЕДЕНИЕ

Исторически сложившаяся профилактическая направленность в отечественной педиатрии на современном этапе приобретает новое звучание. На государственном уровне принимаются решения по улучшению качества

жизни детского населения, снижению заболеваемости и детской смертности путем внедрения новых эффективных технологий для оказания профилактической и лечебно-диагностической помощи, а также реабилитации [1]. Важным аспектом этой работы является

L.S. Namazov-Baranova^{1, 2, 3}, I.V. Davydova¹, T.V. Turti¹, I.A. Belyaeva¹, V.V. Altunin¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State University

³ N.I. Pirogov Russian State Medical University

Modern potentialities of immunoprophylaxis of severe course of the respiratory syncytial viral infection in children with the consequences of perinatal pathology

To a risk group of a heavy course of the respiratory syncytial viral (RSV) infection could be ascribed preterm infants, born before the 35th week of gestation inclusive, as well as children under 2 years old with the bronchopulmonary dysplasia or hemodynamically significant congenital heart defects. World experience shows that the seasonal immunoprophylaxis against RSV-infection with palivizumab in these patients enables to reduce the frequency of hospitalization and resuscitation measures, as well as to decrease the number of deaths. The article presents authors' clinical and laboratory data and instrumental evaluation of the efficacy and safety of palivizumab on specific clinical examples.

Key words: respiratory syncytial virus, acute respiratory viral infection, prematurity, bronchopulmonary dysplasia, congenital heart defects, palivizumab.

усовершенствование иммунопрофилактики инфекционных заболеваний в детском возрасте в соответствии с современными технологическими возможностями. Пристальное внимание уделяется состоянию здоровья детей первого года жизни и раннего возраста.

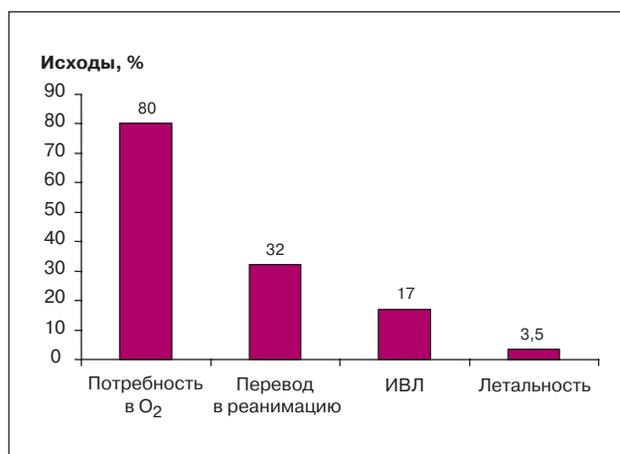
На современном этапе респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) считается наиболее частой причиной тяжелого течения инфекционно-воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей у детей раннего возраста, преимущественно бронхолитов и пневмоний. В этой возрастной группе РСВ является ведущей причиной госпитализации по поводу данных заболеваний во время эпидемического сезона респираторных инфекций. Данные Всемирной организации здравоохранения свидетельствуют о том, что РСВ-инфекция — причина, по меньшей мере, четырех миллионов смертей в год у детей до 5 лет во всем мире [2]. Кроме того, РСВ не вызывает формирование стойкого иммунного ответа, что приводит к частому реинфицированию [3]. Особенно тяжело РСВ-обусловленные респираторные заболевания протекают у недоношенных детей на фоне несовершенного иммунного ответа и морфофункциональных особенностей респираторного тракта. Показано, что наиболее уязвимыми в этом отношении являются дети первого полугодия жизни, рожденные до 35-й нед гестации [4]. Помимо этого, к группе риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции относятся дети первых двух лет жизни с бронхолегочной дисплазией (БЛД) и гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (ВПС). Известно, что риск госпитализации по поводу тяжелого течения РСВ-инфекции в первые 6 мес жизни возрастает у недоношенных детей в 2 раза. Дети с ВПС на фоне респираторно-синцитиальной вирусной инфекции госпитализируются в 3 раза, а дети с БЛД — в 13 раз чаще, чем доношенные дети, не имеющие хронической кардиореспираторной патологии [5, 6].

В группах риска по тяжелому течению РСВ-инфекции на первом месте находятся дети с БЛД, у которых высокая частота госпитализаций по поводу обострений заболевания, протекающих в виде РСВ-обусловленных бронхолитов, зачастую сочетается с необходимостью реанимационных мероприятий и нередко приводит к летальным исходам. По данным канадских авторов, наблюдавших 260 больных БЛД, 80% детей возвращаются к дополнительной оксигенации на фоне тяжелого течения РСВ-инфекции; 32% — нуждается в реанимационных мероприятиях; 3,5% — умирает [7] (рис. 1). На основании клиничко-функционального мониторинга было показано, что наибольшая тяжесть состояния у детей с обострением бронхолегочной дисплазии отмечается в первом полугодии жизни, однако высокая вероятность госпитализации сохраняется до двух лет жизни [8]. Некоторые исследователи относят к группе риска по тяжелому течению РСВ-инфекции детей с муковисцидозом и первичными иммунодефицитными состояниями [9, 10]. По данным ряда зарубежных авторов, практически каждый ребенок до двух лет жизни оказывается инфицированным РСВ [11] (клинический случай 1).

Клинический случай 1. Больной Б., дата рождения — 09.11.07 г.

Ребенок у женщины 32 лет от 3-й беременности, протекавшей на фоне гнойного лимфаденита у матери в 1-м

Рис. 1. Степень тяжести и исходы РСВ-инфекции у больных с БЛД [7]



триместре, ОРВИ и угрозы прерывания во 2–3-м триместрах. Роды 2, преждевременные (34–35-я нед гестации), путем экстренного кесарева сечения через 14 ч после излития околоплодных вод на фоне вторичной слабости родовой деятельности. Пятикратное обвитие пуповины вокруг шеи ребенка. Вес при рождении — 1860 г, длина — 43 см. Оценка по шкале Апгар — 4/5 баллов. С рождения проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в течение нескольких часов, затем дополнительная оксигенация через кислородную палатку. В течение первого месяца жизни находился на 1-м этапе выхаживания с диагнозом «Церебральная ишемия 1-й степени, синдром мышечной дистонии, синдром гипервозбудимости. Пневмопатия. Отечный синдром. Внутриутробная гипотрофия. Конъюгационная желтуха. Анемия. Недоношенность 34 нед». Получал антибиотикотерапию, дважды — переливания эритроцитарной массы.

В 2 мес жизни получал стационарное лечение по месту жительства по поводу острого бронхита; хрипы в легких сохранялись после выписки. В 4 мес жизни — повторная госпитализация в ДКБ № 9 с признаками дыхательной недостаточности (ДН). Диагноз: «Острая двусторонняя полисегментарная пневмония. ДН 2-й степени. Бронхолегочная дисплазия? Последствия перинатального поражения ЦНС». На фоне положительной динамики в состоянии ребенка сохранялись аускультативные изменения в виде распространенных мелкопузырчатых хрипов в легких. При обследовании были исключены иммунодефицитное состояние, муковисцидоз, дефицит альфа-1-антитрипсина, бронхиальная астма.

В 5-месячном возрасте обследован в отделении пульмонологии НЦЗД РАМН, где проведена дифференциальная диагностика между врожденным пороком развития легких и тяжелым течением бронхолегочной дисплазии. Бронхолегочная дисплазия была исключена. Предположен интерстициальный характер поражения легких на фоне аспирационного синдрома. Назначение метилпреднизолона во время очередной госпитализации в ДКБ № 9 привело к временному улучшению состояния. За период шести госпитализаций на первом году жизни, связанных с дыхательной недостаточностью на фоне хронического воспалительного процесса в легких неясной

этиологии, получил массивную антибиотикотерапию препаратами резерва, ко-тримоксазол, гормональную терапию (ингаляционные и пероральные кортикостероиды), противогрибковые препараты, бронходилататоры; неврологическое лечение, симптоматические средства — без существенного клинического эффекта.

На первом году жизни трижды проведена компьютерная томография грудной клетки (в 5, 8 и 11 мес жизни), достоверных данных за порок развития бронхолегочной системы не выявлено. В 11-месячном возрасте госпитализирован в отделение торакальной хирургии ДКБ № 13 для проведения диагностической биопсии легких. В связи с выявленным гастроэзофагеальным рефлюксом там же была проведена лапароскопическая гастропупилпликация.

В возрасте 1 года жизни (20.11.08) проведена торакоскопическая биопсия легкого. Заключение гистологического исследования биоптата: интерстициальная пневмония с образованием симпластов и сосочковых разрастаний эпителия бронхов. **Нельзя исключить РС-вирусную пневмонию.**

Альтернативные гистологические исследования проводились в НИИ пульмонологии и РГМУ. К единому мнению независимые эксперты не пришли; было рекомендовано исключить наличие гистиоцитоза X, врожденной кистозной аденоматоидной мальформации, синдрома Вильямса–Кемпбелла, X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома (синдромов Пуртильо, Дункана). Рекомендовано генетическое обследование для исключения специфических мутаций.

Ребенку проведен повторный курс лечения Метипредом и преднизолоном с положительным клиническим эффектом, продолжены ингаляции Пульмикорта и Вентолина. На втором году жизни неоднократно госпитализировался в отделение иммунопатологии ДКБ № 9 в связи с дыхательной недостаточностью на фоне обострения бронхолегочного процесса, получал антибиотикотерапию, противогрибковые препараты, ингаляции будесонида, переливания 5% раствора альбумина. Последняя госпитализация — в октябре 2009 г. на фоне присоединения ОРВИ. При поступлении: фебрильная лихорадка, дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром. В связи с неэффективностью проводимой терапии (цефтриаксон, азитромицин, цефепим, ко-тримоксазол, флуконазол, метилпреднизолон, будесонид, Беродуал, симптоматические средства) 13.10.09 г. переведен в отделение реанимации на фоне нарастания сердечно-легочной недостаточности, гипоксических судорог. В связи с явлениями постгипоксического отека мозга и альвеолярного отека легких, подтвержденного рентгенологически, переведен на ИВЛ. Несмотря на проведение активных реанимационных мероприятий, с 18.10.09 г. отмечено нарастание полиорганной недостаточности, появление геморрагического и кишечного синдромов. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии и подозрением на вирусный компонент воспалительного процесса носоглоточные смывы отправлены на исследование в НИИ эпидемиологии РАМН. Результат, полученный методом полимеразной цепной реакции, на РНК вируса гриппа А, А/Н1N1/CA/2009 (свиной грипп) — отрицательный. Посевы крови, смывов со слизистой носа и зева, ликвора — отрицательные. Латекс-тест кала на рото- и аденови-

русы — отрицательный. Исследование сыворотки крови на аспергиллез — отрицательное; мазок из зева на пневмоцистоз, микоплазмоз, хламидиоз — отрицательный; повторно посев из интубационной трубки — отрицательный. Кровь на пневмослайд (IgM) от 16.10.09 г. — отрицательный, **антитела IgG к РС-вирусу — тест положительный.** Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, 23.10.09 г. на фоне падения сердечной деятельности констатирована смерть. Вскрытие по религиозным причинам не проводилось.

Таким образом, в связи с отсутствием патологоанатомического заключения, уточнить характер патологического бронхолегочного процесса не представляется возможным. Независимые гистологические исследования биоптата легочной ткани в четырех патологоанатомических отделениях Москвы содержат 4 вероятных варианта морфологических изменений легочной ткани. Хочется обратить внимание, что два независимых эксперта делают акцент на вирусном компоненте воспалительного процесса в легких. В одном случае даже высказывается предположение о РС-вирусном характере заболевания. Эти, а также клиничко-анамнестические данные (стойкий бронхообструктивный синдром с волнообразным течением, резистентность к антибиотикотерапии и гормональному лечению, рентгенологические признаки облитерирующего бронхоиолита), и, конечно же, IgG-антитела к респираторно-синцитиальному вирусу позволяют предположить персистирующее течение РСВ-инфекции у больного.

Эпидемическая ситуация в отношении РСВ-инфекции в регионах Российской Федерации (РФ), характеризующихся умеренным климатом, где проживает большинство населения страны, сопоставима с общеευропейскими данными. Так, в проспективном многоцентровом исследовании, проведенном в РФ в эпидемический сезон 2008–2009 гг., на основании тестирования носоглоточных смывов на РСВ экспресс-методом (иммунохроматография) у 519 детей до 2-летнего возраста, госпитализированных по поводу инфекций нижних дыхательных путей, положительные результаты были получены у 197 (38%) [12]. При анализе течения РСВ-инфекции у этих больных выявлены следующие факторы риска госпитализации, согласующиеся с данными мировой литературы: мужской пол, низкий вес при рождении (меньше 10 перцентиля), прекращение грудного вскармливания после 2 мес, календарный возраст менее 6 мес на момент развития РСВ-инфекции, контакт в семье с детьми школьного возраста, посещение детского сада, пассивное курение, высокая скученность населения в доме [13, 14]. Кроме того, вероятность госпитализации детей, родившихся незадолго до начала эпидемического сезона РСВ-инфекции или во время сезона, значимо выше, чем у детей, родившихся в другое время года [13, 15]. Проведенное исследование показало, что РСВ являлся основным этиологическим фактором, способствовавшим госпитализации по поводу инфекций нижних дыхательных путей в РФ с октября 2008 по апрель 2009 г. [12].

Эпидемиологические исследования, проведенные в 3 регионах РФ (Москва, Санкт-Петербург, Томск) в сентябре 2008 — апреле 2009 г., определили эффективные сроки проведения профилактических мероприятий и обосновали необходимость принятия мер по контро-

лю РСВ-инфекции, включая профилактику РСВ у детей с высоким риском тяжелого течения заболевания.

Разработанные ранее вакцины против РСВ-инфекции оказались недостаточно эффективными [16]. Действенной альтернативой стало проведение пассивной иммунизации путем применения паливизумаба, представляющего принципиально новый класс препаратов, — гуманизированных моноклональных антител IgG, специфичных к белку слияния (белок F) РС-вируса с выраженным нейтрализующим и ингибирующим действием на штаммы РСВ подтипов А и В. Молекула паливизумаба состоит из человеческих (95%) и мышиных (5%) последовательностей, принадлежащих к фармакологическому классу иммуноглобулинов. На сегодняшний день — это единственный препарат для специфической иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей высокого риска заражения:

- в возрасте до 6 мес, рожденных на 35-й нед беременности и ранее;
- в возрасте до 2 лет, нуждавшихся в лечении по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 мес;
- в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца.

Паливизумаб (Синагис) зарегистрирован в Российской Федерации 16.02.2010 и представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения во флаконах по 50 и 100 мг. Препарат назначается из расчета 15 мг/кг массы тела ребенка, вводится 1 раз в месяц, 5 раз в течение эпидемического сезона. Регистрационный номер ЛСР- 001053/10 [17].

Паливизумаб более 10 лет с успехом применяется в 50 странах мира. За это время профилактические инъекции получили более 400 тыс. детей. Эффективность и безопасность паливизумаба доказана в двух крупных международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях IMract-RSV ($n = 1502$) и CHD ($n = 1287$). Ежемесячные внутримышечные инъекции паливизумаба в дозе 15 мг/кг ассоциировались со снижением частоты госпитализации на 55% среди недоношенных и детей с БЛД и на 45% — среди детей с врожденными пороками сердца (ВПС) по сравнению с группой плацебо. Кроме того, у пациентов, получавших паливизумаб, регистрировали достоверное уменьшение количества дней РСВ-госпитализации, в том числе с необходимостью дополнительного кислорода, общего количества дней и/или частоты РСВ-госпитализации в отделении интенсивной терапии. Частота побочных эффектов в группе паливизумаба не отличалась от группы плацебо, что свидетельствует о безопасности и хорошей переносимости препарата у недоношенных, детей с ВПС и БЛД [18, 19]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что тяжелый РСВ-бронхиолит, перенесенный на первом году жизни, значительно повышает риск развития бронхиальной астмы в более позднем детском возрасте [20]. Предотвращение РСВ-инфекций с помощью паливизумаба влияет на этот значимый фактор риска развития бронхиальной астмы.

Мультицентровое исследование безопасности и эффективности применения паливизумаба для профилактики РС-вирусной инфекции у 100 детей с высоким риском

тяжелого течения заболевания, проведенное в 3 регионах РФ в течение одного эпидемического сезона (с ноября 2009 по апрель 2010 г.), позволило прийти к выводу о необходимости использования препарата у таких пациентов. В исследовании преобладали дети с бронхолегочной дисплазией (46), причем 8 из них родились до 35-й нед гестации, т.е. имели дополнительный фактор риска тяжелого течения РСВ-инфекции. Кроме того, недоношенность (до 35-й нед гестации включительно) как единственный фактор риска отмечался у 24 детей, в сочетании с гемодинамически значимым врожденным пороком сердца — у 1 ребенка в изучаемой группе. Результаты исследования показали высокую эффективность применения паливизумаба у всех детей, получивших 3–5-кратное введение препарата в эпидемический сезон (94 ребенка). Не было зарегистрировано ни одной госпитализации по причине РСВ-инфекции в этот период. Тестирование на РСВ у 6 больных, госпитализированных по поводу заболеваний органов дыхания в течение указанных 6 мес наблюдения, было отрицательным. За этот же период отмечено только 3 нежелательных явления (по одному случаю), вероятно, связанных с исследуемым препаратом: ринит и острый интермиттирующий ринит — у 1 пациента и атопический дерматит — у другого [21].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности паливизумаба у детей с риском тяжелого течения РСВ-инфекции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В отделении восстановительного лечения детей с последствиями перинатальной патологии (ОВЛД ПП) НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН на протяжении двух эпидемических сезонов (ноябрь 2009 — апрель 2010 г. и ноябрь 2010 — апрель 2011 г.) проводилась пассивная иммунизация паливизумабом 19 детей из группы риска тяжелого течения РСВ-инфекции. Среди пациентов преобладали мальчики (13), что связано с преимущественным формированием БЛД у лиц мужского пола [22]. Практически все дети родились недоношенными (17), гестационный возраст колебался от 25 до 36 нед, масса тела при рождении — от 890 до 2350 г. Преобладали дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (14). Два рожденных в срок ребенка массой тела 3300 и 3120 г сформировали БЛД доношенных после аспирации меконияльных вод в родах, у одного из них частые обострения заболевания поддерживались выраженным гастроэзофагеальным рефлюксом. Респираторная поддержка в виде искусственной вентиляции легких и спонтанного дыхания под постоянным положительным давлением в дыхательных путях (ИВЛ + СДППД) при рождении была показана 18 из 19 пациентов в связи с признаками дыхательной недостаточности. ИВЛ более 3 сут (от 4 до 52) и кислородозависимость имели 16 детей в возрасте 28 сут жизни и старше, сформировавших бронхолегочную дисплазию, из них классическая форма заболевания диагностирована у 9, а новая форма — у 7. Не сформировали БЛД 3 ребенка, которым иммунопрофилактика против РСВ-инфекции проводилась по критерию недоношенности до 35-й нед гестации. Один пациент получал пассивную иммунизацию паливизумабом с 5-месячного возраста

та, находясь в группе высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции по всем трем критериям: недоношенность до 35-й нед гестации, классическая форма бронхолегочной дисплазии с частыми обострениями заболевания и гемодинамически значимый врожденный порок сердца (клинический случай 2). Все дети имели сопутствующую патологию в виде последствий перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза (100%), задержку физического и психомоторного развития (82%), функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (52%), ретинопатию недоношенных (82%), рахит (100%). Клиническая характеристика больных и респираторная заболеваемость в течение двух эпидемических сезонов представлены в табл.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На момент начала пассивной иммунизации средний возраст пациентов с БЛД составил в среднем $9,9 \pm 4,2$ мес; 3 пациента с высоким риском тяжелого течения РСВ-инфекции на фоне недоношенности до 35 нед гестации получали иммунопрофилактику паливизумабом с 2 мес жизни.

Подавляющее большинство детей (14) получило 4–5 доз препарата в течение эпидемического сезона; 3 ребенка, начавшие пассивную иммунизацию против РСВ-инфекции в середине сезона, получили по 3 дозы паливизумаба. Двоим детям после однократного введения препара-

та иммунопрофилактика была прекращена по причинам, не связанным с медицинскими показаниями.

Во время первого эпидемического сезона (ноябрь 2009 — апрель 2010 г.) в случае заболевания ребенка ОРВИ проводилось тестирование носоглоточных смывов на РСВ при помощи иммунохроматографического экспресс-метода QuickStripe RSV (Savyon Diagnostics Ltd, Ashdod, Израиль). Во время второго эпидемического сезона (2010–2011 гг.) тестирование носоглоточных смывов на вирусы проводилось в случае присоединения острой респираторной вирусной инфекции с помощью стандартной реакции иммунофлуоресценции. У всех детей, получавших иммунопрофилактику паливизумабом на протяжении двух сезонов, тесты на РСВ были отрицательными.

Как уже упоминалось, в группу для проведения пассивной иммунизации против РСВ включались дети с БЛД, требовавшие терапии по поводу обострений заболевания в течение полугода до начала применения паливизумаба. На фоне проведения иммунизации тяжелых обострений бронхолегочного процесса не зарегистрировано, 7 из 16 детей с БЛД не имели обострений заболевания вообще, у 1 ребенка с БЛД доношенных активность воспаления в бронхах поддерживалась микроаспирационным процессом на фоне гастроэзофагеального рефлюкса. Кроме того, отмечено отсутствие тяжелых обострений БЛД у детей, получивших паливизумаб в первый эпидемический сезон, и во время второго сезона.

Таблица. Клиническая характеристика и заболеваемость ОРВИ в течение эпидемических сезонов (2009–2010, 2010–2011 гг.) пациентов ОВЛД ПП, относящихся к группе риска тяжелого течения РСВ-инфекции

№	Пол	Срок гестации (нед)	Масса при рождении (г)	ИВЛ + СДППД (сут)	БЛД	Кратность введения Синагиса 15мг/кг в/м	Возраст начала иммунизации (мес)	ОРВИ	Тест на РСВ (+/-)
1	Жен	36	2150	5	+	5	14	–	–
2	Муж	30	1580	3	+	4	10	1	–
3	Муж	33	2350	–	–	4	2	1	–
4	Жен	39	3120	7	+	5	15	2	–
5	Муж	28	1140	13	+	5	16	1	–
6	Муж	28	1190	1	–	4	2	1	–
7	Муж	29	1420	9	+	5	8	1	–
8	Муж	40	3300	28	+	5	16	1	–
9	Муж	29	1080	21	+	1	22	–	–
10	Жен	27	890	52	+	3	11	–	–
11	Муж	30	950	10	+	4	20	–	–
12	Муж	27	940	25	+	5	8	2	–
13	Жен	30	1490	13	+	4	5	3	–
14	Муж	28	950	11	+	1	16	–	–
15	Муж	32	1360	4	БЛД + ВПС	5	5	1	–
16	Жен	27	920	44	+	3	7	–	–
17	Муж	33	1250	14	+	3	12	1	–
18	Муж	25	990	32	+	4	9	–	–
19	Жен	30	1420	20	–	4	2	1	–

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких; СДППД — спонтанное дыхание с положительным давлением в дыхательных путях; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ВПС — врожденный порок сердца; ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

Все пациенты, находившиеся под наблюдением при проведении пассивной иммунизации против РСВ-инфекции, были полностью клинически обследованы, включая компьютерную томографию грудной клетки в состоянии естественного сна на мультиспиральном компьютерном томографе Light Speed 16 (General Electric, США) и флоуметрию спокойного дыхания на младенческом пневмотахографе MasterScreen (VIASYS Healthcare GmbH, Германия) в состоянии естественного сна. Для дополнительной оценки состояния ребенка нами использовалась пульсоксиметрия (прибор MIROxi, Formed, Италия). Использование высокотехнологичных методов обследования позволило нам контролировать динамику структурных изменений и функциональное состояние респираторной системы для выявления бронхообструктивного синдрома, не определяющегося при аускультации. В качестве иллюстрации эффективности и безопасности пассивной иммунизации паливизумабом представлен клинический случай ребенка Ш., входившего в группу высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции по всем трем определенным критериям (см. клинический случай 2).

Клинический случай 2. Больной Ш., дата рождения — 04.05.10 г.

Ребенок у женщины 27 лет, страдающей атопическим дерматитом, пищевой аллергией, от 1-й беременности, протекавшей с тяжелым гестозом в 3-м триместре, угрозой прерывания и частичной отслойкой низко расположенной плаценты. Роды путем экстренного кесарева сечения на 32–33-й нед гестации. Масса тела при рождении — 1360 г, рост — 40 см, оценка по шкале Апгар — 5/7 баллов. С рождения на ИВЛ в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью на фоне респираторного дистресс-синдрома, в первые сутки жизни трехкратно введен Куросурф в дозе 100 мг/кг. В возрасте 4 сут был переведен на самостоятельное дыхание. Кислородозависимость сохранял до 2 мес жизни, сформировал бронхолегочную дисплазию. С рождения отмечался грубый систолический шум во всех точках, консультирован кардиохирургом, установлен диагноз: «Перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) 5 мм, недостаточность кровообращения 2А степени». В возрасте 15 сут жизни начата терапия дигоксином из расчета 0,00001 г/кг в сут. В 1,5 мес перенес экстренное грыжесечение по поводу ущемления пахово-мошоночной грыжи справа, в 2 мес — обострение бронхолегочной дисплазии на фоне ОРВИ, потребовавшее госпитализацию по месту жительства.

Наблюдается в НЦЗД РАМН с 2,5 мес жизни, первая госпитализация в ОВЛД ПП для обследования и восстановительного лечения — в октябре 2010 г. в возрасте 5 мес. При поступлении: состояние тяжелое, стабильное. Правильного телосложения, пониженного питания. Вес — 4700 г (ниже 3 перцентиля), длина — 59,5 см, окружность головы — 40,5 см, окружность груди — 34,5 см. Кожные покровы бледные с мелкоточечной сыпью, периоральный цианоз, периорбитальная и периферическая пастозность. Гипотермия, гипергидроз стоп и ладоней. Зев спокойный. Носовое дыхание свободное. Большой родничок — 2,0×2,0 см, края податливы. Нижняя апертура грудной клетки развернута. Рахитические четки. Умеренное втяжение уступчивых мест грудной клетки при дыхании. В легких дыхание проводится неравномерно, с жестким

оттенком, хрипы на момент осмотра не выслушиваются, выдох удлиннен. ЧД — 28–34 в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные, грубый систолический шум во всех точках, ЧСС — 128–144 в мин. АД — 80/40 мм рт. ст. Язык чистый. Признаки прорезывания нижних резцов. Срыгивает и поперхивается редко. Живот мягкий, безболезненный, не вздут. Печень — +2,5+3,5 см из-под края реберной дуги. Селезенка — у края реберной дуги. Увеличение левой половины мошонки за счет гидроцеле. Справа яичко в мошонке отсутствует. Стул неустойчивый, чередование запоров и поносов. Дизурии нет. Неврологический статус: На осмотр реагирует адекватно. Фиксирует взгляд, следит за игрушкой. Непостоянный симптом Грефе. В положении на животе голову держит неуверенно. Мышечный тонус диффузно снижен (S = D). Сухожильные рефлексы оживлены. Патологических знаков нет. При вертикализации опоры нет, перекрест в области нижних третей голеней. Поворачивается на бок произвольно. Улыбается, гулит. Сон спокойный.

Результаты обследования

1. Клинический анализ крови: без особенностей.
2. ЭЭГ: легко дезорганизованный паттерн ЭЭГ-сна. Межзональная дифференцировка ослаблена. Признаки дисфункции срединных структур. Типичной эпилептической активности нет, грубых очаговых изменений нет.
3. УЗИ головного мозга: незначительное расширение боковых и третьего желудочков, структурных изменений не выявлено, тонус мозговых сосудов не изменен.
4. ЭКГ: нормальное положение электрической оси сердца, резкая аритмия на фоне миграции водителя ритма в миокард правого предсердия, умеренные нарушения процесса реполяризации желудочков.
5. Эхо-КГ: ВПС — перимембранозный ДМЖП 5 мм без признаков объемной перегрузки правых отделов и повышения давления в малом круге, полости сердца не расширены, стенки не утолщены. Фракция изгнания — 65%. Ствол легочной артерии — 11 мм, регургитация. Клапаны не изменены.
6. Компьютерная томография грудной клетки от 1.11.10 г. (исследование без задержки дыхания): определяется гиперинфляция по передним отделам легких, неравномерность пневматизации легочной ткани с участками долькового вздутия с обеих сторон. Очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Бронхососудистый рисунок усилен, деформирован за счет транспульмональных тяжей, больше слева. Стенки бронхов утолщены, просветы свободны, не деформированы. Плевральные листки четкие, жидкости в плевральных полостях и в полости перикарда не выявлено. Заключение: КТ-признаки бронхолегочной дисплазии среднетяжелого течения, 8 баллов по шкале оценки степени тяжести БЛД (рис. 2).
7. Флоуметрия спокойного дыхания: вогнутый тип кривой «поток–объем». Бронхообструктивные изменения на выдохе (рис. 3).

На протяжении всего периода наблюдения неоднократно консультирован неврологом, кардиологом, пульмонологом, офтальмологом, диетологом, ортопедом, физиотерапевтом, врачом ЛФК, психологом.

Диагноз в 5 мес жизни: «Бронхолегочная дисплазия, тяжелое течение, классическая форма, ремиссия. Врожденный

Рис. 2. Срез компьютерной томограммы грудной клетки ребенка Ш. в возрасте 5 мес

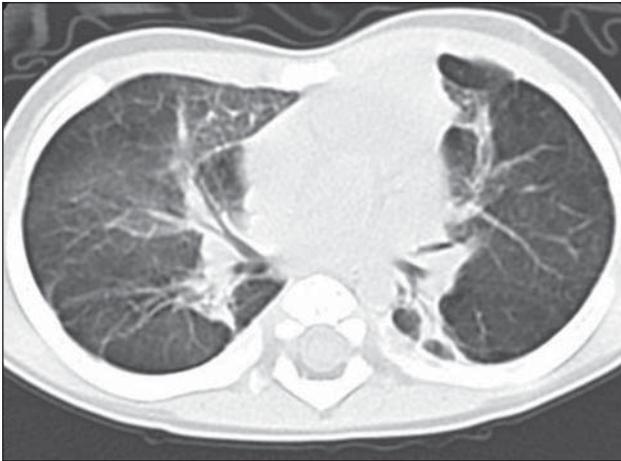
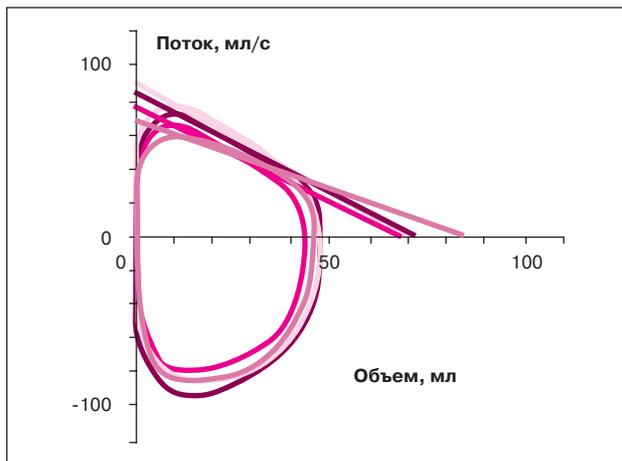


Рис. 3. Кривая «поток–объем» ребенка Ш. в возрасте 5 мес



порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки) 5 мм. Сердечно-легочная недостаточность 1-й степени». Сопутствующий диагноз: «Последствия перинатального поражения ЦНС. Задержка физического и психомоторного развития. Ангиопатия сетчатки по дистоническому типу. Рахит 2-й степени, подострое течение, период разгара. Атопический дерматит, легкое течение, ремиссия. Водянка оболочек яичек слева. Крипторхизм справа. Состояние после грыжесечения справа. Недоношенность 32 нед». В течение 6 мес наблюдения ребенок получал комплексное лечение, включавшее базисную терапию Пульмикортом через небулайзер — по 500 мкг/сут до 7 мес жизни, сердечные гликозиды, диуретики, ноотропы, сосудистые препараты. С ноября 2010 по март 2011 г. получил курс пассивной иммунизации паливизумабом (№ 5) для профилактики тяжелого течения РСВ-инфекции; обострений БЛД на фоне лечения не отмечено. По поводу ДМЖП наблюдался кардиохирургом в детском отделении ИССХ им. А. Н. Бакулева; плановая терапия дигоксином и спиронолактоном завершена в 7-месячном возрасте, каптоприлом — в 8 мес. Закрытие ДМЖП отмечено в 10 мес. Дважды прошел курс восстановительного лечения (массаж и физиотерапия) в 8 и 10 мес.

К 1 году на фоне проведенного комплексного восстановительного лечения, включавшего пассивную иммунизацию паливизумабом против РСВ-инфекции, состояние ребенка улучшилось: расценивалось как среднетяжелое по основному заболеванию, стабильное. Правильного телосложения, пониженного питания. Вес — 7380 г, длина — 71 см, окружность головы — 43,5 см, окружность груди — 39 см. Кожные покровы бледные, пастозность под глазами — периодически. Зев спокойный. Носовое дыхание свободное. Большой родничок — 0,3×0,5 см, мембранозный. Нижняя апертура грудной клетки развернута. Втяжения уступчивых мест грудной клетки при дыхании не отмечается. В легких дыхание проводится равномерно, с жестким оттенком, хрипы на момент осмотра не выслушиваются. ЧД — 24–28 в мин. Тоны сердца звучные, ритмичные, шум не выслушивается. ЧСС — 112–120 в мин. АД — 90–80/65–55 мм рт. ст. Язык чистый. Зубов 6. Живот мягкий, безболезненный, не вздут. Печень — +1,5 см из-под края реберной дуги. Селезенка — у края реберной дуги. Стул регулярный, 1–2 раза в сут. Дизурии нет. Неврологический статус: На осмотр реагирует адекватно. Эмоционально контактен. Хорошо фиксирует взгляд, следит за игрушкой. Мышечная дистония, с преобладанием тонуса справа. Сухожильные рефлексы оживлены. Патологических знаков нет. Переворачивается на живот и на спину. Самостоятельно садится. Не встает. Стоит и ходит с поддержкой. Перекладывает игрушки. Улыбается, лепечет, играет с матерью. Сон не нарушен.

Диагноз основной в 1 год: «Бронхолегочная дисплазия, среднетяжелое течение, классическая форма, ремиссия. Врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки), закрытие. Недостаточность кровообращения 0».

Сопутствующие: «Последствия перинатального поражения ЦНС. Задержка физического и психомоторного развития. Рахит 2-й степени, реконвалесценция. Водянка оболочек яичек слева. Крипторхизм справа. Состояние после грыжесечения справа. Недоношенность 32 нед в анамнезе».

Проведение курса иммунопрофилактики паливизумабом позволило получить существенные положительные сдвиги в состоянии ребенка. Основными результатами лечения можно считать отсутствие обострений бронхолегочного процесса за последние полгода, нормализацию гемодинамики в малом круге кровообращения с закрытием дефекта межжелудочковой перегородки, положительную динамику в психомоторном и физическом развитии, прибавку массы тела на 2680 г за 6 мес. Педиатрический прогноз благоприятный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ мирового опыта применения паливизумаба, результатов мультицентровых исследований, проведенных в РФ в 2008–2010 гг., и собственные клинические данные приводят к заключению о необходимости применения препарата в группе высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции. Дети с бронхолегочной дисплазией и гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, а также недоношенные дети, рожденные до 35-й нед гестации включительно, должны быть защищены от респираторно-синцитиальной инфекции в возрастных

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).



