

Педиатрическая фармакология



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.

Заместители главного редактора

Коростовцев Д.С., д.м.н., проф.;

Чумакова О.В., д.м.н., проф.

Научные редакторы

Антонова Е.В., к.м.н.;

Буслаева Г.Н., д.м.н., проф.

Ответственный секретарь

Маргиева Т.В., к.м.н.

Секретариат редакции

Вишневая Е.А., к.м.н.,

Алексеева А.А., к.м.н.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

Тихолаз Т.В., rek@nczd.ru

Сенюхина А.Б., rek1@nczd.ru

Телефон (499) 132-30-43

Адрес редакции

119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (499) 132-72-04

Факс (499) 132-30-43

e-mail: pedpharm@nczd.ru

www.spr-journal.ru

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

Редакционный совет

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

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

Асанов А.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

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

Гедике Г. (Германия), проф.

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

Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.

Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Каульферш В. (Австрия), проф.

Кешишян Г.А. (Москва), к.м.н.

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

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

Кокуграш Ф.Ч. (Турция), проф.

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

Конова С.Р. (Москва), д.м.н., проф.

Константинополос А. (Греция), проф.

Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.

Коровина Н.А. (Москва), д.м.н., проф.

Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Ладодо К.С. (Москва), д.м.н., проф.

Лапшин В.Ф. (Украина), д.м.н., проф.

Латышева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Луцкий Я.М. (Москва), д.м.н., проф.

Мазур Л.И. (Самара), д.м.н., проф.

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

Мальцев С.В. (Казань), д.м.н., проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Мойя М. (Испания), проф.

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

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Петозлло-Мантовани М. (Италия), проф.

Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

Пикуза О.И. (Казань), д.м.н., проф.

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

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

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

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

Рубино А. (Италия), проф.

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

Сабо Л. (Венгрия), проф.

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

Середа Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Симонова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

Смирнова Г.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Цой А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Цыгин А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Шияев Р.Р. (Иваново), д.м.н., проф.

Эрих Й. (Германия)

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

Издатель

Союз педиатров России

119991, г. Москва,

Ломоносовский проспект, 2/62

Тел./факс: (499) 132-72-04



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

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

незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «Ларго», 117342, Москва, Севастопольский проспект, д. 56/40.

Тираж 7000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»

Для физических лиц – 18100

Для юридических лиц – 18101

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 8/ № 6/ 2011

СОДЕРЖАНИЕ

	ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ
5	Л.С. Намазова-Баранова
	НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
	В.В. Омеляновский, М.Ю. Фролов
6	ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ СИСТЕМЫ ДОСТУПА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
	ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ
	О.Я. Дейнеко, Т.Г. Авдеева, Н.В. Сулимова, Д.Н. Тращенко
12	ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВЕТРЯНОЙ ОСПОЙ ДЕТЕЙ ИЗ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, СТОИМОСТЬ БОЛЕЗНИ И ВОЗМОЖНАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ
	Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова
18	ВЕТРЯНКА ПРОРЫВА: ИЗМЕНИТ ЛИ СИТУАЦИЮ НОВАЯ СХЕМА ВАКЦИНАЦИИ?
	АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ЛОР-ОРГАНОВ
	Ю.Л. Солдатский
24	КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ Е.С. КОВАЛЕЦ, Е.Ю. РАДЦИГ, М.Р. БОГОМИЛЬСКОГО, А.П. КИТАЙГОРОДСКОГО «МЕСТНАЯ ТЕРАПИЯ ФУРУНКУЛА НОСА У ДЕТЕЙ»
	Е.С. Ковалец, Е.Ю. Радциг, М.Р. Богомилский, А.П. Китайгородский
25	МЕСТНАЯ ТЕРАПИЯ ФУРУНКУЛА НОСА У ДЕТЕЙ
	ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ
	И.М. Важнова, А.Г. Ильин, У.Н. Ключкова
30	НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ
	В.В. Трошина, А.Д. Перцева
36	СУБПОПУЛЯЦИИ Т ЛИМФОЦИТОВ В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ: НОВОЕ В ПРИВЫЧНОМ
	ЛЕКЦИИ
	Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский
40	ФАРМАКОТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ: ВНИМАНИЕ НА ИНГАЛЯЦИОННЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ
	Г.В. Яцык, Н.Д. Одинаева, И.А. Беляева, Е.П. Бомбардинова, Э.И. Тарзан
50	ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ
	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ
	С.А. Шер
57	ТЕРАТОГЕННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОРГАНИЗМ БУДУЩЕГО РЕБЕНКА НА ЭТАПЕ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ
	ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
	А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Куличенко, М.Д. Бакрадзе, Е.А. Дегтярева, Л.М. Огородова, К.Л. Gooch, К.М. Гудков, G. Notario, H. Khong, K. Buesch, B.K. Таточенко
61	ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В РОССИИ
	Т.В. Турти, М.А. Сновская, О.В. Кожевникова
68	СОВРЕМЕННЫЙ АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ АТОПИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ
	А.Г. Тимофеева, И.В. Винярская, Т.В. Маргиева, В.В. Черников
74	КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ГЛОМЕРУЛЯРНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ПОЧЕК
	В.Г. Багаев, В.Г. Амчеславский, Е.Н. Арсеньева, В.Г. Пинелис, И.В. Васильева, Д.И. Леонов, М.Ю. Давыдов
77	СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АДЕКВАТНОСТИ АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ И СЕВОФЛУРАНОМ У ДЕТЕЙ В ПЛАНОВОЙ ХИРУРГИИ
	КОГНИТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЛИЧНОСТЬ РЕБЕНКА
82	КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ Т.Ю. ГОГБЕРАШВИЛИ, Г.А. КАРКАШАДЗЕ, Л.С. НАМАЗОВОЙ-БАРАНОВОЙ, О.И. МАСЛОВОЙ «НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ПЕДИАТРИИ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ»
	Т.Ю. Гогберашвили, Г.А. Каркашадзе, Л.С. Намазова-Баранова, О.И. Маслова
83	НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ПЕДИАТРИИ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ
	В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА
	Г.Ш. Туфатулин, Е.С. Гарбарук
88	РАЗРАБОТКА СХЕМЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ СЛУХА У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ ХИМИОТЕРАПИЮ ПРЕПАРАТАМИ ПЛАТИНЫ
	И.В. Ивлиева, В.С. Полушин
93	ОСОБЕННОСТИ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ МАЛЬЧИКОВ С АНОМАЛИЯМИ РАЗВИТИЯ И БОЛЕЗНЯМИ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ
	Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, Б.Н. Гамаюнов, В.Н. Короткий
96	НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛО ПРОТЕКАЮЩИХ ФОРМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ
	А.А. Алексеева, Е.А. Вишнева, Ю.Г. Левина, К.Е. Эфендиева, Н.И. Вознесенская
103	КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ
	Е.А. Вишнева, А.А. Алексеева, Т.В. Маргиева, Н.И. Вознесенская
108	ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ С ЧАСТЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ
	РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ
	Л.С. Намазова-Баранова, Л.С. Высоцкая, А.М. Мамедъяров, Т.В. Маргиева, Н.Д. Вашакмадзе, А.К. Геворкян
114	БОЛЕЗНЬ НИМАННА-ПИКА ТИП С — ПУТЬ К ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ЧЕРЕЗ СВОЕВРЕМЕННУЮ ДИАГНОСТИКУ
	КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
	Е.И. Алексеева, Е.В. Митенко, Т.М. Бзарова, С.И. Валиева, А.М. Чомахидзе, К.Б. Исаева, Е.Г. Чистякова, Р.В. Денисова, Т.В. Слепцова, Т.Ю. Поляева, А.Н. Фетисова
119	ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АДАЛИМУАБА У БОЛЬНОГО ПАУЦИАРТИКУЛЯРНЫМ ЮНОШЕСКИМ АРТРИТОМ И УВЕИТОМ
	ОБУЧЕНИЕ ОБУЧАЮЩИХ — ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ
125	ДЕФИЦИТ ВИТАМИНОВ И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ: МНЕНИЕ ПРАКТИКУЮЩЕГО ПЕДИАТРА
	М.И. Ивардава
128	ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА: РЕКОМЕНДАЦИИ ВРАЧАМ И РОДИТЕЛЯМ
	ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ
132	АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ: ВОПРОСЫ, ПРОБЛЕМЫ, АЛЬТЕРНАТИВЫ
	ПО МАТЕРИАЛАМ ЕРА/UNEPISA И IPA
134	«СОВЕРШЕНСТВО В ПЕДИАТРИИ-2011»
	ЮБИЛЕИ
	Г.Л. Микиртичан
136	ВЕЛИКИЙ РУССКИЙ УЧЕНЫЙ М.В. ЛОМОНОСОВ
	Г.А. Самсыгина, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Казюкова
142	К 80-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ПЕДИАТРИИ РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ Н.И. ПИРОВОГА

Pediatric pharmacology



Союз
педиатров
России

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,
PhD, professor

Deputy editors-in-chief

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

Research editors

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

Editorial secretary

Margieva T.V., MD

Secretaries-general

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

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

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

Correspondence address

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

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

Editorial board

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

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

Publishing group

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



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

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

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

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

While reprinting publications one must make reference to the journal «Pediatric pharmacology»
Printed in the printing-office «Largo»,
56/40, Sevastopolsky prospect, Moscow, 117342

Circulation 7000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2011 volume 8 № 6

CONTENT

	EDITORIALS
5	L.S. Namazova-Baranova
	NEW TECHNOLOGIES IN MEDICINE
	V.V. Omelyanovsky, M.Yu. Frolov
6	STAGES OF DEVELOPMENT OF THE ACCESS OF NEW MEDICATIONS AND HEALTH TECHNOLOGIES
	WORLD NEWS OF VACCINATION
	O.J. Deineko, T.G. Avdeeva, N.V. Sulimova, D.N. Traschenkova
12	THE INCIDENCE OF VARICELLA IN CHILDREN AT HIGH RISK: EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES, THE COST OF THE DISEASE AND POTENTIAL COST-EFFECTIVENESS OF VACCINATION
	E.A. Vishneva, L.S. Namazova-Baranova
18	A BREAKTHROUGH VARICELLA: WILL A NEW VACCINATION SCHEDULE CHANGE THE SITUATION?
	URGENT ISSUES OF A TREATMENT OF EAR, NOSE, THROAT DISEASES
	J.L. Soldatskiy
24	OPENING ADDRESS TO ARTICLE E.S. KOVALETZ, E.Y. RADTSIG, M.R. BOGOMILSKIY, A.P. KITAYGORODSKIY «LOCAL THERAPY OF THE NOSE FURUNCLES IN CHILDREN»
	E.S. Kovaletz, E.Y. Radtsig, M.R. Bogomilskiy, A.P. Kitaygorodskiy
25	LOCAL THERAPY OF THE NOSE FURUNCLES IN CHILDREN
	REVIEWS
	I.M. Vazhnova, A.G. Ilyin, U.N. Klochkova
30	SOME PATHOGENETIC, CLINICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS OF OSTEOPOROSIS IN CHILDREN
	V.V. Troshina, A.D. Pertseva
36	SUBPOPULATIONS OF T LYMPHOCYTES IN THE ALLERGY IMMUNOPATHOGENESIS IN CHILDREN: A NEW IN THE FAMILIAR
	LECTURES
	L.M. Ogorodova, F.I. Petrovsky
40	PHARMACOTHERAPY OF SEVERE ASTHMA IN CHILDREN: A NOTE ON INHALED CORTICOSTEROIDS
	G.V. Yatsyk, N.D. Odinaeva, I.A. Belyaeva, E.P. Bombardirova, E.I. Tarzyan
50	PRINCIPLES OF DRUG THERAPY IN NEWBORNS
	MADICATIONS AND SIDE EFFECTS
	S.A. Cher
57	TERATOGENIC EFFECTS OF DRUGS ON THE ORGANISM OF A FUTURE CHILD DURING FETAL STAGE OF DEVELOPMENT
	ORIGINAL ARTICLES
	A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, T.V. Kulichenko, M.D. Bakradze, E.A. Degtiareva, L.M. Ogorodova, K.L. Gooch, K.M. Gudkov, G. Notario, H. Khong, K. Buesch, V.K. Tatochenko
61	FACTORS DETERMINING THE HOSPITALISATION DURATION OF STAY IN CHILDREN WITH SEVERE RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV) INFECTION IN THE RUSSIAN FEDERATION
	T.V. Turti, M.A. Snovskaya, O.V. Kozhevnikova
68	MODERN DIAGNOSTIC ALGORITHM OF ATOPY IN INFANTS
	A.G. Timofeeva, I.V. Vinyarskaya, T.V. Margieva, V.V. Chernikov
74	QUALITY OF LIFE OF CHILDREN WITH GLOMERULAR KIDNEY DISEASES
	V.G. Bagaev, V.G. Amcheslavskiy, E.N. Arseneva, V.G. Pinelis, I.V. Vasileva, D.I. Leonov, M.Yu. Davydov
77	COMPARATIVE EVALUATION OF THE ADEQUACY OF ANESTHESIA WITH XENON AND SEVOFLURANE IN CHILDREN SURGERY
	COGNITIVE HEALTH AND IDENTITY OF THE CHILD
82	OPENING ADDRESS TO ARTICLE T.Y. GOGBERASHVILI, G.A. KARKASHADZE, L.S. NAMAZOVA-BARANOVA, O.I. MASLOVA «NEUROPSYCHOLOGICAL TECHNIQUES IN PEDIATRICS: POSSIBILITIES AND PROSPECTS OF THEIR USE»
	T.Y. Gogberashvili, G.A. Karkashadze, L.S. Namazova-Baranova, O.I. Maslova
83	NEUROPSYCHOLOGICAL TECHNIQUES IN PEDIATRICS: POSSIBILITIES AND PROSPECTS OF THEIR USE
	FOR PEDIATRICIANS' PRACTICE
	G.S. Tufatulin, Y.S. Garbaruk
88	DEVisING AN EXAMINATION SCHEME OF HEARING IN CHILDREN RECEIVED CHEMOTHERAPY WITH PLATINUM
	I.V. Ivlieva, V.S. Polunin
93	FEATURES OF THE MEDICAL AND SOCIAL HEALTH CORRECTION OF BOYS WITH CONGENITAL ABNORMALITIES AND DISEASES
	N.G. Korotky, A.A. Tikhomirov, B.N. Gamajunov, V.N. Korotky
96	NEW POTENTIALITIES OF TOPICAL THERAPY OF SEVERE ATOPIC ECZEMA IN CHILDREN
	A.A. Alekseeva, E.A. Vishneva, J.G. Levina, K.E. Efendieva, N.I. Voznesenskaya
103	COMBINED THERAPY OF ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA IN CHILDREN
	E.A. Vishneva, A.A. Alekseeva, T.V. Margieva, N.I. Voznesenskaya
108	IMMUNE-RESPONSE MODULATING THERAPY IN CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS
	RARE DISEASES
	L.S. Namazova-Baranova, L.S. Vysotskaya, A.M. Mamedyarov, T.V. Margieva, N.D. Vashakmadze, A.K. Gevorkyan
114	NPD TYPE C — WAY TO THE EFFECTIVE THERAPY THROUGH TIMELY DIAGNOSIS
	CLINICAL CASE
	E.I. Alekseeva, E.V. Mitenko, T.M. Bzarova, S.I. Valieva, A.M. Chomahidze, K.B. Isaeva, E.G. Chistyakova, R.V. Denisova, T.V. Sleptsova, T.Yu. Polyayeva, A.N. Fetisova
119	THE EXPERIENCE OF ADALIMUMAB USE IN A PATIENT WITH PAUITSARTICULAR JUVENILE ARTHRITIS AND UVEITIS
	TRAINING FOR TRAINERS — EDUCATIONAL PROGRAM FOR PARENTS
125	VITAMINS AND MINERALS DEFICIENCY: THE VIEW OF THE PRACTICING PEDIATRICIAN
	M.I. Ivardava
128	VACCINATION: RECOMMENDATIONS FOR PHYSICIANS AND PARENTS
	INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
132	ANTIBACTERIAL THERAPY: ISSUES, CHALLENGES, OPTIONS
	MATERIALS OF EPA/UNEPSA AND IPA
134	EXCELLENCE IN PEDIATRICS-2011
	JUBILEE
	G.L. Mikirtichan
136	THE GREAT RUSSIAN SCIENTIST M.V. LOMONOSOV
	G.A. Samsygina, L.S. Namazova-Baranova, T.V. Kazyukova
142	THE 80TH ANNIVERSARY OF THE DEPARTMENT OF FACULTY PEDIATRICS OF N.I. PIROGOV RUSSIAN NATIONAL SCIENTIFIC MEDICAL UNIVERSITY



Дорогие друзья, уважаемые коллеги, соратники и соратницы!

Вот и еще один год подходит к концу, и, как обычно в это время, мы одновременно грустим и радуемся. Грустим, потому что пролетел еще один год нашей жизни, но радуемся, потому что смогли за это время вылечить многих наших пациентов и сделать малышей и их родителей немного счастливее... Грустим, потому что на улице никак не начнется настоящая Зимушка-Зима, но радуемся, что очередная эпидемия тоже не начинается... Грустим, что стали еще на год старше, но радуемся, что стали еще чуточку мудрее... В общем, все как всегда и у всех! На самом же деле нет никаких поводов грустить! Детское здравоохранение развивается, строятся медицинские, в т.ч. перинатальные, центры, вводятся в строй новые поликлиники и больницы, существенно увеличена доля детского здравоохранения в бюджетах регионов, поднимается из небытия отечественная фарминдустрия, внедрены новые образовательные стандарты и многое, многое другое!

Так что нам с вами в новых условиях жизни следует серьезнейшим образом относиться к регулярному обновлению знаний. Тем более, что с журналом Союза педиатров России это сделать совсем несложно. В заключительном номере уходящего года мы приготовили для вас «свежайшую» информацию по вакцинации (материалы по ветряной оспе и советы для родителей) и остеопорозу; актуальным вопросам подбора медикаментозной терапии в неонатологии и часто болеющим детям (см. статью про иммуномодулирующую терапию, из рубрики

«Информация Союза педиатров России»); этапам развития системы доступа к новым лекарствам и технологиям; лечению абсцедирующего фурункулеза у детей; новым представлениям о субпопуляциях лимфоцитов и фармакотерапии тяжелой астмы и атопического дерматита у детей; а также о российской эпидемиологии РСВ-инфекции; новых алгоритмах диагностики атопии у грудных детей; качестве жизни детей с болезнями почек; применении витаминов, минералов и биологических агентов в реальной клинической практике; сравнительной эффективности и безопасности анестезии ксеноном; тератогенном воздействии лекарств на еще не рожденного ребенка.

Безусловно, новыми для вас темами станут разработка схемы обследования слуха у детей с онкологическими болезнями, особенности медико-социальной коррекции состояния здоровья мальчиков, имеющих пороки развития репродуктивной системы, комплексная терапия антибиотик-ассоциированной диареи у детей.

Несомненно, с огромным интересом вы прочтаете материалы о М.В. Ломоносове, конгрессе Excellence in Paediatrics, юбилее кафедры факультетской педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Так что ближайшие несколько вечеров вам лучше провести наедине с вашим лучшим другом — таким красивым и умным журналом «Педиатрическая фармакология»!

**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 РНИМУ им. Н. И. Пирогова,
советник ВОЗ, член Исполкома Международной педиатрической ассоциации
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**

Dear friends, colleagues, teammates!

So another year comes to the end, and as usually at this time, we are simultaneously sad and happy. Sad, because another year of our lives flew, but happy because we were able to help so many people this year — to treat our patients from various diseases and make children and their parents a little bit happier... We are sad because there is no real cold winter yet, but we are glad that another epidemic could not start either... Sad because we became another year older, but rejoice that we became a bit wiser... In general, all as always and for all!

In fact, there is no reason to feel sad! Children's healthcare is still developing, medical, including perinatal centers are being constructed, new outpatient's clinics and hospitals are involved, the proportion of child healthcare funding in the regional budgets is significantly increased, the domestic pharmaceutical industry rising from obscurity, new educational standards has introduced... and much, much more!

Therefore, we all need serious and regular updating our knowledge due to such new conditions. It is easy to do together with the Journal of Union of pediatricians of Russia. We have prepared the «freshest» information. In this final issue: — vaccination (chickenpox and special advices for parents); osteoporosis; topical issues of drug therapy selection in neonates and RRI children (see article on immunomodulative therapy from the section SPR information); stages in the development of access to new medicines and technologies; treatment of an abscessed boils in children; new conception of lymphocytes subpopulations in severe asthma and atopic dermatitis pharmacotherapy in children; Russian epidemiology of RSV infection; new algorithms for diagnosis of atopy in infants;

quality of life of children with kidney disease; use of vitamins and minerals and biological agents in clinical practice; comparative efficacy and safety of xynon anesthesia; drug teratogenic effects on the fetus.

Certainly such themes as of hearing examination in children with oncological diseases, specifics of medical and social adjustment of health in boys with malformations of the reproductive system, the complex therapy of antibiotic-associated diarrhea in children will become new for you.

Sure that you will read with great interest the material about M. V. Lomonosov, Congress Excellence in Paediatrics, Anniversary of the department of Pediatrics faculty RNMU named after Pirogov.

So the next few nights you'd better spend with your best friend — so beautiful and smart journal «Pediatric pharmacology.»

**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 Pediatric Faculty of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Member of the International Pediatric Association (IPA) Standing Committee
Leyla Namazova-Baranova**

В.В. Омеляновский¹, М.Ю. Фролов²¹ НИИ клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва² Волгоградский государственный медицинский университет

Этапы развития системы доступа новых лекарственных препаратов и медицинских технологий

Контактная информация:

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

Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 14, тел.: (499) 245-38-07, e-mail: niikeef@yandex.ru

Статья поступила: 25.09.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

Система возмещения стоимости лекарственных препаратов (ЛП) и медицинских изделий (МИ) относится к существенным факторам определения их доступности. Последние десятилетия характеризуются внедрением новых подходов к сдерживанию затрат на здравоохранение и ограничению применения неэффективных или недостаточно эффективных технологий, в том числе повышаются требования для включения новых ЛП и МИ в возмещаемые перечни. Требования к предоставлению данных по экономической эффективности медицинских технологий, их влиянию на необходимый суммарный бюджет, оформленные в специальных досье, становятся все более распространенными и регламентированными. В статье рассматривается история подходов и требований к проведению клинко-экономического анализа со стороны регуляторных органов.

Ключевые слова: система возмещения стоимости лекарственных препаратов и медицинских изделий, ограничительные списки, эффективность медицинских технологий, экспертиза новых технологий, анализ влияния на бюджет, HTA (health technologies assessment)-досье.

Система возмещения стоимости лекарственных препаратов (ЛП) является необходимым условием обеспечения адекватного уровня лекарственной помощи населению. Государство должно гарантировать, что пациентам не придется платить больше, чем они смогут заплатить. Это обеспечивает определенный уровень оказания медицинской помощи и способствует соблюдению принципов социального равенства в обществе в сфере лекарственного обеспечения.

Так как крупные фармацевтические компании, производящие дорогостоящие и инновационные ЛП, заинтере-

ресованы в их финансировании со стороны государства (страховых компаний), то именно это делает для них критически важным включение новых препаратов в списки возмещаемых лекарственных средств. «Попадание» в списки во многом определяет успешность и возврат инвестируемых в фармацевтическую индустрию средств. К **основным аспектам** лекарственного обеспечения можно отнести: специальные подходы к ценообразованию на лекарственные средства; создание и систему формирования ограничительных перечней; систему соплатежа на ЛП, что сопряжено с увеличением доли уча-

V.V. Omelyanovsky¹, M.Yu. Frolov²¹ Institute of Clinical and Economic Assessment and Pharmacoeconomics RNRMU, Moscow² Volgograd State Medical University

Stages of development of the access of new medications and health technologies

The reimbursement system for drugs and medical devices is a significant factor that defines their accessibility and affordability. Due to increasing prices in healthcare worldwide, the last decades are characterized by the infusion of innovative approaches to cost-containment in healthcare and by the restriction of the ineffective or insufficiently effective technologies utilization. The requirements for including new drugs and medical devices into reimbursement lists have increased. Evidence of cost-effectiveness and budget impact of new technologies is more and more often required when dossier for health technology assessment (HTA) is submitted. The history of approaches and requirements to clinical and economical analysis from the regulatory authorities' point of view are considered in the article.

Key words: reimbursement system for drugs and medical devices, restrictive lists, effectiveness of medical technologies, appraisal of new technologies, budget impact analysis, HTA dossier.

ствия пациентов в их оплате; ограничение ставки прибыли в фармацевтической сфере бизнеса за счет снижения оптовых и розничных наценок; ограничение бюджетов на лечение одного пациента с конкретным заболеванием и многие другие. Однако, следует отметить, что ни одна из представленных мер самостоятельно не обеспечивает сдерживание растущих затрат на лекарственное обеспечение. Национальные регуляторные органы предпринимают определенные меры ограничения и поощрения, чтобы влиять на предложение фармацевтической продукции и спрос на нее. Регулирование нацелено на ограничение стоимости препаратов льготного отпуска или так называемых возмещаемых препаратов путем контроля цен и (или) организации самой системы возмещения.