СИНАГИС®
ПАЛИВИЗУМАБ

Abbott
A Promise for Life

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)

периодах, наиболее опасных в плане возникновения тяжелого течения заболеваний нижних дыхательных путей, развития серьезных осложнений и риска летального исхода. Для недоношенных детей таким периодом является первое полугодие жизни, для детей с БЛД и ВПС — первые 2 года жизни. Особенно актуальна иммунопрофилактика РСВ-инфекции у детей с БЛД, поскольку заболевание имеет регрессивное течение, и при отсутствии обострений бронхолегочного процесса повышается вероятность исхода в клиническое выздоровление. Эффективность пассивной иммунизации против РСВ-инфекции доказана многочисленными клиническими исследованиями за рубежом и подтверждена в условиях РФ. Включение иммунопрофилактики РСВ в комплексную терапию детей с последствиями перинатальной патологии позволяет повысить эффективность восстановительного лечения данной категории больных, поскольку отсутствие тяжелых вариантов течения респираторных заболеваний позволяет этим детям увеличивать темпы психомоторного и физического развития. Среди пациентов ОВЛД ПП НЦЗД РАМН в течение 2 эпидемических сезонов не отмечено ни одного случая лабораторно подтвержденной РСВ-инфекции у детей, получавших пассивную иммунизацию паливизумабом против данно-

го вируса в течение 3–5 мес. Небольшое число клинических наблюдений не позволяет делать окончательные выводы, но, возможно, речь идет не о профилактике тяжелого течения РСВ, а о предотвращении заболеваемости РСВ вообще у защищенных пациентов. Точнее можно будет сказать по мере накопления клинического материала.

Безопасность применения паливизумаба у детей группы риска тяжелого течения РСВ-инфекции определена результатами мультицентровых исследований за рубежом, включавших большое количество пациентов. Среди наших больных также не отмечено побочных реакций, аллергических проявлений или серьезных нежелательных явлений, связанных с введением препарата.

Таким образом, внедрение новых медицинских технологий в практическое здравоохранение, позволяющее провести иммунопрофилактику тяжелого течения РСВ-инфекции паливизумабом у детей с последствиями перинатальной патологии, оптимизирует качество жизни этих больных, предотвращает хронизацию бронхолегочных заболеваний и инвалидизацию пациентов. Применение паливизумаба (Синагиса) является необходимым для детей группы риска тяжелого течения РСВ-инфекции и показано для всех регионов РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения). — Москва: Союз педиатров России, 2009. — С. 342–347.
2. Garenne M., Ronsmans C., Campbell H. The magnitude of mortality from acute respiratory infections in children under 5 years in developing countries // *World Health Stat Q.* — 1992; 45 (2–3): 180–191.
3. Everard M. Diagnosis, admission, discharge // *Paediatr Respir Rev.* — 2009; 10 (Suppl. 1): 18–20.
4. Colin A.M., McEnvoy C., Castile R. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants 32–36 weeks gestational age // *Pediatrics.* — 2010. DOI: 10.1542/peds.2009. — P. 1381.
5. Boyce T.G., Mellen B.G., Mitchel E.F. et al. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus among children in Medicaid // *J. Pediatr.* — 2000; 137: 865–870.
6. Horn S.D., Smout R.J. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes // *J. Pediatr.* — 2003; 143: 133–141.
7. Navas G. et al. Improved outcome of RSV infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children // *J. Pediatr.* — 1992; 121: 348–354.
8. Давыдова И.В., Яцык Г.В., Тресорукова О.В. и др. Клинико-функциональные особенности течения бронхолегочной дисплазии в первом полугодии жизни // *Российский педиатрический журнал.* — 2008; 6: 10–13.
9. Meissner H.C. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003; 22: 40–45.
10. Fauroux B. Special populations // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2009; 10 (Suppl. 1): 21–22.
11. Glezen W.P., Taber L.H., Frank A.L. et al. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus // *Am. J. Dis. Child.* — 1986; 140 (6): 543–546.
12. Tatochenko V., Uchaikin V., Gorelove A. et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children ≤ 2 years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study // *Clinical. Epidemiology.* — 2010; 2: 221–227.
13. Figueras-Aloy J., Carbonell-Estrany X., Quero J. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33–35 weeks in Spain // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2004; 23 (9): 815–820.
14. Rossi G.A., Medici M.C., Arcangeletti M.C. et al. Risk factors for severe RSV-induced low respiratory tract infection over four consecutive epidemics // *Eur. J. Pediatr.* — 2007; 166: 1267–1272.
15. Law B.J., Langley J.M., Allen U. et al. The Pediatric investigators collaborative network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2004; 23 (9): 806–814.
16. Prince G.A., Jenson A.B., Hemming V.G. et al. Enhancement of respiratory syncytial virus pulmonary pathology in cotton rats by intramuscular inoculation of formalin-inactivated virus // *Journal of Virology.* — 1986; 57: 721–728.
17. Синагис (инструкция по применению). Эбботт Лэбораториз С.А.
18. Impact-RSV study group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants // *Pediatrics.* — 1998; 102: 531–537.
19. 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.
20. 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.
21. Turti T.V., Baibarina E.N., Degtiareva E.A. et al. Safety and efficacy of Palivizumab prophylaxis in infants at high risk of severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in the Russian Federation. — *Europaediatrics*, 2011. — P. 138–219.
22. American Thoracic Society Document. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003; 168: 365.

И.Н. Захарова¹, М.И. Пыков¹, З.В. Калоева¹, Л.А. Катаева², С.В. Шишкина², И.В. Бережная²,
Е.В. Резниченко³, Н.В. Молоткова³

¹ Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Москва

² Тушинская детская городская больница, Москва

³ Пансион воспитанниц Министерства обороны Российской Федерации, Москва

Апостериорная ценность клинических и лабораторных проявлений синдрома Жильбера у детей

Контактная информация:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава

Адрес: 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, тел.: (495) 496-52-38, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Статья поступила: 24.04.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

Синдром Жильбера — доброкачественная непрямая гипербилирубинемия наследственного характера, обусловленная недостаточностью фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы. Ген UGT1A1 локализован на 2q37 хромосоме. Наиболее распространенным является дефект на промоторном участке гена в области пары тимин-аденин. Обследовано 200 детей в возрасте от 8 до 16 лет, имеющих клинико-лабораторные проявления синдрома Жильбера. Всем детям проведено генетическое исследование. Вычислено, что внешние признаки, предъявляемые жалобы и лабораторные проявления имеют недостаточную чувствительность и специфичность. Это говорит о том, что данные признаки не могут быть использованы как критерии диагностики синдрома Жильбера. Полученные результаты позволяют рекомендовать всем детям с гипербилирубинемией и подозрением на синдром Жильбера проводить генетическое исследование как приоритетное.

Ключевые слова: печень, гипербилирубинемия, синдром Жильбера, ген UGT1A1, диагностика, дети.

В последнее время среди детского населения отмечается тенденция к росту патологии печени [1]. Гепатомегалия зачастую является первым симптомом, с которым на практике сталкивается педиатр. На первом этапе, как правило, необходимо проведение лабораторных исследований, включающих определение ферментов печени, маркеров холестаза, а также тестов, позволяющих исключить заболевания печени вирусной природы. Известно, что метод иммуноферментного анализа для диагностики вирусного гепатита обладает 100% чувствительностью и специфичностью [2]. Гораздо сложнее проведение дифференциальной диагностики заболеваний печени при интерпретации биохимического анализа крови, обладающего хорошей чувствительностью,

но недостаточной специфичностью для различной патологии печени. Нередко не обнаружив данных, подтверждающих вирусную природу поражения печени, при наличии гепатомегалии, желтухи и гипербилирубинемии одновременно или одного из этих признаков, диагностируется синдром Жильбера, и диагностический поиск в дальнейшем прекращается.

В 2010–2011 гг. исполняется 110 лет с момента публикации Августином Николасом Жильбером (1858–1927) печатных работ, посвященных симптомокомплексу, который носит его имя. Синдром Жильбера — наследственная болезнь, проявляющаяся эпизодами желтухи и развивающаяся вследствие повышения уровня неконъюгированного билирубина в сыворотке крови

I.N. Zakharova¹, M.I. Pykov¹, Z.V. Kaloyeva¹, L.A. Kataeva², S.V. Shishkina², I.V. Berejnaya², E.V. Reznichenko³,
N.V. Molotkova³

¹ GOU DPO Russian Medical Academy of Postgraduate Education Medical University, Moscow

² Tushino City Children's Hospital, Moscow

³ Hostel pupils of the Defence Ministry of the Russian Federation, Moscow

Gilbert's syndrome in children: contemporary diagnostic potentialities

Gilbert's syndrome is a benign indirect hyperbilirubinemia of the hereditary nature, caused by deficiency of the enzyme uridindiphosphatglucuronitransferase. UGT1A1 gene is localized on chromosome 2q37. The most common is a defect in the promoter region of the gene pairs in the thymine-adenin. 200 children aged 8 to 16 years with clinical and laboratory manifestations of Gilbert syndrome have been examined. All children undergone to a genetic study. It was calculated that the external signs, the shown complaints and laboratory manifestations are not enough sensitive and specific. This suggests that these symptoms can not be used as criteria for diagnosis of the Gilbert syndrome. The obtained results allow to recommend that all children with hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome suspected should undergo to a genetic research as a priority.

Key words: liver, hyperbilirubinemia, Gilbert syndrome, gene UGT1A1, diagnosis, children.

на 30–40% от нормы. В основе синдрома Жильбера лежит снижение активности фермента печени — уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ).

Как известно, разработка метода секвенирования биополимеров (белков и нуклеиновых кислот — ДНК и РНК), заключающегося в определении их первичной аминокислотной или нуклеотидной последовательности (англ. Sequence — последовательность), положила начало новому этапу развития молекулярной биологии [3, 4].

Обычно до начала секвенирования производят амплификацию участка ДНК, последовательность которого требуется определить при помощи ПЦР. При секвенировании происходит гибридизация синтетического олигонуклеотида длиной 17–20 звеньев со специфическим участком одной из цепей секвенируемого участка. Данный олигонуклеотид является праймером, поставляющим 3'-гидроксильную группу для инициации синтеза цепи комплементарной матрице. Раствор с праймером распределяют по четырем пробиркам, в каждой из которых находятся четыре дезоксинуклеотида: dATP, dCTP, dGTP и dTTP. В более современном варианте дезоксинуклеотиды метят четырьмя разными флуоресцентными красителями и проводят ПЦР в одной пробирке. Затем во время электрофореза в полиакриламидном геле луч лазера в определенном месте геля возбуждает флуоресценцию красителей, и детектор определяет, какой нуклеотид в настоящий момент мигрирует через гель. Благодаря знанию генетического кода появилась возможность определять участки нуклеотидных последовательностей, кодирующих потенциальные белки. Этот источник и сегодня дает нам основную информацию о функциональном строении нуклеотидной последовательности [5].

С открытием и расшифровкой генома человека появились сведения о гене *UGT1A1*, мутация которого способствует снижению функциональной активности фермента УДФГТ печени, отвечающего за конъюгацию билирубина. Ген *UGT1A1* локализован на 2q37 хромосоме. Наиболее распространенным генетическим дефектом является изменение на промоторном участке гена в области тимин-аденина (ТА) [6]. Наличие хотя бы одного аллеля с инсерцией (7ТА) приводит к уменьшению экспрессии гена до 20% нормального уровня, что способствует снижению функциональной активности фермента на 30% и нарушению конъюгации билирубина в гепатоцитах на 80% по отношению к норме. Таким образом формируются условия для развития синдрома Жильбера.

В основе гипербилирубинемии при синдроме Жильбера лежат два главных механизма: нарушение захвата свободного билирубина из плазмы гепатоцитом и дефект конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой в печеночной клетке. При выраженной недостаточности фермента УДФГТ характер наследования патологического процесса — аутосомно-рецессивный, при менее выраженной — аутосомно-доминантный [7].

Приведем два клинических примера, наглядно демонстрирующих необходимость проведения генетического исследования у детей с гипербилирубинемией и подозрением на синдром Жильбера.

Клинический пример 1. Мальчик-подросток 15 лет, поступил в стационар на обследование с направляющим диагнозом «Хронический гастроудоденит в стадии обострения, синдром Жильбера».

При поступлении: жалобы на боли в эпигастрии, купирующиеся после приема пищи, тошноту (периодически). Кожные покровы бледные, легкая иктеричность склер. Физическое развитие: без отклонений от нормы.

Клинические анализы крови и мочи нормальные.

Биохимическое исследование крови: общий билирубин — 59 мкмоль/л (норма — до 21 мкмоль/л), прямой билирубин — 6 мкмоль/л (норма — до 5 мкмоль/л), остальные показатели в норме.

Серологические исследования крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) и исследование крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволили исключить гепатиты В и С.

Копрология — в норме.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек патологии не выявлено.

При эзофагогастроудоденоскопии выявлены признаки гастродуоденита в фазе обострения. Тест на хеликобактер — положительный.

ЭКГ: число сердечных сокращений — 75–80 в мин, ритм — синусовый.

Молекулярно-генетическое исследование: при исследовании ДНК, выделенной из крови пациента методом аллель-специфичной ПЦР, в промоторной области гена *UGT1A1* установлен гомозиготный генотип: А(ТА)6ТА/АА(ТА)6АА. Полученные молекулярно-генетические данные не являются основанием для диагностики синдрома Жильбера.

Клинический диагноз: Хронический гастродуоденит в фазе обострения, ассоциированный с хеликобактерной инфекцией.

Требуется углубленное исследование пациента в условиях специализированного гепатологического отделения.

Данный пример наглядно показывает, что стандартные клинико-лабораторные методы не обладают специфичностью для определения синдрома Жильбера. Проведенное молекулярно-генетическое исследование у данного пациента является подтверждением.

Клинический пример 2. Мальчик-подросток 12 лет. При поступлении в стационар жалуется на боли в животе в области пупка, склонность к запорам (один раз в два-три дня) в течение года.

При осмотре: кожные покровы бледные, субиктеричность склер. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, болезненный в параумбиликальной области. Печень пальпируется (+2 см из-под края реберной дуги). Физическое развитие соответствует возрасту.

Клинические анализы крови и мочи без патологии. В биохимическом анализе крови: общий билирубин — 26 мкмоль/л (норма — до 21 мкмоль/л), прямой — 4 мкмоль/л (норма — до 5 мкмоль/л), остальные показатели в норме.

Серологические исследования методом ИФА и исследование крови методом ПЦР позволили исключить гепатиты В и С.

Копрология — в норме.

Эзофагогастроудоденоскопия: патологии не выявлено.

УЗИ органов брюшной полости и почек: печень — умеренно увеличена, структура однородна, эхогенность повышена. Желчный пузырь: стенка тонкая, просвет эхо-негативный. Со стороны других органов брюшной полости патологии не выявлено. Заключение: Диффузные изменения печени. Умеренная гепатомегалия.

Ирригография: признаки гипомоторной дискинезии кишечника.

Ректороманоскопия: патологии не выявлено.

ЭКГ: норма.

Молекулярно-генетическое исследование: при исследовании ДНК, выделенной из крови пациента методом ПЦР, электрофорезной детекции в промоторной обла-

сти гена *UGT1A1*, установлен гомозиготный генотип: *A(TA)7TA/AA(TA)7AA*. Полученные молекулярно-генетические данные являются основанием для диагностики синдрома Жильбера.

Клинический диагноз: Функциональные нарушения толстой кишки. Хронический запор. Синдром Жильбера. Гепатомегалия.

Этот клинический пример служит доказательством того, что даже при незначительном увеличении содержания непрямого билирубина в сыворотке крови требуется генетическое исследование для исключения синдрома Жильбера.

В связи с этим целью нашего исследования стала оптимизация диагностики синдрома Жильбера и уточнение его структуры на основании генетического исследования.

Для выполнения намеченной цели было обследовано 200 детей в возрасте от 8 до 16 лет (144 девочки и 56 мальчиков, средний возраст детей — 12,5 лет), имеющих клинико-лабораторные проявления синдрома Жильбера.

Всем детям с подозрением на синдром Жильбера проводилась генетическая ДНК-диагностика, включающая секвенирование промоторной области гена *UGT1A1*. Нами проводилось исследование частоты встречаемости динуклеотидной инсерции в промоторной области гена *UGT1A1*. Исследование проводилось лабораторией «ПИННИ» (Постгеномные и нанотехнологические инновации РYNNY), созданной на базе Инновационного центра медицинских нанобиотехнологий ГУ НИИ физико-химической медицины Федерального Медико-биологического Агентства (академик РАН В. И. Сергиенко).

По данным обследования, жалобы гастроэнтерологического характера отмечались при поступлении в стационар у половины (50%) пациентов; остальные дети (50%) стали объектом внимания в связи с обнаружением гипербилирубинемии в процессе проводимой нами диспансеризации девочек-подростков в Пансионе воспитанниц Министерства обороны Российской Федерации.

Жалобы гастроэнтерологического характера у детей были разной степени выраженности, наиболее частые из них: тошнота, изжога, боли в животе, нарушения аппетита, чувство тяжести после еды, склонность к запорам. Повышенную утомляемость, лабильность настроения, головные боли напряжения, потливость отмечали у себя все исследуемые дети ($p < 0,01$), а также внешние проявления, такие как субиктеричность склер, слизистых оболочек и кожи. Степень выраженности данных клинических проявлений варьировала от легких до ярко выраженных ($p < 0,01$).

По результатам проведенного молекулярно-генетического исследования, обследованные дети имели различ-

ные генотипы. Все полученные данные представлены в табл. 1.

В результате проведенного генетического исследования установлено, что 38% обследованных нами детей оказались гетерозиготны по *6TA/7TA* и 37% детей — гомозиготны по *7TA/7TA*. Остальные дети (по 0,5% обследуемых) оказались носителями следующих генотипов: *5TA/6TA*, *6TA/8TA* и *7TA/8TA*. При этом 23,5% детей были гомозиготны по *6TA/6TA*, что не является основанием для постановки диагноза синдром Жильбера. Полученные нами данные подтверждают, что у 25% детей под «маской» синдрома Жильбера скрываются другие причины неконъюгированных гипербилирубинемий, требующих верификации диагноза.

В соответствии с полученными молекулярно-генетическими данными исследуемые дети были разделены на 2 группы. Первую группу составили гомо- и гетерозиготы по *7TA*, во вторую (группу сравнения) вошли пациенты с остальными вариантами генотипа *UGT1A1*. В табл. 2 представлены жалобы детей с рассчитанной для них чувствительностью и специфичностью.

Как видно из таблицы, чувствительность некоторых жалоб оказалась высокой, но их специфичность была настолько низкой, что данные признаки не могут быть использованы в качестве критерия диагностики синдрома Жильбера. Большинство представленных жалоб свойственны больным с различной патологией ЖКТ, и они не являются патогномичными для какого-то определенного заболевания.

При осмотре детей отмечены внешние клинические проявления: желтушное прокрашивание кожных покровов, иктеричность склер и слизистой оболочки мягкого неба (табл. 3).

Анализируя данные таблицы, можно подчеркнуть, что желтушные изменения кожных покровов и слизистых оболочек являются высокочувствительным, но малоспецифичным признаком для синдрома Жильбера.

При исследовании функциональных печеночных проб нами изучались такие показатели, как общий белок, общий билирубин, его фракции, щелочная фосфатаза, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, холестерин, триглицериды, лактатдегидрогеназа и γ -глутамилтрансфераза. В ходе анализа биохимических показателей у обследуемых детей обнаружено повышение уровней аспаратаминотрансферазы — у 6 (3%), лактатдегидрогеназы — у 3 (1,5%), аланинаминотрансферазы — у 4 (2%), щелочной фосфатазы — у 17 (8,5%) ($p > 0,05$). Остальные показатели оставались в пределах возрастной нормы. Данные изменения расценивались нами как отражение сопутствующей патологии ввиду низкой достоверности ($p > 0,05$). Наблюдаемое повышение содержания общего билирубина за счет непрямой

Таблица 1. Полиморфизм гена *UGT1A1* у обследованных детей

<i>UGT1A1</i> генотип	Число детей (n)	%
<i>5TA/6TA</i>	1	0,5
<i>6TA/6TA</i>	47	23,5
<i>6TA/7TA</i>	76	38
<i>7TA/7TA</i>	74	37
<i>6TA/8TA</i>	1	0,5
<i>7TA/8TA</i>	1	0,5
Итого	200	100

Таблица 2. Чувствительность и специфичность жалоб обследованных детей

Признак (жалоба)	UGT1A1 генотип	
	6TA/7TA; 7TA/7TA	
	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Тошнота	82,5	25
Изжога	55,2	27,8
Боли в животе	75,6	54,9
Нарушения аппетита	64,9	19,5
Тяжесть в животе после еды	77	42
Хронический запор	60,2	14,5
Повышенная утомляемость	68,3	58,8
Лабильность настроения	79,8	39,6
Головные боли напряжения	37,8	44,9
Потливость	74	35,4

Таблица 3. Чувствительность и специфичность изменений кожных покровов и слизистых оболочек

Признак	UGT1A1 генотип	
	6TA/7TA; 7TA/7TA	
	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Желтушность кожных покровов	98	35,7
Иктеричность склер	87,6	55
Иктеричность слизистой оболочки мягкого неба	92	38,4

фракции имело 100% чувствительность и низкую (67%) специфичность для синдрома Жильбера.

При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости нами выявлено увеличение линейных размеров печени у 50% наблюдаемых детей ($p < 0,05$). Чувствительность данного метода исследования составила 93%, а специфичность — только 70%. Деформация желчного пузыря наблюдалась в 28,5% случаях ($p < 0,05$). Данный признак для синдрома Жильбера имел низкую (50%) чувствительность и специфичность (63%). При ультразвуковом исследовании селезенки изменений со стороны паренхимы органа, ее линейных размеров и других ультразвуковых показателей не выявлено.

При изучении гемодинамических показателей печени нами исследовались воротная, верхнебрыжеечная, селезеночная, печеночные вены и общая печеночная артерия. В этих сосудах оценивались такие показатели, как диаметр сосуда, скорость и индекс резистентности для

артерии. По результатам проведенной доплерографии сосудов печени у детей с синдромом Жильбера не обнаружено достоверных отклонений в показателях гемодинамики ($p > 0,05$).

Таким образом, диагностическая ценность стандартных клинических и лабораторных данных, используемых для диагностики синдрома Жильбера, оказалась недостаточно специфичной. «Золотым стандартом» диагностики синдрома Жильбера является генетическое исследование, позволяющее с высокой точностью поставить диагноз. Это особенно важно в свете имеющихся представлений о том, что больных с синдромом Жильбера не следует лечить, если нет сопутствующей патологии, и что продолжительность из жизни не отличается от таковой у больных без данного синдрома. Однако выявленная гипербилирубинемия у 25% обследованных больных, у которых не подтвержден диагноз синдрома Жильбера, требует дальнейшего обследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К. Побочное действие лекарств в детской практике // Детский доктор. — 2000; 4: 37–41.
2. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. — М.: Медицина, 2006. — 544 с.
3. Lee C.R., Goldstein J.A., Pieper J.A. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data // Review. Pharmacogenetics. — 2002; 12 (3): 251–263.
4. Tsujita Y., Baba S., Yamauchi R. et al. Association analyses between genetic polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene and hypertension in Japanese: the Suita study // J. Hypertens. — 2001; 19: 1941–1948.
5. Lin Y.-C., Chang P.-F., Hu F.-C. et al. Variants in the UGT1A1 Gene and the Risk of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Pediatrics. — 2009; 124: 1221–1227.
6. Esteban A., Perez-Mateo M. Heterogeneity of paracetamol metabolism in Gilbert's syndrome // Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinetic. — 1999; 24: 9–13.
7. Муравлянская Л.Н. Болезнь Жильбера: особенности диагностики / Материалы Научно-практической конференции врачей и научных работников, посвященной 80-летию Омской областной клинической больницы, 2000. — С. 151–152.

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. TALECRIS Biotherapeutics Inc. 5. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, et al, and the IGIV-C in PID Study Group. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency: a randomized double-blind trial. *Int Immunopharmacol*. 2003;3:1325-1333; 6. Busse I JB, Eldor A, Kelton JG, et al, and the IGIV-C in ITP Study Group. IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanisms of action, and impact on quality of life. *Thromb Haemost*. 2004;91:771-778;



Talecris
BIO-THERAPEUTICS

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



гамунекс®



иммуноглобулин человеческий
нормальный 100 мг / 1 мл

Доказано наукой. Подтверждено пациентами.

А.В. Горелов¹, Л.В. Феклисова², А.А. Плоскирева¹, Е.Р. Мескина², О.А. Литвинчук¹, Е.В. Черняева³

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

² Детская городская больница Святого Владимира, Москва

³ Закрытое акционерное общество «БИОКАД», Московская область

Комплексная терапия вирусной диареи у детей: первые результаты открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования эффективности препаратов интерферона

Контактная информация:

Горелов Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Адрес: 11123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а, тел.: (495) 672-11-58

Статья поступила: 25.03.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

106

В статье представлены данные промежуточного статистического анализа результатов открытого многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования, **целью** которого являлась оценка эффективности и безопасности иммуномодулирующей терапии острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей. **Пациенты и методы:** на данном этапе в исследование включено 28 детей в возрасте от 6 мес до 6 лет с клинически установленным диагнозом вирусной диареи. Дети были рандомизированы в 2 группы: основную, в терапии которой использовался суппозиторный препарат рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b в сочетании с таурином, и группу сравнения, пациенты которой получали препарат рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2 в сочетании с комплексным иммуноглобулиновым препаратом. Динамика купирования отдельных симптомов вирусной диареи оценивалась на протяжении 5 дней после включения пациента в исследование. **Результаты:** проведенный анализ данных не выявил достоверных различий в эффективности исследуемых лекарственных препаратов, что позволяет сделать вывод об эквивалентности оказываемого ими терапевтического действия. Применение препарата, содержащего рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b в сочетании с таурином, способствует снижению уровня медикаментозной нагрузки на организм ребенка без потери эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b, таурин, острая кишечная инфекция вирусной этиологии, лечение, дети.

A.V. Gorelov¹, L.V. Feklisova², A.A. Ploskireva¹, E.R. Meskina², O.A. Litvinchuk¹, E.V. Chernyaeva³

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

² Children's City Hospital of St. Vladimir, Moscow

³ Joint-Stock Company «Biocad», Moscow region

Combined therapy of viral diarrhea in children: first results of an open comparative randomized clinical trial of interferon efficiency

The article presents an interim statistical analysis of the open multicenter randomized clinical trial, whose **goal** was to evaluate the efficiency and safety of immunomodulatory therapy of acute intestinal infections of viral etiology in children. **Patients and methods:** at this stage 28 children aged 6 months to 6 years with a clinically diagnosed viral diarrhea were included in the study. Children were randomly assigned to two groups: basic, where for the treatment was used the suppository preparation of recombinant human interferon alpha-2b in combination with taurine, and a control group, where the patients admitted the drug as the recombinant human interferon alpha-2b in combination with a complex immunoglobulin preparation. The dynamics of the relief of individual viral diarrhea symptoms was assessed within 5 days after the patient was included in the study. **Results:** the analysis of the data revealed no significant differences in the efficiency of the investigated drugs, this fact suggests the equivalence of the produced therapeutic effect. The use of the preparation containing recombinant human interferon alpha-2b in combination with taurine, reduces the level of a drug load on the child's organism without loss of the treatment efficiency.

Key words: recombinant human interferon alpha-2b, taurine, an acute intestinal infection of viral etiology, treatment, children.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают одно из ведущих мест в инфекционной патологии детского возраста. Ежегодно в мире заболевают ОКИ более 1 млрд человек, из которых 65–70% — дети. На сегодняшний день в этиологической структуре ОКИ абсолютное преимущество принадлежит вирусам (от 60 до 90%) [1–4]: чаще других встречаются норо-, рота-, астро-, сапо-, калици-, энтеро- и аденовирусы, а также смешанные вирусно-бактериальные ассоциации [5]. Высокие показатели заболеваемости и смертности от кишечных инфекций у детей, отсутствие эффективных вакцин для проведения активной иммунопрофилактики, быстрое распространение устойчивости возбудителей ОКИ к препаратам стандартной терапии ставят на повестку дня необходимость поиска и разработки новых, безопасных и эффективных лекарственных средств и методов лечения [6]. Определенный вклад в снижение эффективности терапевтических мероприятий при лечении вирусной диареи вносит частое ошибочное назначение антибактериальных препаратов, оказывающих негативное влияние как на микрофлору кишечника, так и на иммунитет.

В настоящее время активно исследуются механизмы иммунологических сдвигов при инфекционных диареях у детей. Известно, что кишечные инфекции вызывают снижение фагоцитарной активности лейкоцитов [7], числа CD3+ и CD4+ Т лимфоцитов, уровня иммуноглобулина (Ig) G при высоком содержании IgM [8–11]. Установлено, что при ОКИ любой этиологии в первую очередь страдает местный мукозальный иммунитет кишечника, что выражается в снижении растворимого IgA (sIgA) и показателей фагоцитоза [12]. По данным Е.В. Михайловой и соавт. [13], ротавирусная инфекция характеризуется снижением активности комплемента, повышением концентрации циркулирующих иммунных комплексов и недостаточно выраженной стимуляцией Т клеток, вырабатывающих интерферон (IFN) γ . Отсутствие активной продукции иммуноглобулинов в остром периоде болезни обуславливает массивное поступление вирусных антигенов в кровь и развитие тяжелых форм болезни [13]. Согласно результатам исследования Е.Ю. Серединой [14], показатели иммунного ответа до начала лечения ОКИ у больных детей характеризуются снижением абсолютного числа Т лимфоцитов и их субпопуляций (особенно Т хелперов 1-го типа), В лимфоцитов в сочетании с недостаточным уровнем sIgA и избыточным IgM, угнетением фагоцитарного звена иммунитета.

В большинстве случаев клиническая картина ОКИ у детей протекает с явлениями острого гастроэнтерита, сопровождающегося выраженным эксикозом и интоксикационным синдромом. Многократная, порой неукротимая, рвота зачастую осложняет проведение оральной регидратации и пероральный прием лекарств, что служит причиной частого назначения инфузионной терапии, выполнение которой у детей сопряжено с определенными трудностями (повышение инвазивности терапии, необходимость фиксации ребенка, дополнительный ятрогенный стресс и др.). Вовлечение в патологический процесс толстого кишечника наблюдается значительно реже [13], что обуславливает возможность использования ректального пути введения. Дополнительным обоснованием этому служит богатая васкуляризация прямой кишки, способствующая быстрому попаданию лекарственного средства в системный кровоток и минимизирующая печеночный метаболизм.

Таким образом, особенности функционирования иммунной системы у детей, состояние транзитного иммунодефицита, возникающее в остром периоде вирусной

диареи, а также определенные сложности доставки лекарственных средств диктуют необходимость введения в терапевтический алгоритм усовершенствованных препаратов, обладающих выраженной противовирусной и иммуномодулирующей активностью.

На современном этапе накоплен большой опыт местного применения различных форм интерферон-содержащих препаратов при терапии ОКИ у детей. Экзогенный IFN α за счет нарушения процессов репликации вирусного генома оказывает прямое этиотропное действие, способствует активации фагоцитарного звена иммунитета, повышает активность киллерных клеток, восстанавливает продукцию sIgA. Ректальное применение препаратов интерферона обеспечивает простой, безопасный и безболезненный способ применения, что оказывается особенно ценным в педиатрии. По данным отечественных исследований установлено, что наличие диареи не служит противопоказанием для назначения суппозиториев: напротив, сочетание местного и системного действия позволяет существенно повысить эффективность терапии.

По данным Ю.И. Кондрашина и соавт. [15], практика применения суппозиториев с интерфероном при изолированном и комплексном лечении ОКИ у детей подтвердила простоту и надежность этой лекарственной формы как для стационара, так и для поликлиник; показала достоверное повышение эффективности общепринятой терапии, в том числе, в случаях осложненного течения заболевания, значительно сократив сроки выздоровления. Так, клинико-лабораторная эффективность суппозиториев, содержащих комплексный иммуноглобулиновый препарат и IFN α , в терапии инфекционных диарей была подтверждена в ходе исследований, проведенных на базе детского отделения Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского и на кафедре детских инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета (Архангельск). Результаты свидетельствуют о сокращении продолжительности интоксикации и диарейного синдрома, а также значительном уменьшении выраженности воспалительных изменений в кишечнике (быстрое исчезновение слизи и примесей из стула, купирование водянистой диареи и ферментативных нарушений) [15].

Согласно исследованию Л.Н. Мазанковой [16], введение суппозиториев, содержащих IFN α в комплексе с антиоксидантами, в стандартный алгоритм терапии ОКИ у детей (по 1 суппозиторию 2 раза в сут в течение 5 дней) способствовало более быстрому купированию симптомов инфекционного токсикоза и сокращению длительности диарейного и абдоминального синдромов. Кроме того, у детей, получавших комбинированную терапию, определялось достоверно более быстрое снижение уровня провоспалительного цитокина — интерлейкина (IL) 6, повышение фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа, sIgA и уровня индуцированного IFN γ .

Таким образом, результаты отечественных исследований свидетельствуют, что применение суппозиторных форм препаратов рекомбинантного человеческого IFN $\alpha 2$ в терапии ОКИ, в том числе с диарейным синдромом различной степени выраженности, не только возможно, но и оправдано ввиду наличия местных и системных иммунологических нарушений.

Генферон Лайт (МНН: рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b + таурин; ЗАО «БИОКАД», Россия; ЛСР-005614/09) является одним из современных препаратов IFN α в лекарственной форме суппозиториев. Введение в состав данного препарата незаме-

мой серосодержащей аминокислоты таурина не только сохраняет стабильность, но и потенцирует биологическую активность интерферона, способствуя уменьшению меди-каментозной нагрузки.

Высокая эффективность препарата в терапии различных инфекционных болезней у детей была доказана в ходе проведенных клинических испытаний, поэтому можно предположить, что включение данного лекарственного средства в базисное лечение вирусной диареи окажет необходимое этиопатогенетическое воздействие на основные звенья инфекционного процесса. Эта гипотеза стала основанием для проведения клинического исследования эффективности и безопасности Генферона Лайт в комплексной терапии острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей, промежуточные результаты которого представлены в настоящей статье. Проведение клинического исследования продолжается в настоящее время.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На момент написания статьи в исследовании завершили участие 28 человек в следующих исследовательских центрах:

- ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (главный исследователь — профессор, докт. мед. наук А. В. Горелов);
- ГУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница Святого Владимира» (главный исследователь — профессор, докт. мед. наук Л. В. Феклисова).

В клиническое исследование включались пациенты обоих полов в возрасте от 6 мес до 6 лет с клинически установленным диагнозом острой кишечной инфекции, продолжительность симптомов у которых на момент включения не превышала 48 ч. Диагноз ОКИ вирусной этиологии считался установленным при наличии как минимум 3 симптомов гастроэнтерита (диспепсия, тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм, жидкий «водянистый» или без патологических примесей стул), симптомов общей интоксикации, повышенной температуры тела, скудных катаральных явлений. Обязательным критерием включения было предоставление родителями ребенка письменного информированного согласия.

Критериями невключения считались: любое иммуномодулирующее лечение менее, чем за месяц до начала исследования, наличие тяжелого диарейного синдрома (частота стула > 6 раз в сут), гиперчувствительность к препаратам интерферона или другим компонентам исследуемого препарата. Не допускались к участию больные с подтвержденным первичным иммунодефицитом, ВИЧ-инфекцией, имеющие сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и/или центральной нервной системы или иных заболеваний, которые, по мнению исследователя, могли оказать влияние на оценку результатов лечения. Тяжелое состояние пациента, требующее проведения реанимационных мероприятий, также являлось критерием невключения.

Дизайн и описание исследуемой лечебной схемы

Данное клиническое исследование представляет собой открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование с активным препаратом сравнения. Включенные в исследование пациенты были рандомизированы в две группы — основную и группу сравнения. Пациенты основной группы получали исследуемый препарат в дозе 125 000 МЕ ректально 2 раза в сут в течение 5 дней параллельно с патогенетической терапией. Пациенты группы сравнения получали симптоматическую терапию в сочетании с препаратом, содержащим реком-

бинантный человеческий IFN α в дозе 500 000 МЕ и комплексный иммуноглобулиновый препарат по 60 мг, ректально 2 раза в сут в течение 5 дней.