К **традиционным инструментам** регулирования системы лекарственного обеспечения и ценообразования можно отнести:

- **ограничительные списки**, под которыми понимают обязательные к применению и рекомендательные списки ЛП, носящие ограничительный характер для использования и закупок; отрицательный и положительный списки, определяющие, стоимость каких препаратов возмещается для пациента;
- **степень (или доля) возмещения**, которая определяет уровень возмещения (доля возмещения стоимости препарата может колебаться в пределах от 0 до 100%, что зависит от свойств препарата и установленных правил системы возмещения;
- **механизм установления цены** характеризует систему ценообразования, которая может формироваться свободно, т.е. независимо (Великобритания, Германия) или в зависимости от результатов сопоставления цен на сходные ЛП — в самой стране или же в других странах на те же самые препараты;
- **системы стимулирования врачей** к выписке тех или иных ЛП определяются установленной системой выписывания препаратов либо по международному непатентованному названию (МНН), либо по необходимости указывать его торговое название, существованием контроля за расходами путем определения максимального бюджета на ЛП или медицинскую помощь в целом, имеются и другие пути стимуляции врачей к экономии средств;
- **руководства и протоколы** определяют «свободу» врачей в назначении тех или иных препаратов в зависимости от вида заболевания и его формы, возрастной категории и др.

Традиционный подход по оценке эффективности и безопасности ЛП для его регистрации во многих странах на сегодняшний день оказывается недостаточным для включения препарата в списки возмещаемых лекарственных средств и формуляры.

Все ЛП и медицинские изделия должны получить разрешение на их реализацию в регулирующих органах. Однако регистрация и, соответственно, получение разрешения на продажу не означает автоматическое покрытие стоимости из бюджета и фондов страхования. Во всех странах Евросоюза действуют ограничительные списки. В разных странах действуют различные механизмы определения статуса возмещения (включение в положительный список) и критерии исключения препаратов из числа возмещаемых (включение в отрицательный список).

Национальные системы возмещения стоимости ЛП в странах Западной Европы были сформированы на основе принципов включения или исключения. В тех системах возмещения, которые были построены по принципу включения, механизм возмещения стоимости автоматически начинал работать после регистрации препарата

(разумеется, это не гарантировало, что новый препарат будет выписываться врачами); препараты, на которые не распространяется система возмещения стоимости, т.е. исключенные из системы возмещения, попадали в так называемый «отрицательный список». В тех странах, где действовала исключительная система, фармацевтические компании должны были дополнительно подавать заявку на возмещение стоимости своих ЛП, включая результаты фармакоэкономического анализа, и в случае получения одобрения эти препараты включались в «положительные списки». Такая система в определенной степени сохранилась и сейчас, однако претерпела серьезные изменения и развитие.

В некоторых странах процесс включения препаратов в категорию возмещаемых может затягиваться для того, чтобы сдержать рост расходов на фармацевтическую продукцию. Как правило, основным критерием сохраняется терапевтическое преимущество ЛП, однако, все больше практикуется сравнительный анализ соотношения «цена–эффективность» с препаратами, уже имеющими статус возмещаемых.

С этой точки зрения, основной акцент в деятельности компаний при продвижении препаратов заключался в разработке правильной маркетинговой стратегии и активности компании, в том числе медицинских представителей. После включения ЛП в ограничительные списки его назначение становилось доступным для потенциальных пациентов и его применение определялось, в первую очередь, сформированным в медицинском сообществе мнением. «Свобода» врачей в выписке того или иного препарата в амбулаторной практике административно никак не регламентировалась.

В условиях стационара назначение препаратов, как правило, оставалось менее свободным, так как уже в конце 1990-х годов подвергалось контролю со стороны страховых и управляющих компаний, а также непосредственно администрации стационаров, клинических фармакологов, фармацевтов, специалистов по управлению качеством или других специалистов, ответственных за расходование бюджета на ЛП. Для контроля выписки ЛП в госпитальной практике и, соответственно, расходов на них в каждом стационаре начали создавать и использовать формулярные перечни, определяющие назначение только входящих в них ЛП. В связи с ограничением процесса включения препаратов в больничные формуляры возможностями «лекарственного» бюджета, их цена остается существенным критерием закупок [1].

В 1970–80-е годы, в начальный период формирования, система включения ЛП в положительные или возмещаемые перечни строилась на традиционных требованиях, необходимых для регистрации ЛП — безопасность, клиническая эффективность, качество продукта, его производственные характеристики. Клинические преимущества нового ЛП определяются его клинической эффективностью, безопасностью, переносимостью, простотой назначения и противопоказаниями. Информирование медицинского сообщества о дополнительных клинических преимуществах новых ЛП по сравнению с применяемыми альтернативами было основным инструментом увеличения продаж ЛП.

Возрастание стоимости оказания медицинской помощи населению и отдельно расходов на медикаментозную терапию на фоне периодических экономических катаклизмов в конце 1990-х годов и позже привело к необходимости внедрения специальных, более углубленных подходов для разработки критериев включения ЛП в систему возмещения, что представлялось особенно актуальным для новых и дорогостоящих препаратов.

В соответствии с принятой в ряде стран кластерной или референтной системой возмещения новый ЛП должен «попасть» в соответствующий кластер, либо дополнительно к уже включенным в кластер препаратам, либо «вытеснив» и/или заменив их. Кластер или референтные группы ЛП объединяются по следующим принципам: одно и то же действующее вещество (в одну группу попадают оригинальные препараты и их генерические версии), препараты с едиными терапевтическими или фармакологическими сходствами (аналоги или так называемые *me-too*-препараты), комбинации нескольких действующих веществ со сходной терапевтической эффективностью (например, комбинированные препараты).

По сравнению с принятыми ранее требованиями для возмещения стоимости медикаментозной терапии возникла необходимость оценки эффективности новых технологий в условиях реальной клинической практики параллельно с анализом изменения качества жизни, традиционно-го анализа «затраты–эффективность», анализа влияния на бюджет и др.

Анализ влияния на бюджет — это комплексная экономическая оценка медицинских технологий (МТ), проводимая вместе с анализом затратной эффективности для принятия решения по вопросам возмещения и ценообразования или при формировании перечней ЛП [2]. Цель данного анализа состоит в оценке финансовых последствий согласования и внедрения новых медицинских технологий (ЛП или МИ) в условиях ограниченного бюджета.

Следует отметить, что анализ влияния на бюджет представляет собой более углубленный и практически-ориентированный метод исследования, призванный предоставить информацию для оценки клинической и экономической эффективности собственно ЛП. По сравнению с традиционными методами данный подход в большей степени ориентирован на понимание, как новая технология влияет на суммарные затраты при лечении заболевания в условиях его ведения в реальной клинической практике, в конкретном регионе при ограниченном финансировании.

В то же время следует осознать объективные ограничения для применения анализа влияния на бюджет, связанные с отсутствием дезагрегированных данных по стоимости заболевания, так как именно при этом анализе необходимо иметь возможность оценить суммарные затраты на заболевание и возможность перераспределения их структуры до и после внедрения новой технологии.

В том случае, когда новый ЛП имеет достаточно высокую стоимость, необходимо предоставлять данные о его дополнительных клинических преимуществах или дополнительной ценности его применения, что базируется на проведении так называемого инкрементального анализа. Этот вид анализа позволяет оценить стоимость единицы приращенного клинического эффекта при применении новой технологии по сравнению со стандартной, доминирующей терапией сравнения.

На основании результатов проведенных исследований соответствующие регуляторные и экспертные органы осуществляют выбор между новой, более дорогой, опцией с дополнительными клиническими преимуществами (клинической ценностью) и стандартной терапией [3].

Таким образом, последние годы характеризуются повышением требований к проведению специфических исследований по оценке не только клинической, но и экономической эффективности препарата в условиях реальной практики ведения пациентов.

И это можно легко проиллюстрировать на примерах принятия решений по вопросам возмещения и включения в ограничительные перечни в таких странах Европы, как Великобритания, Швеция, Германия, Италия и др. [4, 5]. Еще одним инструментом системы контроля расходов на ЛП в последние годы становятся меры по дифференцированному ограничению их выписки. Традиционно решения по возмещению стоимости препарата принимаются в соответствии со всеми его показаниями.

В последнее время регуляторные органы стали вводить ограничения на возмещение стоимости ЛП или МИ в зависимости от тех или иных социальных или медицинских критериев. Эти ограничения в первую очередь связаны с отсутствием необходимых средств и направлены на использование медицинских технологий в тех случаях, где их применение обеспечивает максимальный и наименее затратно-эффективный результат. Выбор медицинских критериев определяется существующими рекомендациями и протоколами лечения, научными исследованиями, демонстрирующими наибольшую клиническую эффективность МТ или обязательность их применения в конкретном сегменте пациентов (форма заболевания, степень тяжести, сопутствующие заболевания). В любом случае эта мера ограничивает возможность назначения препарата, т.е. расходного бюджета (Великобритания, Германия, Франция). Этот подход, фактически как и расширение отрицательного или невозмещаемого перечня, ограничивает и контролирует затраты на ЛП. В то же время ограничения по выписке возмещаемых препаратов тесно связаны с анализом влияния на бюджет, так как они должны основываться на результатах проводимого анализа для показаний, серьезно влияющих на затраты. Эта система может варьироваться в разных странах, однако, такой подход распознается как основной тренд в развитии системы возмещения в Европе и Америке.

Следует отметить, что внедрение подобных подходов к контролю выписки возможны при существовании «зрелой» системы информатизации лекарственного обеспечения, т.е. с возможностью контроля выписки препаратов по диагнозам, формам и степеням тяжести заболевания. Экономический анализ, основанный на результатах или проводимый одновременно с клиническими исследованиями, имеет ряд преимуществ. Однако, обеспечить проведение контролируемых исследований само по себе достаточно сложно, дорого и требует значительного финансирования. В связи с этим было бы утопичным во всех случаях ожидать проведение клинико-экономической оценки новых технологий на основе проспективных подходов изучения клинической эффективности.

С другой стороны, допускается представление данных моделирующих исследований, использующих реалистичные и эксплицитные (прозрачные) допущения, основанные на данных клинических исследований с высоким уровнем доказательности и клинической убедительности, а также данных реальной практики и официальных источников [6]. Структура исследования в случае проведения моделирующих исследований представляется математической моделью течения заболевания (обычно в автоматизированной версии), включающей результаты и затраты на лечение. В дополнение следует отметить, что моделирующие исследования позволяют экстраполировать имеющиеся данные на более длительные временные интервалы, что оказывается полезным при оценке экономической приемлемости лечения пациентов с хроническими заболеваниями.

Последние годы характеризуются повышением требований к представлению данных для их дополнительной экспертизы перед централизованным финансиро-

ванием, т.е. ЛП или МИ после их регистрации, допуска на рынок и разрешения на продажу должны проходить дополнительную оценку их клинической и экономической эффективности для включения в ограничительные перечни, финансируемые за счет основных плательщиков, государства или страховых компаний. Таким образом, в результате происходящих изменений появляется дополнительный этап между регистрацией препарата в стране и возмещением стоимости при его назначении. С этой точки зрения, в настоящее время доступ на рынок — это не только представление предрегистрационных данных (как для EMEA и FDA), но и подготовка серьезных HTA-досье для регуляторных органов, ответственных за принятие решений по возмещению и формированию соответствующих списков [7, 8]. HTA-досье, или досье по оценке медицинской технологии, сегодня сильно различаются в разных странах. Тем не менее, все HTA-досье в своей основе содержат аргументированное обоснование эффективности предлагаемой новой технологии ЛП или МИ, включающие распространенность и потери государства ввиду заболевания; данные о реальной клинической практике и рекомендации по его ведению; о клинической эффективности и безопасности препарата, включая его сравнительную эффективность с доминирующими подходами лечения; о затратной эффективности и результатах анализа влияния на бюджет. Эта часть может также содержать сведения по влиянию нового препарата на качество жизни пациентов. Данные об экономической приемлемости препарата могут быть получены параллельно с проведенными клиническими исследованиями в III и IV фазах.

Отдельное внимание в современных подходах к экспертизе новых технологий уделяется их эффективности в реальной клинической практике. Так, если проанализировать эволюцию доказательной базы по ЛП и МИ, можно отметить, что долгое время основным аргументом для регуляторных органов оставался анализ, проведенный на основе принципов доказательной медицины. Этот подход до настоящего времени остается основным при проведении предрегистрационной экспертизы.

Результаты контролируемых исследований могут быть недостаточно типичными с точки зрения анализируемых результатов лечения, так как не всегда отражают реальное положение «существующей» практики ведения и лечения пациентов. Это связано с тем, что такие исследования проводятся по заданному дизайну и протоколу, определяющим завышенную комплаентность лечения, на «рафинированных» пациентах, отобранных на основе жестких критериев включения и исключения, что опять-таки не отражает реальную эффективность и затраты на лечение больных в клинической практике. В связи с этим при оценке МТ для включения их в систему возмещения необходимо предоставление данных об эффективности новой технологии в реальной практике по сравнению с уже финансируемыми альтернативами. Именно эффективность МТ в реальной практике представляется основным параметром, определяющим ее клиническую ценность. Тем не менее, конкретные преимущества могут быть связаны с противопоказаниями к препарату, способом введения и другими его специфическими особенностями.

Современные тенденции в развитии системы возмещения свидетельствуют о регионализации экспертизы и принимаемых решений. Так, в странах Европы и Америки регуляторные органы анонсировали новые инициативы по формированию более эффективной системы медицинской помощи путем децентрализации системы принятия решений и внедрения рыночных механизмов. В боль-

шинстве случаев данный подход был реализован в фармацевтическом секторе. Суть происходящих изменений заключается в том, что региональные регуляторные органы получили возможность самостоятельно определять и внедрять политику лекарственного обеспечения и ту «степень свободы», в рамках которой врач может выписывать те или иные препараты с последующим возмещением их стоимости. Все большее число стран внедряют принцип разделения систем поставщиков и плательщиков. Основная идея данного подхода состоит в формировании субъекта, определяющего потребность (т.е. плательщика), отличного от другого субъекта, определяющего логику обеспечения.

В таком случае при децентрализации процесса традиционно основная целевая аудитория перестает быть единственной — на первый план выходят децентрализованные регуляторные структуры.

Вид и структура таких децентрализованных регуляторных органов может сильно различаться в разных странах. Они могут быть представлены как региональными регуляторными структурами (в Швеции и Испании), независимыми плательщиками или медицинскими страховыми компаниями (в Германии), так и ассоциациями госпиталей или менеджерами-управленцами клиник. В этом случае положительное решение по возмещению стоимости конкретного препарата, принятое на федеральном или национальном уровне, не является обязательным для децентрализованных или региональных органов и служит некой рекомендательной предпосылкой для последующего процесса принятия решения по созданию формуляра на более «низком» уровне (локальный уровень). При этом формуляр содержит ограниченный перечень ЛП для каждого показания, что и определяет «степень свободы» практикующих врачей по выписке препаратов, вошедших в данный формуляр.

Таким образом, происходящие в Европе изменения выводят на первый план региональные регуляторные органы, определяющие «правила игры» в системе возмещения стоимости ЛП на локальном уровне.

Для повышения прозрачности и объективности принимаемых решений соответствующие органы разрабатывают руководства по созданию специальных «досье» и предъявляемые к ним требования. Как правило, в таком документе должны быть представлены данные об эффективности, безопасности, простоте использования, показаниях и противопоказаниях, данные о затратной эффективности, влиянии технологии на суммарный бюджет и особенно на лекарственное обеспечение.

Формат таких «досье» может сильно изменяться на уровне разных административных органов. В основу могут быть положены национальные требования, однако конечный формат таких документов — это прерогатива локальных органов.

Плательщики в процессе формирования перечней возмещаемых препаратов должны найти оптимальный компромисс не только между обеспечением качественного медицинского обслуживания, но и сдерживанием роста затрат на лекарственное обеспечение и всю систему здравоохранения.

Сдерживание затрат представляется серьезной проблемой для оптимизации расходов, однако при наличии конкурирующих плательщиков сохранение определенного качества оказания медицинской помощи становится критическим фактором удержания пациентов в системе. В этом смысле повышается роль осознания ценности медицинской услуги с точки зрения пациентов и общества в целом. При этом может создаваться такая ситуация, когда во главу угла будут поставлены не только критерии

качества медицинской помощи, такие как эффективность и безопасность, но и другие факторы, определяемые предпочтением плательщика, общества или самого пациента. Таким примером могут служить условия пребывания пациентов в клинике, простота логистики оказания медицинских услуг и время, затрачиваемое на диагностику и лечение самого заболевания (т.е. длительность пребывания в стационаре). Для стационаров уменьшение числа койко-дней путем применения более эффективных методик диагностики и лечения оказывается критичным при системе оплаты по «пролеченному случаю» (система DRG) [9]. С этой точки зрения важность осознания того или иного фактора и критериев предпочтения при принятии решений по вопросам выбора видов оказания медицинской помощи и «поставщика услуг» значительно повышается.

Современная система экспертизы новых технологий на основе проведенных многоцентровых рандомизированных клинических исследований в настоящее время требует определенных коррекций с точки зрения необходимости оценки технологий и их эффективности в реальной практике. Так, регуляторные органы ряда европейских стран при рассмотрении досье на новые МТ требуют представления результатов клинических исследований, проводимых через 3–5 лет после появления препарата на рынке, или данных по ценности инновации (value of innovation) [10].

Для оценки представляются данные проспективных исследований, регистров пациентов для анализа влияния заболевания на клинические и пациент-специфические исходы лечения.

Информация, содержащаяся в регистре, дополняет данные доказательной медицины. Это подразумевает формирование требований по предоставлению клинических и экономических данных, полученных не только на основе принципов доказательной медицины, но и с учетом исследований реальной практики. Такие данные повышают практическую значимость и приемлемость принимаемых решений в условиях конкретного региона и в условиях конкретного финансового обеспечения системы здравоохранения.

Таким образом, каждое правительство стремится контролировать рост затрат путем внедрения политики и процедур ограничения дорогостоящих технологий, в том числе затрат на ЛП. В первую очередь, это связано с контролем закупочных цен и переговорными технологиями на уровне стационаров, контролем централизованных закупок для амбулаторной помощи посредством

ограничения выписки и затрат на конкретные ЛП. Из-за недостаточной эффективности ограничительных мер на федеральном уровне регуляторные органы инициируют дополнительное внедрение требований к проведению оценки предлагаемых к возмещению МТ, их сравнение с другими, применяемыми в реальной практике альтернативными подходами [11].

В настоящее время во всем мире наблюдается тенденция к усилению роли экспертных, общественных и пациентских организаций в процессе принятия решений по новым технологиям. Именно это требует представления не только результатов клинико-экономических исследований с точки зрения медицинской общественности, но и с позиции их значимости непосредственно для пациентов.

В то же время дополнительные требования к изучению новых технологий представляют собой и дополнительные административные барьеры, повышающие риск для производителей. Это связано со снижением вероятности возмещения стоимости, снижением потенциала рынка, удлинением периода между регистрацией препарата и моментом возмещения его стоимости со стороны государства, а также с дополнительным финансированием исследований по изучению препарата в рамках глобальной стратегии доступа на рынок (market access). Организация дополнительной экспертизы ЛП на уровне национальных и региональных регуляторных органов также способствует ограничению доступности препарата для пациентов, что, в свою очередь, приводит к снижению «привлекательности» инвестиций в фармацевтическую отрасль и может тормозить дальнейшее развитие биотехнологических наук в целом.

Таким образом, процесс роста расходов на лекарственное обеспечение и другие дорогостоящие технологии должен жестко контролироваться государством и обществом через внедрение институтов независимой и компетентной экспертизы. Однако следует осознавать необходимость обеспечения условий для финансирования научных исследований и новых МТ. Их финансирование создает серьезные преимущества как для здоровья пациентов и развития медико-биологической науки, так и для развития других сопредельных научных немедицинских направлений, повышающих уровень развития общества. Регулирование сферы здравоохранения, как и создание инвестиционной привлекательности фармацевтической отрасли, представляют собой крайне тонкие и чувствительные сферы, требующие очень осторожного и внимательного отношения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Омеляновский В.В., Белоусов Ю.Б., Попова Ю.Н. Что такое фармакоэкономика и существующие методы экономической оценки стоимости и затрат на лечение // Инфекц. и антимикроб. терапия. — 1999; 3: 54–58.
2. Josephine A.M., Sean D.S., Annemans L. et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ispor task force on good research practices-budget impact analysis // Value Health. — 2007; 10 (5).
3. URL: <http://www.has-sante.fr>
4. URL: <http://www.ispor.org>, <http://www.vfa.ge>, <http://www.has-sante.fr>
5. URL: <http://www.tlv.se>, <http://www.agenziafarmaco.it>
6. Омеляновский В.В., Семенов В.Ю. Экономика здравоохранения: роль моделирующих исследований // Вестн. организ. здравоохран. — 2001; 1: 88–93.
7. URL: <http://www.fda.gov>
8. Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Международный опыт оценки технологий в здравоохранении / Мед. технол. Оценка и выбор. — 2010; 1: 52–58.
9. Вязников В.Е. Введение диагностически связанных групп в России с учетом международного опыта как основа повышения эффективности больничных учреждений. Новые лекарственные препараты. Как оценить инновационность? / Мед. технол. Оценка и выбор. — 2011; 1 (3): 51–56.
10. Омеляновский В.В., Сура М.В., Свешникова Н.Д. Новые лекарственные препараты. Как оценить инновационность? / Мед. технол. Оценка и выбор. — 2011; 1 (3): 34–41.
11. Семенов В.Ю., Шишкарёва Г.Г., Омеляновский В.В., Сура М.В. Опыт работы формулярной комиссии Министерства здравоохранения Московской области по формированию Перечня региональной льготы/Мед. технол. Оценка и выбор. — 2010; 2: 33–38.

О.Я. Дейнеко¹, Т.Г. Авдеева², Н.В. Сулимова³, Д.Н. Тращенко³

¹ Специализированный дом ребенка «Красный Бор», Смоленская область

² Смоленская государственная медицинская академия

³ Смоленский социально-реабилитационный центр для несовершеннолетних «Феникс»

Заболеваемость ветряной оспой детей из групп высокого риска: эпидемиологические и клинические особенности, стоимость болезни и возможная экономическая эффективность вакцинации

Контактная информация:

Авдеева Татьяна Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии Смоленской государственной медицинской академии

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Тенешева, д. 28, тел.: (4812) 38-49-54, e-mail: avdeevasmol@mail.ru

Статья поступила: 12.06.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

12

Вспышки ветряной оспы в детских коллективах вызывают ряд проблем медицинского и экономического характера. Целью настоящего исследования было изучить эпидемиологические и клинические особенности развития и течения ветряной оспы у детей разного возраста из групп высокого риска, а также проанализировать предположительную стоимость болезни и возможную экономическую эффективность вакцинации. Проведен анализ случаев возникновения ветряной оспы и развития ее осложнений у детей, воспитывавшихся в условиях специализированного Дома ребенка (в 2009 г.) и проходивших лечение в социально-реабилитационном центре для несовершеннолетних г. Смоленска (в 2010 г.). Случаи инфекции и госпитализаций учитывались на основании данных историй развития детей (ф. 112, ф. 26) и историй болезни. Проводили расчет стоимости болезни и возможной экономической эффективности профилактики инфекции путем двукратного введения вакцины Варилрикс. Показано, что заболеваемость ветряной оспой в закрытом коллективе (Дом ребенка) составила 40,8% (заболели 64 из 157 ранее не болевших детей), в открытом коллективе (реабилитационный центр) — 71,4% (30 из 42 детей). Все заболевшие дети из Дома ребенка и 25 из 30 инфицированных из реабилитационного центра были госпитализированы. Стоимость болезни (прямые медицинские расходы, связанные со стационарным и амбулаторным лечением) составила 939 821 и 633 986 руб., соответственно, что было в 3,0 (314 000 руб.) и 7,5 раз (84 000 руб.) больше стоимости вакцинации. Таким образом, экономия средств могла составить 625 821 (-66,6%) и 549 986 руб. (-86,8%), соответственно.

Ключевые слова: дети, ветряная оспа, заболеваемость, госпитализация, осложнения, стоимость болезни, вакцинация.

O.J. Deineko¹, T.G. Avdeeva², N.V. Sulimova³, D.N. Traschenkova³

¹ Specialized Orphanage «Krasny Bor», Smolensk Region

² Smolensk State Medical Academy

³ Smolensk Social Rehabilitation Center for Minors «Phoenix»

The incidence of varicella in children at high risk: epidemiological and clinical features, the cost of the disease and potential cost-effectiveness of vaccination

Outbreaks of varicella in children's groups raises a number of public health and economic problems. The aim of this study was to investigate the epidemiological and clinical features of the development and course of chickenpox in children of different ages from high-risk groups, as well as to analyze the estimated cost of the disease and the potential cost-effectiveness of vaccination. The analysis of the incidence of varicella and its complications in children raised in specialized children's home (in 2009) and treated at the social rehabilitation center for minors in Smolensk (in 2010). Infections and hospitalizations cases were accounted on the basis of the stories of children medical histories (f. 112, f. 26). We performed the calculation of the illness cost and possible cost-effectiveness of prevention of infection by a double Varilriks vaccination. It is shown that the incidence of chickenpox in closed team (orphanage) was 40,8% (64 out of 157 children previously not suffered from chickenpox), in an open team (rehabilitation center) — 71,4% (30 out of 42 children). All sick children from the orphanage and 25 of the 30 infected from the rehabilitation center were hospitalized. Cost of illness (direct medical costs associated with inpatient and ambulatory settings) was 939 821 and 633 986 rub., respectively, which was 3,0 (314 000 rub.) and 7,5 times (84 000 rub.) more expensive than vaccinations. Thus, the savings could amount to 625 821 (-66,6%) and 549 986 rubles. (-86,8%), respectively.

Key words: children, chickenpox, morbidity, hospitalization, complications, cost of illness, vaccination.

Ветряная оспа — антропонозная высококонтагиозная вирусная инфекция, преимущественно детского возраста. Ежегодно в мире регистрируется до 60 млн случаев заболевания, из них в России, по данным официальной статистики, более 850 тыс. (данные 2007 г.) [1]. Результаты серологических исследований показывают, что антитела к Varicella-zoster virus (VZV) обнаруживаются у 72–92% детей в возрасте до 10–15 лет [2, 3], при этом наибольшая заболеваемость ветряной оспой, по некоторым данным, отмечается среди детей в возрасте 1–4 лет [3].

Ветряная оспа традиционно считается инфекцией с благоприятным течением, однако, по данным популяционных исследований, до внедрения универсальной массовой вакцинации в некоторых странах болезнь была одной из ведущих причин детской смертности. Кроме того, даже у здоровых лиц ветряная оспа может вызывать развитие серьезных осложнений [4]. Так, например, до введения в США массовой вакцинации ветряная оспа являлась причиной 11–13,5 тыс. госпитализаций и 100–150 летальных исходов в год, из которых около половины — у здоровых детей в возрасте до 15 лет [5–7]. Для сравнения, в 2003 г. в США от менингококковой инфекции умер 31 ребенок в возрасте до 15 лет [8], от ротавирусной инфекции до внедрения ротавирусной вакцины ежегодно умирали 20–40 детей в возрасте до 5 лет [9]. Важно также отметить, что в развитых странах роль ветряной оспы как причины летальных исходов у детей часто остается недооцененной [10–13].

Помимо проблем медицинского характера ветряная оспа наносит значительный материальный и нематериальный ущерб. Прямые медицинские затраты включают в себя расходы на лекарства для лечения болезни и ее осложнений, а также оплату работы медицинского персонала. Даже относительно легкий, неосложненный случай ветряной оспы может продолжаться в течение 14 дней, а следовательно, повлечь за собой значительные материальные затраты [14]. Нематериальный ущерб от ветряной оспы трудно измерить: по всей видимости, болезнь оказывает значительное негативное влияние на качество жизни родителей и самого ребенка [15].

С момента начала учета экономического ущерба от ветряной оспы в России (2003) наблюдается устойчивая тенденция к росту стоимости как отдельно взятого случая, так и суммарного экономического ущерба, связанного с ростом заболеваемости. Так, в 2007–2008 гг. общий экономический ущерб от ветряной оспы составил около 6 млрд руб. [16]. К основным действиям, учитываемым при расчете прямого экономического ущерба от ветряной оспы, относят лечебные и противоэпидемические мероприятия в очаге инфекции. В структуре непрямых затрат около 80% приходится на выплату пособий по нетрудоспособности (41%) и ущерб производству в связи с уходом родителей за больным ребенком (38%). Однако, эти показатели были рассчитаны только для ветряной оспы (без учета заболеваемости опоясывающим герпесом) для неорганизованного детского населения, проживающего в семьях [15]. Вместе с тем известно, что экономический ущерб, обусловленный вирусом VZV, связан не только с прямыми, но и опосредованными расходами на профилактику и лечение опоясывающего герпеса, этиологическим фактором которого является VZV.

Одним из направлений по снижению медико-социальной и экономической нагрузки на общество, связанной с ветряной оспой, является проведение вакцинации. Более чем 10-летний опыт проведения универсальной

массовой вакцинации против ветряной оспы в США продемонстрировал высокую эффективность этой стратегии. В частности, в период с 1999 по 2005 гг. было зафиксировано уменьшение числа случаев ветряной оспы на 90%, числа госпитализаций (с 1995 по 2002 гг.) — на 88%, числа амбулаторных визитов за тот же период — на 59%, медицинских затрат на лечение больных ветряной оспой — на 74% в год. Данных об экономической эффективности вакцинации против ветряной оспы в России нет.

Целью настоящего исследования было изучить эпидемиологические и клинические особенности развития и течения ветряной оспы у детей разного возраста из групп высокого риска с анализом стоимости болезни и возможной экономической эффективности вакцинации.

МЕТОДЫ

Место проведения

Исследование проведено на базе специализированного Дома ребенка «Красный Бор» (в 2009 г.) и социально-реабилитационного центра для несовершеннолетних «Феникс» (в 2010 г.) г. Смоленска, в котором живут дети в возрасте от 3 до 18 лет, находящиеся в трудных жизненных ситуациях («отказные»; находящиеся в розыске; найденные на улице; из неполных семей, где мать попала в больницу, или отец в длительной командировке). Дети находятся в Центре до тех пор, пока их судьбу не устроят (вернут в семью, устроят в патронатную семью, оформят в детский дом или интернат). Некоторые из воспитанников учатся в колледжах, но живут в Центре. Здесь они проходят комплексную реабилитацию: медицинскую, психологическую, педагогическую, социальную. Эти дети составляют группу риска по развитию ветряной оспы, так как, не имея возможности получить должное лечение, они посещают различные общеобразовательные учреждения, часто являясь источником распространения инфекции.

Источники данных

Случаи ветряной оспы, перенесенной до начала исследования и в период его проведения, а также госпитализаций вследствие ветряной оспы учитывались на основании данных историй развития детей (ф. 112, ф. 26). Анализ продолжительности госпитализаций и структуры осложнений ветряной оспы выполнен путем выкопировки данных историй болезни.

Расчет стоимости болезни и вакцинации

Рассчитывали прямые медицинские расходы, связанные со стоимостью стационарного (в инфекционном и соматическом отделениях) и амбулаторного (долечение в соответствующем детском учреждении) лечения. Стоимость одного койко-дня в инфекционном отделении стационара рассчитывалась, исходя из суммы 1300 (в 2009 г.) и 1351 руб. (в 2010 г.), в соматическом отделении — 1243 и 1242 руб., соответственно. Для детей, получавших лечение ветряной оспы в амбулаторных условиях, стоимость терапии рассчитывали, исходя из 230 руб. за один день на одного ребенка. Данные о стоимости госпитального лечения получены из материалов финансово-экономического расчета стоимости койко-дня, основанных на тарификационном соглашении, утвержденного областной тарификационной комиссией (областная администрация Департамента здравоохранения, ОМС, профсоюз). Данные об амбулаторном лечении получены на основании расчетов, проведенных согласно Налоговому кодексу РФ (2 часть:

Федеральный закон от 31.07.1998 г. № 146ФЗ); материалов об утверждении плана счетов бухгалтерского учета финансово-хозяйственной деятельности организации и инструкции по его применению (Приказ Минфина России от 31.10.2000 г., № 94н, в редакции от 18.09.2006 г.); Приказа Минфина России от 30.12.2008 г.; Бюджетного кодекса РФ; Устава социально-реабилитационного центра для несовершеннолетних «Феникс».

Расчет стоимости вакцинации против ветряной оспы выполнен для живой аттенуированной вакцины Варилрикс (ГлаксосмитКляйн Байолоджикалс, Бельгия). Данные о стоимости вакцины получены из результатов тендерных аукционов по закупке вакцин; стоимость одной дозы вакцины в период проведения исследования составляла 1000 руб. Расчет проведен исходя из необходимости двукратного введения вакцины (подкожно, с интервалом между введениями 6–10 нед).

Статистический анализ

Для описания количественных признаков рассчитывали среднее арифметическое значение $\pm$ стандартное отклонение. Анализ различий качественных признаков выполнен с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Вычисления проведены на онлайн-ресурсе <http://faculty.vassar.edu>.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

В Доме ребенка «Красный Бор» в 2009 г. находились 189 детей в возрасте от 1 мес до 4 лет, в Центре «Феникс» в 2010 г. — 72 ребенка в возрасте от 3 до 18 лет. Из них к моменту поступления в учреждение ветряной оспой переболели 32 (16,9%) и 30 (41,7%) детей, соответственно.

Заболееваемость ветряной оспой

В Доме ребенка «Красный Бор» в течение 2009 г. ветряной оспой переболели 64 (40,8%) из 157 детей, ранее не переносивших эту инфекцию, из них в возрасте до 1 года — 30 (47%), 1–2 лет — 26 (41%), 3–4 лет — 8 (12%). Вспышка инфекции продолжалась с мая по июль месяца включительно. В итоге в мае зарегистрировано 19 (30%) из 64 случаев болезни, в июне — 32 (50%), в июле — 13 (20%). В Центре «Феникс» (2010) ветряную

оспу перенесли 30 (71,4%) из 42 ранее не болевших детей. Большинство случаев болезни отмечено среди 5–10-летних — 22 ребенка (73%), в возрасте младше 5 лет — 3 (10%), старше 10 лет — 5 (17%). Как и в случае с Домом ребенка, пик заболеваемости пришелся на май и июнь, в течение которых зафиксировано 67% всех случаев болезни (рис.).

Из числа детей, заболевших ветряной оспой, все 64 из Дома ребенка и 25 из 30 — из Центра «Феникс» были госпитализированы в инфекционное отделение. Среди заболевших детей из Дома ребенка трое были с легкой формой инфекции, 60 — со среднетяжелой, 1 — с тяжелой. Продолжительность госпитализации варьировала от 7 до 21 дня; средний койко-день составил $10,9 \pm 3,2$ дня. Все дети из Центра «Феникс» были госпитализированы со среднетяжелой формой ветряной оспы. Средняя продолжительность госпитализации составила $12,9 \pm 0,8$ дня.

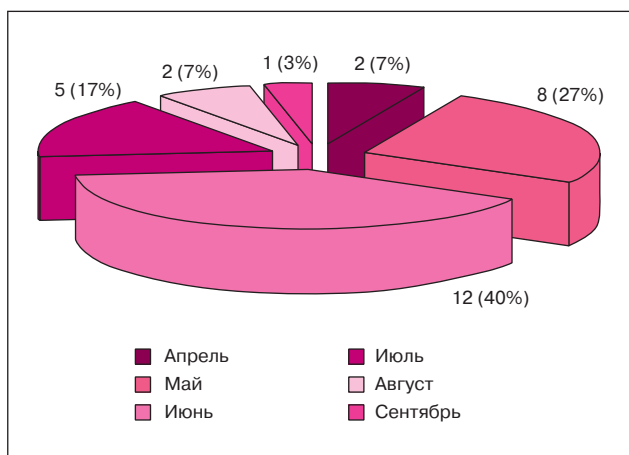
Характеристика заболевших детей Дом ребенка «Красный Бор»

Оценивая предшествующий соматический анамнез, обращает внимание, что все заболевшие ветряной оспой девочки и мальчики имели низкое физическое развитие как по массе, так и по росту. У 90% детей выявлены малые аномалии развития сердца, у 10% — врожденные пороки сердца (дефект межжелудочковой или межпредсердной перегородки). Инвалидность имели 6 детей, из них 4 — с болезнью Дауна, 1 — с грубой органической патологией центральной нервной системы и тяжелой задержкой нервно-психического развития, 1 — с лактазной недостаточностью. Отягощенный аллергологический анамнез в виде атопического дерматита имелся у 30 (47%) детей, у 26 из них ветряная оспа сопровождалась развитием обструктивного синдрома среднетяжелой (у 24) и тяжелой (у 2) степени выраженности. Развитие осложнений потребовало проведения у всех больных противовирусной (ацикловир), симптоматической и антибактериальной терапии. По показаниям применяли бронхолитические, антигистаминные лекарственные препараты, ингаляционные глюкокортикоиды. Трем детям потребовалось внутривенное введение глюкокортикоидов и проведение дезинтоксикационной терапии. В последующем двое детей с некупируемым обструктивным бронхитом были переведены в соматический стационар.

Центр «Феникс»

При анализе анамнеза детей, наблюдавшихся в Центре, отмечено, что у двоих имелся хронический гепатит С, один ребенок был ВИЧ-инфицирован. Хронические болезни почек выявлены у 4 детей, патология органов пищеварения — у 12 (все дети старше 7 лет). Отягощенный аллергический фон имели 8 человек, заболевания сердечно-сосудистой системы в виде малых аномалий развития — 6. Анемия (легкой степени выраженности) выявлена у 5 детей. У 74% детей присутствовали изменения со стороны костно-мышечной системы (плоскостопие разной степени выраженности — у 20%, нарушение осанки — у 54%, сочетанные изменения — у 38%). У всех детей были отмечены психоневрологические отклонения в развитии. Кроме того, все дети были тубинфицированы, что указывало на высокий риск развития осложнений и наступления неблагоприятных исходов ветряной оспы. Обращает на себя внимание тот факт, что среди 12 переболевших девочек, каждая вторая имела ожирение (4)

Рис. Доля детей, заболевших ветряной оспой в различные периоды исследования (Центр «Феникс», 2010 г.)



или высокое физическое развитие (2). Остальные были со средними показателями физического развития. Среди мальчиков, перенесших ветряную оспу, каждый третий ребенок (6 из 18) имел низкое физическое развитие; у 2 детей было высокое, у 10 — среднее физическое развитие.

Стоимость болезни

Дом ребенка «Красный Бор»

Материальные затраты, связанные с лечением в инфекционном отделении, составили 881 400 руб. (произведение стоимости одного койко-дня и суммарной длительности госпитализации, или 1300 руб. $\times$ 678 дней). Осложнения ветряной оспы развились у 4 (6%) детей, в связи с чем они были переведены из инфекционного в соматическое отделение. Один ребенок с пневмонией лечился в стационаре в течение 17 дней, еще один — с инфекцией мочевыводящих путей — 8 дней, двое — с некупируемым бронхообструктивным синдромом — 9 и 13 дней. Суммарная продолжительность занятости койки общего профиля в соматическом стационаре составила 47 дней, а материальные затраты, соответственно, 58 421 руб. (стоимость одного койко-дня $\times$ суммарную длительность госпитализации, или 1 243 руб. $\times$ 47 дней). Таким образом, общие материальные затраты, связанные со стационарным лечением (в инфекционном и соматическом отделениях), составили 939 821 руб. (881 400 + 58 421).

Из инфекционного отделения непосредственно в Дом ребенка на долечивание поступили 60 детей (материальные расходы, связанные с этим, в настоящем исследовании не учитывались). Все дети получали поливитамины; лечение диспептического синдрома и явлений дисбиоза (после антибактериальной терапии) проводилось у 26 (40%) детей, лечение анемии препаратами железа — у 24 (37%). Дети с отягощенным аллергоанамнезом (14) получали антигистаминные препараты.

Центр «Феникс»

Как уже отмечалось выше, из 30 заболевших ветряной оспой 5 детей с легкой формой заболевания получали амбулаторное лечение. Общая его продолжительность составила 49 дней. Соответственно, затраты на амбулаторное лечение составили 11 270 руб. (стоимость одного дня амбулаторного лечения $\times$ продолжительность лечения, или 230 руб. $\times$ 49 дней).

Из 25 детей, госпитализированных в инфекционное отделение, на 2-е сутки после клинической манифестации ветряной оспы поступили 22 (88%) ребенка, остальные — на 3–4-е сутки. Материальные затраты, связанные с лечением в инфекционном отделении, составили 421 512 руб. (стоимость одного койко-дня $\times$ суммарную длительность госпитализации, или 1 351 руб. $\times$ 312 дней). Осложнения ветряной оспы в стационаре возникли у 4 детей (т.е. у 13% всех заболевших, или у 16% — если учитывать только тех, кто был госпитализирован): у 2 детей — пневмония, у 1 — бронхит, еще у 1 — миокардит. Кроме того, у 3 детей (все с ожирением) отмечено обострение атопического дерматита со стрептодермией, у 3 — хронического пиелонефрита, у 2 — хронического гастроудоденита, у 3 детей появились признаки функциональной диспепсии. Присоединение/обострение соматических заболеваний потребовало госпитализации всех перечисленных выше детей в соматические стационары, продолжительность лечения в которых составила 162 койко-дня, а матери-

альные затраты, соответственно, 201 204 руб. (1 242 руб. за один койко-день $\times$ 162 дня). Таким образом, материальные затраты, связанные со стационарным лечением (в инфекционном и соматическом отделениях) составили 622 716 руб. (421 512 + 201 204). С учетом стоимости амбулаторного лечения 5 пациентов с легкой формой ветряной оспы суммарные затраты на лечение всех заболевших детей составили 633 986 руб. (622 716 + 11 270). Следует принять во внимание также и экономические потери Центра, связанные с отсутствием детей, находившихся в стационаре. Они составили 110 400 руб. (стоимость одного дня на ребенка без питания — 300 руб., пропущено — 368 дето-дней).

Экономическая эффективность вакцинации

Расчет стоимости вакцинации (прямые затраты на приобретение вакцины) выполнен для детей, ранее не болевших ветряной оспой: соответственно, для 157 — в Доме ребенка «Красный Бор» и 42 — в Центре «Феникс». Общие затраты на приобретение вакцины Варилрикс для первого учреждения составили бы 314 000 руб. (157 $\times$ 2000 руб. за две дозы вакцины), для второго — 84 000 руб. (42 $\times$ 2000 руб.). Таким образом, прямые экономические потери для государства, связанные со стационарным лечением детей с ветряной оспой из Дома ребенка «Красный Бор», были в 3,0 раза выше стоимости вакцины (939 821 и 314 000 руб., соответственно); экономия средств могла составить 625 821 руб. Затраты на лечение (стационарное и амбулаторное) детей из Центра «Феникс» были выше стоимости вакцины в 7,5 раз (633 986 и 84 000 руб., соответственно); экономия средств могла составить 549 986 руб.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности ухода за ребенком, социальная и культурная окружающая среда, плотность населения, посещение детьми организованных детских коллективов играют важную роль в распространении ветряной оспы [10, 12, 17]. Проведенное нами исследование показало, что при вспышке инфекции в закрытом детском коллективе (Дом ребенка) заболевает около 40% ранее не болевших детей. Важно отметить, что в структуре заболевших детей больше всего были именно раннего возраста (до 1 года), тогда как в «обычных» условиях детской популяции их доля среди заболевших незначительна [1]. «Популяционная» закономерность была отмечена на примере Центра «Феникс», где большинство заболевших — дети в возрасте 5–10 лет. Интересно, что в обоих учреждениях вспышка инфекции была зафиксирована в конце весны — начале лета, что нетипично для распространения ветряной оспы в детской популяции, в которой пик заболеваемости приходится на конец зимы — начало весны [1]. Однозначно причины такого «смещения» определить сложно, тем более что эта ситуация отмечалась в течение двух последовательных лет (2009 и 2010 гг.) в учреждениях с различным режимом работы (закрытым — в Доме ребенка, открытым — в социально-реабилитационном центре).

Наличие неблагоприятного сопутствующего соматического фона в сочетании с высоким риском, обусловленным социальными условиями жизни детей раннего возраста из Дома ребенка, являются факторами неблагоприятного развития, течения и исходов ветряной оспы. Именно в условиях закрытого учреждения у детей часто отмечается реактивация вируса с развитием у них опоясывающего

герпеса в последующие годы [18]. Это, а также осложнения и неблагоприятные исходы болезни влекут за собой огромные экономические затраты для государства [18], что было подтверждено в настоящем исследовании (при этом были учтены только прямые медицинские затраты). Полученные результаты согласуются с выводами других авторов, указывающих на важность анализа не только особенностей распространения заболевания и его клинической картины, но и возрастающей роли оценки материальных затрат, связанных с профилактической деятельностью [19, 20]. Нами было показано, что затраты на стационарное лечение в инфекционном, а в ряде случаев (при развитии осложнений инфекции или обострении хронических заболеваний) — в соматическом отделении, от 3 до 7,5 раз выше затрат на проведение вакцинации против ветряной оспы. Указанные преимущества рассчитаны для вакцины Варилрикс, которая показана для плановой и экстренной (при установленном контакте с больным) профилактики заболевания. Специалисты во многих индустриально развитых странах мира свидетельствуют об экономическом бремени ветряной оспы. Так, например, по расчетам немецких специалистов, общие ежегодные расходы, связанные с ветряной оспой, составляют для общества 187,5 млн евро, и 82% этих расходов представлены непрямыми расходами. Другими словами, рассчитанные нами прямые медицинские расходы — это лишь «вершина айсберга». С позиции перспектив развития общества важен анализ эффективности затрат, проведенный в США, который показал, что эффект от иммунизации против ветряной

оспы оправдывает затраченные средства в соотношении 1:5. Даже при учете только прямых медицинских затрат выгода почти сравнялась с затратами. Аналогичные исследования в развивающихся странах, к сожалению, не проводятся.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что в детском учреждении закрытого типа в структуре заболевших ветряной оспой больше всего детей в возрасте до 1 года. В учреждении открытого типа (социально-реабилитационный центр) возрастная структура заболевших детей соответствует популяционным данным. При этом заболеваемость в указанных учреждениях варьирует от 40 (в Доме ребенка) до 70% (в реабилитационном центре). Относительно низкие показатели заболеваемости в Доме ребенка, по всей видимости, явились результатом карантинных мероприятий. В обоих учреждениях пик заболеваемости ветряной оспой приходился на конец весны — начало лета, что, возможно, свидетельствует о региональных особенностях возникновения вспышек инфекции. Осложнения ветряной оспы возникали у 6–13% пациентов; кроме того, у значительного числа детей развитие инфекции сопровождалось обострением хронических болезней. Отмечены существенные прямые медицинские затраты на лечение инфекции у детей в условиях стационара. Показано, что суммарная стоимость болезни в 3–7,5 раз превышает расходы на вакцинопрофилактику ветряной оспы (с учетом необходимости ее двукратного введения с интервалом 6–8 нед).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Инфекционная заболеваемость в РФ в 2006–2007 гг. (информационный сборник). — М.: ФЦГСЭН МЗ РФ, 2007. — С. 4.
2. Salleras L., Dominguez A., Vidal J. et al. Seroepidemiology of varicella-zoster virus infection in Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination programmes // *Vaccine*. — 2000; 19 (2–3): 183–188.
3. Alp H., Altinkaynak S., Ertekin V. et al. Seroepidemiology of varicella-zoster virus infection in a cosmopolitan city (Erzurum) in the eastern Turkey // *Health Policy*. — 2005; 72 (1): 119–124.
4. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention // *MMWR Recomm. Rep.* — 1996; 45: 1–36.
5. Galil K., Brown C., Lin F., Seward J. Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999 // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2002; 21: 931–935.
6. Davis M.M., Patel M.S., Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States // *Pediatrics*. — 2004; 114: 786–792.
7. Meyer P.A., Seward J.F., Jumaan A.O., Wharton M. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970–1994 // *J. Infect. Dis.* — 2000; 182: 383–390.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Vital statistics, deaths from all causes 2003 [online]. URL: http://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/mortfinal2003_workiii000_035.pdf
9. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* — 1999; 48 (RR-2): 1–20.
10. Boelle P.Y., Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates // *Epidemiol. Infect.* — 2002; 129 (3): 599–606.
11. Gil A., San-Martin M., Carrasco P. et al. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain // *Vaccine*. — 2004; 22 (29–30): 3947–3951.
12. Banz K., Wagenpfeil S., Neiss A. et al. The burden of varicella in Germany: potential risks and economic impact // *Eur. J. Health. Econom.* — 2004; 5: 46–53.
13. Rawson H., Crampin A., Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995–1997: analysis of routine mortality data // *BMJ*. — 2001; 323 (7321): 1091–1093.
14. CDC, National Immunization Program. Varicella. In: *The Pink Book «Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases»*, 9th ed. — 2006.
15. Баранов А.А., Балашов Д.Н., Горелов А.В. и др. Предотвращение ветряной оспы средствами специфической профилактики в Беларуси, Казахстане, России, Украине (заявление группы экспертов в области вакцинопрофилактики) // *Педиатрическая фармакология*. — 2008; 5 (3): 6–14.
16. Wutzler P. Материалы XVI съезда педиатров России от 17 февраля 2007 г. — М., 2007.
17. Lolekha S., Tanthiphabha W., Sornchai P. et al. Effect of climatic factors and population density on varicella zoster virus epidemiology within a tropical country // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 2001; 64: 131–136.
18. Chapman R.S., Cross K., Fleming D.M. The incidence of shingles and its implications for vaccination policy // *Vaccine*. — 2003; 21: 2541–2547.
19. Meyer P.A., Seward J.F., Jumaan A.O. et al. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970–1994 // *J. Infect. Dis.* — 2000; 182: 383–390.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Varicella-related deaths among children—United States, 1997 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* — 1998; 47: 365–368.

Е.А. Вишнева¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

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

³ Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Ветрянка прорыва: изменит ли ситуацию новая схема вакцинации?