В соответствии со стандартами лечения, принятыми в исследовательских центрах, в состав симптоматической терапии входили: пероральная или парентеральная (по показаниям) регидратация, соблюдение безлактозной и безглютеновой диеты с ограничением углеводов, а также (при необходимости) спазмолитические и жаропонижающие средства.

Оценка состояния больного и наличия/отсутствия осложнений осуществлялись в следующие временные точки: на скрининг-визите, визите на 8-й день, на 30-й день (посредством телефонного контакта).

При развитии осложнений ОКИ дальнейшее лечение проводилось по усмотрению лечащего врача, при этом факт развития осложнения и проводимая терапия регистрировались в исследовательской и первичной документации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика больных

В исследование были включены 28 детей обоих полов. Возраст участников исследования составил от 6 мес до 2 лет 9 мес (медиана — 11 мес [8,0–15,0 мес]).

Некоторые больные до включения в исследование получали лечение по поводу кишечной инфекции: у 28,5% детей в обеих группах применялись нестероидные противовоспалительные средства с целью купирования лихорадки (ибупрофен, парацетамол), у 57,1% — энтеросорбенты (смектит диоктаэдрический, белая глина), у 10,7% — пробиотические препараты, у 3,5% — пероральные нитрофураны. Один пациент (3,5%) получал антибактериальное лечение по поводу инфицированной раны десны.

Клиническая картина ОКИ у включенных больных была представлена диарейным синдромом, рвотой, симптомами эксикоза I–II степени, лихорадкой и другими явлениями токсико-инфекционного синдрома (отсутствие аппетита, вялость, сонливость и т.п.), абдоминальным синдромом (боли в эпигастрии, околопупочной области) и признаками воспалительного процесса в кишечнике (вздутие живота, урчание по ходу кишечника, метеоризм). У 1 пациента определялись умеренные гемодинамические расстройства, у 3 — гепатомегалия (увеличение нижней границы печени до 2,5 см), у 1 — пальпировался край селезенки.

Топика патологического процесса в абсолютном числе случаев клинически была представлена сочетанным поражением желудка и тонкого кишечника, и лишь у 17,8% больных ОКИ протекала в виде изолированного энтерита.

Абсолютное большинство больных (96,4%) на момент включения в исследование не имело дефицита массы тела; у 1 пациента группы сравнения определялось снижение массы тела, соответствующее гипотрофии I степени. Такой вывод был сделан на основании отсутствия признаков тяжелого синдрома эксикоза (т.е. дефицит массы не был связан с дегидратацией).

Некоторые больные имели те или иные проявления атопического дерматита (10,7%), в связи с чем получали терапию с использованием пероральных антигистаминных средств.

Показатели лихорадочного синдрома на момент включения у большинства больных (96,3%) не превышали фебрильных цифр, составляя в среднем 37,6°C (37,1–38,5°C). У 2 детей температура тела была нормальной, и лишь у 1 больного диагностирована фебрильная лихорадка (39,7°C).

Диарейный синдром в целом наблюдался у 80,7% больных. В первый день исследования в большинстве случаев он характеризовался повышением числа актов дефекации: так, медиана актов дефекации составила 4 раза в сут. По консистенции обильный водянистый стул зарегистрирован у 21,4% пациентов, жидкий стул — у 46,4% (общего числа включенных больных). Патологические примеси в кале (зелень, слизь) у больных с диареей определялись в 10,7% случаев.

Рвота от 1 до 4 раз в сут наблюдалась у 25% больных, при этом неукротимой рвоты не зарегистрировано ни у одного пациента.

Экзикоз 1–2-й степени зарегистрирован у 28,6% пациентов, при этом у 1 больного диагностированы клинические признаки метаболического ацидоза (3,5%).

После прохождения процедур скрининга и получения письменного согласия родителей на участие ребенка в данном клиническом исследовании пациенты были рандомизированы на 2 группы:

- основная ($n = 13$); использован рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b в дозе 125 000 МЕ в комбинации с таурином 0,005 г;
- сравнения ($n = 15$); использован препарат, содержащий рекомбинантный человеческий IFN α в дозе 500 000 МЕ и комплексный иммуноглобулиновый препарат — 60 мг.

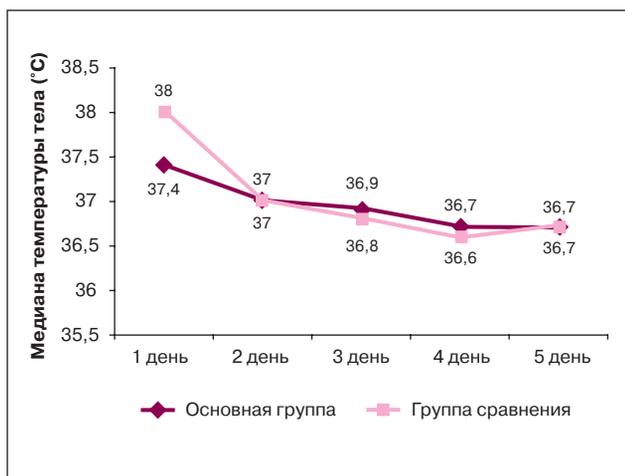
Оценка комплаентности и способности следовать процедурам исследования

Первоначально в исследование было включено 28 больных, двое из которых досрочно завершили участие (оба пациента входили в основную группу). Один пациент выбыл в связи с назначением запрещенной при участии в данном исследовании терапии по поводу интеркуррентного заболевания (интраназальный интерферон по поводу ОРВИ), а второй — в связи с комплаентностью менее 80% и отзывом родителями согласия на участие в данном клиническом исследовании (по личным причинам, не связанным с исследуемой терапией).

Таким образом, эффективность и безопасность исследуемой терапии определялась у 11 больных основной группы и 15 пациентов группы сравнения.

В соответствии с протоколом клинического исследования, данные, полученные от этих больных, не учитывались при статистическом анализе результатов исследования.

Рис. 1. Динамика купирования лихорадочного синдрома в группах



Лихорадка

Лихорадка на момент включения у большинства больных (96,3%) не превышала фебрильных значений, составляя в среднем 37,6°C (37,1–38,5°C) (рис. 1). У 2 детей температура тела была нормальной, и лишь у 1 больного диагностирована высокофебрильная лихорадка (39,7°C).

В первый день исследования в группах отмечено различие в тяжести гипертермического синдрома: медиана температуры у больных основной группы составила 37,4°C (37,1–38,0°C), в группе сравнения — 38,0 (37,3–38,6°C), однако статистически достоверного отличия не установлено (MW-tes; $p = 1,0$). При этом у 1 пациента основной группы и 1 пациента группы сравнения лихорадка не регистрировалась вовсе.

При проведении сравнительного анализа средних показателей температуры тела в зависимости от дня наблюдения статистически значимых различий не установлено, однако, обращает на себя внимание факт более частого возникновения так называемых «температурных свечей» в группе сравнения — 26,6% (в основной группе — 9,1% [ТКФ; $p = 0,2739$]).

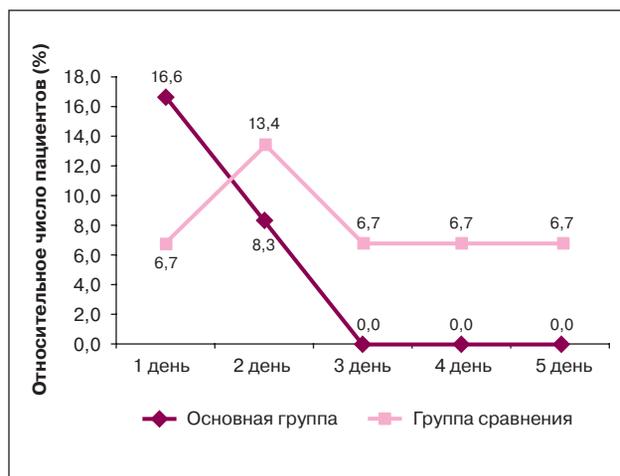
Интоксикация, экзикоз, потребность в инфузионной терапии

Умеренная интоксикация (снижение двигательной активности, вялость, сонливость) в первые сутки наблюдения регистрировалась у 54,5% пациентов основной группы и 73,3% — группы сравнения (ТКФ; $p = 0,281$). В 2 наблюдениях в основной группе интоксикация была выраженной и у 1 больного сопровождалась явлениями метаболического ацидоза (кетоацидоз), в 1 наблюдении в группе сравнения — гемодинамическими расстройствами.

Для купирования явлений интоксикации часть больных получала инфузионную терапию, потребность в которой полностью исчезла у пациентов в основной группе к 3-му дню наблюдения (рис. 2).

Экзикоз 1–2-й степени при скрининг-осмотре был диагностирован у 30,8% пациентов в целом: у 27,3% — основной группы и 33,3% — группы сравнения (ТКФ; $p = 0,5428$). В течение первых двух суток экзикоз купировался у всех больных: в 1-е сут у 66,6% — основной группы и у 60% — группы сравнения, а на вторые сутки — у оставшихся больных (33,4 и 40%, соответственно). Статистически достоверных различий в скорости купирования этого синдрома не установлено.

Рис. 2. Потребность в инфузионной терапии в группах



Диарейный синдром (частота и характер стула)

Диарейный синдром на скрининге диагностирован у 80,8% пациентов, при этом в 1-е сут после включения частота стула различалась (медиана — 4 раза в сут), однако у всех больных характер стула был патологическим (рис. 3, 4).

Диарейный синдром купировался в среднем в течение 3–4 дней, и лишь у отдельных больных обеих групп сохранялся до 5-го дня. При дальнейшем наблюдении на 6–8-е сут у 1 больного группы сравнения зарегистрировано повторение диареи, стул при этом был жидким с примесью зелени и слизи, кратностью до 6 раз в сут. Подобных явлений в основной группе не наблюдалось.

При анализе частоты стула статистически достоверные различия между показателями в группах обнаружены на 5-й день: в эти сроки в основной группе частота стула была нормальной у всех пациентов, тогда как в группе сравнения наблюдалось учащение в 33,3% случаев. Нормализация частоты стула в группе сравнения (100%) зарегистрирована лишь на 6-й день.

Таким образом, нормализация консистенции стула в группах наступала в одинаковые сроки, при этом в основной группе отмечена выраженная динамика к купированию диарейного синдрома (не наблюдалось повторных эпизодов диареи), тогда как в группе сравнения подобные явления наблюдались на 6–8-е сут у 6,7% больных. Нормализация частоты актов дефекации у больных основной группы наступала быстрее — к 5-му дню.

Гемограмма

Важные с клинической точки зрения гематологические изменения приведены ниже.

Лейкоцитоз от $9,2$ до $13,7 \times 10^9/\text{л}$ диагностирован у 5 пациентов основной группы. В двух из пяти случаев он сопровождался сдвигом лейкоцитарной формулы влево, что может косвенно свидетельствовать о бактериальной или смешанной этиологии ОКИ. При повторном исследовании уровень лейкоцитов у них был нормальным.

Лейкоцитоз в группе сравнения на скрининге был диагностирован у 4 больных, при этом уровень его составлял от $9,7$ до $24,8 \times 10^9/\text{л}$ и лишь в 1 случае сопровождался сегментоядерным сдвигом. На втором визите отмечено значимое снижение уровня лейкоцитов, однако, у 2 больных уровень лейкоцитов оставался повышенным ($9,3$ и $10,8 \times 10^9/\text{л}$).

В большинстве случаев показатели гемограммы в группах не имели существенных различий и соответствовали классической картине острого инфекционного процесса. Тем не менее, можно отметить факт более значимого снижения уровня лейкоцитов у больных основной группы, что может косвенно свидетельствовать о более выраженном противовоспалительном влиянии использованной у них терапии, однако это предположение требует дальнейшего изучения.

Оценка безопасности

У всех пациентов, которым было осуществлено хотя бы одно введение исследуемых препаратов, проводился тщательный анализ безопасности.

По результатам наблюдения, нежелательных явлений не зарегистрировано ни у одного участника данного клинического исследования ни в период активного лечения, ни в отдаленный период наблюдения.

Более того, в данное клиническое исследование было включено 5 детей с различными по выраженности явлениями атопического дерматита. После рандомизации трое вошли в группу сравнения и двое — в основную группу. Применение исследуемой терапии ни в одном из случаев не повлекло за собой ухудшения в картине атопического дерматита или реализации какой бы то ни было другой аллергической реакции.

Приведенные выше данные свидетельствуют о безопасности исследуемых препаратов для детей в возрасте от 6 мес до 6 лет, а также возможности их применения у пациентов с отягощенным аллергоанамнезом (в том числе атопическим дерматитом).

Осложнения и рецидивы

В период отдаленного наблюдения (день 9–30-й) проводилось наблюдение за пациентами обеих групп, целью которого ставилось выявление осложнений ОКИ и повторных ее эпизодов.

Ни у одного пациента обеих исследуемых групп в указанный период не зарегистрировано случаев осложнений или повторных эпизодов ОКИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках проводимого нами клинического исследования установлена высокая эффективность препарата Генферон Лайт в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей. Показано, что исследуемый препарат характери-

Рис. 3. Учащенная дефекация у больных в исследуемых группах

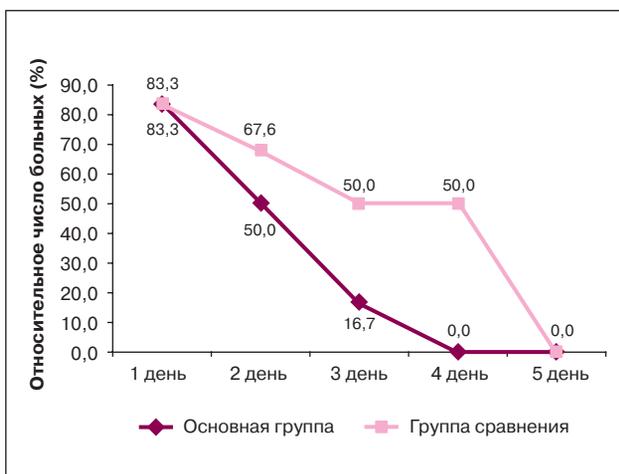
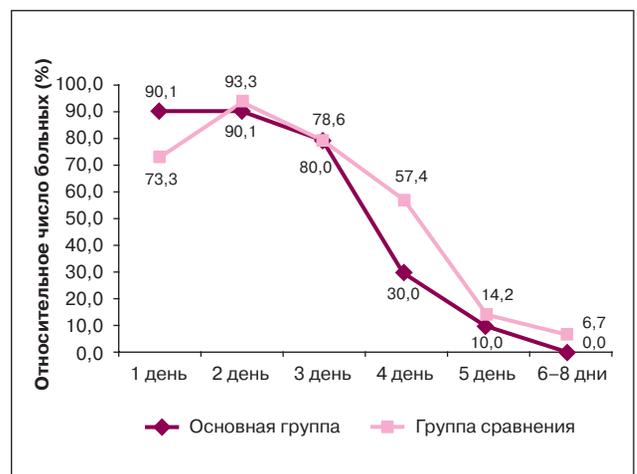


Рис. 4. Патологическая консистенция стула в исследуемых группах

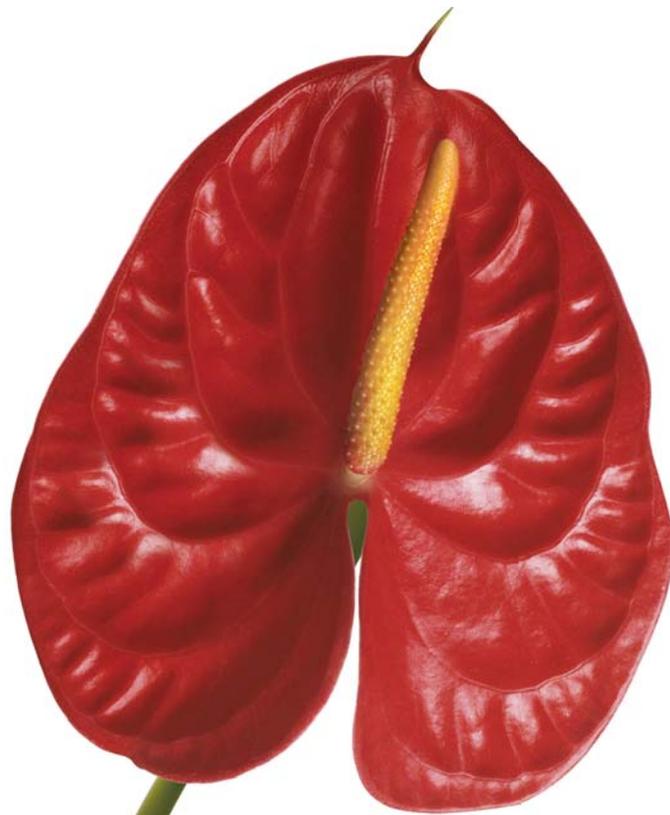


зуется хорошим профилем безопасности при применении у детей в возрасте от 6 мес, в том числе у пациентов с отягощенным аллергоанамнезом.

Не выявлено достоверных различий в эффективности исследуемых лекарственных препаратов, что позволяет сделать вывод об эквивалентности оказываемого ими терапевтического действия и дает основания полагать, что применение препарата, содержащего рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b в сочетании с таурином, способствует снижению уровня медикаментозной нагрузки на организм ребенка без потери эффективности проводимого лечения. Его использование сопровождается более выраженной тенденцией к купированию воспалительных изменений и явлений интоксикации, способствует быстрой нормализации стула у больных ОКИ и снижает потребность в проведении инфузионной терапии, однако, для формирования убедительных выводов терапевтические эффекты обоих лекарственных препаратов должны быть изучены у большего числа больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горелов А. В., Усенко Д. В. Ротавирусная инфекция у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2008; 7 (6): 78–84.
2. Горелов А. В., Плоскирева А. А., Дорошина Е. А. и др. Норовирусная инфекция на современном этапе // Инфекционные болезни. — 2011; 9 (2): 100–106.
3. Битиева Р. Л. Оценка новых подходов к диагностике и терапии ротавирусной инфекции у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007, — 23 с.
4. Козина Г. А. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии острых кишечных инфекций аденовирусной этиологии (F 40/41) у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — 132 с.
5. Сагалова О. И. Клинико-иммунологическая характеристика кишечных инфекций вирусной этиологии у взрослых. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Москва, 2009. — 43 с.
6. Новокшенов А. А. Иммунотерапия при острых кишечных инфекциях у детей. Опыт использования нового иммуномодулятора Гепон // Детские инфекции. — 2003; 1: 32–36.
7. Мартынова Г. П. Клинико-иммунологические нарушения при кишечных инфекциях у детей и методы их коррекции. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Красноярск, 2003. — 46 с.
8. Пшенисова А. С. Характеристика иммунного статуса при эшерихиозной инфекции у детей / Материалы II Конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». — М., 2003. — С. 161–162.
9. Чащина С. А. и соавт. Микрофлора кишечника и иммунологические показатели в крови у детей, перенесших острый инфекционный энтероколит // ЖМЭИ. — 1997; 1: 87–88.
10. Тихомирова О. В. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии // Детские инфекции. — 2003; 3: 7–10.
11. Куприна Н. И. Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста / Материалы II Конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». — М., 2003. — С. 101.
12. Григорович М. С. Клинико-иммунологическая характеристика ротавирусной инфекции у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 20 с.
13. Михайлова Е. В. и соавт. Ротавирусная инфекция у детей: Учебное пособие. — Саратов: Изд-во ГМУ, 2006. — С. 24–28.
14. Середина Е. Ю. Иммунологические аспекты при лечении детей, больных острыми кишечными инфекциями, пробиотиками. URL: http://www.partner.com.ru/arts/art190/sered_immuno.doc
15. Кондрашин Ю. И., Мигранова О. М., Денисов А. К. Лечение острых кишечных инфекций у детей: эффективность использования препарата Кипферон // Педиатрия. Consilium Medicum. — 2006; 8 (1).
16. Мазанкова Л. Н. Пробиотики и интерфероны — новые возможности комбинированной терапии острых кишечных инфекций у детей // Детские инфекции. — 2008; 7 (4): 47–51.



генферон® лайт

*Сохраняя безопасность -
повышаем эффективность*

- Уникальный состав: ➔ **Интерферон альфа-2b**
иммуномодулирующее,
противовирусное,
антибактериальное действие
- ➔ **Таурин**
антиоксидантное,
репаративное действие



Дополнительную информацию о препарате
Вы можете получить по тел.: (495) 992-66-28

www.genferon.ru

Биокад
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

М.В. Туральчук¹, Г.А. Новик¹, А.Я. Гудкова²

¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

Особенности течения кардиомиопатий с рестриктивным фенотипом, обусловленных мутациями генов сердечного тропонина I и десмина, и алгоритмы их диагностики

Контактная информация:

Туральчук Марина Витальевна, аспирант кафедры педиатрии им. проф. И.М. Воронцова Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 295-14-04, e-mail: ten_puppies@mail.ru

Статья поступила: 16.02.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

112

Авторы статьи приводят литературные данные и делятся собственным опытом наблюдения двух пациентов с кардиомиопатией, ассоциированной с рестриктивным фенотипом, обусловленным установленными мутациями в генах, кодирующих синтез сердечного тропонина I и гена десмина. Особое внимание авторы обращают на важность сбора семейного анамнеза, позволяющего заподозрить наследственный характер болезни, а также диагностическую значимость генетического исследования. Комплекс правильно и своевременно выполненного диагностического алгоритма позволит оптимизировать терапевтическую тактику и, возможно, продлить жизнь пациента.

Ключевые слова: кардиомиопатия, рестриктивный фенотип, сердечный тропонин I, десмин, мутации генов, диагностика, лечение.

В качестве причин формирования рестриктивного фенотипа у пациентов с наследственными кардиомиопатиями известны мутации в генах, кодирующих синтез белков кардиомиоцита — саркомерных (тропонина I, тропонина T и α -тропомиозина) и несаркомерных (десмина и ламина).

Тропонин I в числе других белков тропонинового комплекса (тропонин T, тропонин C, α -тропомиозин) входит

в состав тонких филаментов структуры саркомера и, отвечая за Ca^{2+} -чувствительное ингибирование актин-миозинового взаимодействия, является ключевыми белком Ca^{2+} -опосредованной регуляции процесса сокращения/расслабления. Высокая внутриклеточная концентрация Ca^{2+} обуславливает связь тропонина I с тропонином C, ликвидируя тем самым его ингибиторное влияние на актин. Во время диастолы внутриклеточная

M.V. Turalchuk¹, G.A. Novik¹, A.Ya. Gudkova²

¹ St-Petersburg Pediatric Medical Academy

² I.P. Pavlov Medical University, St-Petersburg

Clinical features and diagnostic algorithms of cardiomyopathies with restrictive phenotype caused by cardiac troponin I and desmin genes mutations

The authors are citing the literature data and share their own experiences of observation of two patients with cardiomyopathy associated with restrictive phenotype caused by mutations in defined genes encoding the synthesis of cardiac troponin I and desmin gene. Particular attention of the authors is paid to the importance of family anamnesis, which could allow to suppose hereditary disease character and the diagnostic value of genetic testing. The complex of the correct and timely executed diagnostic algorithm will favour optimization of the therapeutic tactics and possibly extend the life of the patient.

Key words: cardiomyopathy, restrictive phenotype, cardiac troponin I desmin, gene mutations, diagnostics, treatment.

концентрация ионов кальция снижается, нарушая взаимодействие тропонинов I и C, что инициирует ингибиторное влияние тропонина I на актин. Таким образом, тропонин I обеспечивает связь между изменениями внутриклеточной концентрации кальция и процессом расслабления миокарда [1]. Благодаря изучению биологических моделей и исследованиям *in vitro* удалось установить, что механизмы воздействия мутаций ингибиторного региона и мутации дистальной части гена, кодирующего тропонин, различаются. При повреждении ингибиторного участка даже в процессе диастолы при низкой концентрации ионов кальция в цитоплазме тонкие филаменты частично остаются связанными с миозином. Это приводит к нарушению изоволюмической релаксации и раннего быстрого заполнения левого желудочка, что проявляется развитием диастолической дисфункции. При мутации дистальной части гена чувствительность тропонинового комплекса к кальцию снижается, и взаимодействие тропонинов I и C нарушается. Клинически такой вариант проявляется асимметричной гипертрофией миокарда [2].

Таким образом, мутации гена сердечного тропонина I могут приводить к формированию кардиомиопатии как с рестриктивным, так и гипертрофическим фенотипами. Описаны случаи формирования разных фенотипов у членов одной семьи, несущих одну и ту же мутацию [3]. На данный момент установлено, что частота мутаций гена тропонина I среди больных гипертрофической кардиомиопатией составляет не более 5% [4], а среди больных рестриктивной кардиомиопатией — около 30% [4].

Десмин не входит в состав саркомера, он является основным белком промежуточных филаментов сердечной, скелетной и гладкой мышечной тканей. Взаимодействуя с множеством других структурных белков, десмин участвует в поддержании структурной и функциональной целостности миофибрилл. Десминопатии — заболевания, сопровождающиеся поражением всех типов мышечной ткани с отложением «мутантного» белка в мышечных волокнах, так называемые болезни накопления десмина (*desmin storage diseases*). Наследование десминопатий в большинстве случаев аутосомно-доминантное; описаны случаи рецессивного наследования и мутации *de novo* [5].

Одной из особенностей десминопатий считается то, что ее кардиальные проявления могут быть представлены и рестриктивным, и дилатационным, и гипертрофическим фенотипами [6–8]. Известно также, что наибольшая экспрессия гена десмина отмечается в волокнах Пуркинье, с чем, по-видимому, связано раннее нарушение проводимости сердца при десминовых кардиомиопатиях [9]. В ходе многих исследований установлено, что пациенты с десминовой кардиомиопатией находятся в группе высокого риска по возникновению жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и внезапной сердечной смерти. Значительное число пациентов погибает внезапно, поэтому при известном диагнозе пациенты нуждаются в превентивной имплантации кардиовертер-дефибриллятора [10].

Клинически поражение скелетной мускулатуры в ряде случаев отсутствует, болезнь может протекать в стертой форме и обнаруживаться только с помощью специальных

методов обследования. В тяжелых случаях десминовой кардиомиопатии сопровождается выраженным поражением дыхательной мускулатуры с дыхательной недостаточностью. Реже наблюдается поражение гладкомышечного слоя внутренних органов, сопровождающееся рвотой, диареей, синдромом мальабсорбции [5, 11–14]. В масштабном исследовании под руководством E. Arbustini (1998), включившем 631 пациента с первичной кардиомиопатией (601 — с дилатационной, 18 — с гипертрофической в дилатационной стадии и 12 — с рестриктивной), было выявлено 5 случаев десминовой кардиомиопатии у пациентов 17–55 лет. У всех пациентов заболевание характеризовалось рестриктивным фенотипом, наличием атриовентрикулярной блокады 2–3-й степени, повлекшей имплантацию электрокардиостимулятора. Мышечно-неврологическая симптоматика имела место у троих пациентов, повышение уровня креатинфосфокиназы — в одном случае. Четверо из пяти пациентов нуждались в трансплантации сердца. Таким образом, на основании этих результатов авторы сделали вывод, что «десминовая кардиомиопатия должна обсуждаться при дифференциальной диагностике рестриктивной кардиомиопатии, особенно у пациентов с атриовентрикулярными блокадами и миопатией» [15]. К настоящему времени описано около 100 пациентов разного возраста с верифицированной десминовой кардиомиопатией. Частота мутаций гена десмина среди пациентов с дилатационной кардиомиопатией составляет 1–2% [6], среди пациентов с гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатией — не установлена.

Приводим собственные данные наблюдения двух пациентов с кардиомиопатией, ассоциированной с рестриктивным фенотипом, обусловленным установленными мутациями в генах, кодирующих синтез сердечного тропонина I и десмина. Генетическое исследование проводилось на базе ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова» в научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики под руководством директора института.

Пациентка С., 29 лет. В развернутой стадии заболевания предъявляла жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке (даже при разговоре), сердцебиения, нарастающую слабость, отеки на голенях, увеличение живота. Из анамнеза известно, что в 8-летнем возрасте педиатром были выслушаны «акцент II тона над легочной артерией и шумы в сердце», а рентгенологически обнаружили увеличение левых полостей сердца. С учетом отставания девочки в физическом развитии, частых простудных заболеваний (ОРИ, бронхиты, пневмония) было сделано предположение о врожденном пороке сердца (порок не верифицирован). В 10-летнем возрасте были отмечены синюшность губ и пальцев, появились слабость и утомляемость при физической нагрузке. В дальнейшем указанные жалобы постепенно усиливались. К 28 годам жизни ведущим синдромом являлась кахексическая стадия застойной, преимущественно правожелудочковой, сердечной недостаточности, рефрактерной к проводимой терапии. В динамике эхокардиографических (ЭхоКГ) данных определялся типичный рестриктивный фенотип

с прогрессирующим увеличением предсердий (в первую очередь, левого), нарастанием легочной гипертензии на фоне снижения индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) при сохранной систолической функции.

Сбор семейного анамнеза позволил установить наследственный характер болезни. Был выявлен факт смерти плодов во внутриутробном периоде на поздних сроках беременности у двух членов семьи, в том числе у обследованной пациентки, а также смерть младенцев в течение первого года жизни. Известно, что отец пациентки страдал мерцательной аритмией, тяжелой, бивентрикулярной застойной сердечной недостаточностью. Смерть отца наступила внезапно в возрасте 29 лет. При ретроспективном анализе обращало внимание сходство клинического течения синдрома застойной сердечной недостаточности, а также однотипность изменений рентгенограмм и электрокардиограмм отца и дочери в возрасте с 26 по 29 лет, что проявлялось прогрессирующим увеличением левого и правого предсердий.

Дифференциальный диагноз проводился между рестриктивной кардиомиопатией, констриктивным перикардитом, а также системными и инфильтративными заболеваниями миокарда, проявляющимися формированием рестриктивного фенотипа (склеродермией, саркоидозом, гемохроматозом, амилоидозом, гликогенозами). По результатам обследования данных за системное поражение не получено. При специфических окрасках миокарда отложений амилоида не выявлено. Быстро прогрессирующая диастолическая сердечная недостаточность, рефрактерная к терапии, у пациентки с отягощенным семейным анамнезом по внезапной сердечной смерти в молодом возрасте при отсутствии поражений других органов и систем свидетельствовала в пользу семейной формы идиопатической рестриктивной кардиомиопатии.

Смерть больной наступила в возрасте 29 лет от прогрессирующей хронической сердечной недостаточности. По результатам морфологического исследования препаратов миокарда были выявлены признаки дискомплексации мышечных волокон, а также интерстициальный и субэндокардиальный фиброз, наиболее выраженный в предсердиях.

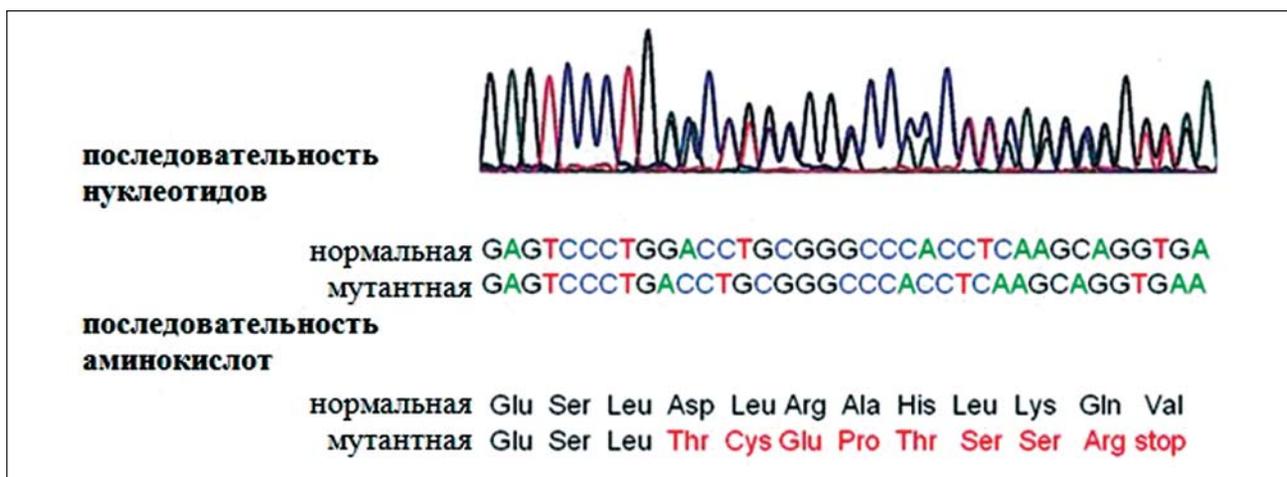
Секвенирование геномной ДНК позволило выявить делецию в 7 экзоне гена сердечного тропонина I — nt4762delG (рис. 1), приводящую к сдвигу рамки считывания с преждевременным формированием стоп-кодона и, следовательно, укорочением С-терминального участка белка. Отсутствие этого участка привело к утрате ингибиторной активности тропонин-тропомиозинового комплекса тонких филаментов и нарушению способности миокарда к активному расслаблению с формированием рестриктивного паттерна. Данная мутация не была обнаружена у двоих здоровых членов семьи пробанда и у 100 человек группы контроля.

Приведенный случай демонстрирует вариант «злокачественной» мутации в гене сердечного тропонина I, приводящей к формированию типичного рестриктивного фенотипа у пораженных членов семьи с летальным исходом в молодом возрасте.

Пациент О., 25 лет. В клинически манифестной стадии болезни предъявлял жалобы на одышку при повседневных нагрузках, давящие боли в груди, перебои в работе сердца, чувство нехватки воздуха. Анамнез заболевания насчитывает 10 лет: в 15-летнем возрасте при проведении профилактической флюорографии была выявлена кардиомегалия. Ухудшения самочувствия пациент не отмечал до 23-летнего возраста. Динамика заболевания состояла в прогрессировании диастолической дисфункции миокарда с увеличением размеров левого предсердия (40–45 мм) на фоне симметричной гипертрофии левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки — до 14 мм, толщина задней стенки ЛЖ — до 17 мм), появлении небольшого количества жидкости в полости перикарда по данным ЭхоКГ, нарушений проведения — синоатриальной блокады II степени, атриовентрикулярной блокады I степени, внутрисердечной блокады и неполной блокады правой ножки пучка Гиса по данным ЭКГ. В течение этого времени пациент наблюдался в стационарах города с диагнозом: «Гипертрофическая кардиомиопатия. Хронический миокардит».

Анамнез жизни. Ранний анамнез без особенностей. До 23 лет считал себя здоровым, занимался спортом. Семейный анамнез: мать, сестра — здоровы. По отцов-

Рис. 1. Результаты секвенирования гена сердечного тропонина I (TNNI3) пациентки С.



ской линии анамнез по сердечно-сосудистой патологии отягощен: дед умер внезапно в возрасте 60 лет; у отца, со слов пациента, — врожденный порок сердца.

К 25 годам у пациента участились перебои в сердце, появились кардиалгии, эпизоды головокружения, в связи с чем пациент очередной раз был госпитализирован. По ЭхоКГ отмечалась выраженная дилатация предсердий, преимущественно левого (левое предсердие — 150 мл, правое предсердие — 115 мл), дилатация правого желудочка. Индекс массы миокарда левого желудочка (116 г/м^2) на верхней границе нормы. Толщина межжелудочковой перегородки — 1,07 см, толщина задней стенки ЛЖ — 0,99 см, глобальная сократимость ЛЖ — на нижней границе нормы (фракция выброса по Simpson — 50%). При доплер-кардиографии выявлены признаки выраженного нарушения диастолической функции миокарда. Сохранялся ограниченный гидроперикард (расхождение листков перикарда по задней и боковой стенкам ЛЖ до 1 см), не сопоставимый по своей выраженности с тяжестью состояния пациента. Лабораторно отмечалось умеренное повышение креатинкиназы-MB и тропонина. На фоне проводимой глюкокортикоидной терапии положительной динамики не достигнуто; отмечалось ухудшение проводимости (атриовентрикулярная (AB) блокада I степени, эпизоды АВ-блокады II степени типа Мобитц 1) и утяжеление нарушений ритма — появление большого количества гемодинамически значимых пароксизмов желудочковой тахикардии (ЖТ), в связи с чем для расширения возможностей антиаритмической терапии пациенту был имплантирован электрокардиостимулятор (DDD), затем в связи с частыми пароксизмами ЖТ — кардиовертер-дефибриллятор. На фоне проводимой терапии пациент впервые отметил появление болей, парестезии и слабости в мышцах конечностей. При проведении игольчатой миографии были выявлены признаки негрубого процесса миогенного характера с акцентом на проксимальные мышцы.