Контактная информация:

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

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-12

Статья поступила: 28.09.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

Ветряная оспа — распространенная вирусная инфекция, которая может протекать с осложнениями и неблагоприятным исходом не только у пациентов из групп риска, но и у здоровых детей и взрослых. Социально-экономическое бремя инфекции обусловлено как прямыми медицинскими затратами — обращениями за медицинской помощью и лечением, так и косвенными — социальными. Внедрение программ иммунизации после разработки живой ослабленной вакцины показало впечатляющие результаты: при условии высокого охвата вакцинацией заболеваемость и смертность, связанные с ветряной оспой, резко снизились. Однако, развитие инфекции у вакцинированного пациента — ветрянки прорыва возможно как на фоне снижения поствакцинального иммунитета со временем, так и при первичной толерантности и неспособности индуцировать эффективный иммунный ответ. Несмотря на бесспорные успехи в профилактике ветряной оспы, с начала 2000-х гг. в мире развернулась дискуссия о необходимости перехода к двухдозовой схеме вакцинации в рамках национальных программ иммунизации.

Ключевые слова: вакцинация, дети, ветряная оспа, ветрянка прорыва.

Вирус семейства *Herpesviridae* — варицелла-зостер (*Varicella Zoster*) является причиной двух клинически различных заболеваний: ветряной оспы, возникающей преимущественно в детском возрасте, и опоясывающего герпеса, или опоясывающего лишая, проявления которого отмечаются, как правило, у людей зрелого возраста. Если ветряная оспа является пер-

вичной инфекцией вируса варицелла-зостер, то опоясывающий герпес, в подавляющем большинстве случаев, — результат активизации латентной инфекции. Ветряная оспа проявляется в виде генерализованной розеолезно-везикулезной сыпи; опоясывающий герпес — высыпаниями сливного характера на одном или нескольких расположенных рядом дерматоммах.

Е.А. Vishneva¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}

¹ Scientific Center for Children's Health, RAMS, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

A breakthrough varicella: will a new vaccination schedule change the situation?

Varicella — is a common viral infection that can cause complications and adverse outcome not only in children at risk, but also in healthy children and adults. Socio-economic burden of disease due to both-direct health care, costs — to seek medical care and treatment, and indirect — social. The introduction of immunization after the development of live attenuated vaccine has shown impressive results provided high coverage of morbidity and mortality associated with chickenpox declined sharply. However, the development of infection in vaccinated patients — a breakthrough varicella may be related with the deterioration of post-vaccinal immunity with time, and the primary tolerance and inability to induce an effective immune response. Despite the undeniable progress in the prevention of chicken pox since the early 2000s, the world's a discussion about the need to move to the two-dose vaccination scheme in national immunization programs has been started.

Key words: vaccination, children, chickenpox, varicella, breakout.

Ветряная оспа — распространенная вирусная инфекция, которая может протекать с осложнениями и неблагоприятным исходом не только у детей из групп риска, но и у их здоровых сверстников, а также у взрослых. Значительные расходы и затраты, как прямые медицинские (связанные с обращением за медицинской помощью и лечением), так и не прямые — социальные (уход за больным, пропуски работы и школы), обусловили актуальность проведения вакцинации против данной инфекции.

Живая ослабленная вакцина против ветряной оспы (штамм *Ока*) была разработана в начале 1970-х гг. Иммунизация против данной инфекции введена в программу вакцинации в ряде стран: в Японии — с 1986 г., в Южной Корее — с 1988 г., в США — с 1995 г., в странах Европы — с 2000 г. [1–5].

Первоначально была введена однократная схема вакцинации вне зависимости от используемой вакцины. Массовое внедрение программ иммунизации по данной схеме показало впечатляющие результаты: при условии высокого охвата вакцинацией резко снизились заболеваемость и смертность, связанные с данной инфекцией. Кроме того, удалось добиться снижения числа амбулаторных визитов и количества госпитализаций, что обусловило снижение социально-экономического бремени ветряной оспы для национальных систем здравоохранения [6–9]. Весьма показательно, что сходных результатов удалось добиться в столь различных странах, как США и Уругвай.

Согласно данным Н. Q. Nguyen и соавт., число летальных исходов от ветряной оспы в США снизилось со 115 в 1995 г. до 26 — в 2001 г. [10]. По сравнению с довакцинальным периодом (1994–1995 гг.) в США к 2002 г. число госпитализаций заболевших ветряной оспой упало на 88%: с 2,3 до 0,3 на 100 тыс. населения; количество амбулаторных визитов сократилось на 59% — с 215 до 89 на 100 тыс. населения. При этом уменьшение числа поликлинических визитов и госпитализаций наблюдалось во всех возрастных группах, а наибольший эффект был отмечен у детей в возрасте до 1 года [7].

В Национальный календарь иммунизации Уругвая вакцина против ветряной оспы была введена в 1999 г., что позволило снизить количество госпитализаций по поводу данной инфекции на 81%. Наилучшие показатели регистрировались среди привитых детей в возрасте от 1 до 4 лет (при охвате вакцинацией 94%). Среди непривитых также было отмечено значительное снижение случаев стационарного лечения по поводу ветряной оспы: число госпитализаций снизилось на 62% в группе детей 10–14 лет, что авторы исследования объясняют эффектом коллективного иммунитета [11].

Эффективность вакцинации состоит из трех компонентов: доля лиц, которые приобретают защиту; степень, в которой они находятся под защитой, и продолжительность этой защиты. Исследование M. Brisson и соавт. [12] определило ключевые параметры эффективности вакцины против вируса ветряной оспы. Параметры эффективности оценивались одновременно с наблюдаемыми темпами развития инфекции у привитых с течением времени. Специально разработанная мате-

матическая модель основывалась на результатах трех клинических исследований и учитывала функцию времени по отношению к возникновению случаев прорыва инфекции. Полученные результаты свидетельствовали о высокой эффективности вакцинации против ветряной оспы: у 97% вакцинированных (для базового случая) индуцировался эффективный иммунный ответ. Тем не менее, эта иммунная защита относительно быстро утрачивалась (3% в год для базового случая), а вероятность развития инфекции у вакцинированных одной дозой возрастала.

Несмотря на бесспорные успехи в профилактике ветряной оспы, с начала 2000-х гг. в мире развернулась дискуссия о необходимости перехода к двукратной схеме вакцинации в рамках национальных программ иммунизации.

Прорыв инфекции определяется как случай ветряной оспы после контакта с диким штаммом вируса более чем через 42 дня после вакцинации. Ветрянка прорыва протекает, как правило, в легкой форме, без повышения температуры или на фоне субфебрилитета, а продолжительность болезни значительно короче по сравнению с естественным течением у невакцинированных. Количество кожных элементов в случае ветрянки прорыва обычно менее 50, характер высыпаний — пятнисто-папулезный, без везикул. Контагиозность ветрянки прорыва у пациентов, получивших одну дозу вакцины, составляет лишь третья часть таковой у непривитых детей [13].

Учитывая клинические проявления, существует вероятность, что и для педиатра, и для родителей прорыв инфекции может остаться нераспознанным. Однако, течение 25–30% случаев ветрянки прорыва сопровождаются проявлениями, аналогичными естественной клинической картине ветряной оспы.

Серологические исследования свидетельствуют, что около 15–24% детей, получивших одну дозу вакцины против ветряной оспы, не имеют защитных уровней антител. Примерно у 15–20% вакцинированных детей (получивших одну дозу вакцины) существует риск развития ветрянки прорыва [14–16]. Данный феномен обнаружен при использовании вакцин различных производителей.

Таким образом, развитие инфекции у вакцинированного пациента — ветрянки прорыва — возможно как на фоне снижения поствакцинального иммунитета со временем (так называемая «вторичная вакцинальная недостаточность»), так и при первичной толерантности и неспособности индуцировать эффективный иммунный ответ (так называемая «первичная вакцинальная недостаточность»). В спорных диагностических случаях для определения титра защитных антител необходимо использование иммунофлуоресцентного теста на основе мембранного антигена или латекс-агглютинации (FAMA), который считается «золотым стандартом» серологического исследования при ветряной оспе. Используемый обычно метод иммуноферментного анализа (ИФА) может дать ложноотрицательный результат. Это подтверждено исследованием, проведенным в Корее: из 67 однократно вакцинированных детей

грудного возраста 56 (83,6%) были серопозитивными при исследовании с помощью иммунофлуоресцентного метода, в то время как ИФА свидетельствовал о наличии сероконверсии лишь у 30 (44,8%) привитых детей [17].

Как часто встает проблема развития ветрянки прорыва? Зависит ли частота возникновения инфекции у вакцинированных от использовавшейся вакцины?

Чтобы ответить на эти вопросы, рассмотрим результаты наблюдений зарубежных коллег, в практике которых вакцинация против ветряной оспы используется уже достаточно давно.

Первое исследование ветряной оспы в Азии проведено W.-C. Huang и соавт. в Тайване [18]. В республике с начала 1990-х гг. существует Национальная информационная система иммунизации. Факт проведения вакцинации регистрируется не только в медицинской карте, но и фиксируется в Системе, доступ к которой есть у различных организаций здравоохранения. Ретроспективное исследование было выполнено для определения эффективности вакцинации против ветряной оспы и частоты случаев прорыва инфекции.

С 2000 по 2007 г. в Тайване прививки против ветряной оспы получили 1 057 345 человек. Прорыв инфекции произошел у 22 640 (2,1%) привитых, а в 170 случаях (0,016%) для лечения болезни потребовалась госпитализация.

Ежегодный уровень заболеваемости ветряной оспой среди привитых составил от 0,12 до 2,04%. Средний возраст вакцинации — 1,6 лет (медиана 1,3 года), средний возраст при прорыве инфекции составил 3,9 лет. Средний интервал между вакцинацией и прорывом инфекции — 2,3 года. Частота ветряной оспы прорыва была значительно ниже в регионах с доступной бесплатной вакцинацией против данной инфекции, чем в местности, где такой возможности пациенты не имели ($p < 0,001$). Вероятность ветрянки прорыва была наиболее высока в возрасте 5–6 лет среди привитых, получивших вакцинацию в возрасте от 12 до 23 мес ($p < 0,001$). Эффективность вакцинации против ветряной оспы составила 82,6%, а госпитализация по поводу инфекции была предотвращена с 2000 по 2005 г. в 85,4%.

С середины 1999 г. в Турции используются две живые вакцины против ветряной оспы (Варилрикс, ГлаксоСмитКляйн и Окавакс, Санофи Пастер) с однократным введением дозы [19]. Одномоментное обсервационное исследование проводилось в Турции с целью определить распространенность ветряной оспы прорыва. Более чем за десятилетие были вакцинированы лишь 15–20% детей в возрасте от 12 мес до 12 лет.

С апреля 2008 г. по март 2009 г. в клинике г. Измир методом анкетирования была собрана информация о проведенной вакцинации у заболевших ветряной оспой. В исследовании оценивались данные о 2802 детях. Из них 1683 ребенка были привиты одной дозой вакцины против ветряной оспы и 1119 — не вакцинировались. У 466 привитых детей (27,7%) диагностирован прорыв ветряной оспы. У вакцинированных пациентов, как правило, отмечалось более легкое течение инфек-

ции. Тем не менее, примерно 25% случаев прорыва инфекции сопровождались довольно выраженными проявлениями. Дети, привитые более 5 лет назад, имели в 3,7 раза более высокий риск прорыва болезни, чем вакцинированные в период предшествующих 5 лет. Однако у детей, получивших прививку от ветряной оспы в возрасте до 15 мес, достоверной связи с повышением риска прорыва инфекции не выявлено.

Высокий уровень диагностики прорыва инфекции в исследовании связан, возможно, с тем, что не всегда проводилась правильная дифференцировка легкого течения ветряной оспы и сыпи на фоне энтеровирусной инфекции и укусов насекомых.

Ветряная оспа прорыва не редкость и для Турции, где вакцинацией охвачен очень маленький контингент детей. Исследование, проведенное Z. Kurugol и соавт., свидетельствует о том, что чем больше времени прошло с момента вакцинации, тем выше риск инфицирования. Риск возрастает с каждым годом после прививки: с 3,1% в течение первого года до 29,6% — через 8 лет, достигая 63,0% через 10 лет после вакцинации. Результаты проведенного наблюдения свидетельствуют, что рекомендации введения двух доз вакцины против ветряной оспы могут обеспечить более высокую защиту против инфекции [19].

С июля 2002 г. в регионе Сицилия (южная Италия) была введена бесплатная вакцинация одной дозой против ветряной оспы. В Италии перед началом вакцинации заболеваемость ветряной оспой для детей в возрасте 0–14 лет составляла 5459 на 100 тыс., среди детей первого года жизни — 2559, в возрасте от 1 до 4 лет — 9504, от 5 до 9 лет — 5346, 10–14 лет — 2536. В Италии в 2002 г. ветряная оспа была более распространена, чем корь, свинка, краснуха, коклюш [20].

В январе 2005 г. иммунизация против ветряной оспы была включена в календарь иммунизации другого региона Италии — Венето. В настоящее время обосновано и одобрено двукратное применение по схеме введения второй дозы с возраста 6 лет. Исследование F. Pozza и соавт. в Венето было направлено на изучение тенденции заболеваемости ветряной оспой и госпитализаций, связанных с инфекцией до и после включения вакцины в календарь иммунизации. Охват вакцинацией детей в возрасте до 14 лет составил 6,8% в 2004 г. и 78,6% — в 2008 г. Заболеваемость ветряной оспой в возрастной группе от 0 до 14 лет составляла 6136,8 — в 2000 г. и 4004,8 на 100 тыс. — в 2008 г.; показатели госпитализации по поводу ветряной оспы — 18,7 и 8,4 на 100 тыс., соответственно. Заболеваемость достоверно уменьшилась через 2,5 года после начала всеобщей вакцинации, в то время как значительное снижение числа случаев госпитализации наблюдалось уже через 1,5 года, особенно в группе детей в возрасте от 1 до 4 лет.

Венето — первый регион Италии, где была введена двухдозовая программа вакцинации против ветряной оспы. Исследование F. Pozza и соавт. подтвердило эффективность вакцинации против ветряной оспы и преимущества данной схемы.

Вспышка ветряной оспы в дошкольном учреждении другого итальянского региона — Апулия (Puglia), где дети вакцинировались лишь одной дозой в период с января по май 2009 г., подтверждает меньшую эффективность иммунизации по схеме введения вакцины однократно. Охват вакцинацией детей данного учреждения составил 53,9% [20].

В группе детей, заболевших ветряной оспой, 72,3% составили непривитые и 12,7% — вакцинированные одной дозой. Данное наблюдение — очередное свидетельство в поддержку рутинного применения второй дозы вакцины всем детям, а также в случае отсутствия возможности узнать вакцинальный статус.

Анализ эффективности применения вакцин различных производителей был проведен в Германии. В этом регионе вакцинация против ветряной оспы для детей старше 11 мес была внедрена в 2004 г., для проведения активной иммунизации доступны три вакцины: Варилрикс (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия), Варивакс (Мерк Шарп и Доум, США) и четырехвалентная MMRV (**M**easles, **M**umps, **R**ubella & **V**aricella — корь–краснуха–паротит–ветряная оспа, ГлаксоСмитКляйн, Бельгия).

В 2008 и 2009 гг. было проанализировано семь вспышек ветряной оспы в детских дошкольных учреждениях. Был исследован вакцинальный статус 1084 детей. Из 631 ребенка с имеющейся информацией о проведенной вакцинации 392 (62%) были привиты, по меньшей мере, один раз. Эффективность вакцинации в целом составила 72% (95% доверительный интервал [ДИ] 59–81; $p < 0,001$) и достоверно не различалась по полу и возрасту. Эффективность предупреждения заболевания любой тяжести составила 55% (95% ДИ 19–75; $p < 0,05$), среднетяжелой формы инфекции — 89% (95% ДИ 78–94; $p < 0,01$). Тяжелых случаев не отмечено. Достигнутая эффективность была сходна при использовании одной дозы Варилрикс или четырехвалентной MMRV-вакцины, но несколько ниже, чем при вакцинации одной дозой Варивакс. Самый низкий риск возникновения ветрянки прорыва был зафиксирован для двукратного введения четырехвалентной вакцины MMRV (ОШ [отношение шансов] = 0,5; 95% ДИ 0,1–2,7; $p = 0,41$) [21].

Между тем Bernard Rentier и Anne A. Gershon — руководители Международного экспертного совета по вопросам профилактики и борьбы с ветряной оспой в Европе W.A.V.E. (Working against Varicella in Europe) в письме редактору журнала «Vaccine» по поводу другого сравнительного исследования из Германии заявили: «В свойствах вакцин против ветряной оспы гораздо больше сходства, чем различий» [22].

Возможность прорыва инфекции при введении одной дозы побудила страны, включившие вакцинацию против ветряной оспы в свои календари иммунизации, перейти на двухдозовую схему.

Один из важнейших аспектов вакцинации против ветряной оспы — ее влияние на эпидемиологию опоясывающего герпеса (ОГ). Опоясывающий герпес является результатом реактивации вируса первичной инфекции, который длительно сохраняется в ган-

глиях спинного мозга. Повторная активация вируса подавляется клеточным иммунитетом, повышающимся в результате воздействия «случая» ветряной оспы. С введением вакцинации у детей такое воздействие, как ожидается, уменьшится за счет снижения заболеваемости ветряной оспой, однако может привести к увеличению количества ОГ. До сих пор результаты различных исследований показывали противоречивые результаты [23, 24].

Результаты моделирования, проведенного в Канаде для определения влияния одно- и двухдозовой вакцинации на эпидемиологию ветряной оспы и ОГ, свидетельствуют о дополнительном стойком снижении заболеваемости ветрянкой и ОГ при введении второй дозы вакцины: на 64 (min 14%, max 96%) и 5% (min 2%, max 22%), соответственно [25]. Полученные результаты также доказывают экономическую эффективность введения второй дозы вакцины [25].

В настоящее время на территории России зарегистрирована вакцина Окавакс (Бикен, Япония), рекомендованная для однократного введения, и Варилрикс (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия) с двухдозовой схемой введения. Результаты прямых сравнительных исследований, проведенных Р. Kosuwon и соавт., наглядно показали: введение 2 доз Варилрикса индуцируют среднегеометрический титр антител к вирусу ветряной оспы в 5 раз выше, чем введение одной дозы Окавакса [26].

Отчет о 10-летнем исследовании вакцины на основе штамма Ока, применяемой в Японии, подтвердил наличие прямой корреляции между протективной эффективностью, длительностью защиты и уровнем антител, индуцированных прививкой, то есть риск развития ветряной оспы после вакцинации обратно пропорционален среднегеометрическому титру антител. Фактически, создатели отчета заключили, что назначение второй дозы снижает количество случаев ветрянки прорыва [27].

Введение активной иммунизации против ветряной оспы эффективно снизило заболеваемость, частоту госпитализации и смертность в соответствующих регионах и оказалось экономически эффективным.

Как и в отношении других живых вирусных вакцин, применение однократной схемы в программах вакцинопрофилактики ветряной оспы не позволили достичь наивысшей эффективности — как в силу первичной вакцинальной недостаточности (например, в связи с наличием у ребенка материнских антител), так и в связи со снижением титров антител со временем.

Сравнение различных программ вакцинации с использованием препаратов различных производителей свидетельствует о целесообразности включения в календарь второй дозы вакцины. Такая схема проведения иммунизации может обеспечить более высокую защиту против инфекции вируса варицелла-зостер, предотвратить увеличение заболеваемости среди взрослого населения и снизить количество случаев ветрянки прорыва, что особенно актуально при недостаточном охвате вакцинацией детской популяции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rentier B., Gershon A.A. European Working Group on Varicella. Consensus: varicella vaccination of healthy children — a challenge for Europe // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2004; 23: 379–89.
2. Quian J., Ruttimann R., Romero C. et al. Impact of universal varicella vaccination on 1-year-olds in Uruguay: 1997–2005 // *Arch. Dis. Child.* — 2008; 93: 845–850.
3. Robert Koch Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI/Stand Juli 2004 // *Epidemiologisches Bulletin.* — 2004; 30: 235–250.
4. Bonanni P., Breuer J., Gershon A. et al. Varicella vaccination in Europe — taking the practical approach // *BMC Med.* — 2009; 7: 26.
5. Sadzot-Delvaux C., Rentier B., Wutzler P. et al. Varicella vaccination in Japan, South Korea and Europe // *J. Infect. Dis.* — 2008; 197 (Suppl. 2):185–190.
6. Marin M., Meissner H.C., Seward J.F. et al. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges // *Pediatrics.* — 2008; 122: 744–751.
7. Zhou F., Harpaz R., Jumaan A. et al. Impact of varicella vaccination on health care utilization // *JAMA.* — 2005; 294: 797–802.
8. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of varicella: recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization Schedule // *Pediatrics.* — 2007; 120: 221–231.
9. Macartney K.K., Burgess M.A. Varicella vaccination in Australia and New Zealand // *J. Infect. Dis.* — 2008; 197 (Suppl. 2): 191–195.
10. Nguyen H.Q. et al. Decline in Mortality Due to Varicella after Implementation of Varicella Vaccination in the United States // *N. Engl. J. Med.* — 2005; 352: 450–458.
11. Quian J., Ruttimann R., Romero C. et al. Impact of universal Varicella vaccination of one year-olds in Uruguay: 1997–2005 // *Arch. Dis. Childhood.* — 2008; 2.
12. Brisson M., Edmunds W.J. et al. Analysis of varicella vaccine breakthrough rates: implications for the effectiveness of immunization programmes // *Vaccine.* — 2000; 18: 2775–2778.
13. URL: <http://www.cdc.gov>
14. Michalik D.E., Steinberg S.P., Larussa P.S. et al. Primary vaccine failure after 1 dose of varicella vaccine in healthy children // *J. Infect. Dis.* — 2008; 197: 944–949.
15. Li S., Chan I.S., Matthews H. et al. Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2002; 21: 337–342.
16. Chaves S.S., Gargiullo P., Zhang J.X. et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time // *N. Engl. J. Med.* — 2007; 356: 1121–1129.
17. So Hee Kim, Hoan Jong Lee, Su Eun Park et al. Seroprevalence rate after one dose of varicella vaccine in infants // *Journal of Infection.* — 2010; 61: 66–72.
18. Huang W.-C., Huang L.-M., Chang I.-S. et al. Varicella breakthrough infection and vaccine effectiveness in Taiwan // *Vaccine.* — 2011; 29 (15): 2756–2760.
19. Kurugol Z., Halicioglu O. et al. Varicella rates among unvaccinated and one-dose vaccinated healthy children in Izmir, Turkey // *International Journal of Infectious Diseases.* — 2011; 15: 475–480. Doi:10.1016/j.ijid.2011.03.016.
20. Pozza F. et al. Impact of universal vaccination on the epidemiology of varicella in Veneto, Italy // *Vaccine.* — 2011. Doi:10.1016/j.vaccine.2011.10.022.
21. Spackova M., Wiese-Posselt M. et al. Comparative varicella vaccine effectiveness during outbreaks in day-care centres // *Vaccine.* — 2010; 28: 686–691.
22. Rentier B., Anne A. Gershon letter to the editor the Oka varicella vaccines are more equal than different // *Vaccine.* — 2004; 22: 3225–3226.
23. Reynolds M.A., Chaves S.S., Harpaz R. et al. The impact of the varicella vaccination program on herpes zoster epidemiology in the united states: a review // *J. Infect. Dis.* — 2008; 197: 224–227.
24. Carville K.S., Riddell M.A., Kelly H.A. A decline in varicella but an uncertain impact on zoster following varicella vaccination in Victoria // *Aust. Vaccin.* — 2010; 28: 2532–2538.
25. Brisson M., Melkonyan G. et al. Modeling the impact of one- and two-dose varicella vaccination on the epidemiology of Varicella and zoster // *Vaccine.* — 2010; 28: 3385–3397.
26. Kosuwon P., Sutra S., Kosalaraksa P. Advantage of a two-dose versus one-dose Varicella vaccine in healthy non-immune teenagers and young adults // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health.* — 2004; 35 (3): 691–701.
27. Ozaki T., Nishimura N., Kajita Y. Experience with live attenuated varicella vaccine (Oka strain) in healthy Japanese subjects; 10-year survey at pediatric clinic // *Vaccine.* — 2000; 18: 2375–2380.

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании GlaxoSmithKline.

Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

GlaxoSmithKline не несет ответственности за любые возможные нарушения авторских прав и иных прав третьими лицами в результате опубликования и распространения данной информации.

Ю.Л. Солдатский

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

Комментарий к статье Е.С. Ковалец, Е.Ю. Радциг, М.Р. Богомильского, А.П. Китайгородского «Местная терапия фурункула носа у детей»



Ведущий рубрики:
Солдатский Юрий Львович,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, профессор кафедры болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Адрес: 107014, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3,
тел.: (499) 268-83-81,
e-mail: ysoldatsky@mail.ru

Уважаемые коллеги!

Пожалуй, нет детского ЛОР-стационара, в котором сейчас не находится хотя бы один ребенок с абсцедирующим фурункулом преддверия носа. Фурункул, т.е. бактериальное воспаление волосяного мешочка, достаточно частое заболевание; при возникновении на коже других участков тела обычно не требует стационарного лечения. Однако, при локализации в области преддверия носа инфекция может быстро распространяться в мягкие ткани верхней губы, лица, щеки, века; более того, благодаря особенностям венозного оттока возможно развитие тромбофлебита поверхностных вен лица, а также тромбоза кавернозного синуса головного мозга.

Такое бурное течение заболевания требует комплексного подхода к лечению, включающего, наряду с хирургическим вскрытием абсцесса, системную антибактериальную терапию, местное и физиотерапевтическое лечение.

Опорожнение гнойного очага обычно осуществляется не только дренированием полости, но и применением турунд и повязок с гипертоническим раствором. Одним из таких растворов является препарат Аквалор Экстра форте, широко используемый для профилактики и лечения острых и хронических воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух. Представленная Вашему вниманию статья наглядно демонстрирует целесообразность топического применения гипертонических растворов при лечении абсцедирующих фурункулов преддверия носа.

Если за основу брать Инструкцию по применению препарата — основной документ, разрешающий использование, — то, с одной стороны, нет конкретных указаний по назначению указанного препарата с целью лечения абсцедирующих фурункулов, с другой — он разрешен к применению как для подготовки слизистой оболочки полости носа к нанесению лекарственных препаратов, так и после хирургических вмешательств в полости носа. Кроме того, в работе представлены данные диссертационного исследования, одобренного соответствующим Этическим комитетом.

Е.С. Ковалец², Е.Ю. Радциг¹, М.Р. Богомилский¹, А.П. Китайгородский²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

Местная терапия фурункула носа у детей

Контактная информация:

Ковалец Елена Сергеевна, врач оториноларингологического отделения Морозовской ДГКБ

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1, тел.: (495) 959-88-94, e-mail: lena_kovalets@list.ru

Статья поступила: 11.07.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

Статья посвящена одному из актуальных вопросов в практике оториноларинголога — терапии фурункула носа у детей. Авторы представляют собственный опыт лечения таких пациентов. Изучена клиническая эффективность натурального стерильного гипертонического раствора при применении на турунде в качестве дренирующего средства в комплексном лечении, а также с целью элиминации возбудителя болезни. Отмечена хорошая переносимость и высокая эффективность данного препарата в лечении фурункула носа у детей при местном применении.

Ключевые слова: фурункул носа, *Staphylococcus aureus*, лечение, дети.

Термин «фурункул» происходит от латинского слова «furiare», что в переводе на русский язык означает «приходить в ярость». Фурункул представляет собой острое гнойно-некротическое воспаление волосяного фолликула и окружающей его подкожно-жировой клетчатки [1]. Выделяют 2 стадии развития болезни: инфильтративная и абсцедирующая. Фурункул носа (ФН) — довольно частое заболевание [2, 3]. У детей оно протекает намного тяжелее, чем у взрослых, и нередко угрожает жизни больного [3]. Изучение этиологии болезни позволило констатировать значение различных видов *Staphylococcus spp.*, и в первую очередь *S. aureus* [2–4]. Опасность фурункула носа заключается в отсутствии тенденции к ограничению воспалительно-некротического поражения тканей и быстром вовлечении в процесс венозных сосудов лица с развитием прогрессирующего тромбоза и сепсиса [2, 3, 5].

В оториноларингологическом отделении Морозовской ДГКБ за период с октября 2008 по декабрь 2010 гг. находилось 159 детей с фурункулом носа, большинство из которых (118 человек) составляли дети с абсцедирующим фурункулом носа (рис. 1), в том числе 34 (21,4%) ребенка, страдающих рецидивированием фурункула носа (РФН). Считаем важным отметить, что группу пациентов с РФН составили дети школьного возраста.

Для лечения фурункулов носа предложены многочисленные методы и средства, но эффективность их остается недостаточно высокой и не всегда позволяет предупредить осложнения и рецидивы. Стандартное лечение всех форм ФН включает системную антибактериальную терапию, витаминные препараты, физические методы лечения, а также вскрытие фурункула и ежедневное дренирование раны при абсцедировании. Общее лечение фурункулов неотделимо от мест-

E.S. Kovaletz², E.Y. Radtsig¹, M.R. Bogomilskiy¹, A.P. Kitaygorodskiy²

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

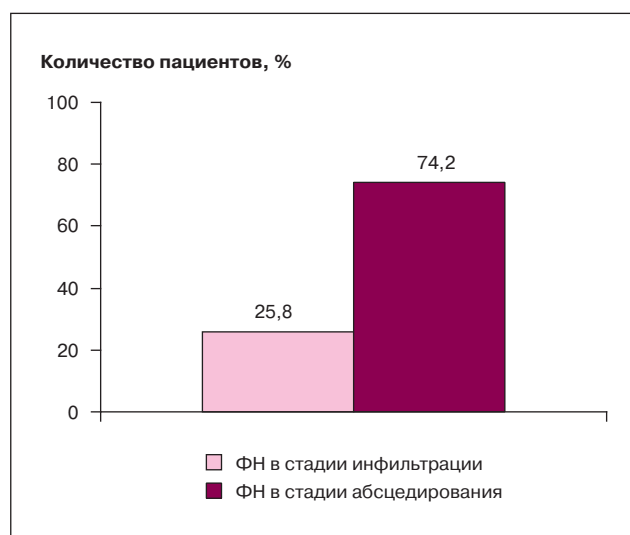
² Children's City Clinical Hospital Named after Morozov, Moscow

Local therapy of the nose furuncles in children

Paper is devoted to a common pathology in pediatric otorhinolaryngology — nose furuncle. The authors present their own data on the occurrence of the nose furuncle in children, as well as share their own experience in treating this disease. The clinical efficacy of local therapy in treatment of an abscessed nose furuncle in children and bacteriological efficacy in the treatment of nasal carriage of *St. aureus* recurrence in children with nasal furuncle has been studied. Good tolerability and high efficacy of this drug in the treatment of the nose furuncle in children when applied topically was marked.

Key words: nose furuncle, *Staphylococcus aureus*, treatment, children.

Рис. 1. Стадии течения фурункула носа у детей, находившихся в ЛОР-отделении Морозовской ДГКБ



ной терапии. Нанесение на раневую поверхность различных лекарственных средств способствует ограничению и более быстрому разрешению воспалительного процесса, отделению некротического стержня, предотвращению осложнений и ускорению заживления [6]. Антибактериальное воздействие препарата на возбудителя будет эффективным, если обеспечены интенсивный отток экссудата из глубины раны, отторжение некротических тканей и эвакуация раневого содержимого [7–9]. Одним из таких препаратов, способствующих удалению с поверхности раны продуктов воспаления, является АКВАЛОР Экстра форте, приготовленный из натуральной стерильной гипертонической морской воды. Он содержит не только все ее активные вещества и микроэлементы (K, Mg, Na, Cl, Se, I, Ca, Zn, Cu, Fe и др.), но также экстракты природных антисептиков — алоэ вера и римской ромашки [10].

В возникновении и развитии рецидивирующего фурункула носа, наряду с изменениями в иммунологическом статусе ребенка [11], большое внимание уделяется носительству золотистого стафилококка на слизистой оболочке полости носа [2, 12]. Именно поэтому интраназальное бактерионосительство должно быть выявлено и пролечено. Для полной санации полости носа рекомендованы различные препараты, эффективность которых возрастает, если они нанесены на очищенную поверхность слизистой оболочки.

Целью нашей работы явилось определение оценки клинической эффективности раствора натуральной стерильной гипертонической морской воды в комплексе с природными антисептиками у детей с фурункулом носа в стадии абсцедирования у детей с рецидивирующим фурункулом носа, а также интраназального носительства *St. aureus* у детей с рецидивирующим фурункулом носа.

Для выполнения поставленной цели пациентов с диагнозом «Абсцедирующий фурункул носа» разделили на две группы, сопоставимые по количеству (30 детей в каждой), возрасту (от 6 месяцев до 15 лет), полу и тяжести

течения болезни. Всем пациентам с абсцедирующими ФН проводилась системная антибактериальная терапия (цефалоспорины III поколения внутримышечно) курсом 7–10 дней в зависимости от динамики регресса симптомов заболевания. Критерием исключения из данного исследования являлся абсцедирующий ФН с выраженными реактивными явлениями со стороны мягких тканей лица, окружающих очаг воспаления, при котором в лечении использовалась комбинация системных антимикробных препаратов.

Детям I группы (основной), наряду с вышеуказанными препаратами, в качестве элиминационной терапии был включен препарат АКВАЛОР Экстра форте, который наносился после ревизии полости фурункула на раневую поверхность на турунде на 20 мин перед нанесением антибактериальной мази.

Дети II группы получали вышеуказанную терапию абсцедирующего фурункула носа без использования изучаемого препарата.

Оценка эффективности терапии проводилась с учетом регресса таких клинических симптомов, как боль и наличие симптомов интоксикации. С целью объективизации контроля эффективности лечения в течение 10 дней терапии выполнялось ежедневное динамическое исследование области воспаления и окружающих мягких тканей (гиперемия, отек, инфильтрация), количества и характера отделяемого из раны, при котором степень выраженности признака оценивалась по 5-балльной шкале: 0 — признак отсутствует, 1 — легко выражен; 2 — умеренно выражен; 3 — сильно выражен; 4 — очень сильно выражен.

Отдельную клиническую группу (III) составили дети ($n = 34$), страдающие рецидивирующими фурункулами носа в стадии ремиссии. Для лечения бактерионосительства использовалась назальная мазь с содержанием мупироцина, которая наносилась в передние отделы каждой половины носа 2 раза в день в течение 30 дней согласно инструкции. Забор материала у обследуемых лиц проводился из глубины обеих половин полости носа ватным тампоном до лечения и на 31-е сутки от начала терапии. Данная клиническая группа была разделена на 2 подгруппы (по 17 человек в каждой), детям одной из которых (III A) перед нанесением мази производилось промывание слизистой оболочки носовых ходов раствором натуральной стерильной гипертонической морской воды в комплексе с природными антисептиками.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В I группе только у 9 детей (30%) на третьи сутки заболевания имели место явления интоксикации организма. На четвертые сутки стационарного лечения ни у одного больного объективно не было повышения температуры тела. Исчезновение боли, слабости, также свидетельствующие об интоксикации, у больных основной группы наблюдалось через $3,8 \pm 0,6$ суток (табл.). Реактивные явления со стороны окружающих очаг мягких тканей купировались на $4,4 \pm 0,1$ сутки лечения. Период гноетечения составил $3,7 \pm 0,6$ дней. Рассасывание инфильтрата зарегистрировано, в среднем, спустя $6,2 \pm 0,5$ дней;

Таблица. Динамика основных клинических симптомов в процессе лечения больных с абсцедирующим фурункулом носа (в днях)

Симптомы	I группа (n = 30)	II группа (n = 30)
Нормализация температуры тела	$3,4 \pm 0,9$	$3,6 \pm 0,2$
Исчезновение боли	$3,8 \pm 0,6$	$4,1 \pm 0,1$
Реактивный отек мягких тканей лица	$4,4 \pm 0,1^*$	$5,0 \pm 0,1$
Рассасывание инфильтрата	$6,2 \pm 0,5$	$7,01 \pm 0,3$
Прекращение экссудации из раны	$3,8 \pm 0,1^*$	$4,7 \pm 0,2$

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями группы сравнения.

прекращение экссудации из раны — через $3,8 \pm 0,1$; гранулирование раны — через $6,1 \pm 0,1$ и эпителизация раны — на $7,6 \pm 0,5$ сутки. Средняя продолжительность лечения больных с абсцедирующими ФН в основной группе составила $7,4 \pm 0,6$ койко-дня.

Во II клинической группе интоксикационный синдром (общая слабость, боли в зоне воспаления, повышение температуры тела) продолжался в среднем $3,6 \pm 0,16$ дней. На следующий день после операции (вскрытия гнойно-некротического очага) только 7 детей (23,3%) отметили субъективное улучшение общего самочувствия — полное прекращение самопроизвольных болей в зоне оперативного вмешательства, но болевые ощущения пациенты продолжали испытывать при разговоре, приеме пищи, мимических движениях; у большей части детей сохранялось отсутствие аппетита, дискомфорт в области носа. Спустя два дня от начала лечения у половины больных боли в послеоперационной ране появлялись только во время приема пищи, разговора и проведении перевязки (активной некрэктомии). Через 3 дня только 1/3 пациентов отметили признаки выздоровления — отсутствовала потливость, температура тела нормализовалась, появился аппетит, однако, боли в ране при проведении перевязки оставались у 14 пациентов (46,7%). На четвертый день после вскрытия гнойно-

го очага у 11 (36,7%) детей констатировано отсутствие субфебрильной температуры тела по вечерам; у всех пациентов данной группы полная нормализация температуры тела зарегистрирована только на пятый день пребывания в стационаре. Реактивные явления со стороны окружающих очаг мягких тканей купировались на 4–5-е сутки лечения. Динамика заживления гнойной раны в группе сравнения характеризовалась длительным периодом гноетечения — до 4–5 суток, рассасывание инфильтрата происходило на 6–7-е сутки лечения, первые признаки появления грануляций отмечались на 7–8-е сутки, к 8–9-м суткам рана эпителизовалась. Продолжительность стационарного лечения в данной группе больных составила $9,58 \pm 0,87$ койко-дня (см. табл.).

Проведя сравнительный анализ динамики основных клинических симптомов (рис. 2–4) в процессе лечения больных с абсцедирующими фурункулами носа, можно сказать, что регресс и купирование воспалительного процесса на 2–3 дня раньше наступил у пациентов I группы, чем у детей группы сравнения.

По результатам нашего исследования, в группе детей с рецидивирующими фурункулами носа (III) выявлена 100% частота интраназального носительства золотистого стафилококка. При обследовании детей по окончании терапии в подгруппе, в которой к основному лечению

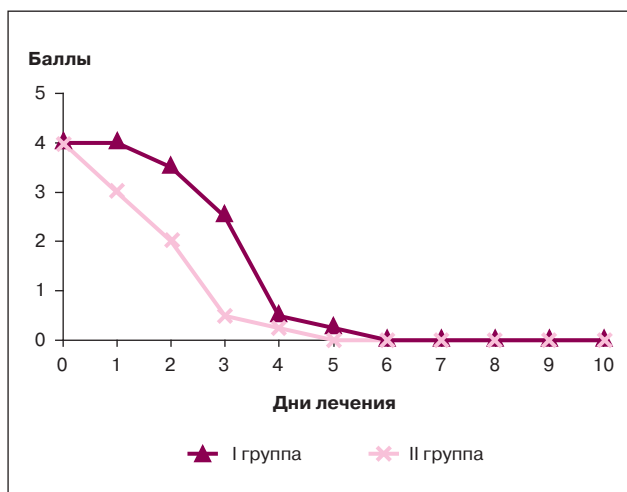
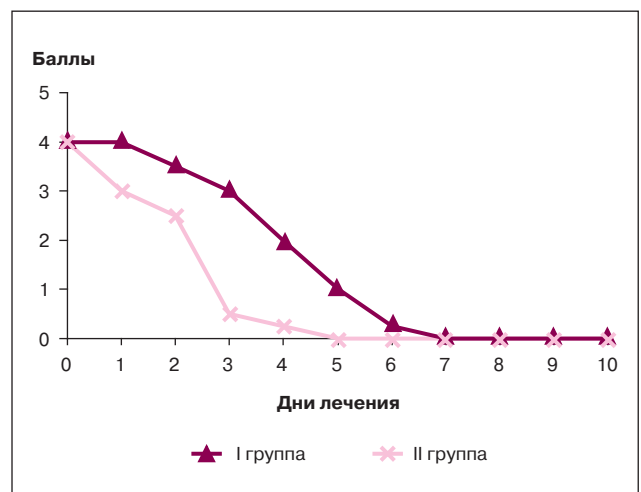
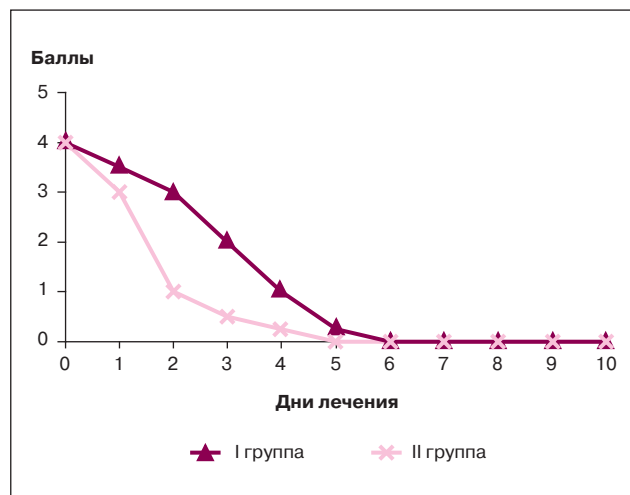
Рис. 2. Динамика регресса симптомов интоксикации при абсцедирующем ФН в зависимости от вида лечения**Рис. 3.** Динамика регресса реактивного отека мягких тканей лица при абсцедирующем ФН в зависимости от вида лечения

Рис. 4. Динамика регресса экссудации отделяемого из раны при абсцедирующем ФН в зависимости от вида лечения



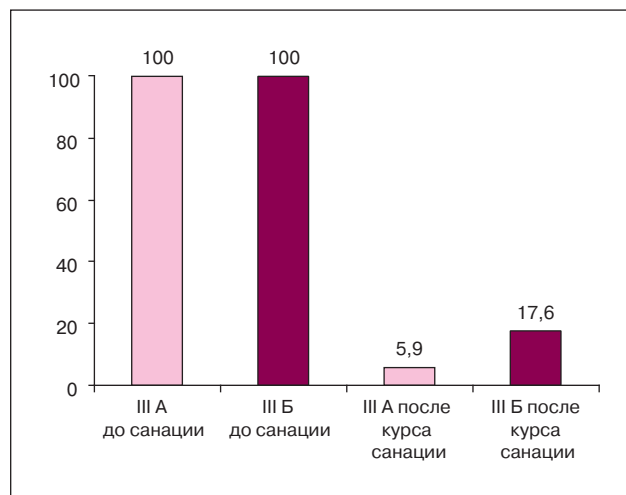
был подключен раствор натуральной стерильной гипертонической морской воды в комплексе с природными антисептиками, рост золотистого стафилококка отмечен только у 1 пациента. В подгруппе детей, не получавших изучаемый препарат, после окончания курса лечения бактерионосительство сохранялось у 3 пациентов. Следует отметить, что *S. aureus*, обнаруженный после курса лечения в подгруппах III А и III Б, был в низких титрах — $\leq 10^2$ (рис. 5).

Клиническое выздоровление и хорошая переносимость препарата отмечены у всех наблюдавшихся детей. Более быстрая выраженная положительная динамика клинических и лабораторных симптомов заболевания отмечена в группе детей, к лечению которых был подключен раствор натуральной стерильной гипертонической морской воды.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашмарин Ю.Я., Крейнин В.М. Фурункулез. — М., 1974. — 95 с.
2. Шульга И.А. Фурункул носа. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Оренбург, 1996.
3. Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. — 432 с.
4. Шаргородский А.Г. Воспалительные заболевания тканей челюстно-лицевой области и шеи. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. — 273 с.
5. Бобров В.М. Фурункул носа, осложненный тромбозом кавернозного синуса // Рос. оториноларингология. — 2005; 18 (5): 131–133.
6. Теория и практика местного лечения гнойных ран / под. ред. Б.М. Даценко. — Киев, 1995. — 384 с.
7. Mandell L.A. In: Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. — Philadelphia, 2000. — P. 306–307.

Рис. 5. Динамика снижения количества бактерионосителей *S. aureus* в исследуемых подгруппах детей с РФН при санации слизистой оболочки полости носа, %



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать вывод, что применение препарата АКВАЛОР Экстра форте в качестве элиминационной терапии больных с фурункулосом носа позволяет повысить терапевтическую эффективность антибактериальных средств, наносимых на раневую поверхность фурункула носа. Это позволяет сократить сроки проведения системной антибактериальной терапии, и как следствие — сократить сроки пребывания больного в хирургическом стационаре.

Раствор натуральной стерильной гипертонической морской воды в комплексе с природными антисептиками также можно рекомендовать для длительного применения в комбинации с топическими противомикробными препаратами с целью превентивной эрадикации патогенов со слизистой оболочки полости носа.

8. Арман Амджад Ша.А. Оптимизация диагностики и лечения абсцедирующих фурункулов челюстно-лицевой области у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Воронеж, 2009.
9. Блатун Л.А., Светухин А.М., Пальцин А.А. и др. Клинико-лабораторная эффективность современных мазей на полиэтиленгликолевой основе при лечении гнойных ран // Антибиотики и химиотерапия. — 1999; 7: 25–31.
10. Радциг Е.Ю., Котова Е.Н., Богомилский М.Р., Ермилова Н.В. Местная терапия воспалительной патологии гортаноглотки у детей // Вестник оториноларингологии. — 2010; 2: 63–65.
11. Калинина Н.М. Нарушения иммунитета при рецидивирующем фурункулезе // Врачу общей практики. — 2002; 2 (1): 1–44.
12. Doebbeling B.N., Breneman D., Neu H.C. et al. Staphylococcus aureus nasal carriage in health care workers // Clin. Infect. Dis. — 1993; 17.

И.М. Важнова, А.Г. Ильин, У.Н. Клочкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Некоторые патогенетические и клинико-терапевтические аспекты остеопороза у детей

Контактная информация:

Важнова Ирина Марсовна, врач-педиатр отделения восстановительного лечения детей с нефро-урологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-02-47

Статья поступила: 03.09.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

Статья посвящена нарушениям минеральной плотности кости, в частности остеопорозу. Авторы подчеркивают значимость данной болезни, уточняя, что она включена в список 5 самых важных болезней человека. Представлена информация о маркерах костеобразования и костной резорбции, ряд электролитов и микроэлементов, участвующих в процессах метаболизма костной ткани. В статье изложены основные механизмы формирования, клинико-диагностические, а также терапевтические аспекты остеопороза у детей. Описано поражение костей при ювенильном остеопорозе и редких наследственных синдромах. Освещены принципы терапии остеопороза у детей.

Ключевые слова: минеральная плотность кости, качество кости, остеопороз, ювенильный остеопороз, маркеры костеобразования, маркеры костной резорбции, метаболизм костной ткани, лечение, дети.

Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, микроархитектурными нарушениями костной ткани, приводящими к повышенной ломкости костей [1–3].

Это заболевание считается болезнью цивилизации, но его признаки встречались еще во времена Паракельса и Гиппократов.

До конца XIX столетия большинство людей до проявления клинических признаков остеопороза просто не доживали. Детальное описание симптомов болезни впервые появились во врачебных записях относительно недавно, в XX веке, когда в цивилизованных странах мира возросла продолжительность жизни. В 1994 г. ВОЗ официально признала и определила остеопороз как заболевание, для которого характерно снижение проч-

ности кости и повышение риска переломов. Дальнейшие исследования показали, что прочность кости отражает интеграцию двух главных характеристик: минеральную плотность кости (МПК), измеренную денситометрическим методом, и качество кости (многокомпонентное понятие, включающее архитектуру строения, уровень костного обмена, накопление повреждений, минерализацию и др.). Остеопороз был отнесен ВОЗ к пяти важнейшим заболеваниям человека, таким как инфаркт, инсульт, рак, внезапная смерть [1–3].

До недавнего времени развитие остеопороза связывали с потерей костной массы, поэтому его рассматривали как болезнь исключительно пожилых людей. В настоящее время доказано, что его истоки лежат в детском возрасте: именно в этот период интенсив-

I.M. Vazhnova, A.G. Ilyin, U.N. Klochkova

Scientific Center of Children's Health, RAMS, Moscow

Some pathogenetic, clinical and therapeutic aspects of osteoporosis in children

Paper is devoted to violations of bone mineral density, in particular to osteoporosis. The authors emphasize the importance of the disease, stating that it is included in the list of 5 the most important human diseases. Markers of bone formation and resorption, a number of electrolytes and trace elements involved in the metabolism of bone tissue are represented. The article describes the basic mechanisms of formation, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of osteoporosis in children. The authors describe the bone lesion in juvenile osteoporosis and rare hereditary syndromes. The principles of osteoporosis therapy in children are covered.

Key words: bone mineral density, bone quality, osteoporosis, juvenile osteoporosis, osteogenesis markers, markers of bone resorption, bone metabolism, treatment, children.

но увеличивается костная масса. Особое внимание уделяется периоду полового созревания, так как к его завершению уровень костной массы во многих участках скелета достигает 86%, а в отдельных зонах — 100% костной массы взрослого человека.

С медико-социальных позиций, детство — это возраст формирования стереотипов здорового образа жизни. Это в полной мере относится к формированию правильного пищевого поведения, которое обуславливает физиологическое поступление кальция, белков и калорий, что является основой правильного развития костной ткани. Нельзя исключать и базовую роль поступления витамина D, которое не всегда оптимально в педиатрической популяции.

Многие работы показали, что регулярная физическая активность в молодом возрасте оказывает благоприятный эффект на минеральную плотность костей, способствуя достижению более высокого пика костной массы. Кроме того, половые гормоны в пубертатном периоде ощутимо увеличивают пик костной массы и качество скелета. У мальчиков патологическая задержка пубертата является фактором риска снижения костной массы, а гипогонадизм у взрослого вызывает и остеопороз.