На данном этапе дифференциальный диагноз проводился между хроническим миоперикардитом и рестриктивной кардиомиопатией, в связи с чем пациенту была выполнена эндovasкулярная биопсия миокарда. По данным морфологического анализа были обнаружены признаки, свидетельствующие как в пользу хронического миокардита, так и в пользу кардиомиопатии. Определялись отек стромы, мелкие очаги фиброза, периваскулярный и перимускулярный кардиосклероз, умеренная макрофагальная инфильтрация. Наблюдались выраженные изменения со стороны мышечных волокон: кардиомио-

циты различной формы и величины с мелкоочаговым нарушением хода мышечных волокон; часть мышечных волокон гипертрофирована. С целью проведения дифференциального диагноза в связи с появившимся предположением о наличии десминовой кардиомиопатии было выполнено иммуногистохимическое исследование с антителами к десмину. Обнаружено, что десмин в участках с максимально измененными кардиомиоцитами не имеет отчетливого поперечного расположения и представлен неравномерно расположенными глыбками различной величины. Секвенирование геномной ДНК позволило выявить мутацию в гене десмина — $IVS3 + 1G \rightarrow A$ (рис. 2).

Анализ данного клинического случая позволяет установить особенности течения десминовой кардиомиопатии, обусловленной мутацией $IVS3 + 1G \rightarrow A$, характеризующиеся переходом гипертрофического фенотипа в рестриктивный, что сопровождалось прогрессированием преимущественно правожелудочковой сердечной недостаточности на фоне нарастания диастолической дисфункции, дилатации обоих предсердий и правого желудочка при умеренной гипертрофии миокарда. Важной характеристикой заболевания являются прогрессирующие нарушения атриовентрикулярного проведения и желудочковых нарушений ритма, усугубляющиеся на фоне терапии глюкокортикоидными препаратами, что, по-видимому, связано с подавлением активности макрофагов, участвующих в «утилизации» мутантного десмина. Приведенный клинический случай демонстрирует наличие трудностей в проведении дифференциальной диагностики десминовой кардиомиопатии, напрямую отражающихся на терапевтической тактике. Суммируя собственные данные со сведениями опубликованных работ по обозначенной проблеме, мы предприняли попытку разработать алгоритмы диагностики кардиомиопатий, обусловленных мутациями генов сердечного тропонина I и десмина (рис. 3).

Заключение

Приведенные случаи отражают разнообразие клинического течения кардиомиопатий с рестриктивным фенотипом, демонстрируя типичное течение семейной рестриктивной кардиомиопатии при мутации гена тропонина I и сложности дифференциальной диагностики десминовой кардиомиопатии. Разработанные алгоритмы диагностики кардиомиопатий, обусловленных мутациями генов сердечного тропонина I и десмина, направлены на оптимизацию дифференциально-диагностического поиска у пациентов с кардиомиопатиями.

Рис. 2. Результаты секвенирования гена десмина (DES) пациента О.: мутация $IVS3 + 1G \rightarrow A$ (указана стрелкой)

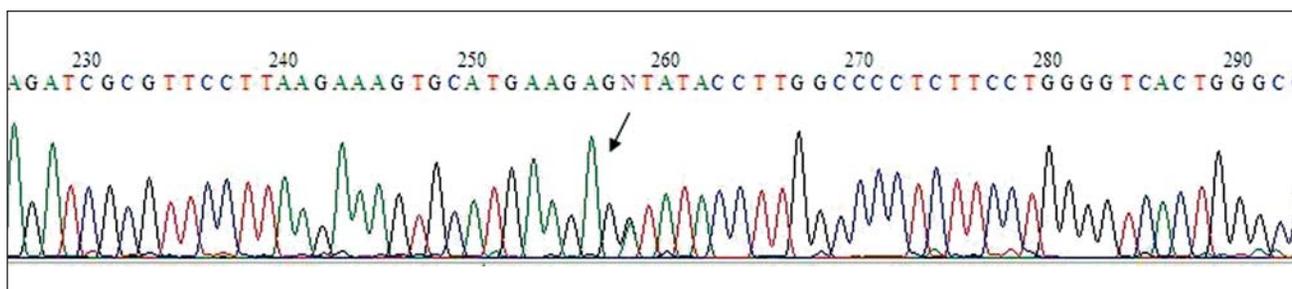


Рис. 3. Алгоритмы диагностики кардиомиопатий, обусловленных мутациями генов сердечного тропонина I и десмина

	Кардиомиопатии, обусловленные мутациями гена десмина	Кардиомиопатии, обусловленные мутациями гена сердечного тропонина I
Анамнез	Отягощенный семейный анамнез по заболеваниям сердца в молодом возрасте и/или ВСС	
Жалобы	Перебои, сердцебиения, одышка, обмороки	
	Мышечная слабость, парестезии, дефицит мышечной массы	Жалобы, связанные с тромбозомболическими осложнениями
ЭКГ СМЭКГ	Прогрессирующие нарушения проведения (САБ и АВБ), требующие имплантации ЭКС. прогрессирующие желудочковые нарушения сердечного ритма высоких градаций, требующие имплантации КВДФ	Прогрессирующие суправентрикулярные нарушения ритма — фибрилляция/трепетание предсердий
ЭХОКГ	Фенотип: гипертрофический/рестриктивный/дилатационный выраженное нарушение диастолической функции прогрессирующая дилатация предсердий и ПЖ, легочная гипертензия	
	Возможен переход гипертрофического фенотипа в рестриктивный и дилатационный, небольшое количество жидкости в полости перикарда	Возможно формирование разных фенотипов (гипертрофического и рестриктивного) у членов одной семьи
Биохимический анализ крови	Умеренное повышение КФК МВ, тропонина	
Миография	Признаки проксимальной миопатии	Без патологических изменений
Биопсия миокарда	Умеренная макрофагальная инфильтрация на фоне выраженных признаков дистрофии миокарда. При ИГХ реакции с антителами к десмину — глыбки десмина, деформированный десмин по периферии КМЦ	Интерстициальный, субэндокардиальный фиброз, наиболее выраженный в предсердиях. Дискомплексация мышечных волокон

Примечание. САБ — синоатриальная блокада; АВБ — атриовентрикулярная блокада; ЭКС — электрокардиостимулятор; КВДФ — кардиовертер-дефибриллятор; КФК МВ — креатинфосфокиназа, МВ фракция; ИГХ реакция — иммуногистохимическая реакция; КМЦ — кардиомиоцит.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Шляхто Е. В., Гудкова А. А., Семернин Е. Н. и др. Первичные кардиомиопатии. — СПб.: Издательство СПбГМУ, 2005. — 232 с.
- Burton D., Abdularazzak H., Knott A. Two mutations in cardiac troponin I that cause hypertrophic cardiomyopathy have contrasting effect on cardiac muscle contractility // *Biochem. J.* — 2002; 362 (2): 443–451.
- Mogensen J., Kubo T., Duque M. et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations // *J. Clin. Invest.* — 2003; 111 (2): 209–216.
- Keren A., Syrris P., McKenna W. J. Hypertrophic cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression // *Nature clinical practice cardiovascular medicine.* — 2008; 5 (3): 158–168.
- Silva C. P., Bacal F. Desmin-related restrictive cardiomyopathy // *Arq. Bras. Cardiol.* — 2007; 89: 150–152.
- Kostareva A., Gudkova A. et al. Desmin mutations in a St. Petersburg cohort of cardiomyopathies // *Acta. Myologica.* — 2006; 25 (3): 109–115.
- Judge D. P. Phenotypic diversity arising from a single mutation // *Heart. Rhythm.* — 2009; 6: 1584–1585.
- Kostera-Pruszyk A. Diversity of cardiomyopathy phenotypes caused by mutations in desmin // *Journal of Cardiology.* — 2008; 131.
- Arbustini E., Pasotti M. Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects // *Eur. J. Heart. Fail.* — 2006; 5: 477–483.
- Luethje L. G., Boennemann C. Prophylactic implantable cardioverter defibrillator placement in a sporadic desmin related myopathy and cardiomyopathy // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* — 2004; 4: 559–560.
- Pinol-Ripolla G., Shatunov A. Severe infantile-onset cardiomyopathy associated with a homozygous deletion in desmin // *Neuromuscul. Disord.* — 2009; 19: 418–422.
- Costa M. L., Escaleira R. Desmin: molecular interactions and putative functions of the muscle intermediate filament protein // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2004; 37: 1819–1830.
- Hager S., Mahrholdt H. et al. Giant right atrium in the setting of desmin-related restrictive cardiomyopathy // *Circulation* January. — 2006; 113: 53–55.
- Goldfarb L. G., Olive M. Intermediate filament diseases: desminopathy // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2008; 642: 131–164.
- Arbustini E., Morbini P. Restrictive cardiomyopathy, atrioventricular block and mild to subclinical myopathy in patients with desmin-immunoreactive material deposits // *JACC.* — 1998; 31 (3): 645–653.

В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Синдромы, сопровождающиеся остро возникшей лихорадкой

Контактная информация:

Таточенко Владимир Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения диагностики и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН, заслуженный деятель науки РФ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-23-11

Статья поступила: 14.05.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

ОСТРЫЙ ТОНЗИЛЛИТ

Определение. В отечественной литературе преимущественное воспаление небных миндалин принято называть тонзиллитом или тонзиллофарингитом, тогда как под термином «фарингит» (зарубежные авторы используют его как синоним нашему термину «тонзиллит») понимают диффузное более или менее равномерное воспаление (чаще всего вирусное) слизистой оболочки и лимфоидных элементов рото- и носоглотки.

Этиология. Тонзиллит вызывают практически все респираторные вирусы, энтеровирусы, вирус Эпштейна–Барр, редко — простого герпеса. Из бактериальных возбудителей основным является *Streptococcus pyogenes*: в частности, β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) становится возбудителем в 15–30% случаев. Значительно реже тонзиллит вызывают β-гемолитические стрептококки групп С и G, у подростков — *Arcanobacterium haemolyticum* и *Neisseria gonorrhoeae*. *Mycoplasma pneumoniae* и особенно *Chlamydophila pneumoniae* так же могут вызвать тонзиллит, как и *Yersinia enterocolitica*. Тонзиллит с налетом — наиболее частая локализация дифтерии.

Воспаление миндалин могут обусловить и неинфекционные причины, как это происходит при синдромах Кавасаки, Маршалла, Бехчета, а также при курении.

Тонзиллит у детей раннего возраста вызывается чаще аденовирусом и вирусом Эпштейна–Барр — возбудителем инфекционного мононуклеоза. У детей первых 2 лет жизни вероятность стрептококкового тонзиллита крайне мала, она учащается с возраста 5 лет (25%), а у подростков вызывает до 40% случаев острого тонзиллита.

Клиническая симптоматика. Клинически тонзиллиты разной этиологии имеют много общего, что создает сложности при дифференциальной диагностике. Это приводит к тому, что многие больные тонзиллитом получают ненужное им антибактериальное лечение. Характер наложений на миндалинах при остром тонзиллите далеко не всегда позволяет дифференцировать этиологию болезни. Распространенная среди врачей точка зрения, что наложения на миндалинах всегда требуют назначения антибиотика, на практике не подтверждается.

Осложнения характерны только для БГСА-тонзиллита. Это шейный лимфаденит, перитонзиллярный и заглоточный абсцессы, средний отит, синусит. Не менее серьезны негнойные осложнения: острая ревматическая лихорадка (через 2–5 недель после нелеченного тонзиллита), реже — острый постстрептококковый гломерулонефрит и токсический шок.

Критерии. Для острого тонзиллита у детей вне зависимости от этиологии характерны внезапное начало с температурой до 39–40°C, ознобом, болями в горле. Выявляются гиперемия задней стенки глотки и небных дужек, в т.ч. выходящая за границы миндалин, отечность миндалин, язычка и глотки, часто фолликулярный или лакунарный выпот, рыхлые налеты, болезненность регионарных лимфатических узлов (рис. 1). Это ставит перед клиницистом сложную задачу — дифференцировать вирусный и БГСА-тонзиллит, поскольку последний требует антибактериального лечения для предупреждения осложнений.

Для вирусных тонзиллитов характерны кашель, катаральный синдром, конъюнктивит (рис. 2), что при БГСА-тонзиллите встречается редко, в основном только при

V.K. Tatochenko, M.D. Bakradze

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

Syndromes accompanied by acute fever

Рис. 1. Стрептококковый тонзиллит у девочки 12 лет. Температура — до 39°C в течение 5 дней, боль в горле, болезненные подчелюстные лимфатические узлы. В анализах крови: лейкоциты — $12,2 \times 10^9$ /л, СРБ — 146 мг/л, ПКТ < 0,5 нг/мл, АСЛ-О — 293 МЕ/мл. В мазке из зева обильный рост *Streptococcus pyogenes*. Падение температуры через 12 ч от начала лечения амоксициллином



Рис. 2. Аденовирусная инфекция у девочки 11 лет. Интоксикация, температура до 39°C в течение 5 дней, боль в горле. В анализах крови: лейкоцитоз — 18×10^9 /л, нейтрофилез — $13,5 \times 10^9$ /л, СРБ — 270 мг/л, АСЛ-О < 25 МЕ/мл. В мазке из зева роста флоры нет, аденовирус (РНГА +++). Антибактериальная терапия амоксициллином/клавуланатом в течение 2 дней без эффекта



смешанной инфекции. При мононуклеозе в крови часто выявляются широкоплазменные лимфоциты (рис. 3). Иногда налеты на миндалинах появляются вследствие кандидоза слизистых оболочек полости рта, как правило, после массивной антибактериальной терапии (рис. 4).

Герпангину вызывают энтеровирусы Коксаки и ЕСНО; пик заболеваемости приходится на летние месяцы. Клинически протекает с высокой температурой, недомоганием, головной болью, снижением аппетита, иногда с болями в животе и рвотой. Характерно высыпание мелких пузырьков (микровезикул) на дужках, мягком небе, язычке, небных миндалинах, задней стенке глотки.

Рис. 3. Инфекционный мононуклеоз у мальчика 1,5 лет. Температура — до 39,5°C в течение 4 дней, значительно затруднено носовое дыхание при отсутствии отделяемого из носовых ходов, снижен аппетит; вялость; гиперемия конъюнктив; подчелюстные и заднешейные лимфатические узлы умеренно увеличены, безболезненны. В анализах крови: лейкоцитоз — до $32,3 \times 10^9$ /л, из них лимфоцитов — 58%, атипичных мононуклеаров — 14%, СРБ — 9 мг/л, ПКТ — 0,22 нг/мл



Рис. 4. Грибковый тонзиллит у мальчика 3 лет. Субфебрильная температура, яркие катаральные явления, ринит. Неделю назад завершен курс лечения амоксициллином/клавуланатом по поводу стрептококкового тонзиллита. Маркеры бактериального воспаления не повышены. В мазке из зева — обильный рост *Candida albicans*



Везикулы в момент появления мелкие, в последующие 3–4 дня они увеличиваются, образовавшиеся после их разрыва эрозии (одновременно 5–6) очень болезненны, обычно окружены кольцом эритемы.

Тонзиллит при **синдроме Маршалла**.

Обследование: экспресс-тест и/или мазок на БГСА, антистрептолизин-О (АСЛ-О), полимеразная цепная реакция (ПЦР) и/или серология на ЭБВ. Маркеры бактериального воспаления (табл.) мало помогают в дифференциальной диагностике тонзиллитов, поскольку их высокие значения часты как при БГСА-инфекции, так и при вирусных формах.

Таблица. Маркеры бактериального воспаления при тонзиллитах у детей

Показатель				Тонзиллит бактериальный или вирусный
Лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$	< 10	10–15	> 15	Для лейкоцитоза $> 15 \times 10^9$ ППР 31% ПОР 76%
Тонзиллит вирусный	37	39	24	
Мононуклеоз	27	29	44	
Тонзиллит бактериальный	20	43	37	
СРБ, мг/л	< 15	30–60	≥ 60	Для СРБ > 60 мг/л ППР 38% ПОР 86%
Тонзиллит вирусный	43	25	32	
Мононуклеоз	58	25	17	
Тонзиллит бактериальный	26	21	53	
ПКТ, нг/мл	< 0,5	0,5–2	2–10	Для ПКТ ≥ 2 нг/мл ППР 57% ПОР 48%
Тонзиллит вирусный	30	37	33	
Мононуклеоз	15	25	60	
Тонзиллит бактериальный	8	7	85	

Примечание. ПКТ — прокальцитонин; ППР — прогностичность положительного результата; ПОР — прогностичность отрицательного результата.

Так, при тонзиллитах, вызванных аденовирусами и вирусом Эпштейна–Барр, у 1/3 детей имеется лейкоцитоз в пределах $10\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$, а у 1/3 — выше $15 \times 10^9/\text{л}$; у 1/4 детей выявляется уровень СРБ $30\text{--}60$ мг/л, а у 1/3 — выше 60 мг/л; прокальцитонин (ПКТ) выше 2 нг/мл — у половины больных. Поэтому диагностическое значение маркера невелико (прогностичность положительного результата (ППР) — 31–57%, прогностичность отрицательного результата (ПОР) — 48–86%), тогда как ППР при конъюнктивите и назофарингите для диагноза аденовирусной инфекции составляет, соответственно, 83 и 76%, а ПОР — 80 и 90%, т. е. выше, чем у лабораторных маркеров.

При гладком течении повторный анализ крови и маркеров не нужен.

Лечение БГСА-тонзиллита: перорально пенициллин V в суточной дозе $50\text{--}75$ мг/кг, или цефалексин — 50 мг/кг в сутки, или амоксициллин — $50\text{--}75$ мг/кг в сутки, курс — 10 дней (убедиться, что нет инфекции Эпштейна–Барр), амоксициллин/клавуланат — $40\text{--}90$ мг/кг в сутки, курс — 10 дней; или азитромицин (Сумамед) — 10 мг/сут, курс — 5 дней; или джозамицин (Вильпрафен Солютаб) — 50 мг/кг в сутки, курс — 10 дней; или цефтибутен (Цедекс) перорально — 9 мг/кг 1 раз в сутки, курс — 5–10 дней; или цефуроксим аксетил — 250 мг/сут, курс — 5 дней. Однократно внутримышечно вводится бензатина бензилпенициллин — 600 тыс. ЕД (масса тела до 25 кг — 1200 тыс. ЕД). Желателен (а при коротких курсах — обязателен) повторный посев через 4 нед.

Лечение вирусных тонзиллитов: симптоматическое, полоскание горла.

Эмпирическое лечение острого тонзиллита проводится при отсутствии данных о БГСА.

- Больному (особенно старше 4–5 лет) с острым тонзиллитом, протекающим без катара и кашля, можно назначить антибиотик до получения данных экспресс-теста, посева на БГСА или АСЛ-О (хотя задержка лечения на 2–3 дня до получения результата не уве-

личивает риск ревматизма). Быстрое (за 18–36 ч) падение температуры говорит в пользу бактериального тонзиллита — лечение продолжают; при отсутствии эффекта (и/или отрицательных данных посева) антибиотик отменяют.

- Больному с острым тонзиллитом, протекающим с кашлем, назофарингитом, конъюнктивитом, в т. ч. при лейкоцитозе $15\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$, антибиотик не назначают (до получения результатов анализов на БГСА).
- При нейтрофильном лейкоцитозе $> 20 \times 10^9/\text{л}$, СРБ > 60 мг/л и/или ПКТ > 2 нг/мл и невозможности обследования назначают антибиотик; при отсутствии эффекта за 48 ч его отменяют.

ОСТРЫЙ СРЕДНИЙ ОТИТ

Острый средний отит — самое частое осложнение ОРВИ, его переносят 65% грудных детей и 85% — к возрасту 3 года, причем более половины детей болеют отитом повторно. Диагностика отита требует отоскопии, которой должен владеть каждый педиатр. У части детей выявляются такие симптомы отита, как беспокойство, боль в ухе или отказ от сосания. Болезненность при давлении на козелок если и говорит об отите, то лишь у детей до 6-месячного возраста. Средний отит может быть катаральным и гнойным.

Обследование. При неуверенности в характере воспаления по данным отоскопии необходимо определить уровень СРБ, ПКТ, хотя и при гнойном отите у 40% больных лейкоцитоз не превышает $15 \times 10^9/\text{л}$ и ПКТ < 2 нг/мл. ППР при гнойном отите для лейкоцитоза $> 15 \times 10^9/\text{л}$ составляет 85% и для ПКТ > 2 нг/мл — 94%, тогда как для СРБ > 60 мг/л — всего 79%. **При наличии перфорации необходим посев отделяемого на микрофлору!**

Катаральный отит (респираторные вирусы) возникает у многих детей с ОРВИ; его критерием является гиперемия барабанной перепонки без выбухания и гноя в полости среднего уха.

Лечение: у детей старше 2 лет возможна отсрочка с назначением антибиотика на 2 дня — его назначают при сохранении температуры и других симптомов. Детям младше 2 лет, как правило, показана антибактериальная терапия.

Гнойный отит (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, БГСА) представляет угрозу перфорации барабанной перепонки и внутримозговых осложнений. Его критериями являются выбухание и гной в среднем ухе, общие нарушения.

Осложнения. Основная опасность — развитие мастоидита, признаками которого являются сохранение лихорадки, смещение ушной раковины, отек, болезненность при пальпации и эритема кожи в заушной области. Обычно имеются отделяемое из наружного слухового прохода или неподвижность, выпячивание и помутнение барабанной перепонки. Возбудителем чаще служит пневмококк, реже — БГСА.

Лечение: перорально — амоксициллин 60–90 мг/кг в 2 приема; при его неэффективности (а у леченных за 1–3 мес до болезни и детей из детских дошкольных учреждений — сразу) — перорально амоксициллин/клавуланат 40–90 мг/кг в сутки по амоксициллину (соотношение 4:1, 7:1 или 14:1). Курс лечения: 7 дней у детей в возрасте > 2 лет, 7–10 дней — в возрасте 0–2 года. Эффективен также цефтибутен (Цедекс), который проявляет высокую активность в отношении основных возбудителей острого среднего отита (β -лактамазопродуцирующих штаммов бактерий *H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis*); назначается с 6-месячного возраста перорально в дозе 9 мг/кг 1 раз в сутки, курс — 5–10 дней.

При аллергии к лактамам назначают азитромицин (10 мг/кг — в 1-й и 5 мг/кг в сутки — в последующие 4 дня или 30 мг/кг однократно) или джозамицин — 50 мг/кг в сутки, курс — 10 дней. При отсутствии эффекта — внутримышечно или внутривенно: цефуроксим или цефотаксим — 100 мг/кг в сутки или цефтриаксон — 50 мг/кг в сутки. По показаниям — парацетез. При подозрении на мастоидит — консультация ЛОР-врача.

Эффект при применении ушных капель с антибиотиками при отите без перфорации отсутствует. При болях эффективен Отипакс.

Перфоративный отит

Критерии: наличие гноетечения, перфорации после острого эпизода.

Лечение: антибиотики, как при гнойном отите, до закрытия перфорации, при обилии гноя — местно турунды с 25% раствором магнезии, капли с рифампицином (Отофа) или 0,3% с норфлоксацином (Нормакс).

Профилактика. У детей с рецидивирующим отитом оправдана вакцинация против пневмококковой инфекции вакциной Пневмо 23 (после 2 лет) в комбинации с вакциной Превенар (интервал между вакцинами — 2 месяца).

- Острый гнойный отит подлежит антибактериальному лечению препаратами 1-го выбора.
- При остром среднем отите у ребенка старше 2 лет возможна отсрочка назначения антибиотика на 2 дня.

ОСТРЫЙ СИНОСИТ

Бактериальный негнойный синусит вызывается *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, реже — золотистым стафилококком. Диагностируется обычно через 10–14 дней после начала ОРВИ при сохранении затрудненного носового дыхания на фоне лихорадки; у старших детей — с головной болью и(или) болезненностью в точках выхода тройничного нерва. Риноскопия выявляет гной в общих и средних носовых ходах.

Обследование. Анализ крови может оставаться неизменным, уровни СРБ и ПКТ также могут быть сомнительными. При подозрении на синусит проводят рентгенографию или компьютерную томографию (КТ) придаточных пазух.

Рентгенологическое исследование придаточных пазух носа оправдано только на 10–14-е сутки ОРВИ при сохранении заложенности носа, болей и других симптомов синусита

Лечение: внутрь амоксициллин, в группах риска — амоксициллин/клавуланат — 50–90 мг/кг в сутки, цефуроксим аксетил — 20 мг/кг в сутки, курс лечения — 14 дней; а также азитромицин 10 мг/кг в сутки, курс — 3 дня. При отсутствии эффекта по прошествии 3-х дней следует сменить амоксициллин на антибиотик, активный против пенициллин-резистентных пневмококков и продуцирующих β -лактамазы штаммов гемофильной палочки. В этом случае (если лечение проводится амбулаторно) перорально назначают амоксициллин/клавуланат. Другим вариантом лечения являются цефалоспорины (например, цефтибутен).

По результатам многоцентрового исследования ПеГАС-II (2004–2005 гг.), 96,9% штаммов *H. influenzae*, выделенных у детей с острым средним отитом в 15 регионах России, были чувствительны к цефтибутену, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора.

При тяжелом состоянии — внутривенно амоксициллин/клавуланат — 90 мг/кг в сутки, внутривенно цефуроксим или цефотаксим — 100 мг/кг в сутки (или внутримышечно, внутривенно цефтриаксон — 50 мг/кг в сут) с переходом по достижении эффекта на пероральный препарат.

Местное лечение слизистой оболочки носа: туалет, аспирация слизи, деконгестанты. При отсутствии дренажа — капли/спреи со стероидами (Полидекса или Назонекс). В случае отсутствия эффекта в течение 1–2 дней, при интоксикации или формировании синусогенных осложнений — пункция (при наличии рентгенограммы, компьютерной томограммы).

Острый гнойный синусит начинается как острейшее лихорадочное заболевание с токсикозом, с 1–2-го дня становится заметным отек щеки и(или) окологлазной клетчатки. Основные возбудители — пневмококк, гемофильная палочка, стафилококк.

Обследование: рентгенография придаточных пазух (или КТ).

Лечение: внутривенно, внутримышечно цефотаксим — 150 мг/кг в сутки (или внутримышечно цефтриаксон 80 мг/кг в сут) или внутривенно амоксициллин/клавуланат — 90 мг/кг в сутки \pm амикацин — 15 мг/кг в сутки. Обязательна консультация ЛОР-врача для определения показаний к пункции или оперативному вмешательству.

ЦЕДЕКС®

(Цефтибутен)

доказанная эффективность в лечении инфекций верхних дыхательных путей^{2,3}

Эффективность

- Активен в отношении *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*^{1,3}
- Хорошее накопление в очагах инфекций^{1,2}

Удобство

- Один раз в сутки взрослые – 1 капсула, 400 мг; дети – 9 мг/кг/сут¹
- Минимум лекарственных взаимодействий¹

Безопасность

- Разрешен с 6-ти месячного возраста¹
- Минимальный риск развития дисбактериоза^{3,4}

ЦЕДЕКС®
(Цефтибутен)

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Цедекс® (цефтибутен)

Регистрационный номер — П N013725/01, П N013725/02.

Форма выпуска: капсулы 400 мг; Порошок для приготовления суспензии (36 мг/мл) для приема внутрь.

Фармакологическое действие: Цефтибутен оказывает бактерицидный эффект, подавляя синтез клеточной стенки бактерий, действует на многие микроорганизмы, продуцирующие бета-лактамазы и устойчивые к пенициллинам и другим цефалоспорином. Цефтибутен активен *in vitro* и в клинической практике в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов: Грамположительные микроорганизмы: *Streptococcus pyogenus*, *Streptococcus pneumoniae*, Грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* Цефтибутен высоко устойчив к действию плазмидных пенициллиназ и цефалоспориноз, однако разрушается под действием некоторых хромосомных цефалоспориноз.

Показания: Лечение инфекций, вызванных чувствительными к цефтибутену микроорганизмами:

— Инфекции верхних дыхательных путей, в том числе фарингит, тонзиллит и скарлатина у взрослых и детей, острый синусит у взрослых.

— Средний отит у детей.

— Инфекции нижних дыхательных путей у взрослых, включая острый бронхит, обострение хронического бронхита и острую пневмонию, в тех случаях, когда возможна пероральная терапия.

— Инфекции мочевых путей у взрослых и детей, в том числе осложненные и неосложненные.

— Энтерит и гастроэнтерит, вызванные *Salmonella*, *Shigella* и *Escherichia coli*, у детей.

Противопоказания:

— Гиперчувствительность к цефалоспорином или какому-либо компоненту препарата.

— Детский возраст до 6 месяцев, в связи с тем, что безопасность и эффективность Цедекса® у новорожденных в возрасте до 6 месяцев не установлены (для лекарственной формы порошок для приготовления суспензии для приема внутрь и капсулы).

— Для капсул 400 мг детский возраст до 10 лет в связи с невозможностью правильного дозирования капсул Цедекса® у детей младшего возраста.

— Врожденные нарушения углеводного обмена: непереносимость фруктозы, нарушения всасывания глюкозы/галактозы или недостаточность сахаразы/изомальтазы (для Цедекса® в лекарственной форме «Порошок для приготовления суспензии»).

С осторожностью применять у пациентов с осложненными желудочно-кишечными заболеваниями, особенно хроническим колитом в анамнезе. Исключительно осторожно применять больным с известной или предполагаемой аллергией на пенициллины.

Способ применения и дозы: У взрослых рекомендованная доза составляет 400 мг один раз в сутки (при внебольничной пневмонии применяется 200 мг x 2 р/сут). Цедекс в капсулах можно принимать независимо от еды. У детей рекомендуемая доза суспензии для приема внутрь 9 мг/кг/сут (максимум 400 мг/сут). Суспензию следует принимать за 1–2 часа до или после еды. Детям старше 10 лет с массой тела больше 45 кг препарат можно назначать в рекомендуемой для взрослых дозе.

При нарушении функции почек коррекция дозы требуется только если клиренс креатинина составляет менее 50 мл/мин.

Длительность лечения Цедексом обычно составляет от 5 до 10 дней в зависимости от степени тяжести и вида заболевания.

Применение во время беременности и лактации

Контролируемых исследований применения препарата у беременных не проводилось. Исследования на животных не выявили его повреждающего действия на течение беременности или родов, на эмбриональное или постнатальное развитие. Однако при назначении Цедекса® беременным следует сопоставлять пользу для матери и риск для плода. Цедекс® не определяется в грудном молоке у кормящих женщин, однако применять препарат у женщин в период кормления грудью следует с осторожностью.

Побочные явления: большинство нежелательных явлений, связанных с приемом Цедекса, обычно умеренно выражены и преходящи и отмечаются редко или очень редко — желудочно-кишечные расстройства, в т. ч. тошнота и рвота (3%), головная боль. Редко: диспепсия, гастрит, боль в животе, головокружение и сывороточная болезнь. Очень редко: рост *Clostridium difficile*, сочетающийся с умеренной или выраженной диареей, судороги. Очень редкие лабораторные нарушения: снижение уровня гемоглобина, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитоз, преходящее повышение активности АСТ, АЛТ и ЛДГ в сыворотке крови.

Взаимодействие с другими препаратами: сведений о взаимодействии с другими препаратами до настоящего времени не получено.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Цедекс®.
2. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии. Под ред. Стратчунского Л.С., М., 2007
3. С.В. Буданов. Цефтибутен (Цедекс®) - новый цефалоспорин III поколения для приема внутрь: значение в терапии бактериальных инфекций. Антибиотики и химиотерапия, 1998, No.4, стр. 33-39
4. Brismar B., Edlund C., Nord C.E. Effect of cefixime on the normal intestinal microflora. Infections, 1993, 21: p.p. 373-375



ООО «МСД Фармасьютикалс»

119049, Москва, ул. Павловская, 7, БЦ Павловский

Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94

www.merck.com

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Л.А. Тарасова¹, В.Н. Данилова², Л.Н. Воронина²

¹ Лечебно-диагностический комплекс «МедГард»

² Самарский государственный медицинский университет

Опыт коррекции нарушения баланса микробиоты кишечника у младенцев на фоне вторичной лактазной недостаточности

Контактная информация:

Тарасова Лариса Анатольевна, врач-педиатр амбулаторного отделения лечебно-диагностического комплекса «Медгард»

Адрес: 443079, Самара, ул. Гагарина, д. 20Б, тел.: (846) 260-76-76, e-mail: seagull-65@mail.ru

Статья поступила: 17.03.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

Одним из главных условий для нормального роста и развития ребенка является полноценное пищеварение. В данной работе авторы подчеркивают важность состояния кишечной микробиоты для адекватного пищеварения, приводят основные причины развития дисахаридазной недостаточности, которая способствует нарушениям микробиоты и усугубляет повреждение кишечника. Ученые делятся своим опытом коррекции нарушений биоценоза и функциональных расстройств кишечника у детей первого года жизни.

Ключевые слова: пищеварение, кишечная микробиота, биопрепараты, нарушения биоценоза кишечника, коррекция, дети.

Основу питания младенца составляют молочные продукты, содержание молочного сахара (лактозы) в которых важно правильно оценивать. Лактоза — основной субстрат питания нормальной микробиоты: формирует оптимальную pH кишечной среды для нормальной перистальтики и усвоения жизненно важных микронутриентов; участвует в процессах созревания и иммуномодуляции, метаболизма желчных кислот, детоксикации организма, синтезе витаминов, поставке питательных веществ для формирования клеток мозга [1].

Лактаза — самый неустойчивый фермент в нашем организме. До 60% детей раннего возраста имеют транзиторную лактазную недостаточность, формиру-

вание которой у детей раннего возраста обусловлено следующими основными причинами:

- функциональной незрелостью клеток кишечника в силу возраста ребенка (известно, что только зрелый энтероцит способен обеспечить достаточную активность фермента);
- специфичностью расположения фермента в клетке. Лактаза в энтероците занимает апикальную часть щеточной каемки клетки, обращена в просвет кишки, что создает особую ее уязвимость. Отсутствие грудного вскармливания или его дефицит ведет к снижению экспрессии фермента щеточной каймы ворсинок;

L.A.Tarasova¹, V.N. Danilova², L.N. Voronina²

¹ LDK «MedGard»

² Samara Medical University

Experience in the correction of the intestine microbiota dysbalance on the background of secondary lactase deficiency

One of the main conditions for normal growth and development of the child is a full-grown digestion. In this paper, the authors emphasize the importance of the intestinal microbiota condition for adequate digestion, and they are citing the main causes of disaccharidase deficiency, which contributes to the violations of the microbiota and exacerbates the intestine damage. Scientists share their experience of the correction of biocenosis and functional intestines disorders in infants.

Key words: digestion, intestinal microbiota, biologics, intestine biocenosis violations, correction, children.

- наследственной предрасположенностью — наличия у близких родственников носительства гена сниженной лактазной активности (до 16% популяции россиян имеют дефицит лактазы в связи с низкой частотой гена персистенции ее активности [LCT*P]);
- различными видами экстрагенитальной патологии беременной женщины (вегетативные дисфункции; нарушения в гормональной сфере, чаще связанные с продукцией тиреоидных гормонов, инсулина, глюкокортикоидов; анемии, гестозы, вредные привычки, вагинальный кандидоз; персистенция вирусов герпес-группы, возбудителей уреоплазмоза и др.), которые могут привести к нарушению микробиоценоза кишечника у их детей, проблемам в формировании и иннервации тонкой кишки, что не обеспечит нормального созревания фермента;
- патологией тонкой кишки (нарушения морфологии, иннервации);
- инфекционными заболеваниями кишечника, преимущественно вирусного происхождения [2, 3].