На сегодняшний день остается весьма актуальным изучение механизмов костного ремоделирования у детей с нарушением минеральной плотности кости.

Метаболизм костной ткани характеризуется двумя разнонаправленными процессами: образованием новой кости и резорбцией старых участков. Количество костной ткани зависит от баланса между этими процессами. Для оценки состояния костной ткани исследуют содержание различных микроэлементов и маркеров формирования и резорбции костной ткани в сыворотке крови и моче пациента. Кость — динамично развивающийся орган, процессы формирования и резорбции протекают непрерывно, и большинство маркеров отражают деятельность и остеокластов, и остеобластов.

К маркерам формирования костной ткани принято относить щелочную фосфатазу, остеокальцин, N- и C-концевые пептиды проколлагена 1-го типа.

Основными источниками, определяющими уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови, являются печень и скелет. Активность общей щелочной фосфатазы недостаточно отражает интенсивность формирования костной ткани. Более чувствительным является определение костного изофермента. Он участвует в минерализации остеоида, его активность зависит от концентрации кальция, гормонального статуса, возраста и пола. Максимальный уровень этого фермента наблюдается в пубертатном периоде [4, 5].

Остеокальцин (костный gla-протеин) — неколлагеновый белок основного вещества костной ткани, специфичен для костной ткани и дентина. Его молекула содержит карбоксилированную глутаминовую кислоту, которая способна связывать кальций. Остеокальцин синтезируется преимущественно остеобластами, одонтобластами и гипертрофированными хондроцитами.

Уровень остеокальцина в сыворотке крови в период полового созревания коррелирует с ростом скелета [1, 2, 5].

Коллаген 1-го типа — основной белок, составляющий 90% органического матрикса кости. Он синтезируется остеобластами в виде предшественника проколлагена 1-го типа. C- и N-глобулярные фрагменты отделяются от основной молекулы после выброса коллагена из остеобласта. Модифицированная молекула коллагена включается в построение фибрилл костного матрикса, а отщепившиеся C- и N-концевые пропептиды выбрасываются в экстрацеллюлярную жидкость. По количеству этих пропептидов можно судить о способности остеобластов продуцировать коллаген 1-го типа [1, 5].

К маркерам резорбции костной ткани относятся костноспецифический изофермент кислой тарtrateзистентной фосфатазы, продукты распада коллагена — гидроксипролин, гликозиды гидроксизина, производные пиридина, стабилизированные тепопептиды. Большая часть эндогенного гидроксипролина, находящегося в биологических жидкостях, является продуктом распада различных форм коллагена. Образуется он из пролина в результате гидроксирования пептидной цепи [6].

Уровень гидроксипролина мочи отражает интенсивность деятельности как остеокластов, так и остеобластов, но в значительно большей степени этот показатель соотносим с процессами резорбции [6, 7].

Гликозиды гидроксизина представляют собой соединения с глюкозой и/или галактозой. Содержатся преимущественно в коллагене 1-го типа и являются потенциальным маркером деградации этого белка [8].

Тарtrateзистентная кислая фосфатаза (ТРКФ) — лизосомальный фермент, который содержится в костной ткани. ТРКФ секретируется остеокластами во внеклеточную среду при активации процессов резорбции. Уровень его в плазме повышается при различных метаболических костных заболеваниях, после удаления яичников и при остеопорозе [2, 8, 9].

Поперечно-сшитые тепопептиды коллагена 1-го типа также относятся к маркерам резорбции. C-концевой (карбокси-) тепопептид представляет собой две альфа-цепи одной молекулы коллагена и спирального участка альфа-1-ли альфа-2-цепи другой молекулы коллагена. N- и C-тепептиды, определяемые в моче с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием моноклональных антител против поперечно-связанных молекул, являются чувствительными и специфичными маркерами костной резорбции. Отмечено также достоверное снижение их уровня у пациентов с остеопорозом, получающих антирезорбтивную терапию [1, 5, 10].

Одним из достаточно чувствительных маркеров костной резорбции считаются дезоксипиридинолин (ДПИР) и пиридинолин (ПИР). Они образуются в составе коллагена при его внеклеточном созревании и нужны для стабилизации фибрильной структуры коллагена в хрящевой и костной тканях посредством образования поперечных связей между отдельными молекулами коллагена [2, 3]. Так как коллагеновый матрикс в наибольшем количестве содержится в костной ткани и, благодаря тому, что скорость метаболизма здесь значительно выше, чем в некоторых других видах соединительной ткани, можно

предположить, что главным источником пиридинолина и дезоксипиридинолина в биологических жидкостях является именно костная ткань. ПИР и ДПИР высвобождаются из костного матрикса во время его разрушения остеокластами. Уровни ПИР и ДПИР в моче у детей значительно выше, чем у взрослых [2].

Формирование костной ткани возможно только при условии баланса различных электролитов в сыворотке крови. Основным минеральным компонентом костной ткани является кальций.

Роль кальция в развитии и функционировании разных органов и систем организма весьма разнообразна. В первую очередь, потребность в этом элементе определяется формированием и активным ростом опорно-двигательного аппарата, поскольку именно для построения костной ткани расходуется основное количество кальция, поступающего в организм ребенка с пищей.

Однако физиологическая роль кальция в организме не сводится только к участию в остеогенезе. Он также необходим для осуществления процессов мышечного сокращения, проведения нервных импульсов, свертывания крови и др. [7].

Поддержание нормального уровня кальция в сыворотке крови является одной из задач компенсаторных механизмов организма, что позволяет длительное время сохранять нормальное содержание этого микроэлемента в крови на начальных стадиях заболевания. Экскреция кальция с мочой является наиболее показательным и информативным методом оценки метаболизма костной ткани. Содержание кальция в моче, определяемое натошак, соответствует тому его количеству, которое высвобождается в процессе резорбции костной ткани.

Определение кальция в пересчете на уровень креатинина во второй утренней порции мочи является самым доступным и достаточно информативным методом оценки метаболизма кости [1–3, 11, 12].

Вторым по значимости электролитом формирования костной ткани является фосфор. Вместе с кальцием они составляют основу твердого вещества кости. Обмены фосфора и кальция тесно взаимосвязаны. Для адекватного усвоения фосфора необходимо его оптимальное соотношение с кальцием, составляющее 1:2 [5, 11, 13]. Гиперкальциемия, снижая секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ), стимулирует реабсорбцию фосфатов. Фосфаты кальция могут обуславливать отложение кальция в тканях и гипокальциемию [5, 13].

Не только кальций и фосфор играют роль в нормальном развитии костной ткани. Например, естественным антагонистом кальция является магний, который также принимает участие в метаболизме костной ткани. Недостаток магния в пище сопровождается уменьшением всасывания кальция в кишечнике, снижением его биодоступности и, как следствие, гипокальциемией, снижением уровня ПТГ, потерей костной массы (трабекулярного компонента), увеличением количества остеокластов и участков костной резорбции, развитием рахита, остеопороза. Дефицит магния, необходимого для секреции ПТГ и его действия на ткани мишени, может быть причиной гипокальциемии, а так-

же невосприимчивости организма к лечению имеющейся гипокальциемии витамином D и препаратами кальция [5, 14].

Определенную роль в метаболизме костной ткани выполняет железо. Дефицит железа в пище вначале вызывает уменьшение выведения кальция и фосфора из организма и повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови. В дальнейшем в результате истощения адаптационных механизмов дефицит железа приводит к отрицательному балансу кальция и снижению его содержания в костях.

Немаловажным элементом, принимающим участие в процессе формирования костной ткани, является марганец. Основная роль марганца заключается в участии в ферментативных процессах. Марганец усиливает действие гормонов гипофиза, половых гормонов, инсулина и таким образом опосредованно влияет на костный метаболизм [5, 6]. Состояние костной ткани меняется при недостатке или избытке в пище марганца. Дефицит марганца обуславливает замедление роста костей, укорочение длинных костей скелета, искривление костей и позвоночника у экспериментальных животных, нарушение роста, задержку окостенения, остеопороз, замедленное сращение костей.

В процессе синтеза эластина и коллагена, составных элементов матрицы и хрящевой ткани, участвует медь. Дефицит меди в организме сопровождается нарушением метаболизма этих тканей, с ним связывают развитие остеопороза. Недостаточность потребления меди сопровождается снижением функции остеобластов, остеокластов. Медь необходима для функционирования соединительной ткани, сосудов [1, 5].

Опосредованное влияние на процессы формирования костной ткани оказывает и цинк. Цинк воздействует на регуляцию секреции щитовидной железы кальцитонина, активность эстрогенов [1, 5]. Известно, что в организме цинк содержится в основном внутриклеточно (98%), в сыворотке его содержание не превышает 2%. Важным фактором, регулирующим поступление цинка в организм, может быть растворимость его солей. Наиболее активно всасываются оксид и глюконат цинка. Угнетение секреции кислоты желудком может приводить к снижению всасывания цинка [1, 2, 5]. Ионы цинка необходимы для функционирования щелочной фосфатазы [1, 3, 5].

Хронический дефицит цинка в организме сопровождается нарушениями роста и развития скелета у детей [1, 5]. В клинической практике выделяют идиопатический юношеский остеопороз, инволюционный остеопороз (I тип — постменопаузальный, II тип — сенильный), отдельную группу составляют поражение костей у детей с наследственными заболеваниями соединительной ткани.

Вторичный остеопороз возникает как осложнение различных заболеваний (эндокринных, воспалительных, гематологических, гастроэнтерологических) или как следствие лекарственной терапии (например, глюкокортикоидный остеопороз).

Идиопатический юношеский остеопороз и наследственные заболевания соединительной ткани в педиатриче-

ской практике встречаются нечасто, вследствие чего патогенетические и клинко-терапевтические аспекты этих нозологических форм изучены в меньшей степени и поэтому представляют особый интерес.

Идиопатический юношеский остеопороз отмечают в пубертатном возрасте. Заболевание продолжается в течение 2–4 лет и сопровождается задержкой роста. У пациентов обнаруживают отрицательный кальциевый баланс (он становится положительным при применении витамина D₃), снижение секреции кальцитонина, дефицит 1,25-(ОН)₂D₃. Уровень сывороточного ПТГ не повышается, что дает основание считать выявленные биохимические изменения вторичными, по отношению к уменьшению костной массы.

У пациентов обнаруживают как ускоренную резорбцию костной ткани, так и снижение костеобразования. Содержание кальция и фосфора в сыворотке крови нормальное, а гидроксипролина и щелочной фосфатазы в моче повышено.

При внешнем осмотре у больных не всегда обнаруживают отклонение от нормы.

При умеренном остеопорозе имеется компрессия 1–2 позвонков, при выраженном — деформация всех позвонков грудного и поясничного отделов. Характерными являются кифоз, кифосколиоз, «куриная грудь». Возможны инвалидизирующие деформации конечностей и грудной клетки. Остеопороз имеет диффузный характер, развиваются переломы тел позвонков, костей конечностей в метафизарных областях (чаще дистального отдела большеберцовой кости), характерны боль в спине, бедрах, голеньях, стопах.

В отдельную группу выделен остеопороз, который выявляется у детей с наследственными заболеваниями соединительной ткани. Среди них наибольший удельный вес принадлежит синдрому Марфана, синдрому Элерса–Данло и несовершенному остеогенезу.

Синдром Марфана представляет собой заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характерным проявлением которого является поражение скелета, сердечно-сосудистой системы, глаз.

Тип наследования — аутосомно-доминантный, с высокой пенетрантностью гена.

Частота — 1:25 000. Все доказанные случаи синдрома Марфана — следствие мутации.

Ген локализован на длинном плече 15-й хромосомы, поле 21 (15q15–q21.3). Суть мутации состоит в замене пролина на аргинин в белке фибриллина. В результате происходит повышение синтеза коллагена типа III и уменьшение содержания коллагена типа I. Отдельные клинические признаки могут наблюдаться уже при рождении: например арахнодактилия — удлинение пальцев кистей и стоп. Но наиболее ярко симптом-комплекс появляется у детей школьного возраста. У больных резко выражен астенический тип сложения (высокий рост, истончение подкожной клетчатки, мышечная слабость). Характерными признаками являются долихоцефалия: конечности, пальцы и кисти удлинены, грудная клетка воронкообразной или килевидной формы, ребра тонкие и длинные, межреберные промежутки широкие, позвоночник искривлен (ско-

лиоз, кифоз или лордоз). Отмечаются разболтанность суставов, иногда с переразгибанием в коленных суставах, плоскостопие. Основные изменения скелета при синдроме Марфана обусловлены глубокими нарушениями структур соединительной ткани. Из поражений глаз наиболее часто встречается вывих или подвывих хрусталика, обуславливающих высокую степень миопии или гиперметропии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается пролапс митрального клапана, часто диагностируют изменения в проводящей системе, метаболические нарушения в миокарде, нередко формируется аневризма аорты.

Синдром Элерса–Данло (СЭД) представляет собой гетерогенную группу наследственных соединительнотканых заболеваний, общими клиническими признаками которых являются гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи и хрупкость тканей. Эти изменения связаны с различными дефектами ряда коллагеновых белков, вследствие которых изменяются опорно-механические свойства соединительной ткани. Коллаген входит в состав практически всех органов и тканей, поэтому при СЭД клинически отмечается полисистемность поражения. Данные о частоте СЭД значительно варьируют — от 1:5000 до 1:560 000. Тем не менее, некоторые авторы предполагают, что СЭД, возможно, является самым распространенным наследственным соединительнотканым заболеванием. По современным представлениям, все типы СЭД относятся к коллагенопатиям. Как известно, коллаген является преобладающим компонентом экстраклеточного матрикса кожи, сухожилий, костной, хрящевой ткани, стромы всех паренхиматозных органов, базальных мембран, стенок кровеносных сосудов и кишечника. На сегодняшний день известны свыше 20 типов коллагеновых белков. В разные периоды изучения СЭД существовали классификации, согласно которым выделяли от 3 до 11 типов синдрома. По мере накопления молекулярно-генетических данных возникла необходимость и возможность пересмотра прежних вариантов подразделения СЭД, и в 1997 г. была предложена классификация, включающая 6 типов синдрома. Данная классификация на сегодняшний день максимально приближена к этиологическим факторам.

При **классическом типе** болезни, характеризующимся разболтанностью суставов и вялостью кожи, наблюдаются гематомы, разрывы тканей и кровотечения, причем при самых незначительных травмах. Ушибы и синяки очень болезненные, долго не заживают. Отмечаются смещение суставов, растяжение связок, искривление позвоночника. Важно с самых первых дней оберегать таких пациентов от повреждений, тщательно следить за их питанием, применять специальные щадящие упражнения для укрепления мышц и скелета.

2-й тип синдрома Элерса–Данло — гиперподвижный, является самым распространенным (1 случай на 10 тыс. детского населения). Основные признаки — нестабильность суставов, их постоянное перемещение. Пальцы на руках, кисти, стопы могут гнуться и выгибаться в самых различных направлениях. При этой форме

болезни часты вывихи, подвывихи, сколиоз, образование горба, искривления конечностей.

Сосудистый (3 тип) — считается самым опасным для жизни. При этой форме нередко случаи внезапных разрывов артериальных сосудов, стенок кишечника, желудка и пр. У детей, рожденных с этим типом синдрома, прозрачная («стеклянная») кожа, через которую просвечиваются вены.

При **4-м типе синдрома Элерса–Данло**, называемом кифосколиоз, повреждены не только кожа и суставы, но и глаза. Диагноз ставится на основе характерного признака: патологического повреждения глазного яблока в сочетании с сильным искривлением позвоночника.

5 тип синдрома Элерса–Данло — артрохалазия. Очень редкий тип, описано чуть более 30 случаев болезни. Все больные этой формой, как правило, отстают в росте, также страдают подвижностью и смещением суставов, частыми повреждениями кожи.

Для **6-го типа синдрома Элерса–Данло**, имеющего название дермоспараксис (тоже очень редкого — всего 15 зарегистрированных случаев), характерна чрезмерно вялая и обвисшая кожа, одутловатая с фиолетовым оттенком. Характерный признак для постановки диагноза — гиперрастяжимость, повышенная эластичность кожи [15].

К группе тяжелых наследственных болезней соединительной ткани, встречающихся в педиатрической практике, относится также несовершенный остеогенез. Это редкое заболевание соединительной и опорной ткани с частотой проявления 1:10 000–1:20 000 новорожденных. В основе заболевания лежат мутации в одном из двух генов, кодирующих коллаген тип I. Клинически проявляется широким спектром как скелетных, так и факультативно экстраскелетных симптомов. На первый план выходит ломкость костей. Уже при небольших нагрузках или даже спонтанно возникают переломы. Картина заболевания проявляет существенную вариабельность. Спектр простирается от внутриутробной смерти плода до минимальных клинических не патогномичных признаков. При тяжелом поражении уже

внутриутробно происходят множественные переломы, включая и переломы ребер. Многие пациенты страдают из-за укороченных, деформированных конечностей и нестабильной колоколо- или бочкообразной грудной клетки. Иногда развивается чрезвычайная малорослость. В легких случаях возникают отдельные переломы конечностей, но часто происходят компрессионные переломы позвоночника.

Наиболее часто применяемое разделение заболевания по Sillence включает 4 типа, которые на практике с трудом поддаются разграничению (табл.). Для всех типов характерными являются остеопения и склонность к прогрессирующей деформации. Так как речь идет о генерализованном заболевании соединительной ткани, то факультативно могут присовокупляться и экстраскелетные симптомы. К таковым относятся: синие склеры, *Dentinogenesis imperfecta* (разрушение дентина зубов), прогрессирующая тугоухость в детском и юношеском возрасте, мягкий связочный аппарат с перерастяжением суставов, контрактуры, мышечная гипотония и повышенная частота пупочных и паховых грыж, врожденных пороков сердца и нефролитиаза.

В течение заболевания большинство пациентов все более страдает проблемами с позвоночником. С 6–8 лет жизни отмечается снижение склонности к переломам. В дальнейшие годы жизни, особенно у женщин в период постменопаузы, вновь появляются переломы.

Для диагностики остеопороза используются различные инструментальные методы обследования больных, главными из которых являются рентгенография костей и остеоденситометрия. Стандартная рентгенография позволяет довольно надежно распознавать остеопороз и оценивать его выраженность в периферическом скелете, в диафизах трубчатых костей на основе такого объективного симптома, как истончение кортикального слоя, что приводит к изменению кортикального индекса — соотношения между диаметром кости и толщиной кортикального слоя. Однако, необходимо помнить, что по данным рентгенограммы визуально можно констатировать остеопороз только на поздних стадиях, когда имеет место потеря костной массы на 20–40%.

Таблица. Классификация *Osteogenesis imperfecta* по Sillence

Форма	Тип наследования	Частота переломов	Деформация скелета	<i>Dentinogenesis imperfecta</i>	Нарушения слуха	Склеры	Течение
IA	AD	+	–/+	–	+++	Синие	Легкое
IB	AD	+	–/+	+	+	Синие	Легкое
II	AD, AR	+++	++++	+/-	+	Синие	Летальное
III	AD, AR	+++	+++	+/-	+	Белые/бледно-синие	Тяжелое
IVA	AD	+/++	+/++	–	+	Белые	Легкое до среднего
IVB	AD	+/++	+/++	+	+	Белые	Легкое до среднего

Примечание. А — нормальные зубы; В — *Dentinogenesis imperfecta*; AD — аутосомно-доминантное наследование; AR — аутосомно-рецессивное наследование (чрезвычайно редко).

В настоящее время существует объективный метод количественной оценки минеральной плотности костей и выраженности остеопороза — остеоденситометрия. Лабораторная диагностика включает в себя определение маркеров формирования и резорбции костной ткани, определение содержания электролитов в сыворотке крови (кальций, фосфор, магний, кальций ионизированный), определение в биохимическом анализе мочи кальция, фосфора, магния.

Немаловажной задачей на сегодняшний момент остается медикаментозная коррекция остеопороза.

К сожалению, лечение поражения костей у детей с наследственными заболеваниями вызывает в настоящее время большие трудности, поскольку у таких пациентов в первую очередь повреждается органический компонент.

Важной задачей в лечении остеопороза является нормализация процесса костного ремоделирования: в первую очередь, подавление увеличенной костной резорбции и стимуляция сниженного костеобразования, что при-

водит к увеличению минеральной плотности костей или, по крайней мере, к ее стабилизации, улучшению качества кости и снижению частоты переломов. Патогенетическая терапия остеопороза включает препараты, замедляющие костную резорбцию, такие как бисфосфонаты, кальцитонины (Миакальцик); медикаменты, преимущественно усиливающие костеобразование (паратиреоидный гормон, гормон роста), и средства, оказывающие многостороннее действие на костную ткань (витамин D и его активные метаболиты, препараты кальция, Остеогенон) [4]. Немаловажное значение имеет диета, сбалансированная по кальцию, фосфору, с достаточным количеством микроэлементов, белков, витаминов. Необходимы занятия лечебной физкультурой. Применяются физиотерапевтические методы лечения.

Перспективные направления повышения эффективности лечения остеопороза связаны с глубоким изучением молекулярно-генетической основы процессов костного ремоделирования, что и является задачей будущих исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Д. Остеопороз этиология, диагностика, лечение. — М.-СПб.: «Бином», «Невский диалект», 2000. — С. 214–215.
2. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз: Практическое руководство для врачей. 2-е изд. — М.: Издатель Мокеев, 2000. — 196 с.
3. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. — М.: Бином. Лаборатория знаний, 2003. — 524 с.
4. Торопцева Н.В., Беневоленская Л.И., Никитинская О.А. Остеопороз: клинические рекомендации // Лечащий врач. — 2006; 10: 3–9.
5. Скрипникова И.А. Современные подходы к профилактике остеопороза // Лечащий врач. — 2001; 2: 15–19.
6. Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Мальцев В.И. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение. 2-е изд. — Киев: Морион, 2006. — 160 с.
7. Bettica P., Moro L. Biochemical markers of bone metabolism in the assessment of osteoporosis // JIFCC. — 1995; 7 (1): 16–22.
8. Favus M.J. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism // Raven. Press. — New York, 1993. — P. 346–350.

9. Njeh C.F. et al. The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: a review // Osteoporosis Int. — 1997; 7: 7–22.
10. Manolagos S.C., Jilka R.L. Bone marrow, cytokines and bone remodeling // New Engl. J. Med. — 1995; 332: 305–311.
11. Родионова С.С., Ильина В.К., Меркулов В.Н. и др. Ювенильный остеопороз. К вопросу о патогенезе дефицита костной массы / Материалы VI Съезда травматологов-ортопедов России. — Н. Новгород, 1997. — С. 691.
12. Lloyd T., Andon M.B., Rollings N. et al. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls // JAMA. — 1993; 270: 841–844.
13. Петеркова В.А., Коровина Н.А. Научно-практическая программа «Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей. Диагностика, лечение, профилактика», 2006. — 48 с.
14. Минченко Б.И., Беневоленский Д.С., Тишенина Р.С. Биохимические показатели метаболических нарушений в костной ткани. Ч. 1. Резорбция кости // Клиническая лабораторная диагностика. — 1999; 1: 8–15.
15. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. et al. Ehlers-Danlos syndroms: revised nosology, villefranche 1997 // Am. J. Med. Genet. — 1998; 77: 31–37.

Информация для педиатров



МАММОЛОГИЯ ДЛЯ ВСЕХ (от детей и подростков до их родителей)

- **Весь спектр маммологических услуг: диагностика и лечение.** Прием ведут врачи-маммологи (рентгенолог-онколог) к.м.н. Травина Марина Львовна (зав. отделением), к.м.н. Горшков Виктор Владиславович
- **Техника экспертного класса**
 1. **Маммография (цифровая)** (Siemens MAMMOMAT Inspiration)
 2. **УЗИ м/ж** (Voluson 730 Expert)
 3. **МРТ молочных желез** (GE 1.5 TI Signa HDx)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62 (вход с улицы Вавилова)

Тел.: 8 (495) 967-14-20 *6-25

В.В. Трошина, А.Д. Перцева

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Минздравсоцразвития, Москва

Субпопуляции Т лимфоцитов в иммунопатогенезе аллергии у детей: новое в привычном

Контактная информация:

Перцева Анна Дмитриевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (916) 543-18-31, e-mail: pertseva_anna@mail.ru

Статья поступила: 29.08.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

В настоящее время описано несколько субпопуляций Т лимфоцитов, ответственных за реализацию различных функций иммунной системы, в том числе регуляторные: Th_1 , Th_2 , Th_{17} , Th_3 , Tr и Treg. Что касается последних (Treg), то наиболее убедительно доказана их супрессорная активность только по отношению к одной молекуле — транскрипционному фактору FOXP3⁺. Основа представлений об участии Treg в аллергических процессах — наличие аллергических проявлений у носителей мутаций гена FOXP3 — детей с IPEX-синдромом. Повышение содержания CD4⁺CD25⁺-клеток обнаружено также при atopическом дерматите, контактном дерматите, при обострении atopической формы бронхиальной астмы и у детей с аллергией к лактальбумину коровьего молока. Имеются убедительные свидетельства функциональной недостаточности Treg при аллергии у детей и корреляция восстановления их активности с положительным эффектом лечения. В прикладной иммунологии сегодня активно разрабатываются подходы к восстановлению функции Treg при аллергических заболеваниях у детей.