Триггером развития признаков дисахаридазной недостаточности служит синдром мальабсорбции с нарушением всасывания углеводов, повышенное содержание которых «кормит» всю условно-патогенную флору кишечника. Избыток нерасщепленной лактозы сопровождается значительным ростом числа условно-патогенных микроорганизмов, что в англоязычной литературе имеет название SIBOS (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrom). Дисахариды утилизируются микрофлорой с образованием углекислого газа и органических кислот, что еще более усиливает поступление воды в просвет кишки и дает пенистый водянистый стул со сниженным pH (< 5,5), а дисахариды выделяются с фекалиями и мочой [4]. Иначе говоря, нарушенное полостное, мембранное и пристеночное пищеварение, нерасщепленные углеводы (накапливающиеся в просвете тонкой кишки) повышают осмотическое давление, приводящее к избытку поступления воды в полость кишки и нарушению абсорбции воды и электролитов из просвета кишечника [5].

Таким образом, осмотический эффект и бактериальное воздействие ведут к развитию синдрома мальабсорбции минералов, витаминов, электролитов и воды.

В 80% случаев происходит изменение микробиоценоза со снижением защитной функции бифидо- и лактофлоры и ростом активности на этом фоне условно-патогенной микрофлоры, что приводит к продолжению воспалительных изменений в кишечнике и замыкает порочный круг (рис.).

Кроме того, угнетение роста нормальной облигатной микрофлоры условно-патогенными агентами ведет к снижению ее способности ферментировать сахара, снижается ее антитоксическая функция, что ведет к повышению содержания углеводов в кале, изменениям pH.

Продукция ряда ферментов нормальной микрофлоры кишечника, особенно В-галактозидазы, ферментирующей лактозу, объясняет высокую эффективность препаратов из бифидобактерий и лактобацилл при лактазной недостаточности. Кроме того, иммуномодулирующие свойства бифидо- и лактобактерий способствуют регуляции специфического клеточного и гуморального иммунитета — стимулируют продукцию цитокинов и интерлейкинов, что опосредованно

Рис. Развитие порочного круга при повреждении кишечника вследствие лактазной недостаточности



воздействует на патогенную микрофлору кишечника. Совокупность свойств энтерококков (закислять среду, вытеснять гнилостную микрофлору, устойчивость к колонизации именно в тонком отделе кишечника) и бифидобактерий (нейтрализация щелочных продуктов обмена и закисление среды, активизация макрофагального ответа к колонизации в тонкой кишке) сочетаются в пробиотике «Бифоформ Беби», который дает возможность целенаправленно влиять на микробиоценоз при лактазной недостаточности. Важным моментом является усиление адгезивности бифидобактерий штамма BB12 в присутствии именно *Streptococcus thermophilus*. Кроме того, важной особенностью пробиотика является способность корригировать, а не элиминировать условно-патогенную флору. Содержащиеся в препарате среднецепочечные триглицериды обеспечивают щадящее и быстрое всасывание пищевых ингредиентов без участия желчных кислот и липазы, что также важно для младенца с незрелостью этих систем [6, 7].

Цель исследования — изучение эффективности «Бифоформ Беби» при вторичной лактазной недостаточности у детей младенческого возраста.

Под нашим наблюдением находилось 67 детей от 1 до 4 мес с диагнозом: «Лактазная недостаточность вторичная. Транзиторная ферментативная незрелость. Избыточный бактериальный рост в кишечнике». Пациенты были разделены на две группы: 47 детей принимали исследуемый пробиотик и сорбент (основная группа); 20 детей — лактозосодержащий пробиотик, ферментативные препараты, сорбенты (контрольная группа). 60 детей находились на грудном, остальные 7 — на искусственном вскармливании. Клиника лактазной недостаточности практически не отличалась при различных видах вскармливания. Из исследования были исключены дети с проявлениями вирусных диарей.

Основными жалобами пациентов (со слов матерей) были вздутие живота; кишечные колики, сопровождающиеся беспокойством ребенка; частый (до 10–12 раз в сут) жидкий, водянистый, иногда — пенистый, стул со слизью и неперевавшими белыми комочками, кислым запахом; редко — срыгивания. Лабораторные данные продемонстрировали, что в копрограмме происходило снижение pH до 4,5–5,5; вместе с тем отмечено появление крахмала на 3+ и 4+, йодофильной флоры; показатели экскреции углеводов — 0,2–0,6 г.

При микробиологическом исследовании обнаружено незначительное снижение бифидофлоры до 10^9 – 10^{10}

(норма — 10^{10} – 10^{11}), при нормальном содержании лактофлоры отмечалась контаминация протеом, клебсиеллой и золотистым стафилококком, менее гемолизирующей кишечной палочкой и клостридиями. Выявленного эффекта на фоне низколактозной диеты (снижение потребления кормящей мамой молочных продуктов, использование низколактозных смесей) не отмечено.

Апробируемый препарат в виде монотерапии на фоне низколактозной диеты применялся в течение 14 дней: симптомы лактазной недостаточности (колики, пенистый стул, частота стула до 2–4 раз в сут, изменения в копрограмме (рН 5,5–6,0), крахмал и йодофильная флора — отсутствуют, в единичных случаях — жирные кислоты на 2+; купировались у 29 детей основной группы к 9–10-му дню приема, у 18 — спустя 14–16 дней. Анализ на редуцированные углеводы был отрицательным у всех детей спустя 30 дней от начала терапии. Микробиологическое исследование спустя 1 мес после окончания терапии показало значительное снижение уровня содержания условно-патогенной флоры.

В контрольной группе при соблюдении низколактозной диеты, использовании сорбентов, ферментов и лактозосодержащего пробиотика к 15-му дню наблюдения

в результатах копрограммы изменения в состоянии детей были незначительными (сохранялась высокая частота стула — до 10 раз в сут с явлениями «пачкания», кисловатый его запах; слизь, крахмал на 2+ и 3+; у 3 детей — йодофильная флора), у половины детей сохранялись редуцированные углеводы в кале — до 0,2 г%. Через 1 мес контрольный микробиологический анализ кала не претерпел значительных изменений, а в половине случаев произошло снижение уровня бифидофлоры на один порядок и увеличился уровень содержания клебсиелл, клостридий, золотистого стафилококка.

Таким образом, монотерапия безлактозным пробиотическим комплексом «Бифиформ Беби» не усугубляет транзиторную лактазную недостаточность младенца. Физиологичный состав (энтерококки и бифидобактерии), доминирующий в микробиоценозе данной возрастной группы и наличие среднепочечных триглицеридов в формуле пробиотика, обеспечивающих простоту его усвоения, дают высокие результаты коррекции кишечной микробиоты. Это, в свою очередь, ведет к нормализации процессов созревания и функционирования ферментов дисахаридазной группы у детей до 4-месячного возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Турти Т.В., Катосова Л.К., Намазова-Баранова Л.С. и др. Коррекция микробиоценоза у детей раннего возраста с последствиями перинатальной патологии // Педиатрическая фармакология. — 2009; 6 (5).
2. Мазанкова Л.Н. Вторичная дисахаридазная недостаточность у детей: клиника, диагностика, тактика терапии. — Москва, 2010.
3. Мухина Ю.Г., Шумилов П.В., Дубровская М.И. и др. Современные подходы к диагностике и терапии дисахаридазной недостаточности у детей // Трудный пациент. Педиатрия. — 2006; 4 (10).
4. Амерханова А.М., Воронина О.Л., Жиленкова О.Г. Роль бифидофлоры в жизнеобеспечении организма ребенка и факторы, определяющие ее формирование // Вопросы детской диетологии. — 2010; 8 (3).
5. Мазанкова Л.Н., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Концептуальный подход к назначению пробиотиков-синбиотиков у детей // Детские инфекции. — 2010; 1.
6. Swallow D.M. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance // Annual Review of Genetics. — 2003; 37: 197–219.
7. Wyet D., Still R. Lactose intolerance. Best practice — better medicine. — 2007.



2011 г.

26–28 октября

ВОРОНЕЖ (Дворец творчества детей и молодежи, пл. Детей, 1)

31-я межрегиональная специализированная ВЫСТАВКА

Медицинские услуги; здоровое питание,

ТЕРРИТОРИЯ ЗДОРОВЬЯ
31-я межрегиональная специализированная ВЫСТАВКА
ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Медицинское оборудование и инструмент; Медицинская одежда; Фармацевтическая продукция; Расходные материалы и медицинские изделия; Медицинская и лабораторная мебель; Средства и оборудование для дезинфекции и стерилизации

ВОРОНЕЖСКИЙ СОЦИАЛЬНЫЙ ФОРУМ
Организаторы:

 Департамент здравоохранения Воронежской области
 т./ф.: (473) 251-20-12, (473) 277-48-36
 e-mail: zdrav@veta.ru
 Подробная информация на www.veta.ru

Официальные партнеры:

Воронежская Государственная Медицинская Академия им. Н.Н. Бурденко

Поддержка:

Администрация городского округа г. Воронеж

А.Б. Ресненко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Сахарный диабет 2-го типа у детей и подростков: от патогенеза к лечению

Контактная информация:

Ресненко Алексей Борисович, кандидат медицинских наук, педиатр-эндокринолог, старший научный сотрудник лаборатории разработки стандартов оказания амбулаторной помощи НИИ ПП и ВЛ НЦЗД РАМН

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

Статья поступила: 08.04.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

Стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа (СД2) среди детей и подростков заставляет специалистов пересмотреть взгляды на подходы к профилактике, диагностике и лечению данной патологии. Сегодня СД2 уже не относится к редким формам диабета у детей. Но не смотря на то, что для лечения СД2 у пациентов взрослой возрастной группы появилось достаточно много новых препаратов, терапевтические возможности у детей и подростков остаются весьма ограниченными. Данный обзор объединяет существующие представления о патогенезе и факторах риска СД2, рассматривается современный подход к обследованию, лечению и реабилитации детей и подростков с СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, распространенность, причины, лечение, метформин, дети.

Еще относительно недавно считалось, что сахарный диабет 2-го типа (СД2) — заболевание, характерное для пациентов старшей возрастной группы и практически не встречается у детей. В 2003 г. международная диабетологическая ассоциация заявила об эпидемическом пороге заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа у детей и подростков [1, 2].

Эпидемиология

До 1980 г. на долю СД2 в США и Канаде приходилось менее 2% всех случаев впервые выявленного сахарного диабета, в странах Западной Европы — менее 1%. В период с 1982 по 1995 гг. этот показатель увеличился до 8–10% в США и Канаде (сегодня 0,4% подросткового населения США страдает СД2) и почти в 5 раз — в Западной Европе (4–6% всех случаев выявленного диабета). Наиболее драматический рост заболеваемости СД2 за последние 20 лет отмечается в странах азиатского региона. Уровень заболеваемости СД2 среди школьников Японии за последние 20 лет увеличился в 37,5 раз. Аналогичная ситуация наблюдается в Китае [3–5]. Точных эпидемиологических данных по динамике заболеваемости СД2 среди детей и подростков российской популяции нет, однако, по данным отечественных исследователей, также наблюдается неуклонный рост [6].

Столь драматический рост заболеваемости СД2, прежде всего, обусловлен увеличением процента детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением. Кроме того, благодаря настороженному отношению специалистов к проблеме ожирения, а также широкому внедрению в практику методик исследования углеводного обмена, увеличился процент выявления заболевания сахарным диабетом на ранних стадиях.

Популяризация так называемого «американского стиля жизни», распространение компьютерных технологий, смещение социальных приоритетов от семьи к карьере привело современного человека к радикальным изменениям в образе жизни и характере питания. Данные изменения касаются не только взрослых, но и детей, начиная с раннего возраста.

Анализ предпочтений детей и подростков выявил значительное снижение процента активных и спортивных игр (которые преобладали до 90-х годов XX века), замену их сидячими и малоподвижными (в том числе компьютерными). Современный ребенок выбирает продукты с низкой пищевой, но высокой энергетической ценностью, так называемые продукты быстрого питания или «fast food» (снеки, чипсы, полуфабрикаты, десерты промышленного производства). При этом наиболее значимым вкладом в рост проблемы ожирения является высо-

A.B. Resnenko

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

Type 2 diabetes in children and adolescent: from pathogenesis to treatment

Dramatic rising prevalence of type 2 diabetes among children and adolescent required from health care providers to develop a new strategies for screening, treatment and prevention of diabetes at this age. Many medications have been developed for treatment of type 2 diabetes in adult. Despite on this, therapeutic modalities in children and adolescent remain extremely limited. This review discussed modern data about pathogenesis diabetes type 2 and main risk-factors. Author presents an update on management of type 2 diabetes in young patients.

Key words: diabetes type 2, prevalence, causes treatment, metformin, children.

кая доступность подобных продуктов для ребенка. Часто «fast food» становится формой поощрения ребенка, что в будущем обязательно сказывается на формировании пищевых приоритетов во взрослой жизни.

Патогенез

Ключевыми патогенетическими механизмами СД2 являются прогрессирующая дисфункция β -клеток поджелудочной железы (нарушение синтеза и секреции инсулина) и нарушение чувствительности к инсулину.

В качестве основных механизмов развития инсулинорезистентности рассматриваются:

- уменьшение числа рецепторов к инсулину и изменения их структуры;
- синтез дефектной молекулы инсулина;
- нарушения активности белков-переносчиков глюкозы (GLUT 1–5);
- снижение активности фосфодиэстеразы, приводящее к падению концентрации внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата и нарушению процесса секреции инсулина.

Дополнительным фактором, способствующим развитию инсулинорезистентности у подростков, является пубертатное повышение уровней эстрогенов и секреции гормона роста [7].

Длительная нагрузка на β -клетки приводит к постепенному истощению функционального резерва островкового аппарата поджелудочной железы с последующим прогрессирующим снижением секреции инсулина.

Сегодня не вызывают сомнения генетические аспекты развития СД2. Установлено, что функциональные характеристики островкового аппарата и чувствительность тканей к инсулину обусловлены генетически [8]. Наиболее частые мутации, предрасполагающие к развитию СД2, обнаружены на 1, 12, 17 и 20-й хромосомах [9].

Факторы риска

Факторы риска развития СД2 у детей сходны с таковыми у взрослых: избыточное потребление пищи и дефицит физической активности ведут к развитию ожирения и инсулинорезистентности. При этом критическая роль в развитии СД2, видимо, принадлежит наследственности. Так, по данным национального исследования, проведенного в Италии, продемонстрировано, что среди детей и подростков европеоидной расы, имеющих ожирение (индекс соответствия массо-ростовых показателей (SDS ИМТ) > 2), СД 2 развивается лишь у 0,2%, в то время как параллельное исследование, проведенное в США, демонстрирует значительно более высокий процент распространенности СД2 среди детей и подростков с ожирением. Максимальная корреляция между ожирением и развитием СД2 наблюдается в афроамериканской и латиноамериканской популяциях ($\approx 4\%$) [1, 7].

Исследования английских ученых демонстрируют, что риск развития СД2 в 13,5 раз выше среди детей азиатской популяции по сравнению с детьми европеоидной популяции, проживающих на территории Великобритании [5].

До настоящего времени не существует единого мнения о влиянии половой принадлежности на развитие СД2 у детей. Так, по данным А. Rosenbloom с соавт. [10], СД2 в 1,7 раз чаще развивается у девочек, чем у мальчиков. По данным Института детской эндокринологии ЭНЦ, влияние пола на развитие СД2 — несущественно [11].

Факторы высокого риска развития сахарного диабета 2-го типа:

- индекс массы тела (ИМТ) > 85 перцентили; SDS ИМТ > 2 + наличие хотя бы одного из следующих признаков:

- семейный анамнез, отягощенный по СД2 и/или диабету беременных;
- признаки инсулинорезистентности (acanthosis nigricans, дислипидемия, артериальная гипертензия, синдром поликистозных яичников);
- неалкогольный жировой гепатоз;
- принадлежность к этнической группе с высоким уровнем распространения СД2.

Диагностика

Клинические проявления СД2 в детском и подростковом возрасте схожи с таковыми у взрослых: полиурия, никтурия, acanthosis nigricans, абдоминальные и головные боли, полидипсия, вульвовагиниты и нарушения менструального цикла у девочек. Однако, особенности метаболизма детского организма могут вносить определенные сложности в диагностику СД2. Чаще всего у детей и подростков с СД2 отсутствуют какие-либо клинические проявления, и единственным признаком заболевания длительное время служит лишь бессимптомная гипергликемия натощак (выявляется у 20% пациентов в течение первого года заболевания) или кетонурия (выявляется у 33% пациентов к моменту постановки диагноза СД2) [12].

Критерии диагностики нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999):

- уровень глюкозы в плазме до 6,1 ммоль/л — нормальное содержание;
- уровень глюкозы в плазме натощак от 6,1 до 7,0 ммоль/л — нарушение гликемии натощак;
- уровень глюкозы в плазме натощак более 7,0 ммоль/л — предварительный диагноз «Сахарный диабет»; требует дополнительного обследования;
- уровень глюкозы в плазме через 2 ч после нагрузки более 11 ммоль/л (плазма, венозная кровь) или более 12,2 ммоль/л (плазма, капиллярная кровь) — сахарный диабет; требует проведения дифференциальной диагностики и определения природы диабета.

Учитывая высокий риск развития осложнений СД2 при дебюте в детском и подростковом возрасте, специалистами активно обсуждается вопрос о проведении скринингового обследования всех детей старше 10 лет с ожирением (SDS ИМТ > 2 или > 85 перцентили) при наличии пубертата (Tanner ≥ 2) с отягощенным семейным анамнезом по СД2 и диабету беременных (1 и более родственников 1–2-й степени родства).

Наиболее информативный метод диагностики — проведение стандартного орального теста на толерантность к глюкозе. Данный метод обследования позволяет не только выявить нарушения углеводного обмена, но оценить уровень секреции инсулина и чувствительность к нему. Обязательным считается расчет индексов инсулинорезистентности и чувствительности к инсулину (НОМА, Caro, QUICKI) (табл.).

При обследовании пациентов с подозрением на нарушения углеводного обмена целесообразно во всех случаях проводить биохимическое исследование крови, в том числе определение липидного профиля, определение С-пептида, УЗИ печени. Обязательным при осмотре детей и подростков с ожирением является контроль показателей артериального давления.

Для проведения дифференциальной диагностики с сахарным диабетом 1-го типа в план обследования пациентов с СД2 должно входить определение аутоантител к островковым клеткам (ICA), инсулину (IAA), глутаматдекарбоксилазе (GADA) и тирозин-фосфатазе (ICA-512 — островковый антиген 2).

Таблица. Индексы инсулинорезистентности и чувствительности к инсулину

Индексы	Расчетная формула	Норма
Инсулинорезистентность — HOMA-IR	(ИРИ × Гл)	< 3,2
Отношение уровня глюкозы к уровню ИРИ — Caro	Гл/ИРИ	> 0,3
Количественная оценка чувствительности к инсулину QUICKI	$(\log Гл + \log ИРИ)^{-1}$	> 0,3

Примечание. ИРИ — иммунореактивный инсулин в мкЕд/мл; Гл — глюкоза в ммоль/л.

Наличие сахарного диабета в 3 поколениях — показание для исключения редких форм диабета и в первую очередь MODY*.

Лечение сахарного диабета 2-го типа у детей

Стратегия лечения СД2 у детей и подростков в первую очередь направлена на главные патогенетические механизмы развития инсулинорезистентности, так как базальная и стимулированная секреция инсулина у данной категории пациентов, как правило, повышена или находится в пределах нормальных показателей.

Немедикаментозная терапия

Учитывая распространенность избыточной массы тела и ожирения среди пациентов с нарушениями углеводного обмена, первоочередной задачей лечения и профилактики СД2 становится изменение стиля жизни и характера питания.

Прежде всего, следует объяснить родителям и самому ребенку (если в силу возраста его можно мотивировать) необходимость длительного соблюдения рекомендуемого режима питания и физической активности. По сути, лечение СД2, как и ожирения, требует изменения стиля жизни пациента и его взглядов на вопросы питания, а не временное исключение из рациона некоторых продуктов и занятия физкультурой. Крайне важным является поддержка со стороны семьи. Невозможно убедить ребенка в необходимости соблюдения диеты, если остальные члены семьи сами пренебрегают советами. Учитывая сложность мотивации детей, основным этапом лечения может стать психологическое консультирование (семейное и индивидуальное).

Диета, рекомендованная пациентам с ожирением и СД2, подразумевает снижение общей калорийности (за счет животных жиров и легкоусваиваемых углеводов), сокращение объема разовой порции и среднесуточного рациона, исключение перекусов и дополнительных приемов пищи. При этом рацион должен обеспечивать физиологические потребности в нутриентах.

Наличие информационных листовок и методических рекомендаций с образцами типового меню облегчает задачу, стоящую перед родителями при выборе продуктов питания (и их комбинации), а также делает диету более эффективной.

Родители должны четко представлять особенности питания ребенка в школе и во время проведения досуга, для чего важен контакт с педагогами, а также разумное ограничение возможности ребенка самостоятельно покупать продукты питания и напитки.

Рекомендуемая физическая нагрузка должна включать не менее 3 занятий активными видами спорта в неделю продолжительностью 1–1,5 ч. Кроме этого, ребенок должен ежедневно проходить пешком не менее 3–4 км, а подросток — 5–7 км.

Посещение родителями и самими пациентами школ для больных сахарным диабетом и ожирением значительно повышает эффективность лечебных мероприятий.

Медикаментозная терапия

Острая манифестация СД2 с развитием кетоацидоза является показанием к назначению стартовой терапии инсулином с целью снижения продукции кетонов и уменьшения симптомов глюкозотоксичности.

После компенсации состояния или при отсутствии симптомов кетоацидоза к моменту выявления СД2 гликемический контроль может осуществляться за счет соблюдения диеты и увеличения уровня физической активности. При невозможности добиться оптимальной компенсации углеводного обмена немедикаментозными методами и/или при высоком риске развития осложнений целесообразно назначение таблетированных сахароснижающих препаратов.

На сегодняшний день единственным сахароснижающим препаратом, разрешенным к применению у детей наряду с инсулином, является препарат из группы бигуанидов — метформин. Основной механизм действия препарата направлен на уменьшение инсулинорезистентности и снижение избыточной продукции глюкозы печенью.

Основные эффекты метформина:

- блокирует печеночные ферменты, участвующие в глюконеогенезе, снижает гликогенолиз;
- повышает уровень экспрессии рецепторов инсулина в тканях;
- активирует тирозинкиназу инсулинового рецептора с последующей активацией специфических белков-переносчиков глюкозы (GluT), увеличивая периферическую утилизацию глюкозы;
- улучшает анаэробное окисление глюкозы и усиливает синтез гликогена в скелетных мышцах;
- опосредованно снижает уровень перекисного окисления липидов и образование свободных радикалов кислорода, являющихся основным звеном развития оксидозного стресса и диабетической полинейропатии;
- уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике;
- не изменяет уровень секреции инсулина, позволяет избежать гипогликемические состояния, в том числе при низком уровне базальной секреции инсулина;
- обладает умеренно выраженным анорексигенным эффектом, предположительно за счет влияния на нейроны аркуатного ядра гипоталамуса;
- снижает активность ингибитора активатора плазминогена 1, положительно влияя на фибринолитические свойства крови и снижая риск сосудистых осложнений сахарного диабета;
- снижает уровень общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности в плазме крови за счет нормализации метаболических процессов в гепатоците.

* MODY-диабет (от англ. maturity onset diabetes of the young), или сахарный диабет взрослого типа у молодых, — диабет, развивающийся в результате генетического дефекта функционирования β-клеток с аутосомно-доминантным типом наследования. Обнаруживается в молодом возрасте, а протекает мягко, подобно «взрослому» диабету второго типа, иногда без снижения чувствительности к инсулину. MODY следует заподозрить в ситуациях, когда у детей, подростков или взрослых (до 25 лет) без избыточного веса выявляется СД2.

К настоящему времени применение метформина для лечения инсулинорезистентности и СД2 у детей и подростков достаточно хорошо изучено. В период с 2001 по 2010 г. опубликованы данные более 10 клинических исследований, демонстрирующих эффективность и безопасность метформина у этой возрастной группы при лечении СД2, ожирения и инсулинорезистентности.

Так, по данным исследований, проведенных в США, Австралии и Турции, назначение метформина позволяет добиться существенного снижения ИМТ в 95% случаев не менее чем на 1,42 кг/м² (что эквивалентно 0,4 SD), улучшения показателей индексов инсулинорезистентности (HOMA-IR) в 2,1 раза (0,6 SD) [13].

Лечение метформином в течение 3 и более мес существенно снижает не только уровень гликемии натощак, но и позволяет добиться значимого снижения уровня гликированного гемоглобина. Кроме того, длительный прием метформина сопровождается умеренным снижением уровня общего холестерина в плазме (эквивалентным 0,26 SD), триглицеридов и липопротеидов низкой плотности [14, 15].

Приведенные выше данные позволяют говорить о положительном долгосрочном влиянии терапии метформином как на состояние углеводного обмена, так и на развитие осложнений СД2 и, в первую очередь, сосудистых осложнений и диабетической полинейропатии, в патогенезе которых, наряду с гипергликемией, занимает оксидативный стресс [14, 15].

Несомненным преимуществом лечения метформином (в отличие от препаратов сульфонилмочевин) является отсутствие риска гипогликемических состояний — как указывалось выше, он не оказывает существенного влияния на синтез и секрецию инсулина.

Доказана эффективность лечения метформином у пациентов с синдромом поликистозных яичников, развивающимся на фоне ожирения и инсулинорезистентности [16].

Наиболее распространенные побочные явления при приеме метформина — боли в животе, метеоризм и диарея (встречаются у 30–40% пациентов в начале терапии и в большинстве случаев не требуют отмены лечения).

Нежелательных эффектов со стороны пищеварительной системы удается избежать путем снижения начальной дозы препарата и последующим постепенным ее увеличением до конечной рекомендуемой дозы.

Согласно данным клинических исследований, переносимость метформина у детей сопоставима с таковой у взрослых, при этом процент нежелательных явлений несколько ниже [14, 15].

Существующие ограничения применения метформина в связи с развитием лактоацидоза основывались преимущественно на данных, полученных при использовании феноформина, и развитии лактоацидоза у пациентов с нарушениями функций почек и печени, имевшимися до начала лечения.

Более чем 50-летний опыт применения метформина демонстрирует, что риск развития лактоацидоза на фоне приема препарата в дозе 3000 мг у пациентов с сохранной функцией почек крайне низкий и составляет 3,3 случая на 100 тыс. пациентов, что ниже риска развития этого осложнения на фоне приема препаратов сульфонилмочевин (4,8 на 100 тыс. пациентов) [17].

Молочная кислота, образование которой повышается на фоне приема метформина, легко удаляется почками при их сохранной фильтрационной функции.

В настоящее время в России зарегистрировано несколько торговых наименований метформина. Однако, един-

ственным из препаратов метформина, который прошел клинические испытания и утвержден к применению у детей с 10 лет в дозировке до 3000 мг, не увеличивая риска развития нежелательных эффектов является «Глюкофаж» (Никомед).

Кроме возрастных ограничений при выборе сахароснижающих препаратов специалист должен учитывать и наличие дозировки, удобной для пациентов педиатрической категории.

Глюкофаж выпускается в 3-х дозировках: 500, 850, 1000 мг. Это позволяет подобрать необходимую для пациента дозу без разделения таблетки, что уменьшает процент ошибок при приеме и повышает комплаентность лечения.

В старшей возрастной группе, в том числе для улучшения переносимости препарата, можно рекомендовать лечение новой таблетированной формой с медленным высвобождением (Глюкофаж Лонг).

Стартовая доза метформина составляет 500–1000 мг в сут в 2–3 приема с постепенным (в течение 7–10 дней) повышением терапевтической дозы.

Поддерживающая доза препарата у детей обычно составляет 1000–1500 мг/сут в 2–3 приема. У детей старшей возрастной группы, подростков и взрослых поддерживающая доза метформина составляет 1500–2000 мг/сут. Максимальная доза препарата не должна превышать 3000 мг/сут.

При назначении метформина специалист должен информировать родителей и пациента о том, что препарат не влияет на поведенческие реакции, то есть не позволяет уменьшить эпизоды так называемого импульсивного переедания (т.е. избыточного приема пищи, не связанного с чувством голода; еда как «вредная привычка»). Ребенок должен стараться избегать перекусов вне основных приемов пищи, а родители — создать условия, ограничивающие свободный доступ к продуктам питания и обеспечить распорядок дня и досуг, акцентирующие внимание на активном образе жизни, а не на еде.

В случае неэффективности монотерапии метформином, по усмотрению врача и с учетом возможных рисков, подбирается комбинированная терапия с использованием инсулина или других сахароснижающих препаратов.

Выводы

Нет сомнений, что увеличение количества детей и подростков с ожирением и инсулинорезистентностью будет способствовать росту заболеваемости СД 2-го типа в популяции. Основная задача специалистов в области детского и подросткового здравоохранения — своевременное выявление групп риска по развитию данных нарушений, разработка и внедрение в практику эффективных мер их профилактики, а в случае развития болезни — обеспечение лечебных мероприятий и методов реабилитации.

Стартовая терапия ожирения, инсулинорезистентности и СД2 должна включать существенные изменения образа жизни и характера питания. Для достижения максимального лечебного эффекта и снижения процента рецидивов семья должна активно участвовать в лечении и реабилитации ребенка и подростка.

Метформин — безопасный и эффективный пероральный сахароснижающий препарат для лечения нарушений углеводного обмена, в том числе СД2 и осложнений, который следует рекомендовать при неэффективности немедикаментозных методов лечения.

На сегодняшний день наиболее изученным препаратом метформина, эффективность и безопасность которого доказана в клинических исследованиях, является Глюкофаж.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Goran M.I., Ball G.D., Cruz M.L. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003; 88: 1417–1427.
2. Steinberger J., Daniels S.R. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American heart association scientific statement from the atherosclerosis, hypertension, and obesity in the young committee (council on cardiovascular disease in the young) and the diabetes committee (council on nutrition, physical activity, and metabolism) // Circulation. — 2003; 107: 1448–1453.
3. Cockram C.S. The epidemiology of diabetes mellitus in the Asia-Pacific region // Hong. Kong. Med. J. — 2000; 6: 43–52.
4. Kitagawa T., Owada M., Urakami T., Yamauchi K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat // Clin. Pediatr. — 1998; 37: 111–115.
5. Bloomgarden Z.T. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic // Diabetes Care. Apr. — 2004; 27 (4): 998–1010.
6. Дедов И.И., Ремизов О.В., Петеркова В.А. Сахарный диабет 2 типа у детей и подростков // Сахарный диабет. — 2001; 4: 26–32.
7. Arslanian S. Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors // Horm. Res. — 2002; 57 (Suppl. 1): 19–28.
8. Gloyn A.L., Weedon M.N., Owen K.R. et al. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic β -cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes // Diabetes. — 2003; 52: 568–572.
9. Horikawa Y. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus // Nat. Genet. — 2000; 26: 163–175.
10. Rosenbloom A.L., Joe J.R., Young R.S., Winter W.E. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth // Diabetes. Care. — 1999; 22: 345–354.
11. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология: Руководство по детской эндокринологии. — М.: Универсум паблшинг, 2006. — 600 с.
12. Flint A., Arslanian S. Treatment of type 2 diabetes in youth // Diabetes. Care. — 2011; 5 (Suppl. 2).
13. Park M.H., Kinra S., Ward K.J. et al. Metformin for obesity in children and adolescents: A systematic review // Diabetes. Care. — 2009; 32 (9): 1743–1745.
14. Freemark M., Bursley D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes // Pediatrics. — 2001; 107: 55.
15. Jones K.L., Arslanian S., Peterokova V.A. et al. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial // Diabetes. Care. — 2002; 25: 89–94.
16. Lewy V.D., Danadian K., Witchel S.F., Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome // J. Pediatr. — 2001; 138: 38–44.
17. Bodmer M., Meier C., Krahenbuhl S. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia a nested case-control analysis // Diabetes. Care. — 2008; 31: 2086–2091.

Глюкофаж® метформин

Новое
показание

Теперь и в детской практике

Глюкофаж® – эффективное и безопасное лечение сахарного диабета 2-го типа у детей

- Единственный таблетированный сахароснижающий препарат, разрешенный к применению у детей и подростков начиная с 10 лет
- Только Глюкофаж® разрешён к применению у детей в Европе и США, с сентября 2008 года – в России
- Эффективно улучшает гликемический контроль у детей с сахарным диабетом 2-го типа
- Хорошо переносится детьми
- Максимальная суточная доза – 2000 мг

NUCOMED



В.В. Черников

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Использование рибосомально-протеогликанового комплекса в комплексной терапии у детей с часто рецидивирующими респираторными инфекциями

Контактная информация:

Черников Владислав Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-01-67

Статья поступила: 22.03.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

130

Проживание в индустриально развитых странах характеризуется повышенным числом респираторных инфекций среди детского населения, особенно в последние годы. При этом существует группа детей, у которой частота случаев заболевания в год превышает таковую среди их сверстников, вследствие чего данный контингент относят к группе часто болеющих детей. В статье представлено описание действия рибосомально-протеогликанового комплекса на иммунную систему ребенка с целью повышения сопротивляемости организма к наиболее распространенным респираторным возбудителям.

Ключевые слова: часто болеющие дети, респираторные инфекции, иммуномодулятор, лечение, рибосомально-протеогликановый комплекс.

Часто болеющие дети (ЧБД) — это группа детей диспансерного наблюдения с частыми острыми респираторными инфекциями (ОРИ), возникающими из-за транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма, но не имеющих стойких органических нарушений в них [1]. По данным ВОЗ, каждый четвертый ребенок может быть отнесен к категории часто болеющих детей [2]. Принадлежность к указанной группе является фак-

тором риска возникновения в последующем хронических заболеваний. Высокий уровень заболеваемости детей раннего возраста, рост числа вирусных инфекций органов дыхания у детей первых лет жизни становятся одной из комплексных причин формирования хронической патологии.

Критерием включения ребенка в данную диспансерную группу наблюдения является количество перенесенных в год инфекционных заболеваний. Принято

V.V. Chernikov

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

The use of ribosomal-proteoglycan complex in the treatment of children with frequent respiratory infections

Living in the industrialized countries is characterized by an increased number of respiratory infections among children, especially in recent years. In this case there is a group of children in which the frequency of such cases per year exceeds that of their coevals, so this contingent is referred to the group of sickly children. The paper presents the influence of the ribosomal-proteoglycan complex on the child's immune system to increase the resistance to the most common respiratory pathogens.

Key words: frequently sick children, respiratory infections, immunomodulator, treatment, ribosomal-proteoglycan complex

считать, что уровень заболеваемости ОРВИ у детей дошкольного и школьного возраста не должен превышать 4–6 эпизодов в год.

Отечественные педиатры относят детей в группу часто болеющих на основании критериев, предложенных А.А. Барановым и В.Ю. Альбицким [3]: у ребенка до 1 года частота случаев ОРВИ должна быть от 4 и более, у детей от 1 до 3 лет — 6 и более, у детей в возрасте 4–5 лет — 5 и более, у детей старше 5 лет — 4 и более эпизодов ОРВИ за год.

Также у детей старше трехлетнего возраста в качестве критерия для включения в группу ЧБД можно использовать инфекционный индекс (ИИ), который характеризуется отношением суммы всех случаев ОРВИ в течение года к возрасту ребенка. У редко болеющих детей ИИ составляет 0,2–0,3, а у детей из группы ЧБД — 1,0–3,5.

При включении ребенка в группу ЧБД также необходимо учитывать следующие факторы течения респираторной инфекции:

- наличие осложнений;
- необходимость применения антибактериальных препаратов;
- тяжесть каждого эпизода;
- интервалы между последующими эпизодами.

Болезни органов дыхания — наиболее распространенная причина потерь здоровья у детей. Их удельный вес в структуре первичной заболеваемости детского населения составляет ~60% [4]. Частота госпитализаций детей с данной патологией составляет ~35%. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется около 25,4 млн случаев заболеваний органов дыхания среди детей и подростков, из которых около 3 тыс. признаются инвалидами, а около 2 тыс. — погибает [5]. Болезни органов дыхания занимают одно из ведущих мест в структуре соматических и инфекционных причин детской инвалидности и смертности, хотя эти заболевания излечимы.

В настоящее время наблюдается высокий уровень заболеваемости детей первых трех лет жизни, обусловленный почти на 80% острыми респираторными инфекциями. Несмотря на проводимую профилактическую работу, инфекционная заболеваемость среди детей растет в основном за счет ОРВИ. В подавляющем большинстве случаев частые ОРВИ у детей обусловлены эндогенными и/или экзогенными факторами риска. Среди эндогенных факторов выделяют: неблагоприятное течение беременности, недоношенность, анте- и интранатальное поражение ЦНС, дефицитные состояния, раннее искусственное вскармливание, инфицированность микобактериями туберкулеза и др. К экзогенным факторам можно отнести: высокую контагиозность возбудителей ОРВИ, наличие взрослых и других детей в семье с хроническими очагами инфекции, пассивное курение, дефицитное по микронутриентам питание, раннее (в возрастном аспекте) начало посещения детских учреждений, экологиче-

ские факторы (загрязнение воздуха, как в микро-, так и макроокружении), наличие в воде и продуктах питания ксенобиотиков [6, 7].

Тяжелые и частые инфекции верхних дыхательных путей приводят к нарушению физического и нервно-психического развития детей, формируют у них невротические реакции. Ограничение возможности общения со сверстниками приводит к социальной дезадаптации ребенка. Прямые и косвенные расходы на лечение и уход за детьми с частыми ОРВИ наносят существенный экономический ущерб не только семье ребенка, но и бюджету страны в целом. По разным данным, ущерб государству, наносимый только одним случаем ОРВИ, составляет от 3 до 5 тыс. руб. Установлено, что в 95% случаев причиной дополнительных затрат из семейного бюджета является наличие в семье часто болеющего ребенка. Более 70% родителей таких детей отмечают ухудшение качества своей жизни, 42% — снижение качества работы как по дому, так и на производстве. Все это доказывает, что частые ОРВИ представляют не только медицинскую проблему, но имеют серьезные социальные и экономические последствия.

В 95% случаев основными возбудителями ОРВИ являются различные вирусы. В процессе развития вирусное заболевание может осложняться бактериальной инфекцией, которая в основном характеризуется активацией условно-патогенной микрофлоры. Отягощающими факторами, влияющими на тяжесть и длительность заболевания, считаются сопутствующие хронические заболевания дыхательной системы, такие как аденоидит, тонзиллит, а также высокая частота применения антибиотиков, приводящих к появлению резистентных штаммов микроорганизмов [8]. Создается замкнутый круг: частая заболеваемость на фоне снижения иммунологической защиты — использование антибиотиков — иммуносупрессия — увеличение частоты заболеваний. При допустимой частоте ОРВИ у детей происходит формирование адаптивного иммунитета. Дети с нормальным иммунитетом болеют острыми респираторными инфекциями (ОРИ) до 6 раз в год, однако, при иммунодефицитном состоянии подобные инфекции протекают дольше и полного выздоровления зачастую не происходит, что обуславливает развитие хронической патологии. Слишком частые респираторные инфекции не проходят для ребенка бесследно. В подростковом возрасте чаще формируются хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сосудистые дистонии; увеличивается частота случаев ревматизма, гломерулонефрита и других болезней, нередко приводящих к инвалидизации.

Педиатру необходимо проводить тщательный сбор анамнеза, учет клинических особенностей ребенка, анализ результатов дополнительного углубленного обследования для того, чтобы доказать в каждом конкретном случае, что ребенок относится к груп-

пе ЧБД. В строгом соответствии должно проводиться диспансерное наблюдение за детьми, у которых повторные респираторные инфекции обусловлены стойкими изменениями иммунитета (первичный или приобретенный иммунодефицит), анатомическими дефектами (пороки развития бронхолегочной системы, ЛОР-органов и др.), врожденными или приобретенными нарушениями элиминирующей функции слизистых оболочек (муковисцидоз, «несостоятельность» реснитчатого эпителия), энзимопатиями (дефицит α 1-антитрипсина) и т. д.

Ранний детский возраст считается ключевым не только в развитии человека, но и в формировании патологических отклонений. Как указывалось выше, острые респираторные инфекции являются наиболее частой патологией раннего и дошкольного возраста. С началом посещения детских дошкольных учреждений (ДДУ) респираторная заболеваемость резко возрастает, так что на первом году «организованной жизни» практически половина детей переносит 6 и более эпизодов ОРВИ. В это же время и формируется группа часто болеющих детей. Высокий уровень заболеваемости детей дошкольного возраста во многом определяется особенностями формирования иммунной системы, массивными антигенными нагрузками, расширением микросоциальных контактов, а также адаптацией ребенка к дошкольному учреждению.

Хотя определение ЧБД достаточно четкое, цифры распространенности частой заболеваемости ОРВИ могут сильно различаться, что связано с изучаемой группой детей и методикой обследования. Сведения, получаемые из диспансерных карт детских поликлиник, обычно показывают более низкие цифры распространенности, чем получаемые при сплошном осмотре детей, особенно посещающих ДДУ. Это объясняется тем, что родители часто не обращаются к врачу с легкими случаями ОРВИ у детей, тогда как в ДДУ они фиксируются достаточно полно [1, 9].

В среднем на долю ЧБД приходится до 70–75% всех случаев ОРВИ у детей. Сохраняющаяся тенденция к росту числа часто и длительно болеющих детей требует проведения современных реабилитационных мероприятий и поиска эффективных способов иммунопрофилактики респираторных заболеваний и иммунореабилитации у этого контингента детей.

В настоящее время применяющиеся методы профилактики и лечения часто болеющих детей не могут до конца обеспечить качественного контроля над этой проблемой. Окончательно не выработана тактика применения у детей (как в острый, так и реабилитационный период) местных противовоспалительных, иммуностимулирующих, антибактериальных препаратов с терапевтической эффективностью.

С целью профилактики частых заболеваний у детей рекомендуются физиотерапевтические процедуры, сезонная витаминизация, оздоровление детей

в санаторно-курортных условиях, закаливание, занятия физкультурой, соблюдение режима. Одной из наиболее эффективных мер профилактики инфекционных болезней в настоящее время считается вакцинация, снижающая число больных гриппом в несколько раз. Однако антигенный дрейф, а также мутации фрагментов РНК вируса гриппа способны повышать восприимчивость населения, что в свою очередь может приводить к подъему заболеваемости до эпидемии и пандемии.

В последние годы появилось значительное количество препаратов, которые специалисты используют в качестве иммунокорректирующих или иммуномодулирующих препаратов в группе ЧБД для профилактики и лечения ОРВИ. На протяжении нескольких лет для получения иммунокорректирующего эффекта используются фармакологические средства различных групп (пиримидиновые и имидазоловые производные, тимические факторы и др.). Однако, предугадать конечный терапевтический эффект этих препаратов невозможно из-за достаточно условной их «селективности» и индивидуальных особенностей организма ребенка. В связи с этим становится понятным, что максимальный профилактический эффект достигается при умелом сочетании специфической активной вакцинации против основных возбудителей респираторных и бактериальных инфекций и препаратов неспецифической иммунопрофилактики.

К одним из таких препаратов относится Рибомунил (Пьер Фабр, Франция), который, с одной стороны, содержит рибосомальные фракции *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, обладающие антигенными свойствами соответствующих микроорганизмов (специфическая иммунизация). С другой стороны, в состав препарата входят протеогликаны клеточной мембраны *K. pneumoniae*, которые обладают иммуностимулирующим эффектом. Входящие в состав рибосомы при попадании в организм вызывают образование специфических антител — эффект вакцины, а мембранные протеогликаны стимулируют механизмы неспецифического иммунитета, а также являются адъювантами, потенцирующими специфическую иммунизацию.

В процессе клеточного иммунитета активируются макрофаги, натуральные киллеры, антиген-специфичные цитотоксические Т лимфоциты, и в ответ на антиген выделяются цитокины [4, 10]. Система клеточного иммунитета особенно эффективна в отношении клеток, инфицированных вирусами. Нарушения клеточного иммунитета во многом обуславливают развитие осложнений после вирусных заболеваний. Важным защитным фактором при вирусных инфекциях является интерферон — низкомолекулярный водорастворимый белок, который продуцируется клетками, пораженными вирусом. Блокируя образование вирусных рибосом, интерферон препятствует

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


Pierre Fabre

119435, Москва, Саввинская наб., д. 11
Тел.: (495) 789 95 33; Факс: (495) 789 95 34
www.pierre-fabre-russia.ru

размножению вируса и заражению здоровых клеток. Действие интерферона проявляется по отношению к разным вирусам и не имеет специфического характера.

Установлено, что у детей, перенесших ОРИ, быстрое выздоровление и меньшее число осложнений наблюдается при повышенном содержании активированных Т лимфоцитов, высокой функциональной активности естественных киллеров и способности лейкоцитов продуцировать интерферон, а также повышенной концентрации иммуноглобулина (Ig) А.

Рибосомально-протеогликановый комплекс вызывает активную выработку специфических антител и создание поствакцинального иммунитета, повышает активность фагоцитоза и клеток-киллеров, усиливает синтез α -интерферона, интерлейкинов классов 1 и 6. Значительно увеличивается продукция специфических сывороточных IgG и IgM к возбудителям, рибосомы которых представлены в препарате, достоверно повышается и уровень секреторного IgA.

Применение рибосомального комплекса значительно повышает эффективность этиотропной терапии. По возбудителю наносится «двойной удар»: с одной стороны, бактерицидно или бактериостатически действующий антибиотик, а с другой — препарат, повышающий киллерную способность фагоцитов и способствующий, таким образом, элиминации возбудителя из организма. Все это ведет к снижению количества потребляемых антибиотиков и сокращению числа койко-дней.

Рибосомальный иммуномодулятор практически не имеет побочных эффектов и противопоказаний, совместим с другими вакцинами, не имеет выявленных лекарственных взаимодействий и разрешен к применению с 6-месячного возраста.

Препарат хорошо зарекомендовал себя как средство иммунореабилитации. Его целесообразно применять

для восстановления иммунитета после перенесенного тяжелого инфекционного заболевания, особенно при наличии каких-либо осложнений, неполном выздоровлении и т.д. Перспективным является его применение для профилактики острых респираторных заболеваний, особенно в группах часто и длительно болеющих детей. Изменение иммунологического статуса в интеркуррентном периоде у ЧБД определяет этот период как функционально-несостоятельный за счет отсутствия возобновления полноценного иммунного ответа, что обуславливает необходимость проведения специфической иммунной терапии.

Терапия рибосомально-протеогликановым комплексом у ЧБД, независимо от возраста, приводит к уменьшению частоты эпизодов ОРИ более чем в 2 раза и уменьшению длительности одного респираторного эпизода, что происходит на фоне уменьшения проявлений синдрома периферической лимфаденопатии, астенического и синдрома хронической интоксикации. У школьников уменьшается кратность и длительность эпизодов острого бронхита, а у детей дошкольного возраста сокращается риск развития осложненного течения ОРИ. Применение Рибомунила в комплексной терапии позволяет повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, значительно уменьшить необходимость применения антибиотиков, бронхолитиков и увеличить период ремиссии. Все это приводит к снижению как общей стоимости лечения, так и непрямои экономии за счет уменьшения производственных потерь, связанных с уходом родителей за больным ребенком [11].

Таким образом, Рибомунил оптимально эффективен и безопасен для применения в педиатрической практике с целью специфической иммунопрофилактики при респираторных заболеваниях как в моно-, так и комплексной терапии ОРИ у часто болеющих детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста (справочник). — М., 2000. — 89 с.
2. URL: www.who.int
3. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети: клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. — Саратов, 2003.
4. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройтт А. Иммунология / пер. с англ. — Москва: Логосфера, 2007. — 568 с.
5. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в РФ. — М., 2006. — 156 с.
6. Armstrong D., Cohen J. Infection diseases // Mosby. — 1999; 4: 2.11–2.12.
7. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Длительно и часто болеющие дети // РМЖ. — 2002; 10 (3): 125.
8. Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по лечению / под ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе. — 2011. — 212 с.
9. Stiehm E.R. Immunologic disorders in infants and children. 4th edition. — W.B. Saunders company, 1996. — P. 321–324.
10. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Вознесенская Н.И. Современные возможности иммунотерапии у часто болеющих детей с аллергией // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (1): 27–32.
11. Banz K., Bergemann D., Tomas A.M. Economic evaluation of immunoprophylaxis in children with recurrent ear, nose and throat infection // Pharm. Economics. — 1994; 6 (5): 464–477.

О.В. Иозефович

НИИ детских инфекций федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург

Витаминно-минеральные комплексы для детей

Контактная информация:

Иозефович Ольга Витальевна, младший научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГУ «НИИ детских инфекций федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, тел.: (812) 234-57-59

Статья поступила: 14.04.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

Витамины и минералы играют уникальную роль в сохранении здоровья человека. Детский организм особенно чувствителен к дефициту витаминов. Обычно ребенок получает все необходимые витамины и минералы вместе с пищевыми продуктами. Но в период интенсивного роста, при смене климатических условий, повышенных физических и умственных нагрузках, во время стрессовых состояний или инфекционных заболеваний, а также в период выздоровления ребенку необходимо получать витамины и минералы в виде минерально-витаминных комплексов.

Ключевые слова: витамины, минеральные вещества, авитаминоз, гиповитаминоз, лечение, профилактика, дети.

135

Витамины и минералы играют уникальную роль в сохранении здоровья человека. Витамины — экзогенные органические вещества разнообразной химической структуры, необходимые для осуществления нормального обмена веществ. Названия «витамины» и «авитаминозы» для болезней, которые возникают при неполноценном питании или отсутствии в пище определенных микроэлементов, было предложено еще в 1912 г. Казимежем Функом. В качестве витаминных препаратов используют не только натуральные экстракты из растений, но и синтетические препараты, полностью имитирующие структуру естественных витаминов или их изомеры, а также готовые коферменты [1].

Витаминопрепараты назначают либо при их недостатке, либо в качестве регулирующей терапии. Их принято делить на водорастворимые (включают витамин С и витамины группы В: тиамин, рибофлавин, пантоте-

новую кислоту, В₆, В₁₂, ниацин, фолат и биотин) и жирорастворимые (витамины К, Е, D, А).

Для нормального роста и развития человеческому организму необходимы также минеральные вещества: марганец, железо, кобальт, медь, цинк, фтор, йод. Элементы, которые требуются в очень малом количестве, называют микроэлементами; а необходимые в больших количествах — макроэлементами. Минеральные вещества оказывают глубокое влияние на клеточный метаболизм, недостаток некоторых элементов способен привести к развитию специфических симптомокомплексов (табл. 1) [2].

При недостаточности витаминов могут возникнуть авитаминоз, гиповитаминоз и субнормальная обеспеченность витаминами. Авитаминоз — разновидность витаминной недостаточности, возникающая при практически полном отсутствии поступления какого-либо витамина в организм;

O.V. Jozefovich

Research Institute of childhood infections of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, St. Petersburg

Vitamin and mineral supplementation for children

Vitamins and minerals play a unique role in the human health maintaining. Children's organisms are particularly sensitive to the deficiency of vitamins. Typically, the child receives all the necessary vitamins and minerals as a part of nutrition. But in a period of an intensive growth, in climatic conditions changing, increased physical and mental stress, during stress conditions or infectious diseases, as well as during the recovery period the child should receive vitamins, minerals in the mineral and vitamin complexes.

Key words: vitamins, minerals, avitaminosis, hypovitaminosis, treatment, prevention, children.

Таблица 1. Некоторые основные элементы питания и их использование

Макроэлементы		
Элемент и его символ	Функция (процессы, в которых элемент участвует)	Заболевания или симптомы, связанные с недостатком элемента
Фосфор, P	Синтез нуклеиновых кислот, АТФ, некоторых белков Входит в состав костей и зубной эмали, фосфолипидов мембран	Анорексия, анемия, рахит
Калий, K	Связан с функциями мембран (проведение нервных импульсов) Кофактор в гликолизе	Гипокалиемия (встречается редко: нарушения перистальтики кишечника, ритма сердца, могут развиваться жизнеугрожающие состояния)
Сера, S	Синтез белков (в т.ч. кератина, меланина, коллагена), кофермента А	Нарушения метаболизма биологически активных серосодержащих соединений
Натрий, Na	Основной внеклеточный ион, принимающий участие в переносе воды, глюкозы крови, генерации и передаче электрических нервных сигналов, мышечном сокращении	Гипонатриемия (общая слабость, апатия, головные боли, гипотония, мышечные подергивания)
Хлор, Cl	Участвует в поддержании анион-катионного и осмотического баланса, в «хлоридном смещении» при транспорте CO ₂ в крови Компонент соляной кислоты в желудочном соке	Чаще сочетается с другими электролитными (натрий, калий) нарушениями, могут развиваться метаболический алкалоз, рвота, судороги
Магний, Mg	Входит в состав костей и зубов Кофактор многих ферментов	Повышение риска развития гипертонии, болезней сердца
Кальций, Ca	Компонент костей и эмали зубов Участвует в мышечном сокращении, свертывании крови	Рахит, остеопороз
Марганец, Mn	Развитие костей (ростовой фактор) Входит в состав ферментов, включающихся в метаболизм аминокислот, углеводов, катехоламинов	Замедление роста, нарушения репродуктивной системы, хрупкость костной ткани, нарушения углеводного и липидного обмена
Железо, Fe	Перенос кислорода (группа гемма в гемоглобине и миоглобине), Входит в состав цитохромов	Гипохромная анемия, миоглобин-дефицитная атония скелетных мышц, миокардиопатия, атрофический гастрит
Кобальт, Co	Развитие эритроцитов (содержится в B ₁₂)	Пернициозная анемия
Медь, Cu	Терминальный перенос электронов в дыхательной цепи (цитохромоксидаза) Образование меланина	Нарушение формирования сердечно-сосудистой системы и скелета, развитие дисплазии соединительной ткани
Цинк, Zn	Входит в состав алкогольдегидрогеназы Транспорт CO ₂ , гемолиз пептидных связей при переваривании белков	Анемия, иммунодефицитные состояния, цирроз печени, пороки развития плода
Фтор, F	Связан с Ca в виде фторида кальция Компонент зубной эмали и костей	Ускоряется разрушение зубов
Йод, I	Регуляция уровня основного обмена (тироксин)	Эндемический зоб с гипотиреозом, кретинизм у детей
Селен, Se	Элемент антиоксидантной системы Иммунотенезирующее действие Участвует в регуляции действия тиреоидных гормонов	Болезнь Кашина–Бека, болезнь Кешана, наследственная тромбоцитопения

проявляется возникновением специфического симптомокомплекса (цинга, бери-бери). Полиавитаминоз характеризуется отсутствием поступления в организм сразу нескольких витаминов, что больше характерно для некоторых районов стран Азии, Африки и Южной Америки, где население употребляет однообразную, преимущественно растительную, пищу. Гиповитаминозом считают сниженное по сравнению с потребностями содержание витаминов в организме, которое клинически проявляется только отдельными и нерезко выраженными симптомами из числа специфичных для определенного авитаминоза. Субнормальная обеспеченность витаминами представляет собой доклиническую стадию дефицита витаминов и не имеет клинического выражения или проявляется только отдельными неспецифическими

микросимптомами [3]. Причины гиповитаминозов бывают экзогенными (при недостаточном поступлении витаминов и/или белков в организм) и эндогенными:

- при отсутствии в кишечнике необходимого количества нормальной микрофлоры, являющейся источником ряда витаминов (K, группы B);
- недостаточном поступлении желчи в кишечник при механических желтухах, атрезии желчных протоков, холестатическом гепатите из-за нарушения всасывания жирорастворимых витаминов A, K, E, D;
- недостаточном или замедленном всасывании ряда витаминов из желудочно-кишечного тракта при синдроме мальабсорбции, язвенно-некротическом энтероколите и т. п.;

- недостаточном образовании активных метаболитов витаминов при заболевании печени и почек;
- наследственных нарушениях обмена витаминов;
- повышенной потребности в витаминах (инфекционные заболевания, асфиксия, периоды полового созревания, беременность, лактация).

В литературе описаны также патологические состояния, связанные с поступлением чрезмерно больших количеств витаминов в организм (гипервитаминозы). Например, при употреблении в пищу больших доз витамина С весь избыток подвергается распаду в печени. При этом образуется щавелевая кислота, которая, вступая в контакт с мочевой кислотой и кальцием в почечных канальцах, может образовывать почечные камни. Европейский суд по правам человека принял решение об ограничении дозировок препаратов витамина С в странах Европейского союза с 1 августа 2005 г. [4].

В литературных источниках указывается также на огромное значение не только необходимого количества «питательных веществ» в продуктах, но и рационального соотношения белков, жиров и углеводов, адекватного потребностям минеральных веществ, витаминов [5]. А.А. Покровский выдвигал в 1966 г. концепцию сбалансированного питания, под которым подразумевают полноценное питание, характеризующееся оптимальным количеством и соотношением всех компонентов пищи. В табл. 2 указаны рекомендуемые суточные нормы витаминов для детей [6].

Детский организм особенно чувствителен к дефициту витаминов. Обычно ребенок получает все необходимые витамины и минералы вместе с пищевыми продуктами. Профилактика витаминной недостаточности у новорожденных и детей раннего возраста сводится к рациональ-

ному питанию беременной и кормящей женщины — во второй половине беременности и при кормлении грудью. Профилактика гиповитаминозов у детей раннего возраста состоит в естественном вскармливании, своевременном введении докорма и прикорма, применении при искусственном вскармливании адаптированных для детского питания смесей. Но в период интенсивного роста, при смене климатических условий, повышенных физических и умственных нагрузках, во время стрессовых состояний или инфекционных заболеваний, а также в период выздоровления ребенку необходимо получать витамины и минералы в виде минерально-витаминных комплексов. Детям длительно и часто болеющим также необходим прием витаминно-минеральных комплексов [7], которые могут быть использованы как с лечебной, так и профилактической целью. При профилактическом приеме витаминных препаратов курс лечения обычно составляет 1–2 мес. При постоянном или длительном воздействии факторов, повышающих потребность в витаминах (тяжелый физический труд, занятия спортом, проживание в неблагоприятных климатических условиях и т.д.), длительность курсов увеличивается до 2–4 мес и определяется лечащим врачом. Прием витаминов, особенно жирорастворимых, способных к накоплению, в лечебных целях должно проводиться под строгим врачебным контролем. Обычно курс лечения длится не более 21 дня, но в зависимости от ситуации может быть продлен (по усмотрению врача). Профилактический прием витаминных комплексов совершенно необходим в зимне-весеннее время, а для ослабленных, плохо питающихся, часто болеющих и отстающих в физическом развитии детей, проживающих в неблагоприятных экологических регионах (круп-

Таблица 2. Рекомендуемые нормы потребления витаминов для детей и подростков (в сут)

Показатели (в сут)	Возрастные группы									
	0–3 мес	4–6 мес	7–12 мес	1–3 года	3–7 лет	7–11 лет	11–14 лет		14–18 лет	
							мальчики	девочки	юноши	девушки
Витамин С	30	35	40	45	50	60	70	60	90	70
В ₁ , мг	0,3	0,4	0,5	0,8	0,9	1,1	1,3		1,50	1,3
В ₂ , мг	0,4	0,5	0,6	0,9	1,0	1,2	1,5		1,8	1,5
В ₆ , мг	0,4	0,5	0,6	0,9	1,2	1,5	1,7	1,6	2,0	1,4
Ниацин, мг	5,0	6,0	4,0	8,0	11,0	15,0	18,0		20,0	18,0
В ₁₂ , мкг	0,3	0,4	0,5	0,7	1,5	2,0	3,0			
Фолаты, мкг	50		60	100	200		300–400		400	
Пантотеновая кислота, мг	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0		3,5		5,0	4,0
Биотин, мкг	–			10	15	20	25		50	
А, мкг	400			450	500	700	1000	800	1000	800
Е, мг	3,0		4,0		7,0	10,0	12,0	12,0	15,0	15,0
Д, мкг	10,0									
К, мкг	–			30	55	60	80	70	120	100

ные промышленные центры; области, пострадавшие от радиационных испытаний и катастроф), — круглогодично [8]. Для проведения профилактической витаминизации могут быть использованы отечественные или импортные поливитаминные комплексы, разрешенные к применению в Российской Федерации. Одним из разработанных специально для детей витаминно-минеральных комплексов являются препараты линейки Пиковит (КРКА, Словения). Ключевым преимуществом препаратов этого бренда является разнообразие лекарственных форм.

Есть специальные формы для детей в виде сиропа (Пиковит сироп) с 1 года. Гипоаллергенность и эффективность сиропа в комплексном лечении соматических заболеваний была подтверждена в клиническом исследовании [9]. Препарат рекомендован специалистами Союза педиатров России как высококачественный, низкоаллергенный, для интенсивной витаминотерапии [10]. Состав сиропа разработан с учетом требований, предъявляемых к детским готовым лекарственным формам, а именно: детям до 2 лет рекомендуются поливитаминные препараты без минералов, так как последние (особенно микроэлементы) приводят к активации ферментов, что нецелесообразно в столь раннем возрасте. В состав сиропа не включен витамин К из-за риска влияния на реологию крови и иммунные процессы; входят менее «опасные» производные витаминов (например, никотинамид, а не никотиновая кислота; витамин D₃, а не D). Витамин С

представлен в безопасной дозе, что исключает негативное взаимодействие с парацетамолом [11]. Сироп имеет приятный вкус, содержит апельсиновый и грейпфрутовый экстракты, его можно смешивать с чаем, соком или фруктовым пюре.

Для детей старше 3 лет — Пиковит комплекс, который содержит 11 витаминов и 8 минералов, представляет собой жевательные таблетки. Рекомендуется в качестве дополнительного источника витаминов (А, Е, D, С, витаминов группы В, фолиевой кислоты, ниацина, пантотеновой кислоты), минеральных веществ (кальция, фосфора, магния, цинка, железа, меди, йода, селена). Следует принимать по 2 жевательных таблетки в день.

Школьникам с 7 лет — Пиковит форте, который рекомендован детям с повышенными нагрузками в школе, с высокими физическими нагрузками, при сниженном аппетите.

Рекомендуемые дозы: по 1 таблетке один раз в день после еды.

При плохом аппетите ребенку следует давать по 1 таблетке в день в течение 2 месяцев.

Эффективность применения витаминно-минеральных препаратов данной серии была детально изучена в ходе клинических исследований у здоровых детей и детей с хронической соматической патологией [12]. Витаминно-минеральный комплекс адаптирован для конкретных категорий пациентов и ориентирован на конкретные возрастные группы детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михайлов И.Б. Основы фармакотерапии детей и взрослых: Руководство для врачей. — СПб.: Сова, 2010. — 798 с.
2. Тейлор Д., Грин Н., Стаут У. Руководство по общей биологии. — М.: Мир. — 2004; 3: 451.
3. Малая медицинская энциклопедия. — М.: Медицинская энциклопедия, 1991–1996.
4. Медведев Ж. Витамин С — средство от цинги или от болезней старости? // Еженедельник-2000. — 2008; 415 (21).
5. Шамсиев С.Ш., Шабалов Н.П., Эрман Л.В. Руководство для участкового педиатра. 2-е изд. — М.: Медицина, 1989. — 587 с.
6. Рациональное питание. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации (Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08).
7. Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Определение и характеристика группы часто и длительно болеющих детей: Руководство для врачей. — М., 1998. URL: http://medlib.ru/spravoch/farmter_ped/3.php
8. Информационное письмо Минздрава РФ от 18.02.1994 «Профилактическая витаминизация детей в дошкольных, лечебно-профилактических учреждениях и домашних условиях». — 1994.
9. Пиковит сироп. Открытое, рандомизированное, контролируемое наблюдение безопасности и переносимости витаминного комплекса Пиковит сироп у детей с аллергическими заболеваниями. — М.: НЦЗД РАМН, 2010. URL: <http://medi.ru/doc/f80.htm>
10. Громов И.А. Опыт применения поливитаминов у школьников // Педиатрическая фармакология. — 2008; 6: 94–96.
11. Конь И.Я. Рациональное питание в сохранении здоровья детей. В кн.: Физиология роста и развития детей и подростков / под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. — М., 2000. — С. 515–545.
12. Лапшин В.Ф. Современные принципы витаминпрофилактики и витаминотерапии в детском возрасте // Современная педиатрия. — 2007; 1 (14).

Я ТОЧНО ЗНАЮ

«Достаточно помыться
один раз летом,
зимой не стоит
делать это так часто»

Петр, будущий профессиональный пловец.



Витамины и минералы
для успеха Вашего ребенка.

Пиковит®

www.krka.ru



Наши инновации и опыт –
залог эффективных
и безопасных препаратов
высочайшего качества.

 **Союз Педиатров России рекомендует**

Пиковит сироп – рег.уд. № П 013559/02 от 31.08.07 г.; Пиковит таблетки, покрытые оболочкой – рег.уд. № П 013559/01 от 05.09.07 г.; Пиковит Д таблетки, покрытые оболочкой – рег.уд. № П 013771/01 от 07.12.07 г.; Пиковит Форте таблетки, покрытые оболочкой – рег.уд. № П 013746/01 от 26.22.07 г.; Пиковит Пребиотик -БАД- – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.11.3.У.1521.3.10 от 11.03.2010 г.; Пиковит Омега-3 -БАД- – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.11.3.У.1519.3.08 от 11.03.2010 г.; Пиковит Комплекс -БАД- – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.23.3.У.9999.11.08 от 27.11.2008 г.; Пиковит Плюс -БАД- – Свидетельство о гос. рег. № 77.99.25.3.У.10955.12.08 от 19.12.08 г.

Препарат отпускается в аптеках без рецепта врача. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

123022, Москва, ул. 2-ая Звенигородская, д.13, стр. 41, 5 этаж, стр. 43, 6 этаж. Тел.: (495) 739 6600. Факс: (495) 739 6601. E-mail: info@krka.ru

Н.Н. Картамышева, Т.В. Вашурина, А.М. Мазо, А.Б. Сугак, Е.Н. Цыгина, М.И. Баканов, А.Н. Цыгин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Канальцевые дисфункции с рахитоподобным синдромом

Контактная информация:

Картамышева Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения нефрологии НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-04-49

Статья поступила: 26.03.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

Нередко под маской «обычного» рахита протекают тяжелые болезни почек, развивающиеся в результате наследственных или приобретенных, первичных или вторичных дефектов почечных канальцев. Неправильная диагностика ведет к неадекватной терапии, быстрому прогрессированию болезни и развитию почечной недостаточности. В статье описаны основные подходы к диагностике и лечению тубулярных расстройств с рахитоподобным синдромом, представлен ряд клинических случаев из собственной практики.

Ключевые слова: тубулопатии, ацидоз, электролитные нарушения, рахит, рахитоподобный синдром, диагностика, лечение, дети.

140

Рахитоподобный синдром встречается у детей при поражении почек в стадии хронической почечной недостаточности и при таких достаточно редких заболеваниях, как тубулопатии, часто скрывающиеся под маской витамин D-дефицитного рахита. В этих случаях необходимо своевременное проведение под контролем нефролога комплексного клиничко-лабораторного обследования, исключающего, в первую очередь, хроническую почечную недостаточность и возможные канальцевые нарушения. Все вышеобозначенное послужило основанием для представления в настоящем сообщении некоторых наиболее встречающихся вариантов тубулопатий.

Термин «рахит» характеризует нарушенную минерализацию эпифизарных зон роста с развитием костных деформаций и нарушением линейного роста.

Ренальный тубулярный ацидоз

Поражение костной ткани у детей с тубулопатиями обусловлено рядом факторов, среди которых особое значение принадлежит ацидозу. Уровень рН плазмы

существенно влияет на степень связывания кальция с белком. Так как кость является основным кислотным буфером в организме, хронический метаболический ацидоз любого происхождения оказывает значительное действие на развивающегося ребенка, следствием которого становится задержка роста. Кроме того, ацидоз существенно тормозит абсорбцию кальция костью и потому вызывает увеличение его экскреции.

Развитие метаболического ацидоза обусловлено нарушением реабсорбции бикарбонатов и секреции ионов водорода, а также нарушением активности карбоангидразы, катализирующей обратимую гидратацию CO_2 (экспрессия фермента обнаружена не только на проксимальных тубулярных клетках и клетках собирательных трубок, но и на остеокластах, где она участвует в образовании протонов).

Выделяют три типа ренального тубулярного ацидоза: I — дистальный классический, II — проксимальный и IV — редкий вариант дистального тубулярного ацидоза с гиперкалиемией. Более подробно имеет смысл остановиться на первых двух.

N.N. Kartamysheva, T.V. Vashurina, A.M. Mazo, A.B. Sugak, E.N. Tsygina, M.I. Bakanov, A.N. Tsygin

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

Tubular disorders with rickets-like syndrome

Often under the guise of «ordinary» Rickets are more severe kidney diseases, developing as a result of inherited or acquired, primary or secondary defects in the renal tubules. Incorrect diagnosis leads to an inadequate therapy, rapid progression of disease and renal failure. The article describes the main approaches to the diagnosis and treatment of disorders of tubular rachitis similar syndrome, presents a number of clinical cases in author's practice.

Key words: tubulopathy, acidosis, electrolyte disorders, rickets, rickets-like syndrome, diagnostics, treatment, children.

У детей с дистальным тубулярным ацидозом выделяют первичные (спорадические или наследственные) формы заболевания. При рецессивном типе первичный дефект поражает базолатеральную Н/К-АТФазу или апикальную Н-АТФазу клеток дистальных канальцев (последний вариант протекает с тугоухостью). При доминантном типе имеет место повреждение базолатерального $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ обменника.

На фоне течения нефрокальциноза, различных аутоиммунных болезней, а также под воздействием ядов или токсинов, поражающих дистальный или собирательные канальцы, может развиваться вторичный дистальный ренальный ацидоз.

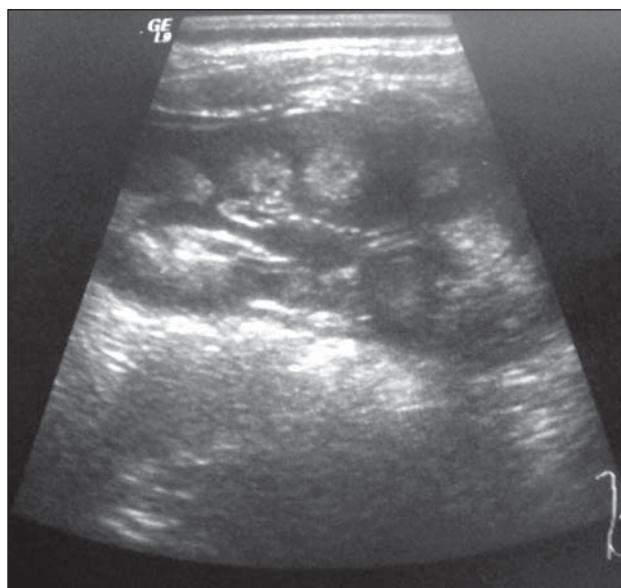
Наиболее частыми признаками ренального тубулярного ацидоза являются задержка развития, рвота, анорексия, мышечная слабость. При дистальном ренальном тубулярном ацидозе отмечаются гипокалиемия, нефрокальциноз, почечные камни и тугоухость. Имеет место гиперхлоремический метаболический ацидоз, сопровождающийся снижением экскреции кислых валентностей в дистальных канальцах; а также неспособность снижать рН мочи ниже 6,0 в присутствии спонтанного ацидоза.

Основная терапевтическая цель — коррекция ацидоза, которая достигается назначением ощелачивающих препаратов в дозе 1–3 ммоль/кг. У маленьких детей потребность в замещении бикарбонатом может быть существенно выше — 4–15 ммоль/кг. Нефрокальциноз и тугоухость персистируют, часто прогрессируют; нефрокальциноз может сопровождаться длительной полиурией. Гипокалиемия с течением времени корригируется применением щелочей, однако, в начале лечения она может усиливаться за счет перемещения внеклеточного калия внутрь клеток при падении внутриклеточного H^+ в результате уменьшения ацидоза. Вследствие этого применение 1/3–1/2 всего необходимого объема щелочей в виде солей калия, способствует контролю гипокалиемии. Потребность в витамине D возникает редко, только при выраженных костных поражениях. Применяться он должен с осторожностью, поскольку может усилить гиперкальциемию.