Ключевые слова: субпопуляции регуляторных Т лимфоцитов, иммунопатогенез, аллергия, дети.

В начале 70-х годов прошлого столетия был описан феномен супрессии иммунного ответа, вызываемый Т клетками. В качестве клеток-супрессоров рассматривались CD8⁺-клетки. В ходе исследований накопилось весомое число проблем, связанных с получением стабильных клонов супрессорных CD8⁺ Т клеток, идентификации маркеров и генетической рестрикции их реакций. К концу 80-х годов сообщество иммунологов пришло к выводу о необоснованности сложившихся ранее пред-

ставлений о природе супрессорных Т клеток. Несмотря на сложившуюся точку зрения, что традиционно в фундаментальной науке, несколько групп исследователей продолжали осуществлять поиск иных субпопуляций супрессорных клеток, и в 90-е годы прошлого столетия было описано сразу несколько групп Т лимфоцитов, обладающих супрессорной активностью. На этот раз вновь обнаруженные клетки-супрессоры были обозначены как регуляторные Т клетки [1].

V.V. Troshina, A.D. Pertseva

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Subpopulations of T lymphocytes in the allergy immunopathogenesis in children: a new in the familiar

At present time few subpopulations T lymphocytes responsible for the implementation of various immune functions including regulatory have been described: Th_1 , Th_2 , Th_{17} , Th_3 , Tr and Treg. As for the regulatory T lymphocytes (Treg), then the most convincingly established fact is their suppressing activity only for a single molecule — the transcription factor FOXP3⁺. The basis of representation of Treg participation in allergic processes — the presence of allergic manifestations in carriers of gene mutations FOXP3 — children with IPEX-syndrome. Elevated levels of CD4⁺CD25⁺-cells was also revealed in atopic dermatitis, contact dermatitis, and exacerbation of atopic form of bronchial asthma in children allergic to cow's milk lactalbumin. There is strong evidence of functional Treg impairment in allergies in children and restoration of their activity correlated with a positive effect of treatment. Approaches to the restoration of Treg function in allergic diseases in children are now actively being developed in the applied immunology.

Key words: regulatory T lymphocyte subpopulations, immunopathogenesis, allergies, children.

Известно, что сразу после активации $CD4^+$ Т клетки продуцируют интерлейкин (IL) 2 и экспрессируют для него высокоаффинные рецепторы, что является условием пролиферативной экспансии клона, вовлекаемого в иммунный ответ. Затем Th_0 клетки начинают вырабатывать разнообразные цитокины, пока еще в малом количестве. Происходящая далее дифференцировка Т хелперов приводит к существенным изменениям в способности этих клеток продуцировать и секретировать цитокины. Изучение функций $CD4^+$ Т лимфоцитов в продукции цитокинов показало, что уже в ходе пролиферативной экспансии происходит поляризация Т хелперов с формированием двух вариантов цитокинообразующих клеток с различным (частично перекрывающимся) спектром секретируемых цитокинов. Эти варианты клеток оказались стабильными и вскоре были признаны истинными субпопуляциями. Они получили обозначение Th_1 и Th_2 клеток. Основными компонентами в спектре цитокинов, вырабатываемых Th_1 клетками, являются интерферон (IFN) γ и IL 2. Цитокины, секретируемые Th_2 , — IL 4, 5, 6, 9, 13, а цитокины GM-CSF и IL 3 — общие для Th_1 и Th_2 клеток [2].

Состав цитокинов, секретируемых Th_1 и Th_2 клетками, в значительной степени определяет их функциональные различия. Th_1 клетки являются эффекторами воспалительной формы клеточного иммунитета. Будучи главным источником IL 2, эти клетки поддерживают и Т клеточную форму иммунного ответа, обусловленную цитотоксическими $CD8^+$ Т лимфоцитами. Th_2 клетки контролируют развитие гуморального иммунного ответа, защиту от паразитов и внеклеточных патогенов. Этот иммунный ответ реализуется вследствие дифференцировки специфических В клеток в плазматические клетки — антителопродуценты. И пролиферация, и дифференцировка В лимфоцитов в плазматические клетки происходит при участии IL 4, в меньшей степени — IL 5 и 6. Эти цитокины контролируют также включение/переключение синтеза изотипов иммуноглобулинов. IL 5 отвечает за развитие и привлечение эозинофилов — важных факторов антипаразитарной защиты [2, 3].

Th_1 и Th_2 клетки способны к автономному самоподдержанию: выделяемые ими цитокины служат факторами дифференцировки этих же клеток. Так, IFN γ индуцирует развитие Th_1 клеток, а IL 4 — Th_2 клеток. С другой стороны, Th_1 и Th_2 клетки оказывают друг на друга взаимное ингибирующее действие: Th_1 клетки подавляют дифференцировку и активность Th_2 клеток через секретируемый ими IFN γ , а Th_2 клетки подавляют Th_1 клетки, синтезируя IL 4 [2, 4]. В результате, раз появившись, клетки того или иного типа способствуют своему собственному развитию и размножению, а с другой стороны, подавляют дифференцировку и размножение клеток оппозитного типа. Все это благоприятствует поляризации дифференцировки Т хелперов в одном из главных направлений — Th_1 IL и Th_2 .

В недавно проведенном исследовании обнаружено, что Th_1/Th_2 дивергенция не исчерпывает дифференцировочного разнообразия Т хелперов: описано еще несколько вариантов $CD4^+$ Т клеток — это субпопуляции Th_{17} клеток и регуляторные $CD4^+$ Т лимфоциты. Th_{17} клетки секре-

тируют только провоспалительные цитокины — TNF β , IL 17 и др. Они способны активировать нейтрофилы и опосредуют развитие воспалительного Т клеточного иммунного ответа и аутоиммунных процессов (защита от внеклеточных патогенов). Дифференцировку Th_{17} клеток поддерживают IL 6 и трансформирующий фактор роста (TGF β), но подавляют ключевые цитокины Th_1 (IFN γ) и Th_2 (IL 4, 5, 10) клеток [5].

Повторно открытые регуляторные Т клетки отличаются разнообразием. Часть их дифференцируется при нормальном Т лимфопоезе в тимусе. Это естественные регуляторные Т клетки (Treg). Они экспрессируют на своей поверхности корецепторы $CD4^+$, $CD25^+$ (α -цепь IL 2R), CTLA-4. Их основным маркером является экспрессия гена FOXP3⁺, кодирующего транскрипционный фактор, ответственный за реализацию супрессорной функции [4, 6]. Treg реализуют свое действие путем контактных взаимодействий с Т клетками-мишенями и антигенпрезентирующими (дендритными) клетками.

Несколько вариантов регуляторных Т клеток образуется в ходе иммунного ответа (адаптивные Treg). К ним относятся Th_3 и Tr_1 , пока недостаточно охарактеризованные $CD4^+$ Т клетки, секретирующие, соответственно, TGF β и IL 10. Механизм превращения Т хелперов в Treg называют конверсией. Для его осуществления требуется распознавание клеткой комплекса пептид-MHC (презентация антигена) и действие TGF β . Назначение адаптивных Treg состоит в ограничении и завершении иммунного ответа. Образованию как естественных, так и адаптивных FOXP3⁺ Treg препятствует IL 6 [7].

Из сказанного о цитокинах, способствующих и препятствующих развитию субпопуляции Th_{17} и Treg, следует, что цитокин TGF β благоприятно влияет на дифференцировку тех и других клеток, а цитокин IL 6 способствует развитию только Th_{17} и препятствует конверсии и дифференцировке Treg. И Th_1 , и Th_2 цитокины подавляют дифференцировку Th_{17} клеток. Таким образом, для субпопуляций $CD4^+$ Т клеток существует основа в виде их цитокинового контроля для конкуренции и поляризации во взаимодействии этих клеток.

Представление о дисбалансе субпопуляции Т клеток уже не одно десятилетие рассматривается в качестве основы для развития иммунопатологии. Первоначальная трактовка роли дисбалансов Т хелперов в развитии иммунопатологии учитывала только две субпопуляции Т хелперов — Th_1 и Th_2 [8]. Она состояла в следующем заключении: несбалансированное преобладание Th_1 клеток способствует развитию клеточных форм аутоиммунных процессов, а преобладание Th_2 — развитию аллергических процессов. Позже, с открытием Treg и Th_{17} лимфоцитов, в первоначальную гипотезу были внесены уточнения, учитывающие вклад новых субпопуляций.

Наиболее распространенной патологией, патогенетически связанной с дисбалансом субпопуляций Т хелперов, является аллергия. Th_1 клетки служат патогенетическим фактором при гиперчувствительности замедленного типа (контактный дерматит), Th_2 клетки — при аллергии немедленного типа (бронхиальная астма).

Вместе с тем накапливаются факты, свидетельствующие о значимости в развитии аллергических процессов дру-

гой функциональной субпопуляции Т-клеток — регуляторных Т-клеток (Treg) [5, 9].

В настоящее время известно, что однозначная связь супрессорной активности CD4⁺ Treg убедительно доказана только для одной молекулы — транскрипционного фактора FOXP3, локализующегося внутриклеточно.

В 1982 г. у человека был описан XLAAD-синдром (X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome), в настоящее время обозначаемый как IPEX-синдром (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy X-linked syndrome) [10]. В 2000 г. причиной этого синдрома были признаны мутации (миссенс-мутации, мутации стоп-кодона) гена, локализованного на хромосоме X (p11.23), который получил обозначение FOXP3 [11].

Ген FOXP3 располагается в сегменте p11.23-q13.3 X-хромосомы. Помимо этого гена в семейство FOXP-генов человека входит еще 42 члена, из которых 15 причастно к развитию или регуляции иммунной системы. Ген FOXP3 имеет 11 экзонов. Его гомология с соответствующим геном мыши составляет 86%. Ген FOXP3 экспрессируется в клетках тимуса, селезенки и лимфатических узлов. Его белковый продукт — скурфин — содержит 431 аминокислотный остаток. В его составе содержатся (от N- к C-концу) домен, богатый пролином, домен цинковых пальцев, домен лейциновой «застежки» и специфичный для этой молекулы forkhead-домен. Последний домен, содержащий 110 остатков, определяет функцию скурфина в качестве транскрипционного фактора, поскольку обладает способностью связываться с ДНК промоторных участков некоторых генов. Функционально продукт гена FOXP3 связан с компонентом Rel транскрипционного фактора NF-κB. Недавно к белку FOXP3 (скурфину) получены моноклональные антитела [12].

У человека FOXP3 экспрессируется периферическими CD4⁺CD8⁻CD25⁺ лимфоцитами в тимусе и на периферии. Наличие продукта гена FOXP3 сопряжено преимущественно с высоким уровнем экспрессии CD25: FOXP3 экспрессируется практически на всех CD25^{hi} клетках и лишь на половине CD25^{lo} клеток. Однако экспрессия FOXP3 в большей степени коррелирует с наличием супрессорной активности, чем с присутствием молекулы CD25 на поверхности клетки. Мутации гена FOXP3 сопровождаются утратой Treg-фенотипа CD4⁺CD25⁺ и супрессорной активности. Наоборот, трансдукция гена FOXP3 в Т-клетки (в том числе в CD25⁻ клетки) приводит к экспрессии молекул CD25, CTLA-4 и др. и проявлению супрессорной активности, определяемой по подавлению пролиферации Т-клеток, а также *in vivo* — по индукции толерантности к несингенному трансплантату [13, 14].

FOXP3 экспрессируется не только CD4⁺CD25⁺ клетками, но и небольшой фракцией CD25⁻ клеток человека (клеток фенотипа FOXP3⁺CD4⁺CD25⁻CTLA-4⁺GITR⁺). В связи с этим численность FOXP3⁺ клеток несколько выше, чем CD4⁺CD25⁺ клеток. Важно подчеркнуть, что FOXP3 не экспрессируется в активированных CD4⁺CD25⁺ хелперах — клетках, фенотипически сходных с Treg, но функционально отличных от них.

Итак, основой представлений об участии Treg в ограничении аллергических процессов явился факт наличия

аллергических проявлений у носителей мутаций гена FOXP3 — детей с IPEX-синдромом. У них наблюдается экзематозное поражение кожи, пищевая аллергия с эозинофилией и повышенным уровнем IgE. На этом основании было высказано предположение, что Treg сдерживают развитие аллергических процессов, и одним из следствий не только генетически обусловленных, но и функциональных дефектов Treg может быть аллергопатология [15]. Более того, сформулирована концепция, согласно которой патогенетическая роль Treg при аллергических процессах не менее важна, чем роль дисбаланса Th₁/Th₂, и что наличие дисбаланса с преобладанием Th₂ клеток может корректироваться Treg клетками и не приводит к развитию аллергического процесса.

Действительно, у большинства больных аллергическим ринитом CD4⁺CD25⁺ клетки слабо пролиферируют, продуцируют мало цитокинов и подавляют пролиферацию CD4⁺CD25⁻ Т-клеток и секрецию цитокинов как Th₁, так и Th₂ клетками. Повышение содержания CD4⁺CD25⁺ клеток обнаружено также при atopическом дерматите [16], контактном дерматите [17] и при обострении (но не в период ремиссии) atopической формы бронхиальной астмы [18]. При atopическом дерматите наблюдалось двукратное превышение содержания CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ клеток над их уровнем у доноров и больных бронхиальной астмой (6,7 против 3,4 и 3,3%, соответственно), но это увеличение устранялось при переходе в фазу заболевания, зависящую от действия суперантигенов (при колонизации кожи *Staphylococcus aureus*); при этом ослаблялось и супрессорное действие этих клеток [1, 19]. При контактном дерматите CD4⁺CD25⁺ клетки определялись в пораженных участках кожи. Повышение содержания Treg при аллергических заболеваниях и их накопление в коже при замедленной гиперчувствительности выглядит неожиданным. Возможно, оно имеет отношение не к причине, а к последствию аллергопатологии, и отражает реакцию иммунной системы, направленную на ограничение процесса.

Некоторые авторы свидетельствуют о способности Treg подавлять активность как Th₁, так и Th₂ [20], однако, при этом сильнее проявляется их действие на те субпопуляции Т-хелперов, функция которых усилена, что обозначается как регулирующее действие CD4⁺CD25⁺ клеток на баланс Th₁/Th₂. Так, при бронхиальной астме проявляется подавляющее действие CD4⁺CD25⁺ на Th₂ — ответ, вызванный аллергенами. В пользу способности регуляторных CD4⁺CD25⁺ предотвращать аллергопатологию свидетельствуют данные о корреляции подъема содержания этих клеток в циркуляции у детей, у которых первоначально наблюдалась аллергия к лактальбумину коровьего молока с утратой гиперчувствительности после периода удаления молока из пищи [21]. Имеются данные о способности Treg усиливать положительный эффект специфической иммунотерапии. Эффективность иммунотерапии больных с аллергией к пыльце и аллергенам клещей *Dermatophagoides pteronyssinus* коррелировала с повышением содержания CD4⁺CD25⁺, продуцирующих IL-10, и параллельным снижением Th₂ клеток [22].

Таким образом, имеются убедительные свидетельства функциональной недостаточности Treg при аллергии у детей и корреляция восстановления их активности с положительным эффектом лечения. На этом основании сформулировано представление о том, что патогенетическим фактором аллергических болезней является повышение активности Th₂ клеток из-за сни-

жения сдерживающего влияния Treg, то есть дисбаланс субпопуляций Th₂/Treg. Это изменение взгляда на иммунопатогенез аллергии не может не повлиять на стратегию терапии аллергических болезней. В настоящее время активно разрабатываются подходы к восстановлению функции Treg при аллергических болезнях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Донецкова А.Д. Изучение естественных регуляторных Т-клеток и их молекулярного маркера FOXP3 в норме и при аллергии у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 119 с.
2. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 352 с.
3. Фрейдлин И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции // Мед. иммунология. — 2005; 7 (4): 347–354.
4. Athanassakis I., Vassiliadis S. T regulatory cells: are we re-discovering T suppressors? // Immunol. Lett. — 2002; 84: 179–183.
5. Cassis L., Aiello S., Noris M. Natural versus adaptive regulatory T cells // Contrib. Nephrol. — 2005; 146: 121–131.
6. Baecher-Allan C., Brown J.A., Freeman G.J. et al. CD4⁺CD25^{high} regulatory cells in human peripheral blood // J. Immunol. — 2001; 167: 1245–1253.
7. Chen W., Jin W., Hardegen N. et al. Conversion of peripheral CD4⁺CD25[–] naive T cells to CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells by TGF β induction of transcription factor Foxp3 // J. Exp. Med. — 2003; 198: 1875–1886.
8. Romagnani S. Human Th₁ and Th₂ subsets: regulation of differentiation and role in protection and immunopathology // Int. Arch. Allergy Immunol. — 1992; 98: 279–285.
9. Strickland D.H. et al. Mucosal regulatory T cells in airway hyper-responsiveness // Chem. Immunol. Allergy. — 2008; 94: 40–47.
10. Powell B.R., Buist N.R., Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy // J. Pediatr. — 1982; 100: 731–737.
11. Caramalho I., Lopez-Catvalho T., Ostler T. et al. Regulatory T cells selectively express toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide // J. Exp. Med. — 2003; 197: 403–411.
12. Robinson D.S. Regulation: the art of control? Regulatory T cells and asthma and allergy // Thorax. — 2004; 59: 640–643.

13. Chai J.G., Xue S.A., Coe D. et al. Regulatory T cells, derived from naive CD4⁺CD25[–] T cells by in vitro foxp3 gene transfer, can induce transplantation tolerance // Transplantation. — 2005; 79: 1310–1306.
14. Fontenot J.D., Gavin M.A., Rudensky A.Y. FOXP3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells // Nat. Immunol. — 2003; 4: 330–336.
15. Halabi-Tawil M. et al. Cutaneous manifestations of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome // Br. J. Dermatol. — 2009; 160 (3): 645–651.
16. Ou L.S., Goleva E., Hall C. et al. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens // J. Allergy. Clin. Immunol. — 2004; 113: 756–763.
17. Saint Mezard P., Berard F., Dubois B. et al. The role of CD4⁺ and CD8⁺ T cells in contact hypersensitivity allergic contact dermatitis // Eur. J. Immunol. — 2004; 14: 131–138.
18. Shi H.Z., Li S., Xie Z.F. et al. Regulatory CD4⁺CD25⁺ T lymphocytes in peripheral blood from patients with atopic asthma // Clin. Immunol. — 2004; 113: 172–178.
19. Szegedi A. et al. Regulatory T cells in atopic dermatitis: epidermal dendritic cell clusters may contribute to their local expansion // Br. J. Dermatol. — 2009; 160 (5): 984–993.
20. Bellinghausen I., Klostermann B., Knop J., Saloga J. Human CD4⁺CD25⁺ T cells derived from the majority of atopic donors are able to suppress Th₁ and Th₂ cytokine production // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003; 111: 862–868.
21. Karlsson M.R., Rugtveit J., Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in children which have outgrown cow's milk allergy // J. Exp. Med. — 2004; 199: 1679–1688.
22. Gardner L.M., Thien F.C., Douglass J.A. et al. Induction of T regulatory cells by standardized house dust immunotherapy: an increase in CD4⁺CD25⁺IL-10⁺ cells expressing peripheral tissue trafficking markers // Clin. Exp. Allergy. — 2004; 34: 1209–1219.

Информация для педиатров



МРТ

Исследование проводится на современном томографе 1,5 Тесла с высоким разрешением (8 каналов).

Для детей и взрослых пациентов:

- МРТ головного мозга.
- МРТ спинного мозга и позвоночника с возможностью визуализации сосудов шеи.
- МР ангиография головного мозга (как с контрастным усилением, так и без введения контрастного препарата).

- МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства.
- МРТ малого таза.
- МРХПГ — неинвазивная безконтрастная визуализация билиарной системы.
- МР урография — неинвазивная безконтрастная визуализация чашечно-лоханочной системы, мочеточников и мочевого пузыря.
- МРТ суставов.
- МРТ детям раннего возраста с анестезиологическим пособием (применение масочного наркоза для медикаментозного сна).

Кроме того, проводятся исследования минеральной плотности костной ткани на современном денситометре Lunar Prodigy:

- Денситометрия поясничного отдела позвоночника.
- Денситометрия тазобедренных суставов.
- Денситометрия предплечья.
- Денситометрия по программе Total Body.

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Отдел лучевой диагностики КДЦ НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН
Тел.: 8 (499) 134-10-65.

Л.М. Огородова¹, Ф.И. Петровский²¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск² Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

Фармакотерапия тяжелой бронхиальной астмы у детей: внимание на ингаляционные кортикостероиды

Контактная информация:

Огородова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, проректор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета

Адрес: 634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2, тел.: (3822) 53-23-04, e-mail: lm-ogorodova@mail.ru

Статья поступила: 18.10.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

Статья посвящена вопросам лечения бронхиальной астмы у детей в зависимости от возраста, формы и тяжести течения болезни. Проведен анализ опубликованных рандомизированных исследований по лечению тяжелой бронхиальной астмы у детей раннего возраста, продемонстрированы сложности в терапии пациентов данного возраста. Особое внимание авторы фокусируют на оценке эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов, применяющихся как в монотерапии, так и в комбинации с другими группами лекарственных препаратов у детей разных возрастных групп в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы. Обсуждаются условия повышения приверженности терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лечение, ингаляционные глюкокортикостероиды, эффективность, безопасность, приверженность терапии, порошковый ингалятор, дозированный аэрозольный ингалятор, дети.

40

Введение

Бронхиальная астма (БА) — самое распространенное хроническое заболевание в детском возрасте [1, 2]. Согласно результатам исследования AIRCEE, в России 33% детей с БА каждую неделю испытывают внезапные тяжелые приступы; кроме того, на протяжении года обращаются за неотложной помощью 36% пациентов, а 27% — посещают врача из-за ухудшения течения болезни [3]. Одним из наиболее негативных последствий БА в нашей стране является исключительно высо-

кая доля детей, пропускающих занятия в школе из-за болезни, — 68% (в Центральной и Восточной Европе — 54%, в Западной Европе — 43%) [4]. Несмотря на то, что в общей структуре заболевания тяжелая форма БА составляет всего 4,5%, она является наиболее сложной и проблематичной во всех аспектах из-за существенного влияния на качество жизни детей, высокого риска развития угрожающих жизни состояний и психопатологических изменений [5–8]. Актуальными остаются вопросы подбора адекватной терапии при тяжелой форме БА, что

L.M. Ogorodova¹, F.I. Petrovsky²¹ Siberian State Medical University, Tomsk² Hanty-Mansiysk State Medical Academy

Pharmacotherapy of severe asthma in children: a note on inhaled corticosteroids

Article is devoted to the treatment of bronchial asthma in children according to age, form and severity of the disease. An analysis of published randomized trials for the treatment of severe asthma in young children has been carried out, the complexity of the treatment of patients at this age has been demonstrated. Particular attention is focused on the authors evaluate the effectiveness and safety of inhaled corticosteroids that are used as monotherapy or in combination with other groups of drugs in children of different age groups depending on the severity of asthma. The conditions for improving adherence to therapy are discussed.

Key words: asthma, treatment, inhaled corticosteroids, the efficacy, safety, adherence to therapy, dry powder inhaler, metered dose aerosol inhaler, children.

обусловлено ограниченным количеством клинических исследований в детской популяции, часто неадекватным подходом при выборе препаратов, их доз, продолжительности лечения, распространенной стероидофобией и низкой приверженностью терапии среди пациентов [1, 2, 8]. Успех базисной терапии в детской популяции определяется большим количеством факторов, связанных со свойствами действующего вещества используемых препаратов, лекарственной формой, а также отношением родителей к лечению [1, 2, 8]. Данная обзорная статья посвящена особенностям применения, эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в различных возрастных группах. Именно этот класс лекарственных средств является «краеугольным камнем» фармакотерапии тяжелой формы БА у детей.

Общие принципы фармакотерапии бронхиальной астмы

В настоящее время педиатрическое сообщество располагает несколькими согласительными документами, созданными экспертами инициативы PRACTALL (Европейская академия аллергии и клинической иммунологии совместно с Американской академией аллергии, астмы и иммунологии) и глобальной инициативы по астме GINA [1, 2, 9], которые регламентируют терапию бронхиальной астмы у детей. Анализ указанных руководств позволяет сделать вывод, что они очень близки друг другу, при этом фармакотерапия астмы у детей младше 5 лет более подробно описана в рекомендациях PRACTALL. Кратко резюмируя, предлагаемые подходы к терапии можно сформулировать следующим образом:

1. Ингаляционные кортикостероиды — основа лечения БА у всех детей и подростков; в группе пациентов в возрасте до 2 лет их применение считается наиболее оправданным, если свистящие хрипы возникают на фоне проявлений атопии или при семейном анамнезе атопии.
2. Антилейкотриеновые препараты в качестве средств монотерапии целесообразно использовать при интермиттирующих или легких персистирующих симптомах или в случае вирусиндуцированных хрипов у детей младше 2 лет.
3. Данных об эффективности длительнодействующих β_2 -агонистов (ДДБА) в группе пациентов младше 4 лет недостаточно, у детей старше 5 лет комбинация ДДБА и низких доз ИГКС может быть альтернативой средним дозам ИГКС (рекомендованный вариант), у подростков предпочтительна комбинированная терапия ИГКС и ДДБА.
4. Принципы ступенчатой терапии у детей в возрасте 5 лет и младше аналогичны подходам, предлагаемым экспертами GINA для детей старше 5 лет и взрослых, за исключением дополнительного введения ДДБА при неэффективности монотерапии низкими дозами ИГКС (см. п. 3).