II тип ренального тубулярного ацидоза может наблюдаться как изолированный дефект или, в большинстве случаев, как часть генерализованного проксимального канальцевого нарушения с почечным синдромом де Тони–Дебре–Фанкони. Выделяют первичный проксимальный тубулярный ацидоз — транзиторный (с ранним началом), персистирующий (начало во взрослом возрасте) или наследственный (при этом имеет место дефицит карбоангидразы); и вторичный ренальный тубулярный ацидоз при наследственном синдроме де Тони–Дебре–Фанкони, гиперпаратиреозидизме, витамине D-зависимом и витамине D-дефицитном рахите, митохондриальных цитопатиях, тирозинемии, цианотических болезнях сердца (например, тетраде Фалло, поликистозе почек, после почечной трансплантации).

При II типе ренального тубулярного ацидоза имеет место гиперхлоремический ацидоз с нормальным или немного сниженным уровнем калия в сыворотке крови и сохраненной способностью снижать рН мочи ниже 5,5. Потеря калия возникает вследствие повышения альдостерона в ответ на повышение доставки натрия в дистальный каналец. Снижение рН мочи ниже 5,5 может происходить

Рис. 1. Нефрокальциноз у ребенка с ренальным тубулярным ацидозом



во время спонтанного ацидоза или при пробе с нагрузкой кислотой, как только бикарбаты плазмы снижаются ниже пороговых значений, что ведет к дистальной секреции водорода. Вследствие этого для проксимального тубулярного ацидоза не характерны гиперкальциурия и нефрокальциноз.

Терапия проксимального ренального тубулярного ацидоза заключается в восполнении щелочей в виде бикарбоната или цитрата (2–20 ммоль/кг в день). Когда сывороточный бикарбонат возрастает и превышает почечный порог, с мочой выделяются все возрастающие его количества, поэтому возможна только частичная коррекция, но и ее бывает достаточно для облегчения симптомов и восстановления роста [1–3].

Клинический случай 1. В отделении нефрологии НЦЗД РАМН наблюдается мальчик П. 3 лет с ренальным тубулярным ацидозом I типа. На втором месяце жизни его родители начали отмечать прогрессирующую задержку развития, рвоту, анорексию, мышечную слабость, одышку. В 4-месячном возрасте мальчик впервые был обследован в отделении нефрологии Центра. Были выявлены существенное снижение рН крови (до 7,2) при щелочной реакции мочи (более 7), невыраженная гиперкальциурия, нефрокальциноз (рис. 1). После назначения бикарбоната натрия в дозе 36 ммоль/сут ацидоз удалось скомпенсировать. В последующем каждые 2–3 мес на протяжении 4 лет ребенок обследуется для проведения коррекции ацидоза. В настоящее время доза гидрокарбоната натрия составляет 24 ммоль/сут. Помимо указанного, ребенок принимает препарат, содержащий комплекс лимонной кислоты, цитрата натрия и гидрокарбоната калия. На этом фоне состояние ребенка удовлетворительное. Есть небольшие признаки рахита, но витамин D мальчик не принимает, а прием продуктов с содержанием кальция не ограничивается. Физическое развитие ребенка превышает возрастные нормы, нефрокальциноз не прогрессирует, скорость клубочковой фильтрации не снижена.

Рис. 2. Девочка Д. с гипофосфатемическим рахитом



1 год 10 месяцев

5 лет

Витамин D-ассоциированные и гипофосфатемические типы рахитов

Другими факторами, вызывающими нарушения фосфорно-кальциевого обмена, являются:

- нарушение образования активной формы витамина D-кальцитриола в клетках проксимального канальца;
- резистентность рецепторов к кальцитриолу;
- несостоятельность ферментных систем (в частности, Са-АТФазы), обеспечивающих мембранный транспорт кальция и фосфатов.

Выделяют витамин D-ассоциированные и гипофосфатемические наследственные типы рахитов.

К витамин D-ассоциированным типам рахита относят псевдовитамин D-дефицитный и гипокальциемический витамин D-резистентный рахиты. При I типе имеют место мутации генов 25-гидроксиовитамин D-1- α -гидроксилазы, из-за чего не происходит превращения 25(OH)D в 1,25(OH)₂D. Развитие II типа связано с мутациями гена VDR рецептора к витамину D, что обуславливает неспособность клеток отвечать на 1,25(OH)₂D. При обоих типах рахита в сыворотке крови уровни кальция и фосфата снижены, щелочной фосфатазы и паратгормона — повышены. Указанные изменения наиболее выражены у детей с рахитом II типа. Содержание 25(OH)D в обоих случаях не выходит за пределы нормальных значений. Уровень 1,25(OH)₂D при рахите I типа низкий, при II типе — высокий. У детей с псевдовитамин D-дефицитным рахитом эффективно лечение препаратами, содержащими активные метаболиты витамина D (1- α -кальцидол или кальцитриол). При II типе рахита эффективное лечение отсутствует. Как вариант рассматриваются ночные инфузии кальция.

К гипофосфатемическим типам рахита относят X-сцепленный гипофосфатемический рахит, идиопатический почечный синдром де Тони–Добре–Фанкони, аутосомно-доминантный рахит, аутосомно-рецессивный гиперкальциурически-гипофосфатемический рахит. При X-сцепленном рахите имеют место мутации в гене PHEX, вызывающие фосфатурию в сочетании с недостаточ-

но адекватным синтезом 1,25(OH)₂D; при аутосомно-доминантном рахите — мутации гена FGF23 (фактора роста фибробластов). У детей с такими типами рахитов в сыворотке крови уровень кальция нормальный, фосфат — низкий; содержание паратгормона, 25(OH)D — нормальное. Уровень 1,25(OH)₂D — неадекватно нормальный. Для лечения больных используют фосфаты *per os* — по 70–100 мг/кг в сут, разделенные на 4–6 доз; 1- α -кальцидол — по 25–50 нг/кг (максимально до 2 мкг/день) 1 раз в день.

При аутосомно-рецессивном рахите имеют место мутации натрий-фосфатного транспортера (SLC34A3). У таких детей в сыворотке крови уровень кальция нормальный, фосфат — низкий. Содержание паратгормона снижено. Уровень 25(OH)D — нормальный; 1,25(OH)₂D в отличие от X-сцепленного гипофосфатемического рахита — высокий. Лечение таких больных состоит только в восполнении фосфата [1, 2, 4].

Клинический случай 2. В отделении нефрологии Научного центра здоровья детей РАМН наблюдается девочка Д. 5 лет. Наследственность у ребенка отягощена: у матери гипофосфатемический рахит. Дебют болезни — в 1 год 1 мес, когда появилась прогрессирующая варусная деформация нижних конечностей. С этого же времени отмечено усиление задержки роста. Проводилось лечение холекальциферолом (масляный раствор) в суммарной дозе 315 тыс. МЕ. Положительной динамики не отмечалось. Первая госпитализация в нефрологическое отделение Центра — в возрасте 1 года 10 мес. Были выявлены отставание в росте (3%), гипофосфатемия — 0,76 ммоль/л, гиперфосфатурия, рентгенологические признаки рахита. Изменений, свойственных другим тубулопатиям, не отмечено. Поставлен диагноз: «Гипофосфатемический рахит, X-сцепленный доминантный».

В дальнейшем в течение 3 лет девочка получала фосфатный буфер — по 3,5 г/сут, а также кальцитриол — по 0,5–3 мкг/сут. Отмечена положительная динамика: за 3 года ребенок вырос на 19 см, варусная деформация нижних конечностей уменьшилась (рис. 2).

Синдром де Тони–Добре–Фанкони

Синдром де Тони–Добре–Фанкони вызван сочетанным поражением проксимальных почечных канальцев. Сочетанное нарушение как натрий-зависимой реабсорбции, так и эндоцитозной функции проявляется в различном возрасте в зависимости от этиологии заболевания: полиурией, фосфатурией, аминокацидурией, глюкозурией, гиперкальциурией, проксимальным почечным ацидозом, гиперуриемией, повышенной экскрецией натрия, калия, низкомолекулярных белков и альбумина. В крови может отмечаться гипофосфатемия, гипокалиемия, гипокальциемия, повышение уровня щелочной фосфатазы. Выраженность симптомов может быть различной. При отсутствии одного из симптомов (например, глюкозурии при синдроме Лоу) рекомендуется употребление термина «неполный синдром де Тони–Добре–Фанкони».

Патологические состояния, проявляющиеся синдромом де Тони–Добре–Фанкони, как правило, классифицируют в соответствии с этиологией на генетические (цистиноз, болезнь Дента, синдром Лоу, врожденная непереносимость фруктозы, галактоземия, тирозинемия, болезнь Вильсона, синдром Фанкони–Бикель, митохондриаль-

ные заболевания) и приобретенные (некоторые болезни почек — острый тубулярный некроз, миелома, синдром Шегрена, отторжение почечного аллографта; применение таких лекарственных веществ, как фосфамид, цисплатин, меркаптопурин, вальпроевая кислота, вдыхание паров клея, отравление тяжелыми металлами — ртуть, свинец, кадмий, уран; контакт с малеиновой кислотой [в лабораторных условиях], квашиоркор).

Самое частое заболевание, вызывающее генетический синдром де Тони–Дебре–Фанкони у детей, — цистиноз. Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, причиной которого является мутация в гене CTNS, кодирующем лизосомальный переносчик цистина — цистинозин. При цистинозе в различных органах и тканях происходит внутрилизосомальное накопление цистина и отложение его кристаллов.

Описаны три клинические формы болезни, различающиеся по тяжести и времени начала клинической манифестации:

- классическая инфантильная нефропатическая — наиболее тяжелая;
- ювенильная, или промежуточная;
- взрослая, или доброкачественная.

Нефропатическая форма цистиноза проявляется у детей раннего возраста, как правило, к 6–12 мес, наиболее характерные симптомы — задержка роста, полиурия, полидипсия, рвота, запоры, рахитические изменения скелета, резистентные к витамину D. На первый план, как правило к возрасту 1 года, выступает синдром де Тони–Дебре–Фанкони (аминоацидурия, глюкозурия, фосфатурия, гипофосфатемия, ацидоз). В почках отложения цистина обнаруживаются в канальцах, интерстиции с последующим склерозированием. Очень высоко содержание цистина в лейкоцитах крови. Ранний и патогномичный симптом болезни — отложение кристаллов в роговице и конъюнктиве. Корнеальные кристаллы почти всегда имеются к возрасту 16 мес и обнаруживаются при осмотре с помощью щелевой лампы в виде игольчатых опалесцирующих помутнений. Во второй декаде жизни развивается фотофобия, часто — тяжелая кератопатия с нарушением зрения. Прогноз заболевания неблагоприятный, при отсутствии специфической терапии, терминальная уремия развивается, в среднем, к 10-летнему возрасту.

В конце 60-х годов в связи с развитием трансплантации почки продолжительность жизни пациентов значительно увеличилась. Однако, отложение кристаллов цистина продолжается в экстраренальных тканях, включая мышцы, головной и костный мозг, печень, селезенку, лимфатические узлы, роговицу, конъюнктиву, щитовидную и поджелудочную железы, яички и кишечник. Таким образом, после трансплантации заболевание изменяет свою суть, превращаясь из тяжелой болезни почек в мультисистемную патологию.

Лечение цистиноза состоит из симптоматической и специфической терапии. Симптоматическая терапия включает коррекцию почечных потерь. Прием воды должен соответствовать диурезу и корректироваться с учетом возрастания экстраренальных потерь (жаркая погода, лихорадка). Для коррекции кислотно-щелочного состояния (КЩС) назначается бикарбонат натрия и калия в количестве, достаточном для поддержания общего бикарбоната сыворотки на уровне 21–24 ммоль/л, иногда для этого требуется большое количество буфера — более

10–15 ммоль/кг в сут. Одновременно с коррекцией КЩС обычно удается компенсировать потери натрия. Для поддержания концентрации сывороточного калия выше 3 ммоль/л требуется применение препаратов калия, нередко в дозе 4–10 ммоль/кг. Для лечения гипофосфатемии, целью которого является достижение концентрации фосфатов сыворотки 1,0–1,2 ммоль/л, назначаются фосфаты калия и натрия в дозе 30–50 мг/кг в сут. Все препараты должны применяться регулярно, желательнее 4–5 раз в день. При цистинозе значительно снижается активность тубулярной 1- α -гидроксилазы, в связи с чем возникает необходимость в назначении активных метаболитов витамина D. Один из симптомов синдрома де Тони–Дебре–Фанкони при цистинозе — потеря карнитина; для коррекции его содержания назначается L-карнитин в суточной дозе 50 мг/кг. При недостаточной эффективности симптоматической терапии потери воды, калия и натрия могут быть значительно уменьшены назначением индометацина в суточной дозе 1,5–2 мг/кг в 2 приема, однако при снижении клубочковой фильтрации препарат должен быть отменен. В эту стадию болезни уменьшаются и тубулярные потери, в связи с чем и добавки электролитов и минералов постепенно отменяются.

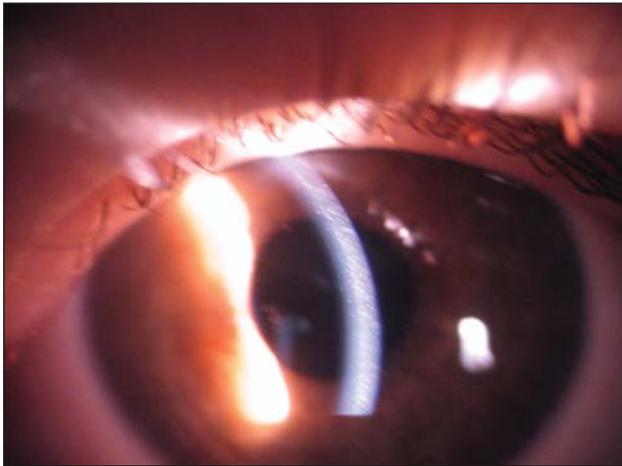
За последние двадцать лет был достигнут большой прогресс в лечении цистиноза. Наряду с прежней, в основном симптоматической, терапией было разработано специфическое лечение, направленное на коррекцию основного механизма развития заболевания.

Цистеамин — единственное вещество, доказавшее свою эффективность в качестве супрессора отложения цистина внутри лизосом. Цистамин проникает в лизосому, где расщепляет цистин на две молекулы и затем соединяется с одной из них при помощи дисульфидной связи. Образующийся при этом цистеин-цистеаминовый комплекс и цистеин не нуждаются для выхода из лизосомы в цистинозине. Было обнаружено, что длительная и упорная терапия цистеамином, донатором сульфгидрильных групп, вызывает деплецию цистина и значительно отдалает почечную недостаточность, улучшает показатели роста ребенка и предотвращает серьезные поздние экстраренальные осложнения. В нашей стране в настоящее время лечение таких детей, к сожалению, сопряжено с большими трудностями из-за отсутствия государственной регистрации указанного препарата [1, 2, 5, 6].

В настоящее время при непосредственном участии отделения нефрологии НЦЗД РАМН в Российской Федерации указанный диагноз поставлен 11 таким детям: у 7 из них диагноз подтвержден молекулярно-генетическим исследованием крови, у 2 — уже проведена трансплантация почки.

Клинический случай 3. Представляем историю болезни девочки Р. 6 лет. Родилась у здоровых родителей, не состоящих в родстве, от первых физиологически протекавших беременности и родов с массой 2,8 кг и ростом 49 см. До 1 года развивалась нормально. С возраста 1 года 3 мес отмечены возрастающая полиурия, субфебрилитет, рвота по утрам. Через 4 мес narosла мышечная слабость, девочка перестала самостоятельно ходить, появились рахитические деформации конечностей. По месту жительства применялся холекальциферол (масляный раствор) в малых дозах. Была выявлена гипокалиемия до 2,3 ммоль/л, в связи с чем девочка долгое время наблюдалась с диагнозом «Синдром Бартера».

Рис. 3. Кератопатия у ребенка с нефропатическим цистинозом



Проводилось лечение индометацином и хлоридом калия с незначительной положительной динамикой.

С 2-летнего возраста девочка наблюдается в отделении нефрологии НЦЗД РАМН. В ходе обследования отмечено существенное отставание в физическом развитии: показатели роста (80 см) и веса (10 кг) соответствовали 3 перцентилю при сохранном интеллектуальном развитии; внешние симптомы рахита, полиурия — до 3,5 л, периодически одышка, АД — 80/40 мм рт. ст. По лабораторным данным выявлены анемия тяжелой степени, метаболический ацидоз, гипокалиемия — 3,02 ммоль/л, гипокальциемия — 2,2 ммоль/л, гипофосфатемия — 0,87 ммоль/л, уровень креатинина повышен до 69 мкмоль/л. В анализах мочи: протеинурия — до 0,5 г/л, постоянная глюкозурия — до 5,6 ммоль/л, аминокацидурия, фосфатурия. По данным УЗИ обнаружена гиперэхогенность медуллярного слоя почек.

В ходе офтальмологического обследования выявлена кератопатия с кристаллоподобными отложениями в роговице (рис. 3).

Таким образом, у ребенка обнаружен симптомокомплекс синдрома де Тони–Дебре–Фанкони в сочетании с характерными изменениями роговицы, что позволило установить диагноз «Нефропатический цистиноз».

В течение 1 года 3 мес девочка принимала препараты калия, фосфатов, бикарбонат натрия (1–2 г/сут), альфа-кальцидол (до 1 мкг/сут) с целью коррекции гипокалиемии, а также эналаприл. Проводилось лечение анемии рекомбинантным эритропоэтином и препаратами железа. Удалось добиться нормализации уровня калия, фосфатов в сыворотке крови, коррекции ацидоза. Улучшился мышечный тонус, моторная функция, девочка прибавила в весе, но сохранялась анемия средней степени тяжести, возрос уровень креатинина в крови до 115 мкмоль/л. В дальнейшем в течение 2,5 лет проводилось специфическое лечение цистамином в дозе 50 мг/кг в сут. На этом фоне отмечена существенная положительная динамика. Девочка прибавила в росте 19 см, уменьшились деформации конечностей, значительно увеличилась двигательная активность; показатели калия, фосфатов, кальция, железа в крови, КЩС удерживаются в пределах нормальных значений. Уровень гемоглобина соответствует легкой степени анемии. Дальнейшего возрастания уровня сывороточного креатинина не отмечено.

Синдром Барттера

Значительная задержка роста — характерное проявление синдрома Барттера. У всех известных вариантов заболевания аутосомно-рецессивный путь наследования с общими клиническими симптомами: почечной потерей солей, гипокалиемическим метаболическим алкалозом, нормотензивным гиперренинемическим гиперальдостеронизмом. В патогенезе синдрома Барттера значение принадлежит снижению реабсорбции натрия и, как следствие, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что в свою очередь приводит к увеличению секреции калия и развитию гипокалиемии и алкалоза. Наиболее тяжелым вариантом, ведущим к развитию полигидроамниона и преждевременным родам, считается неонатальный синдром Барттера. Этот симптомокомплекс развивается вследствие мутаций в генах NKCC2 (SLC12F1) или ROMK1 (KCNJ1), лежащих в основе нарушения функции фуросемид-чувствительного натрий/хлоридного котранспортера NKCC2 в толстом восходящем отделе петли Генле. В постнатальном периоде имеют место угрожающие жизни потери солей и жидкости, гипокалиемический алкалоз и системные проявления в виде лихорадки, рвоты, диареи и задержки роста. Выраженная гиперкальциурия ведет к формированию нефрокальциноза за короткий период времени, часто в течение нескольких недель. Отмечается повышенная системная и почечная продукция простагландинов. Почти все пациенты умирают.

Другим вариантом врожденных первичных сольтеряющих расстройств является неонатальный синдром Барттера, ассоциированный с нейросенсорной тугоухостью. Этот симптомокомплекс вызван мутацией субъединицы (барттин, BSND) почечного хлоридного канала (ClC-Ka и Kb). Потери соли и жидкости у таких детей даже более выражены, чем при дефектах в NKCC2 или ROMK. Гиперкальциурия и нефрокальциноз встречаются редко, всегда наблюдается тугоухость, а также высок риск развития прогрессирующей почечной недостаточности.

Помимо указанных вариантов первичных сольтеряющих расстройств выделяют классический синдром Барттера. Молекулярным дефектом, приводящим к данной форме болезни, является мутация гена почечного хлоридного канала CLCNKB. У таких детей имеются выраженная гипокалиемия и потеря солей, что приводит к мышечной слабости, снижению внутрисосудистого объема на первом году жизни и задержке роста. Нефрокальциноз, полигидроамнион и преждевременные роды при этом варианте наблюдаются редко.

Лечение синдрома Барттера заключается в восполнении потерь жидкости и электролитов с последующим назначением индометацина. Детям в тяжелом состоянии изначально требуется регидратация изотоническим раствором хлорида натрия; в более легких случаях можно сразу назначать непосредственно хлорид натрия и хлорид калия, суточную дозу следует делить на 3–4 приема в день. Как правило, бывает трудно адекватно восполнить калий до его нормального уровня, но многие пациенты могут относительно «безболезненно» переносить гипокалиемию. Индометацин как ингибитор простагландинов, принимающих непосредственное участие в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обычно назначается в дозе 0,5–1 мг/кг в день за 4 приема с постепенным повышением дозы

до 2–3 мг/кг. Применение индометацина способствует задержке натрия в организме вследствие подавления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Следует помнить о побочных эффектах указанного препарата (язвенной, некротизирующей энтероколитической, доброкачественной внутричерепной гипертензии) [1, 2, 7–10].

Клинический случай 4. В отделении нефрологии НЦЗД РАМН наблюдается девочка Н. 2 лет. Семейный анамнез по заболеваниям почек не отягощен. Ребенок от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания, многоводием на 31-й нед. Роды преждевременные, в 32 нед (кесарево сечение). Вес при рождении — 2000 г, рост — 44 см, оценка по шкале Апгар — 7–8 баллов. В периоде новорожденности имели место неврологические нарушения, в последующем девочка росла и развивалась в соответствии с возрастными показателями, характерными для недоношенных детей без существенных патологических отклонений. С 5-месячного возраста перестала прибавлять в весе, появились вялость, сонливость, снижение аппетита. В возрасте 10 мес девочка обследовалась по месту жительства. При обследовании: дефицит массы тела — 18%; гипокалиемия — 1,45–2,73 ммоль/л, протеинурия — 0,3–0,6 г/л, гематурия — от 15–20 до 50–60 в поле зрения, анемия (Hb — 100–109 г/л). Проводились внутривенные инфузии глюкозо-солевыми растворами; другая симптоматическая терапия — без эффекта. Спустя 1 мес девочка впервые госпитализирована в отделение нефрологии НЦЗД РАМН, где при обследовании установлен диагноз «Синдром Барттера». Выявлены тяжелый метаболический алкалоз (рН крови — 7,588–7,612, SB — 41,4–47,2 ммоль/л), гипокалиемия — 2,3–2,4 ммоль/л, гипохлоремия — 67–70 ммоль/л; нефрокальциноз не обнаружен. Назначен индометацин из расчета 3,6–18 мг/сут, перорально — 4%-й раствор хлорида калия 30–45 мл/сут (1,2–1,8 г калия/сут). В условиях проводимой терапии было достигнуто снижение метаболического алкалоза (рН крови — 7,532, SB — 37,4 ммоль/л), купирование гипокалиемии (4,5–3,0 ммоль/л). В последующем состояние ухудшалось лишь дважды на фоне интеркуррентных инфекций. К моменту последней госпитализации в НЦЗД РАМН длительность терапии составила 1 год 3 мес. За этот период времени состояние девочки существенно улучшилось: она прибавила в весе 1,5 кг за 10 мес, в росте — 4,5 см, уверенно ходит, общительна,

Рис. 4. Девочка Н. С синдромом Барттера



активна. рН крови — 7,43, уровень калия в сыворотке крови — 4,2 ммоль/л, уровень креатинина (на фоне приема индометацина) соответствует II стадии хронической болезни почек. Было рекомендовано продолжить лечение индометацином в дозе 1,8 мг/кг в сут, хлоридом калия — 3–4 г/сут (рис. 4).

Заключение

Безусловно, диагностика тубулопатий сложна и требует хорошей лабораторной службы и специальных знаний, однако, заподозрить ее у ребенка с задержкой роста, рахитическими проявлениями, не поддающимися стандартной терапии, так называемым «поздним рахитом» (искривлением конечностей в возрасте 2–3 лет), нетрудно, и при этом — необходимо. Объем исследований у таких детей должен включать анализы мочи (определение кальция, фосфора, рН, бикарбоната, натрия, калия, глюкозы, креатинина, белка, аминокислот), крови (уровни натрия, калия, хлорида, кальция, фосфора, креатинина, мочевины, щелочной фосфатазы, глюкозы, рН, бикарбоната), проведение УЗИ почек для исключения нефрокальциноза. В качестве специальных методов могут быть использованы определения содержания паратгормона, метаболитов витамина D, активности ренина плазмы и альдостерона, концентрации цистина в лимфоцитах (при подозрении на цистиноз), офтальмологическое обследование. Несмотря на то, что большинство тубулопатий можно диагностировать клинически, сохраняет свое значение молекулярно-генетическое исследование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Детская нефрология: Практическое руководство / под ред. Э. Лоймана, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. — М.: Литтерра, 2010. — 400 с.
2. Bonnardeaux A., Bichet D. Inherited disorders of renal tubule / V.M. Brenner ed. The kidney, 6th edn. — WB Saunders Company, Philadelphia, London, Torontot, Montreal, Sydney, Tokyo. 2008. — P. 1656–1698.
3. Laing C.M., Unwin R.J. Renal tubular acidosis // J. Nephrol. — 2006; 19 (Suppl. 9): 546–552.
4. Pettifor J.M. What's new in hypophosphataemic rickets? // Eur. J. Pediatr. — 2008; 167 (5): 493–499.
5. Gahl W.A., Thoene J.G., Schneider J.A. Cystinosis // N. Engl. J. Med. — 2002; 1347: 111–121.
6. Levtchenko E.N., van Dael C.M., de Graaf-Hess A.C. et al. Strict cysteamine dose regimen is required to prevent nocturnal

- cystine accumulation in cystinosis // *Pediatr. Nephrol.* — 2006; 21: 110–113.
7. Hebert S.C. Bartter syndrom // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2003; 12 (5): 527–532.
8. Kleita R., Bockenhauer D. Bartter syndromes and other salt-losing tubulopathies // *Nephron. Physiol.* — 2006; 104 (2): 73–80.
9. Kramer B.K., Bergler T., Stoelcker B., Waldegger S. Mechanisms of Disease: the kidney-specific chloride channels ClCKA and ClCKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* — 2008; 4 (1): 38–46.
10. Vaisbich M.N., Fujimura M.D., Koch V.H. Bartter syndrome: benefits and side effects of long-term treatment // *Pediatr. Nephrol.* — 2004; 19 (8): 858–863.

EDITORIAL

Letter of the Editor

Dear Colleagues and Friends,

In this issue of our Newsletter we are going to comment three aspects of our Society. The first is related to the imminent Congress in Vienna, second the external collaboration for this Newsletter and finally the project with clinical consequences that we have just embarked upon.

Vienna is very close and the Congress looks important bringing new knowledge for caring for children and adolescents and equally to promote health. However, one of the most significant aspect is the special treatment that Poster sessions have been granted. These sessions mainly reflect the clinical level of the attendance, therefore it is crucial to assess the accepted ones, so every session will be conducted and evaluated just with the primary aim to pick out the best poster of the Congress but at the same time and probably most importantly a feedback from different areas will be obtained. This could help to reinforce determined fields of pediatrics not only for forthcoming issues but mostly for care.

In this issue the external collaboration has fallen on Professor Rosa Ballester, Professor of the History of Medicine and a thorough investigator of the History of Pediatrics. She has made a short synopsis of the real life of scientific pediatrics in which birth, growth and even some aspects of the future of our specialty has been covered. Do not miss her words dealing with an important part of the development of medicine that has taken part in Europe mostly from the 18th century.

EPA and its officers are really concerned with evidence-based medicine. Our official journal 'Evidencebased Child Health' brings fresh and reliable information periodically about diagnosing and treating daily problems. We have received positive feedback but also a petition for simpler ways to get closer to this new form of medical literature. Therefore we have started a new format for the 'clinical update' section. In this case just with a commentary on an informative article dealing with the common dilemma of using antibiotics or not in acute otitis media. In future issues this new approach will be further developed.

Just to finish on a positive note, the formative initiatives of EPA have taken a new direction. Assessing what we as general pediatricians know about some diseases and how we are dealing with them. Probably if you attend next 'Excellence in Pediatrics' meeting in Istanbul you will find what we are doing with cows milk allergy patients. The commitment for improving practice of the Council and its President has been important for this.

See you in Vienna at the Congress!

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

146

EXCELLENCE IN PAEDIATRICS 2011

Dermatology in the limelight

The prestigious Excellence in Paediatrics conference in Istanbul on 30 November to 3 December will be comprised of four highly productive days of demand-driven information from experts on five core thematic streams. Results from up-to-date, cuttingedge research will include a wide spectrum of themes — infectious diseases and vaccinations, gastroenterology and nutrition, respiratory medicine and dermatology. Adolescent medicine will occupy a slot of its own.

Showcasing dermatology in collaboration with EPA/UNEPSA and the Cochrane Child Health Field

EPA/UNEPSA and the Cochrane Child Health Field will co-organise the dermatology sessions that will take place within the context of Excellence in Paediatrics.

Skin and its diseases will be presented using a mixture of lectures, round table, interactive case studies and workshops. Of particular interest, a workshop is scheduled with practical advice for clinicians dealing with vascular birth marks, a most significant and relevant field in child healthcare.

Skin protection and problems

A lecture by Professor Ulrike Blume-Peytavi will address the myths and truths of skin protection against the sun as a preventive strategy. Antonio Torreló from the Hospital Nico Jesus, Madrid is scheduled to give a presentation on classic warts and molluscum, and 'Acne — Update on management' will be presented by Professor Lawrence F. Eichenfield. An interactive case study approach will air common dermatologic problems in primary care. Taking the chair are three experts — consultant, Eulalia Baselga, Professor Peter H. Hoeger and Head of Department at the Children's Hospital CHU, Bordeaux, Alain Taieb. More personally, a round table will be held on preventive dermatology where patients' input can be examined in the area of skin care and disease prevention. Finally, the workshop entitled "Birthmarks: When to Worry" will be headed by two leading authorities in this important area.

Experts in the field

Both heads of department in paediatric dermatology at the University of California, Professor Lawrence F. Eichenfield

and Professor Ilona J. Frieden are coordinating the workshop dealing with the topic of birth marks. Ilona J. Frieden is a world-renowned specialist in children's skin diseases. She has more than 20 years' experience in the management of a variety of dermatologic conditions including birthmarks, haemangiomas, laser surgery of port-wine stains, and in

caring for children with common conditions such as eczema and other rashes. Lawrence F. Eichenfield's clinical interests include vascular lesions (port wine stains, haemangiomas), atopic dermatitis, acne, neonatal dermatology, laser surgery, procedural pain control, nevi (moles), and skin signs of systemic disease.

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 Europaediatrics 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-unepsa.org for more details and to fill out a registration form.

We look forward to welcoming all of you in EPA/UNEPSA!

147

UPDATE IN PAEDIATRIC GENERAL PRACTICE

To treat Acute Otitis Media (AOM) in infants or not?

Manuel Moya

Pediatric Department, Miguel Hernandez University / Hospital U.S. Juan, Spain
manuel.moya@umh.es

In 2004 the American Academy of Pediatrics (1) issued a guideline for the treatment of AOM for children in the age range of 6 months to 12 years with the recommendation of observation without antibiotic therapy. On the basis of their age and severity the administration of amoxicillin was recommended, whether this has been followed or not is still a matter for discussion. It seems that some paediatricians are using antibiotics from the moment of diagnosis and probably these outnumber the ones who keep the attitude of wait and see.

In some countries particularly in the extended European continent (Holland, Serbia, Israel...) the option of observation has been practiced to lessen the use of antibiotics. Therefore we as paediatricians interested in giving the best treatment to our patients face the dilemma to treat or not. The Cochrane Library in an overview of reviews (2) from the prestigious group of Pittsburg concluded that additional well-designed trials of children with AOM are needed to determine the efficacy of standard-course antibiotic treatment among

other issues. So, I am going to comment on an article that fulfills this recommendation.

First, It is absolutely essential to have an accurate diagnosis before taking the decision to treat infants or children under 2 years. There is a well known scale (3) with seven rated items: 0 (none); 1 (a little); 2 (a lot), that allows us to evaluate the severity of clinical symptoms (SOS) suggesting an acute otitis media (Table)

Table. Acute otitis media scale for severity of symptoms (AOM-SOS) (3)

	0	1	2
Tugging of ears			
Crying			
Irritability			
Sleeping difficulty			
Less appetite			
Fever			
TOTAL:		-	

Then if a Child has a score equal or greater than 3 with an onset within the previous 48 hours and has a bulging or marked redness of the tympanic membrane or effusion the diagnosis of AOM can be ascertained provided that other conditions have been ruled out. Now we should consider a recent and important randomized blinded study (4) with nearly 300 children of 6 to 23 months of age diagnosed with AOM according to this strict criteria. One sub group was treated with amoxicillin-clavulanate for 10 days and another with placebo. After a thorough follow-up evaluation they concluded that the treatment with amoxicillin-clavulanate for 10 days reduced the time of resolution of symptoms and the rate of persistent signs of acute infection on otoscopic examination.

This irrespectively of the apparent severity of the illness. The authors add that this benefit must be weighed against concern not only about the side effects of the medication but also the contribution of antimicrobial treatment to the emergence of bacterial resistance.

This study is positively evaluated in terms of its rationale, validity and clinical importance of main results. Then probably there is no need to restrict treatment to children whose illness is diagnosed with the use of stringent criteria. And other question is if amoxicillin alone (5) together with analgesics as is probably the present situation would be more appropriate.

These results are adding light to this problem in a very clear way and this is because the paper has been designed in such a way that the final results are informative. Some other papers do not follow this clear layout but “evidence” will help us to discover this and this is our intention for the future.

REFERENCES

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics* 2004; 113: 1451–65.
2. Shaikh N, Harvey K, Paradise JL, Hoberman A. The Cochrane Library and Acute Otitis Media in Children: An Overview of Reviews. *Evid-Based Child Health* 2009; 4: 390–9.
3. Shaikh N, Hoberman A, Paradise JL, Wald ER, Switze GE, Kurs-Lasky M. Development and preliminary evaluation of a parent- reported outcome instrument for clinical trials in acute otitis media. *Pediatr. Infect Dis J* 2009; 28: 5–8; ditto 9–12
4. Hoberman a, Paradise JL, Rokette HE, Shaikh N, Wald ER, Kearny DH. Treatment of acute otitis media in children under 2 year of age. *N Eng J Med* 2011; 364: 105–15.
5. Coco A, Vernacchio L, Horst M, Anderson A. Management of acute otitis media after publication of the 2004 AAP and AAFP clinical practice guideline. *Pediatrics* 2010; 125: 214–20.

PRESENTATION

The roots of contemporary Paediatrics: from clinical empiricism to scientific bases of practice (XVIII–XXI Centuries)

Rosa Ballester

Professor History of Medicine, Miguel Hernandez University, Spain
Rosa.Ballester@umh.es

The issue of the health, disease and care of children provides paradigmatic case studies within modern history. In fact, the history of childhood reveals the strategic character of health in the modern industrial world and, accordingly, the relevant role played by medicine as a cultural agency, insofar that medical care of children is one of the elements that define the status of children in our days.

The Enlightenment is considered the starting point of modern Paediatrics as all previous activities can only be considered as historical background. Actually, this period is a typical phase of transition, the end of which, by the first decades of the twentieth century, would be the institutionalisation of the paediatric speciality with both a doctrinal corpus of knowledge and professionals dedicated solely to this

task. The scientific concern for childhood had clear social, political and economic roots according to the spirit of the era. Philanthropy on the one hand and pragmatism on the other, made child health and disease central issues in the enlightened society. In this scenario all factors converged on the “discovery of the child. Of great importance were the efforts taken for the protection of children which were reflected in the founding of a series of hospices where children with some form of disease lived with children who were either abandoned or from poor families. The London children’s home was set up in 1741 and is the subject of the book by W. Cadogan published in 1748. The pamphlet by G. Armstrong appeared two years before the opening of the Dispensary for Poor Children in London. The body of knowledge and paediatric practices followed the same path as those for adults, particularly as at the time there was still no limit or separation between internal medicine and Paediatrics. Many infant diseases were described for the first time during the eighteenth century.

The appearance of the paediatric speciality

The first pillars: Hospital as cornerstone and the importance of pathology Pathology and internal medicine have their contemporary starting point in the first half of the nineteenth century. The emergence of new conceptual and methodological approaches put a permanent end to the assumptions of traditional medicine, the foundations of which had been developing cracks under successive renewal movements. Its centrepiece was post-revolutionary France, where new social, political and economic circumstances provided suitable conditions for this break with the past. One of the most interesting characteristics of this movement was the establishment for the first time in the world, of medical specialization. One of the first specialties created was, precisely, Paediatrics. The parameters that converged to give rise to this process came from two different areas: one was a series of scientific and technical factors, and the other was due to reasons of a social and economic nature. Children, different in themselves from adults became a target of scientific research.

Such changes required a medical response: the appearance of professionals to study, diagnose and treat children with technical tools previously denied them. The role played by hospitals in the development of medical specialism, in general, was crucial. The amount and quality of work performed there is remarkable. To cite some examples, at l’Hopital des Enfants Trouves Charles Michel Billard collected materials for his famous *Traite des maladies des enfants nouveau-nes et a la mamelle* (1828) and for his important children’s anatomy atlas. Armand Trousseau, meanwhile, introduced traquetomy in the treatment of diphtheria during his tenure as director of l’Hopital des Enfants Malades, the first paediatric hospital in the world, created in 1802.

The new speciality was gradually consolidated over the second half of the nineteenth and early twentieth century in different European countries and, by extension, in the rest of the world. However new concepts and methods were incorporated to complete the work of the pioneers to give it more solid scientific bases.

The new pillars: enter laboratory medicine.

If during the first half of the nineteenth century the hegemony of France in the field of Paediatrics was indisputable, from the second half onwards, both British medicine and, above

all, German medicine, took over the role of leaders in Paediatrics.

The integration in the area of the hospital, the autopsy room and a new element, the research laboratory, conditioned the emergence of many basic scientific contributions and their direct application to clinical practice. In order to substantiate strong theoretical explanations of disease, doctors used physical, chemical and biological knowledge and methods and indeed the laboratory became the centre of medical life. Another approach, made possible by laboratory medicine, was the modern scientific explanation of the causes of diseases. The birth of bacteriology gave rise everywhere, but especially in Germany and France, to the so-called etiopathological approach.

The development of the paediatric specialty in the context of Europe was spectacular from the scientific point of view. It continued the research lines mentioned above, obtaining brilliant results that directly influenced the clinical practice of the middle decades of the twentieth century and beyond. At the same time came the culmination of the institutionalisation process of the discipline: academic chairs, professional associations, paediatric journals, children’s hospitals, the first treatise on Paediatrics, the birth of the International Paediatric Association and the beginning of the International Congresses (the first of which was held in Paris in 1912).

The Evidence Based Child Health, a new paradigm in Paediatrics

In short, by the end of the nineteenth century, Paediatrics easily fulfilled the requirements of every scientific standard. One of the main features in the twentieth century has been the quick incorporation to the clinic of new developments from genetics, molecular biology, diagnosis techniques and all kinds of therapy. It embarked on a path of continual progress that, together with other external factors such as the improvement in the living conditions of populations in European countries, has led to a decrease in the infant mortality rates to previously unthinkable figures.

The appearance of the Evidence Based Medicine (EBM) represents, in the words of its promoters, a “change of paradigm” in medicine. This new paradigm is the result of the profound changes that medical practice has experienced over the last thirty years due to more efficient use of medical literature and, above all, the development of clinical research. The importance of the using evidence from randomized control trials was applied from their beginnings to Paediatrics and led, in the 1980 s, an international collaboration to develop the Oxford Database of Perinatal Trials. The paper by Feldman (1998) is a useful synthesis of the potentialities and the importance of this methodological approach for paediatricians. The Centre for Evidence Based Child Health established in 1995 in London, the Cochrane Child Health Field from 2000 and the appearance, in 2006, of a specific journal devoted to the subject, The Evidence Based Child Health. A Cochrane Review Journal, are important landmarks in this unfinished history of Paediatrics.

From the historical perspective, the role of paediatricians in every period has gone beyond these scientific-technical issues and increasingly their work has integrated other psychological and social dimensions such as adoption or child abuse. Children tend to be the most vulnerable or unprotected segment of society and, therefore, their needs demand special attention.

This is, precisely, one of the main aims of the EPA/UNEPSA. The objective to promote child health and improve paediatric

patient care in all member states of the European Union, is a link with the best of the historical European tradition in this area and points the way for the development of scientific Paediatrics in the future.

Bibliography

1. Ballester R. Child mortality: social and medical responses. *The Lancet* 1999; 354: S 27.
2. Dogramaci I. History of the International Paediatric Association, 1910–2000. New York: Wilton, 2001.
3. Feldman W. Introduction to evidence-based Paediatrics. *Evidence Based Medicine* 1998; 3: 134–135.
4. Nichols BL, Ballabriga A, Kreschtmer N. (eds.). *History of Pediatrics, 1850–1950*. New York: Raven Press, 1991.
5. Rodriguez-Ocaca, E., ed. *The health of children in Modern History*. *Dynamis* 2003; 23: 17–160.
6. Still, G.F. *The history of Paediatrics: the progress of the study of diseases of children up to the end of the XVIII century*. Oxford: Oxford University Press, 1931 [rep. 1965].

ANNOUNCEMENT

Position statement in April 2011

Support for the new paradigm in early feeding for European infants

By Professor Andreas Konstantopoulos and Professor Manuel Moya, on behalf of the EPA council.

Good health requires good nutrition — even for infants.

A healthy life is influenced by the availability and regular intake of a balanced, healthy diet. Increasingly this requirement has become apparent also for children, and more recently even for infants. A good diet from day 1 will set the necessary foundation for a healthy childhood, thereby providing a strong platform for continued development and a good start in life.

EPA is committed to support general paediatricians across Europe with actionable advice that could help them maintain, develop and improve their clinical practice standards. Recent research by EPA revealed pan-European demand for better paediatric practice support, particularly guidelines. There was also a significant cross-national support for EPA to collect and compare international practice guidelines in paediatrics. This position statement is the first of these new strategic initiatives. It focuses on ideal infant feeding practice in the first 6 months of life and is based on a literature evaluation complemented by nutritional expertise from guidelines and experts from the World Health Organisation (WHO), the European Food Safety Authority (EFSA) and The European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), the American Academy of Pediatrics (AAP). A small step in itself, the overall aim of this and all subsequent documents in EPA's early feeding initiative is to support and contribute towards healthier future generations in Europe.

Address obesity rates rather than malnutrition. Europe is fortunate not to have suffered from severe food shortage or increased mortality rates due to malnutrition since the two world wars over half a century ago. Instead, infants are much more likely to be overfed these days, and will therefore be at risk to become overweight or obese. Recent developments in child nutrition indicate that high early intake of particularly energy and protein is likely to result in obesity already at

the age of school start. This is worrying, as earlier research has shown a correlation between childhood obesity and permanent adult life obesity. Increasing obesity rates are also recognized across Europe and in many other parts of the world as a public health issue.

EPAs values and position statements

Less is more. EPA believes in the values of preventive medicine, and as such also in helping parents develop and implement ever healthier lifestyles for their children. With this document, EPA wants use its expertise, experience and contact network for qualified and actionable recommendations on best infant feeding practice in Europe. EPA believes that, starting with an action platform such as the current position statement, it can address early overfeeding as one of many important steps to promote future healthier generations.

The position statements were developed following a clinical expert meeting in London in March 2011, with members from the EPA council and from invited relevant paediatric specialist organizations.

EPA supports the view, also called the new paradigm in early feeding, that a balanced regular intake of both energy and protein is required for ideal infant growth rates. EPA's support of this concept is the first principal step in a series of activities within EPA's early feeding initiative over the coming years, and we believe this long term commitment will gradually lead to leaner future generations.

EPA supports the view that a balanced regular intake of both energy and protein is best achieved via exclusive breastfeeding in or around the first 6 months of life, and that partial breastfeeding should continue afterwards for as long as mutually desired by mother and child. Infant growth rates are now considered ideal when based on infants who are exclusively breast-fed in their first 6 months, by a healthy mother on a normal unrestricted diet. Importantly, for normal term infants, exclusive breast feeding provides necessary energy and protein for the first

six months. After this period breast feeding can continue partially up to 12 months, or even beyond, as preferred mutually by mother and child.

EPA recognises that exclusive breastfeeding is not always possible for a variety of reasons such as medical, practical, or personal. In such cases it is important to offer infants good alternatives to human milk. EPA believes that infant formulas, where applicable, should as closely as possible mimic human breast milk, however without any identified ingredients that may potentially cause adverse events in the infant who cannot be breastfed.

Implications for general paediatric practice

The practical aspect is the most important part of this document, although it will be kept short for clarity reasons. Based on the above reasoning, the following outcomes are recommended:

1. Exclusive breastfeeding for 4–6 months should be recommended for European infants. Any deviation from that should require advance consultation and prescription by a paediatrician.

2. EPA recognises that some medical conditions such as HIV infection or drug abuse are not compatible with breastfeeding. EPA also recognises that many women must return to work sooner than 6 months after delivery. Furthermore, some women would not breastfeed for personal reasons. All these women will need infant formulas to substitute breastfeeding. Infant formulas should:

- Where possible be complemented by breastfeeding.
- Mimic human breast milk as much as possible, meaning they should have total energy and protein levels at or near these corresponding levels in human milk.
- In case of cow's milk allergies, the infant formula should be carefully selected with guidance from a paediatrician.

In the future, EPA will continue collect and compare European growth charts and other clinical guidelines for new position statements in support of optimal early feeding.

Acknowledgement: Pfizer Nutrition sponsored the EPA Early Feeding Initiative which is independently developed and controlled by the European Paediatric Association.

NEWS FROM AROUND THE WORLD

Congress of the French Society of Paediatrics 2011

FRANCE

Marseilles — an important medical location

The paediatricians of Marseille opened their doors to the Congress of the French Society of Paediatrics this year from 11th to 14th May. Being a large active port, Marseilles has always been subject to the introduction of unwelcome diseases, a classic example being the bubonic plague of 1720. The city has therefore evolved as an ideal place for the study of medicine. As a result, today's Marseille is home to one of the most important faculties of medicine in France and one of the largest university hospitals.

A broad-spectrum programme

The conference played academic host to 1,700 delegates and was sponsored by a total of 40 companies. The congress generated a wide range of themes, conducive not only to the lively exchange of information but to the birth of new ideas. A mixture of workshops, lectures, symposia and round tables ensured that peer to peer contact was maximised in the busy schedule.

Healthcare, allergy, vaccination, breastfeeding issues, chronic inflammatory diseases and issues surrounding preterm birth were just some of the topics aired. Advances in technology, being a double-edged sword, bring both problems and benefits and the schedule devoted round table time to stem cell research and nanotechnology.

EPA/UNEPSA provided information to both delegates and companies attending the venue on the initiatives and educational activities of the European Paediatric Association.

Representing 40 paediatric associations and groups, they proved to be an excellent source of material on all aspects of paediatric care as well as forthcoming events.

33rd UMEMPS Congress & 13th Congress of Jordanian Pediatric Society

JORDAN

A warm welcome from Jordan

33rd UMEMPS Congress & 13th Congress of Jordanian Pediatric Society

The 4th to the 7th May 2011 brought the 33rd Union of Middle-Eastern and Mediterranean Paediatric Societies (UMEMPS) to Amman, Jordan. The opening ceremony was attended by the Minister of Health of Jordan, Yasin Husban who gave a welcoming address.

A total of around 600 delegates attended the conference, mainly from the Middle East region, Mediterranean and Balkan countries. Speakers were mainly from Middle East and Balkan countries with a few representatives from the US, Australia, and Western Europe.

A New President

Professor Andreas Konstantopoulos, President of EPA/UNEPSA and President elect of the International Paediatric Association took over the Presidency of UMEMPS from Professor Ali Attia Al Matti. He will be welcoming delegates of the 34th UMEMPS Congress (www.umemps-congress.org), taking place in Kos, Greece on 23–26 September 2012, in his capacity as President of the Union for the coming year.

“For Better Health for Our Children”

Three parallel halls in the modern conference centre hosted the wide-ranging scientific schedule. Appropriately, the motto of the congress “For Better Health for Our Children” was well served by the comprehensive content of the programme. Topics covered all the major systems, cardiology, neurology and nephrology to mention but a few.

Infectious and gastrointestinal diseases (paediatric infectious diseases) were separate subjects as were genetics, metabolic disorders and child rights. Critical care, paediatric

surgery and neonatology highlighted the importance of hospital care. Awards of 500\$ were given to the two best abstracts submitted by young researchers.

EPA/UNEPSA, representing 40 National Paediatric Societies, provided a very busy booth that distributed information on all aspects of child health and paediatric care. Many delegates expressed interest including some who were already members of the association or had been to previous EPA/UNEPSA associated conferences and events.

CALENDAR OF EVENTS

MEMBER SOCIETIES' MEETINGS

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

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 Societa 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 Societa Italiana Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP)

13–15 October 2011, Padova, Italy

17° Congresso Nazionale della Societa 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 Societa Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP/ISPED)

1–3 December 2011, Genova, Italy

34th UMEMPS Congress

23–26 September 2012, Kos, Greece

ЗАМЕЧАТЕЛЬНОЕ В ПЕДИАТРИИ-2011

На престижной конференции «Замечательное в педиатрии» (Excellence in Paediatrics), которая состоится в Стамбуле с 30 ноября по 3 декабря 2011 г., планируется обсуждение следующих тематических направлений: инфекционные болезни и вакцинация, гастроэнтерология и питание, респираторная медицина и дерматология, подростковая медицина.

Совместные дерматологические демонстрации EPA/UNEPSA и Cochrane Child Health Field

EPA/UNEPSA и Cochrane Child Health Field в рамках конференции «Excellence in Paediatrics» организуют совместные дерматологические сессии.

На лекциях, заседаниях круглых столов, интерактивных занятиях и мастер-классах будут представлены проблемы, связанные с кожными заболеваниями у детей. Особое внимание будет уделено практическим советам для клиницистов по тактике ведения пациентов с врожденными родинками.

Защита кожи и проблемы

Лекция проф. Ульрике Блум-Пейтави (Ulrike Blume-Peytavi) будет посвящена мифам и фактам защиты кожи от солнечного воздействия (в качестве примеров превентивной стратегии). Запланированы презентации Антонио Торрело (Antonio Torrelo; госпиталь Nino Jesus, Мадрид) по классическим бородавкам и моллюскам и проф. Лоуренса Ф. Айхенфилда (Lawrence F. Eichenfield) — по новым методам лечения акне. Интерактивный подход к исследованию выявит общие проблемы дерматологии в плане первичного лечения. Председательствовать будут консультант Эулалия Базельга (Eulalia Baselga), проф. Питер Хегер (Peter H. Hoeger) и Ален Тайеб (Alain Taieb). На заседании круглого стола по превентивной дерматологии будут рассмотрены роль пациентов в уходе за собственной кожей и возможности профилактики кожных болезней.

Семинар «Родинки: когда волноваться» проведут ведущие специалисты в области превентивной дерматологии — руководители отделения детской дерматологии Калифорнийского университета проф. Lawrence F. Eichenfield и проф. Ilona J. Frieden.

НОВОСТИ ОБЩЕЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Лечить или не лечить острый средний отит у детей?

Мануэль Мойя

Детское отделение Университета Мигеля Хернандеса; больница U.S. Juan, Испания
manuel.moya@uhm.es

В 2004 г. Американская академия педиатрии [1] выпустила руководство по лечению острого среднего отита у детей в возрасте от 6 мес до 12 лет с рекомендациями по наблюдению без антибиотикотерапии, поскольку введение амоксициллина до сих пор служит предметом обсуждения. Однако, некоторые педиатры применяют антибиотики с момента установления диагноза.

В некоторых странах обширного Европейского континента (в частности, Голландии, Сербии, Израиле и др.) проведены наблюдения с целью обеспечения более эффективного лечения, которое позволит сократить использование антибиотиков. По данным обзоров престижной группы Питтсбурга, в Cochrane Library [2] сделан вывод о том, что дополнительные обоснованные исследования у детей с острым средним отитом необходимы для определения эффективности стандартного курса лечения с применением антибиотиков в числе прочих вопросов. Таким образом, необходимо иметь точный диагноз, прежде чем принимать решение о лечении младенцев или детей младше

2 лет. Существует хорошо известная шкала [3], которая позволяет предположить острый средний отит (табл.), оценивая тяжесть клинических симптомов (SOS).

Таблица. Острый средний отит. Шкала тяжести симптомов [3]

	0 (Нет)	1 (Незначительно выражен)	2 (Значительно выражен)
Трогание ушей			
Плач			
Раздражительность			
Плохой сон			
Снижение аппетита			
Повышение температуры			
ИТОГО		-	

При количестве баллов ≥ 3 в течение предыдущих 48 ч, а также выпуклости, значительном покраснении барабанной перепонки или эффузии можно констатировать диагноз острого среднего отита (при исключении других болезней). Приведем данные последних рандомизированных исследований, проводимых слепым методом [4], с участием почти 300 детей в возрасте от 6 до 23 мес с диагнозом острого среднего отита в соответствии с указанными критериями. В одной подгруппе больных лечили амоксициллином/клавуланатом в течение 10 дней, в другой использовали плацебо. Было установлено, что антибиотикотерапия сократила время разрешения симптомов и привела к уменьшению числа стойких признаков острой инфекции по данным отоскопического исследования независимо от тяжести болезни. Авторы добавляют, что полученная польза должна быть взвешена с точки зрения побочных эффектов препарата, а также вклада

в развитие бактериальной резистентности к антибактериальному лечению.

Данное исследование положительно оценивается в плане его обоснованности, достоверности и клинической значимости основных результатов. Таким образом, нет необходимости ограничивать лечение детей при установлении диагноза с использованием жестких критериев. Другой вопрос, только ли амоксициллин [5] в сочетании с анальгетиками является в данной ситуации наиболее приемлемым?

Полученные результаты проливают свет на данную проблему благодаря четкому построению исследования и информативности полученных результатов. Некоторые другие статьи на эту тему не являются столь же четкими и информативными, однако принцип «доказательности» поможет нам видеть это и на него мы должны ориентироваться в будущем.

ПРЕЗЕНТАЦИЯ

Корни современной педиатрии: от клинического эмпиризма до научно обоснованной практики (XVIII–XXI вв.)

Роза Баллестер

Профессор истории медицины Университета Мигеля Хернандеса, Испания
Rosa.Ballester@umh.es

История педиатрии выявляет стратегический характер здоровья в современном индустриальном мире и, соответственно, важную роль медицины как культурного учреждения, определяющего статус детей в наши дни.

Просвещенность считается отправной точкой современной педиатрии, поскольку все предыдущие действия могут рассматриваться лишь как исторический фон. На самом деле, данный период является типичным переходным этапом, в конце которого (первые десятилетия XX века) была бы официально признана специальность педиатра, объединенная с доктриной знаний и профессионализма, посвященных исключительно решению этой задачи. Научный подход к детству имеет четкие социальные, политические и экономические корни в соответствии с духом эпохи. Филантропия, с одной стороны, и прагматизм, с другой, сделали детское здоровье и болезни центральными вопросами в просвещенном обществе. Большое значение имели усилия, предпринимаемые для защиты детей, которые нашли свое отражение в создании сетей хосписов. Лондонский детский дом был открыт в 1741 г., книга о нем опубликована У. Кадоганом в 1748 г. Брошюра Г. Армстронга увидела свет за два года до открытия диспансера для бедных детей в Лондоне. Объем знаний и педиатрические практики развивались тем же путем, что и для взрослых: в то время еще не было ограничения или разделения между терапией и педиатрией. Многие младенческие заболевания впервые описаны уже в XVIII в.

Появление специальности педиатра

Изучение патологии и внутренних болезней как науки стало развиваться в первой половине XIX века. Центром изучения стала постреволюционная Франция, где новые социальные и политические обстоятельства создали подходящие условия для разрыва с прошлым. Появление новых концептуальных и методологических подходов навсегда положили конец домислам традиционной медицины, основы которой дали серьезную трещину под напором успешного обновляющегося движения: так впервые в мире были введены медицинские специализации. Одной из первых была основана педиатрия. Ее возникновению способствовала серия научных и технических открытий, а также социально-экономические потребности общества. Дети, отличающиеся сами по себе от взрослых, стали целью научного исследования.

Создавались специальности для изучения и лечения детей, проведения диагностики с использованием технических средств, отрицаемых ранее. Решающую роль в развитии медицинской специализации сыграли больницы. Объем и качество проделанной работы были внушительны: в больнице для найденышей Шарля Мишеля Бийяра был собран материал для его знаменитого «Лечения болезней новорожденных и грудничков» (1828) и детско-го анатомического атласа. Арман Труссо во время работы в качестве директора детской больницы (первой в мире, основанной в 1802 г.) ввел в практику трахеотомию при лечении дифтерии.

Новые специальности постепенно развивались и укреплялись в различных европейских странах, а затем и во всем мире. Новые концепции и методики использовались в работе врачей-пионеров, создавая более прочную научную базу.

Новые принципы в лабораторной практике

Если в первой половине XIX века господство Франции в области педиатрии было бесспорным, то начиная со второй половины, английская медицина и, прежде всего, немецкая стали лидировать.

В пределах больницы организовывались помещения для вскрытий и научно-исследовательские лаборатории. Для обоснования строго теоретических объяснений болезни врачи использовали знания по физике, химии и биологии, а лаборатория становилась центром медицинской жизни: причины заболевания получали современное научное объяснение. Рождением бактериологии обусловлено возникновение и распространение (особенно в Германии и Франции) так называемого этиопатологического подхода.

Развитие педиатрии, особенно в Европе, стало впечатляющим с научной точки зрения: было продолжено научно-исследовательское направление, давшее блестящие результаты, которые оказали непосредственное влияние на развитие клинической практики в середине XX века. Тогда же наступила кульминация процесса институционализации дисциплины: академические кафедры, профессиональные ассоциации, педиатрические журналы, детские больницы, первые научные труды по педиатрии, создание Международной ассоциации педиатров и начало международных конгрессов (первый из них состоялся в Париже в 1912 г.).

Доказательная медицина — новая парадигма в педиатрии. К концу XIX века педиатрия легко соответствовала требованиям всех научных стандартов. Одной из главных особенностей XX века стало быстрое внедрение

в клиническую практику новых разработок генетики, молекулярной биологии, диагностических техник и всех видов терапии. Педиатрия встала на путь непрерывного прогресса, который вместе с другими внешними факторами (улучшение условий жизни населения в европейских странах) привел к снижению младенческой смертности до немыслимых ранее цифр.

Появление доказательной медицины представляет собой, по словам ее промоутеров, «смену парадигмы» в медицине. Эта новая парадигма стала результатом глубоких изменений, которые медицинская практика претерпела за последние тридцать лет благодаря более эффективному использованию медицинской литературы и, прежде всего, развитию клинических исследований. Использование доказательств на основе рандомизированных контролируемых исследований в педиатрии привело в 1980-х годах прошлого века к международному сотрудничеству при разработке Оксфордской базы данных перинатальных исследований. Статья Фельдмана (1998) является полезным синтезом возможностей этого методологического подхода для педиатров. Центр здоровья ребенка на основе доказательной медицины (создан в 1995 г. в Лондоне), Cochrane Child Health Field (с 2000 г.) и специализированный журнал (с 2006 г.) обязаны своим рождением доказательному детскому здравоохранению. Все это — важные вехи в незавершенной истории педиатрии.

Роль педиатров в каждый исторический период выходила за пределы научно-технических проблем: все чаще их работа объединяла такие психологические и социальные аспекты, как усыновление или вопросы жестокого обращения с детьми (дети, как правило, — наиболее уязвимые или незащищенные слои общества, поэтому требуют особого внимания).

Одной из главных целей EPA/UNEPSA считается укрепление здоровья детей и улучшение педиатрической помощи пациентам во всех государствах — членах Европейского союза.

ОСНОВАНИЕ ДЛЯ НОВЫХ ПРАВИЛ ВСКАРМЛИВАНИЯ МЛАДЕНЦЕВ В ЕВРОПЕ

Проф. Андреас Константинопулос и проф. Мануэль Мойя, от имени совета EPA

Для хорошего здоровья в любом возрасте (даже в раннем детском) требуется хорошее питание.

Сбалансированное питание закладывает основу для здорового детства, создаст надежную платформу для хорошего жизненного старта.

EPA стремится поддерживать педиатров по всей Европе действенными советами, которые могли бы помочь развивать и совершенствовать клинические стандарты на своей практике. Недавнее исследование,

проведенное EPA, выявило общеевропейскую потребность в поддержке педиатрической практики, в частности в руководствах. Новые стратегические инициативы EPA сфокусированы на идеальной практике кормления грудным молоком новорожденных в первые 6 месяцев жизни; они основаны на оценке литературных данных, экспертизе принципов питания Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Европейской организации по безопасности продуктов питания (EFSA), Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN), Американской академии педиатрии (AAP).

Частота случаев ожирения вызывает большую тревогу, чем недостаточное питание

Европе повезло: со времени окончания второй мировой войны, т.е. более полувека, люди не страдали от недостатка запасов продуктов питания или повышения частоты смертности из-за недоедания и голода. Наоборот, в наши дни дети чаще переедают и подвергаются угрозе избыточного веса или ожирения. Последние разработки в области детского питания показывают, что высокое потребление с пищей калорий и белков приводит к развитию ожирения уже в раннем школьном возрасте. Это вызывает тревогу, так как исследования доказывают корреляцию между ожирением в детском возрасте и тучностью — во взрослом. Повышение уровня ожирения признано во всей Европе и большинстве других регионов мира серьезной проблемой здравоохранения.

Оценки и основные положения ЕРА

Лучше меньше. ЕРА верит в важность превентивной медицины, поэтому всегда стремится помогать родителям в создании и обеспечении здорового образа жизни их детей. ЕРА надеется, что отказ от перекармливания детей в раннем возрасте станет первым шагом на пути к новому здоровому поколению.

Новые подходы разработаны на основе результатов совещания клиницистов (Лондон, март 2011 г.), приглашенных членов совета ЕРА и представителей других специальностей из других педиатрических организаций.

Члены ЕРА поддерживают точку зрения (новую парадигму) о питании детей в раннем возрасте, смысл которой заключается в сбалансированном регулярном потреблении белков и углеводов, необходимых для идеального развития и роста малыша; считают данную концепцию решающим шагом в цепи других мероприятий организации по рациональному питанию детей на ранних этапах жизни.

ЕРА придерживается мнения, что сбалансированное регулярное питание, содержащее белки и энергию, лучше всего достигается при грудном вскармливании в течение первых 6 мес, а смешанное грудное вскармливание может быть продолжено до 12 мес и дольше, пока совпадают взаимные желания матери и ребенка.

В настоящее время темпы прироста веса ребенка считаются идеальными только тогда, когда они основаны на темпах роста детей, которых в течение первых 6 мес кормят только грудным молоком здоровой матери, находящейся на нормальном рационе питания без каких-либо ограничений.

ЕРА осознает, что исключительно грудное вскармливание не всегда возможно по ряду причин как медицинского, так и практического или личного характера. В подобных случаях важно предложить детям достойную альтернативу материнскому молоку. ЕРА считает, что формула детского питания должна как можно больше соответствовать по составу материнскому молоку, но без каких-либо определенных ингредиентов, которые потенциально способны вызвать побочные эффекты у ребенка.

Выводы для общей педиатрической практики

С учетом вышеизложенного предлагаем следующие рекомендации.

1. Для детей (в Европе) рекомендуется исключительно грудное вскармливание в течение первых 4–6 мес. Любое отклонение требует консультации и предписания педиатра.
2. ЕРА отдает себе отчет, что некоторые медицинские ситуации (ВИЧ-инфекция, злоупотребление наркотиками и др.) несовместимы с кормлением грудью. ЕРА принимает также в расчет, что некоторые женщины должны возобновить работу менее чем через 6 мес после родов. Кроме того, некоторые женщины по личным причинам не хотят кормить грудью. В таких случаях потребуются молочные смеси для замены грудного вскармливания, которые должны:
 - по возможности дополняться грудным молоком;
 - как можно точнее имитировать материнское молоко, содержать достаточное количество калорий и белка, близкое к таковому в грудном молоке;
 - тщательно выбираться под руководством педиатра в случае аллергии на коровье молоко.

В будущем ЕРА продолжит сбор и сравнение данных о прибавке веса детьми в Европе, а также других клинических данных для создания новых рекомендаций по оптимальному вскармливанию детей.

НОВОСТИ СО ВСЕГО СВЕТА

ФРАНЦИЯ

Конгресс Французского общества Педиатрии-2011 г. Педиатры Марселя радушно приняли конгресс Французского общества Педиатрии 11–14-го мая 2011 г. Будучи активно действующим портом, Марсель всегда являлся входными воротами для нежелательных болезней (классический пример — бубонная чума в 1720 г.) и был идеальным местом для медицинских исследований. В результате в настоящее время в Марселе находится один из самых известных медицинских факультетов Франции и один из самых больших университетских госпиталей.

Конференция приняла почти 1700 делегатов, ее спонсировали около 40 фирм. На конгрессе обсуждался широ-

кий спектр тем; осуществлялся не только обмен информацией, но и рождались новые идеи. Большое количество семинаров, лекций, симпозиумов и круглых столов способствовало тесному общению специалистов «на равных» в очень насыщенном графике.

ИОРДАНИЯ

Радушное гостеприимство Иордании

33-й Конгресс UMEMPS и 13-й Конгресс Педиатрического общества Иордании

С 4 по 7 мая 2011 г. в Аммане (Иордания) проходил 33-й конгресс Ближневосточного и Средиземноморского педиатрических обществ. На церемонии открытия с при-

ветственной речью обратился министр здравоохранения Йасин Хусбан (Yasin Husban).

На конференции присутствовало 600 делегатов, главным образом из Ближневосточного, Средиземноморского регионов и Балканских стран.

«Для улучшения здоровья наших детей»

Заседания по насыщенному научному графику проводились параллельно в трех залах современного

конференц-центра. Девиз конгресса «Для улучшения здоровья наших детей» хорошо отражал всеобъемлющее содержание программы: широкий охват тем, затрагивающих основные системы, кардиологию, неврологию и нефрологию.

Детские инфекционные болезни, заболевания желудочно-кишечного тракта, генетические и метаболические нарушения, а также вопросы по правам детей были выделены в отдельные темы.

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

Ежегодный конгресс Педиатрического общества Швейцарии (SSP) 2011

1–2 сентября 2011 г., Монтре, Швейцария

Педиатрическая ассоциация Венгрии, ежегодный Национальный педиатрический конгресс

1–3 сентября 2011 г., Печ, Венгрия

Ежегодное заседание DGKJ (Немецкое общество детской и подростковой медицины)

22–25 сентября 2011 г.,

Билефельд, Германия

Румынский национальный педиатрический конгресс с международным участием 2011

28 сентября — 1 октября 2011 г.,

Бухарест, Румыния

Ежегодная конференция Литовского педиатрического общества

7 октября 2011 г., Вильнюс, Литва

5-й конгресс Педиатрической ассоциации Македонии

5–9 октября 2011 г., Охрид

СМУ День учебы и лекция Ральфа Каунахана (Ralph Coupanan)

14 октября 2011 г., Дублин, Ирландия

Албанское педиатрическое общество — Национальный конгресс педиатрии

28–29 октября 2011 г., Тирана, Албания

32-й ежегодный конгресс педиатрической ассоциации Нидерландов

2–4 ноября 2011 г.,

Вельдховен, Нидерланды

ДРУГИЕ ВСТРЕЧИ ПЕДИАТРОВ

2-я Международная конференция по педиатрии Signa Vitae/Неонатальная интенсивная терапия и анестезиология

2–3 сентября 2011 г., Сплит, Хорватия

Научно-практическая конференция «Фармакотерапия и питание в педиатрии», IX форум «Дети и лекарства» и V форум «Питание и здоровье»

14–16 сентября 2011 г., Казань, Российская Федерация

44-я ежегодная научная встреча Европейского общества детской нефрологии (ESPN)

14–17 сентября 2011 г., Дубровник, Хорватия

XXIII конгресс национального итальянского общества превентивной и социальной педиатрии (SIPPS)

15–17 сентября 2011 г., Милан, Италия

11-я международная конференция по нарушениям остеогенеза (Osteogenesis Imperfecta)

2–5 октября 2011 г., Дубровник, Хорватия

17-й национальный конгресс Итальянского общества неонатологов (SIN)

11–14 октября 2011 г., Сорренто, Италия

Замечательное в педиатрии

30 ноября — 3 декабря 2011 г., Стамбул, Турция

1-й PNAE — Конгресс детских медсестер

1–2 декабря 2011 г., Стамбул, Турция

XVIII конгресс Национального итальянского общества детских эндокринологов и диабетологов (SIEDP/ISPED)

1–3 декабря 2011 г., Генуя, Италия

34-й конгресс UMEMPS педиатрии и детского здоровья

23–26 сентября 2011 г., Кос, Греция

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Серия «Клинические рекомендации для педиатров»

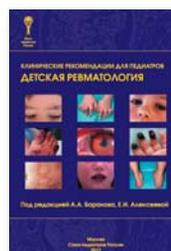


Аллергология и иммунология. 3-е издание

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»

Снижение
цен



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, стенограммы, 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 <input type="checkbox"/> физическое лицо <input type="checkbox"/>
Выберите способ оплаты: наложенный платеж <input type="checkbox"/> предоплата <input type="checkbox"/> наличными (курьером по Москве) <input type="checkbox"/>
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): _____



ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ ПЕРВОГО МОСКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА им. И.М. СЕЧЕНОВА



Приказом ректора и решением Ученого Совета от 18 июня 2010 г. в Первом Московском государственном медицинском университете им. И. М. Сеченова организован педиатрический факультет.

Организация факультета была обусловлена модернизацией национальной системы высшего образования, в том числе его послевузовского этапа.

Цель создания факультета — обеспечение непрерывного профессионального образования педиатров в течение всей профессиональной жизни.

Декан факультета — д. м. н., профессор **Екатерина Иосифовна Алексеева**,
тел. 8 (499) 134-02-97, e-mail: alekseeva@nczd.ru.



В составе факультета 6 кафедр:

Кафедра педиатрии и детской ревматологии. Зав. кафедрой — директор НЦЗД РАМН, академик РАМН, профессор **Александр Александрович Баранов**,
тел. 8 (499) 134-30-83, 132-31-78.

Заведующая курсом детской ревматологии — заведующая ревматологическим отделением НЦЗД РАМН, д. м. н., профессор Е. И. Алексеева.

Кафедра аллергологии и клинической иммунологии.

Зав. кафедрой — директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, д. м. н., профессор **Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**,

тел. 8 (499) 134-03-92, факс 8 (499) 783-27-93.



Кафедра гигиены детей и подростков. Зав. кафедрой — директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков НЦЗД РАМН, д. м. н., профессор **Владислав Ремирович Кучма**,
тел. 8 (495) 917-77-87, 917-48-31.

Кафедра детской хирургии. Зав. кафедрой — заведующий хирургическим отделением НЦЗД РАМН, д. м. н., профессор

Игорь Витальевич Киргизов,
тел. 8 (499) 134-14-55, 134-13-17.



Кафедра педиатрии. Зав. кафедрой — д. м. н., профессор **Олег Константинович Ботвиньев**,
тел. 8 (495) 256-60-25, 259-96-75.

Кафедра детской эндокринологии и диабетологии.

Зав. кафедрой — д. м. н., профессор **Марина Владимировна Шестакова**,
тел. 8 (495) 124-02-66.