К сожалению, универсальных рецептов терапии тяжелой астмы в этих руководствах нет, как, вероятно, не может их быть вообще. Изменилось и само определение «тяжелой астмы». Ранее использовавшаяся классификация БА по степени тяжести была основана на выраженности симптомов и степени обструкции дыхательных путей

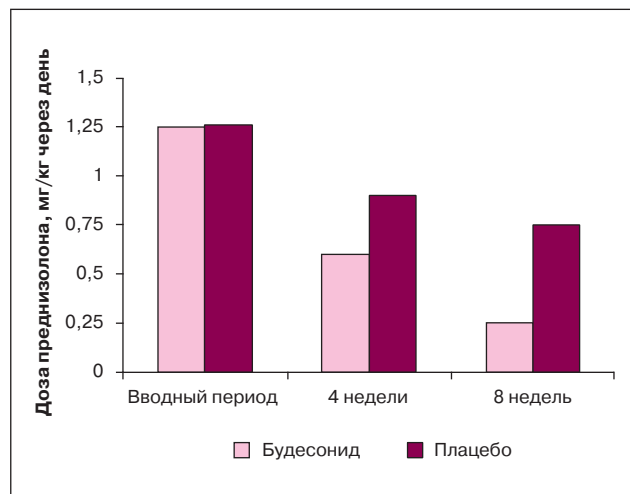
до назначения фармакотерапии [1]. Вместе с тем необходимо признать, что тяжесть астмы должна определяться не только активностью самой болезни (процессов, лежащих в ее основе), но и ее чувствительностью к фармакотерапии [1]. Таким образом, определение уровня контроля астмы (фактически выраженности симптомов) на фоне определенного объема лечения позволяет лучше охарактеризовать течение болезни и является более ценным с точки зрения ступенчатого подбора терапии. В соответствии с этой позицией эксперты GINA предлагают классифицировать астму как тяжелую, если заболевание не контролируется при применении объемов терапии, соответствующих третьей ступени (монотерапия средними/высокими дозами ИГКС или низкими дозами ИГКС в сочетании с ДДБА или антилейкотриеновым препаратом) [1].

В структуре тяжелой астмы отдельную проблему представляет терапевтически-резистентная форма заболевания, которая характеризуется отсутствием контроля при применении высоких доз ИГКС в сочетании с одним или несколькими дополнительными препаратами базисной терапии (ДДБА, антилейкотриеновые препараты) [1, 2, 7, 8]. При этом из круга дифференциальной диагностики должны быть исключены альтернативные патологии; взяты под контроль факторы, ухудшающие течение астмы (постоянное воздействие триггеров; сопутствующие ринит, синусит, гастроэзофагеальный рефлюкс и т.д.); оценено качество выполнения пациентом врачебных рекомендаций, техника ингаляций [1, 2, 7, 8]. К счастью, больных, полностью резистентных к кортикостероидам, немного, хотя истинная частота кортикостероидной резистентности при астме неизвестна [1]. Опубликовано несколько статей, достаточно полно описывающих патогенез, фенотипы, основные принципы фармакотерапии терапевтически-резистентной астмы [10–12]. В данном обзоре авторы на этой теме останавливаться не будут.

Выбор фармакотерапии

Наиболее проблемными, с точки зрения выбора фармакотерапии, являются дети с тяжелой астмой в возрасте до 4 лет, что связано с относительно небольшим количеством исследований, выполненных в этой возрастной группе. Проведенный поиск в системе PubMed позволил обнаружить три статьи (начиная с 1975 г.), в рамках длительных рандомизированных клинических исследований которых изучались подходы к фармакотерапии тяжелой астмы у детей в возрасте до 4 лет с применением ИГКС [13–15]. Исследования были опубликованы в 90-х годах XX века: в двух изучалась эффективность суспензии будесонида, в одном — будесонида в форме дозирующего аэрозольного ингалятора. В этих работах была показана высокая активность изучаемого препарата в отношении как текущих симптомов, так и рисков (частота обострений). Необходимо отметить, что помимо улучшения традиционных показателей эффективности использование будесонида сопровождалось снижением нарушения сна у родителей, общего времени пробуждений родителей из-за болезни ребенка [14]. Отдельного внимания заслуживает работа P. Ilangoan и соавт., которые изучали эффективность применения суспензии будесонида в дозе

Рис. 1. Изменение дозы преднизолона (в пересчете на мг/кг через день) в течение 8 нед у детей со стероидзависимой астмой при применении суспензии будесонида



Примечание. * — $p < 0,05$ в сравнении с показателем в группе плацебо.

1 мг дважды в день у детей (средний возраст 26,7 мес), получавших для контроля астмы преднизолон в дозе не менее 0,75 мг/кг через день [15]. Через 8 нед терапии дозу преднизолона удалось снизить почти в 5 раз, при этом выраженность симптомов и потребность в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА) также значительно уменьшились (рис. 1). В подгруппе детей младше 2 лет результаты были схожими: помимо установленной положительной динамики симптомов астмы у 63% пациентов преднизолон удалось отменить.

Незначительное количество исследований эффективности и безопасности препаратов базисной терапии астмы у детей до 4 лет не дает основания регуляторным органам разрешать применение многих лекарственных средств в этой возрастной группе. Кроме того, есть существенные ограничения и по способу доставки препарата в организм. В этом возрасте с успехом могут применяться лекарственные формы для небулайзерной терапии и дозирующие аэрозольные ингаляторы со спейсером

и лицевой маской [16]. В табл. представлены ИГКС, их лекарственные формы и дозы, которые могут использоваться для лечения астмы у детей в разных возрастных группах [17]. Одним из возможных вариантов терапии тяжелой астмы у детей может быть совместное назначение ИГКС и монтелукаста, что чаще делается в расчете на стероидсберегающий эффект антилейкотриенового препарата и возможное снижение дозы кортикостероида [1, 2, 9]. Исследований, подтверждающих стероидсберегающий эффект монтелукаста у детей младше 4 лет с тяжелой астмой, найти в литературе не удалось. В старших возрастных группах результаты изучения стероидсберегающего эффекта антилейкотриеновых препаратов противоречивы [18]. Желание врача снизить дозу ИГКС при комбинированной терапии вполне понятно и соответствует современным рекомендациям, однако, это не должно происходить за счет ухудшения состояния ребенка. Хотелось бы напомнить, что целью лечения детской астмы является, говоря простым языком, жизнь ребенка, не зависящая от симптомов, без ограничений, накладываемых болезнью, то есть как у здоровых сверстников. Поэтому выбор высоких доз ИГКС или меньших доз в комбинации с монтелукастом должен осуществляться только на основании состояния ребенка.

У пациентов старше 4 лет и подростков вариантов фармакотерапии больше не только за счет значительного количества официально доступных препаратов, лучшей их изученности, но также за счет возможности использования порошковых ингаляторов. Основной проблемой в этой возрастной группе становится выбор между монотерапией ИГКС и их комбинацией с ДДБА. По результатам проведенных исследований можно сделать вывод: чем старше ребенок, тем более выражены преимущества сочетания ИГКС и ДДБА [1, 2, 8, 9].

Монотерапия ИГКС в популяциях детей со среднетяжелой и тяжелой астмой изучалась в нескольких плацебоконтролируемых исследованиях с применением суспензии будесонида, порошкового ингалятора будесонида и дозированного аэрозоля флунизолида [19–21]. Во всех работах показано значительное улучшение течения астмы при использовании ИГКС, в том числе была установлена высокая активность суспензии будесонида в отношении

Таблица. Лекарственные формы, дозировки и минимальный возраст, с которого разрешено применение различных ингаляционных кортикостероидов (адаптировано из Rachelefsky, 2009)

Препарат	Лекарственная форма	Дозы						Возраст, с которого разрешено применение
		Дети 0–4 лет			Дети 5–11 лет			
		Низкая	Средняя	Высокая	Низкая	Средняя	Высокая	
Будесонид	Пульмикорт суспензия, мг	0,25–0,5	0,5–1,0	> 1,0	0,5	1,0	2,0	с 6 мес
	Пульмикорт ПИ Турбухалер, мкг	Порошковые ингаляторы не используются			200–400	400–800	> 800	с 6 лет
Флутиказона пропионат	Бесфреоновый ДАИ, мкг	100–200	200–400	> 400	100–200	200–400	> 400	с 1 года
Беклометазона дипропионат	Бесфреоновый ДАИ, мкг	100	200	400	100–200	200–400	> 400	с 4 лет

Примечание. ПИ — порошковый ингалятор; ДАИ — дозирующий аэрозольный ингалятор.

обострений, потребовавших применения системных кортикостероидов [19].

Эффективность комбинированной терапии ИГКС и ДДБА достаточно широко изучена на примере будесонида/формотерола (БУД/ФОР) и флутиказона пропионата/салметерола у детей старше 4 лет. В большинстве исследований продемонстрирована высокая эффективность подобной комбинации, превосходящая таковую при лечении вдвое большей дозой ИГКС и монотерапии монтелукастом [22–25]. При оценке эффективности БУД/ФОР в группе детей в возрасте 4–7 лет (средний возраст 11 лет) с объемом форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) 75% должного на фоне применения ИГКС в средней дозе 548 мкг/сут (то есть с клиническим течением болезни, близким к тяжелой астме) было показано, что комбинированная терапия сопровождается значительно лучшей функцией легких в сравнении с монотерапией ИГКС в эквивалентной дозе [26]. В похожем исследовании у детей в возрасте 6–11 лет было установлено, что терапия БУД/ФОР снижает частоту обращений за неотложной помощью, увеличивает функцию легких, приводит к улучшению качества жизни пациентов и их родителей [23].

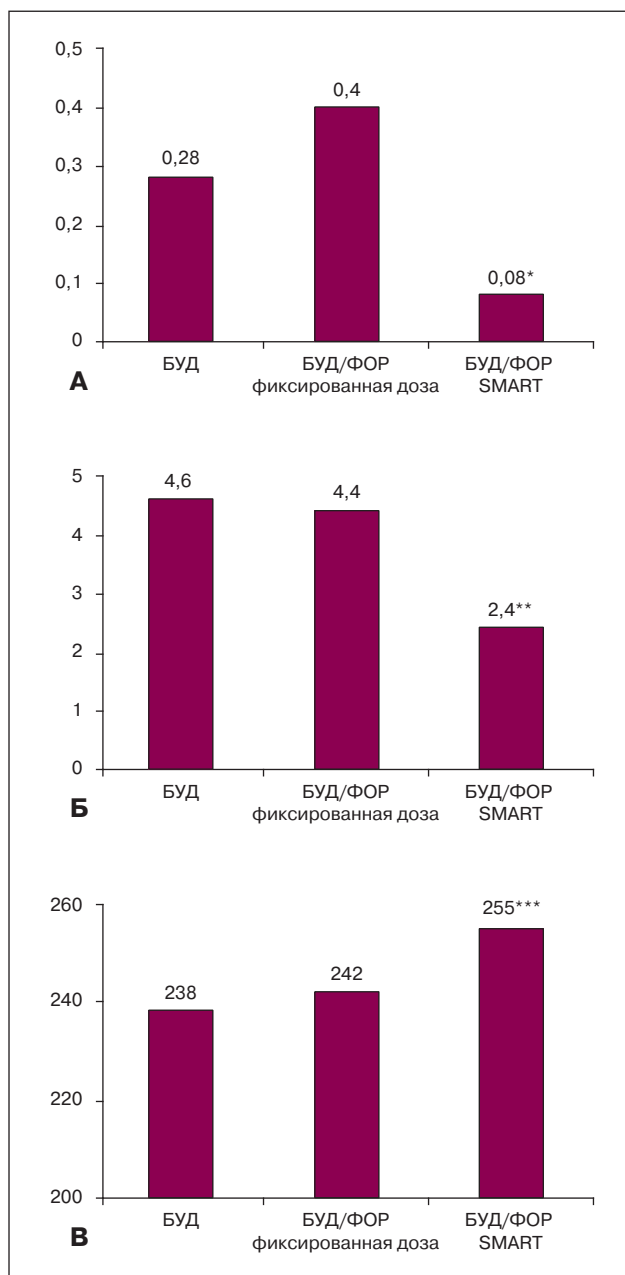
Вместе с тем имеются данные, что у детей удвоение дозы ИГКС может быть не менее эффективным или более предпочтительным в сравнении с дополнительным назначением ДДБА в периоды обострений [27]. Схожие результаты были получены в метаанализе данных 8 исследований [28].

При изучении эффективности различных доз ИГКС при среднетяжелой/тяжелой астме у детей было установлено, что средние дозы будесонида обеспечивают более 80% результата [29]. Предполагается, что при тяжелой астме плато кривой «доза/эффект» может быть несколько выше, чем при легком течении болезни, что оправдывает назначение более высоких доз ИГКС [17]. Эксперты GINA не рекомендуют продолжать терапию высокими дозами ИГКС более 6 мес в расчете на лучший контроль [1]. В таких случаях разумно рассмотреть возможность комбинированной терапии и оптимизировать дозу ИГКС до обеспечивающей оптимальный контроль [1, 2].

Отдельного внимания заслуживает применение БУД/ФОР для базисной и симптоматической терапии (стратегия Симбикорт SMART) у детей. Несмотря на то, что официально этот подход разрешен только с 18 лет, большинство исследований, изучавших эффективность использования БУД/ФОР для базисной и симптоматической терапии, были проведены в популяциях пациентов с возраста 12 лет, что дает надежду на одобрение в ближайшем будущем стратегии Симбикорт SMART у детей, начиная с этого возраста. Общеизвестно, что применение БУД/ФОР для базисной и симптоматической терапии обладает наилучшей активностью в отношении предотвращения обострений астмы [30]. Изучение эффективности этого подхода было проведено в группе детей в возрасте 4–11 лет с неконтролируемой астмой на фоне применения ИГКС в дозах 200–500 мкг/сут. Исходно пациенты имели ОФВ₁ 76% должного, среднюю потребность в применении КДБА по 1,6 ингаляций/сут и, по меньшей мере, одно клинически-значимое обострение астмы в предшествовавшем году [31]. Эта клиническая характеристика свидетельствует о том, что значительная часть включенных пациентов имели тяжелое течение аст-

Рис. 2. Эффективность применения будесонида и формотерола для базисной и симптоматической терапии у детей.

А — частота обострений, потребовавших медицинского вмешательства; Б — ночные пробуждения из-за астмы (%); В — утренняя пиковая скорость выдоха (л/мин)



Примечание. БУД — будесонид в дозе 320 мкг один раз в день, БУД/ФОР фиксированная доза — будесонид/формотерол в дозе 80/4,5 мкг один раз в день, БУД/ФОР SMART — будесонид/формотерол в дозе 80/4,5 мкг один раз в день и дополнительные ингаляции для купирования симптомов по требованию; * — $p < 0,001$, ** — $p = 0,003$, *** — $p = 0,002$ в сравнении с монотерапией будесонидом.

мы. Было установлено, что использование БУД/ФОР в дозе 80/4,5 мкг 1 раз в день на постоянной основе и дополнительные ингаляции по требованию сопровождается меньшей частотой обострений, потребовавших медицинского вмешательства, количеством ночных пробуждений и лучшей функцией легких в сравнении с 4-кратно большей дозой будесонида (рис. 2) [31].

Когда начинать лечение ингаляционными кортикостероидами?

Предполагается, что хроническое воспаление дыхательных путей, характерное для бронхиальной астмы, появляется на самых ранних этапах развития болезни. Следовательно, противовоспалительная терапия должна назначаться как можно раньше и быть длительной. Это важно не только с точки зрения улучшения текущего контроля и снижения будущих рисков, но также потому, что потенциально может повлиять на естественное течение болезни.

Возможность улучшить естественное течение болезни была наглядно продемонстрирована при применении будесонида у взрослых пациентов с недавним (в течение предшествовавшего года) началом астмы в исследовании Т. Haahtela и соавт. [32]. Так, было показано, что больные, начавшие применять ИГКС на 2 года позже, имели меньшее улучшение функции легких в сравнении с пациентами, которым был назначен будесонид в самом начале исследования. По истечении 10 лет различия в функции легких не наблюдались, однако, при этом пациенты с задержкой в назначении ИГКС имели более выраженное воспаление дыхательных путей, большую лекарственную нагрузку и большую продолжительность госпитализаций. Схожие результаты при применении будесонида были получены в работе Selroos и соавт. [33].

В детской популяции данные о способности раннего назначения ИГКС влиять на естественное течение астмы не так однозначны. В группе из 216 детей (возраст — 3–11 лет) было показано, что применение будесонида в течение трех лет сопровождается лучшей функцией легких у тех пациентов, которым препарат был назначен в течение первых двух лет после появления симптомов астмы в сравнении с больными, начавшими использовать ИГКС через пять лет после манифестации заболевания [34]. В исследовании START в подгруппе пациентов в возрасте 5–10 лет было установлено, что раннее назначение будесонида (в течение первых двух лет от начала забо-

левания) снижает частоту тяжелых обострений астмы и улучшает функцию легких в сравнении с терапией, не включающей ИГКС [35]. В сравнении с пациентами, которые стали получать будесонид на три года позже, раннее назначение ИГКС не приводило к лучшей функции легких, но сопровождалось меньшей потребностью в назначении дополнительных препаратов, более редкими обращениями за неотложной помощью и частотой госпитализаций.

При назначении ИГКС детям в возрасте младше 2 лет необходимо помнить, что свистящее дыхание может быть обусловлено многими причинами, среди которых далеко не все состояния являются астмой и поддаются терапии этими препаратами. Например, было установлено, что в группе детей в возрасте 6–20 мес, имеющих повторные эпизоды свистящего дыхания и факторы риска (семейный анамнез атопии, атопический дерматит, сниженная функция легких), применение ИГКС в течение 6 мес сопровождалось улучшением функции внешнего дыхания и уровня контроля симптомов [36]. Кроме того, показано, что ингаляции будесонида в течение 6 нед у детей в возрасте 3–26 мес с хроническим кашлем или свистящим дыханием оказывают наибольшее влияние на функцию легких у пациентов с положительными кожными пробами [37]. Вместе с тем, при применении флутиказона пропионата на протяжении 3 мес в группе детей в возрасте 4–24 мес со свистящими хрипами не было установлено улучшения функции легких [38].

Ингаляционные кортикостероиды в терапии обострений

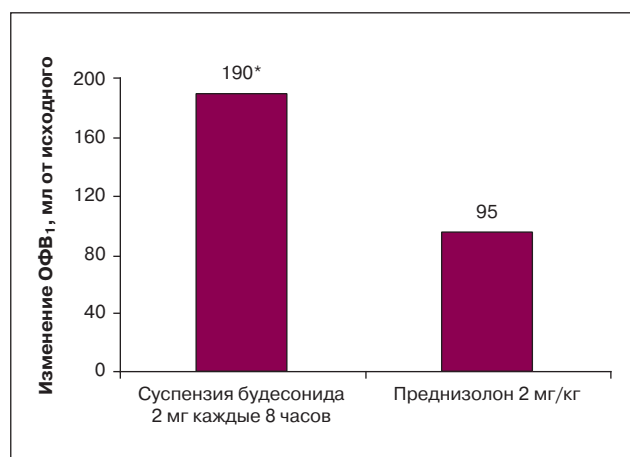
Любое обострение при БА — это потенциально жизнеугрожающее состояние, исход которого непредсказуем, поэтому требует максимально эффективного лечения. Стандартным подходом к терапии обострения является назначение системных кортикостероидов и бронходилататоров короткого действия [1, 2]. Наряду с системными кортикостероидами при тяжелых обострениях БА у детей возможно проведение небулайзерной терапии высокими дозами будесонида. Установлено, что в течение 24 ч от начала лечения применение суспензии будесонида (по 2 мг каждые 8 ч) сопровождается вдвое большим приростом ОФВ₁ (на 190 мл) в сравнении с терапией преднизолоном в дозе 2 мг/кг (прирост ОФВ₁ на 95 мл; рис. 3) [39]. Использование ИГКС при обострении БА дает также возможность снизить риски, связанные с вероятными побочными эффектами системных кортикостероидов, некоторые из которых могут иметь кумулятивный характер, как, например, остеопороз. Кроме того, назначение суспензии будесонида в дополнение к терапии преднизолоном сопровождается значительным сокращением времени пребывания детей в больнице после тяжелого обострения БА [40], что еще раз подтверждает целесообразность применения небулайзерной терапии ИГКС даже на фоне лечения системными кортикостероидами.

Приверженность терапии.

Соблюдение рекомендаций врача

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют: по меньшей мере, половина детей с тяжелой астмой

Рис. 3. Эффективность суспензии будесонида при тяжелом обострении астмы у детей. Изменение функции легких через 24 ч терапии



Примечание. * — $p < 0,01$ в сравнении с исходным значением.

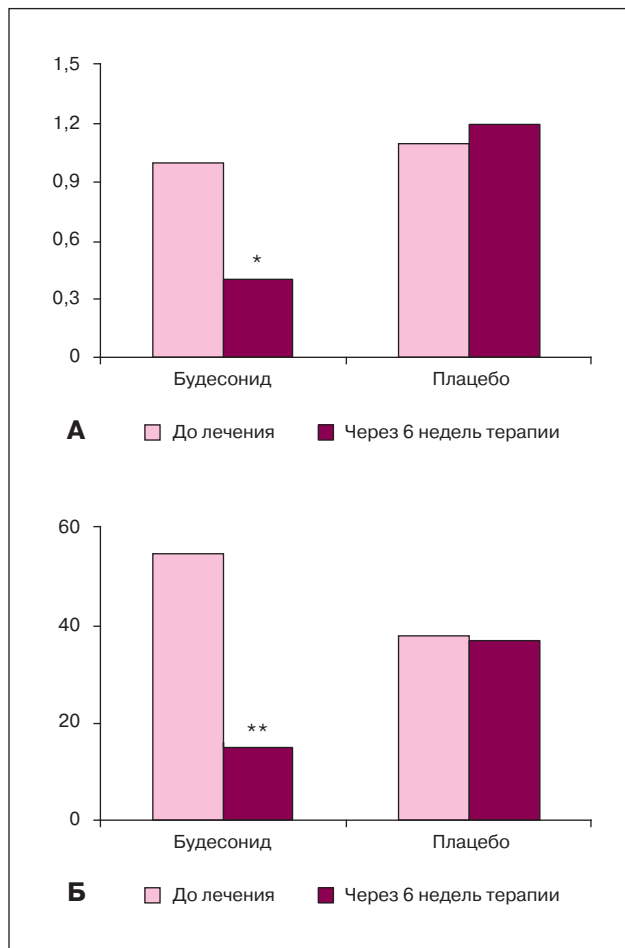
не применяют препараты так, как прописано врачом [8], что является причиной неудовлетворительного контроля. Многие родители самостоятельно отменяют назначенные препараты. Установлено, что только 40–50% пациентов продолжают использовать ИГКС в рекомендованной дозе через 6 мес от начала лечения [9].

Низкая приверженность прописанному лечению, неверный выбор врачом фармакотерапии и ее продолжительности, проблемы с техникой ингаляции могут быть основной причиной неудовлетворительного контроля при тяжелой астме [1, 2, 8, 9]. Наглядные данные были получены при анализе случаев фатальной и близкой к фатальной астмы у детей. Оказалось, что лишь 1/3 пациентов было прописано длительное применение ИГКС, из них большинство (83%) имели низкую приверженность терапии [41]. Последовательное выполнение рекомендаций врача и постоянное наблюдение за пациентом могут оказать существенное влияние на течение астмы. Это было показано в исследованиях с вводным периодом, в течение которого пациенты получали стандартное лечение [8]. Так, например, в одно из них изначально было включено 292 ребенка в возрасте 6–18 лет со среднетяжелым/тяжелым течением астмы, получавших средние/высокие дозы ИГКС (от 400 мкг/сут по будесониду); большинство детей имели неконтролируемую форму болезни. После вводного периода, в течение которого пациенты получали ИГКС (от 800 до 1600 мкг/сут по будесониду) в сочетании с салметеролом, только 55 детей было рандомизировано для целей исследования, остальные были исключены. Оказалось, что 80 пациентов (27%) не выполняли предписания врача, у 49 (17%) на фоне тщательного медицинского наблюдения течение астмы улучшилось и не соответствовало критериям среднетяжелого/тяжелого [18].

Как повысить приверженность терапии? Залогом высокой приверженности терапии со стороны родителей пациентов, а в детской популяции именно родители ответственны за соблюдение дозы, кратности применения, техники ингаляции, являются простой терапевтический режим, например возможность однократного дозирования утром или вечером; высокая эффективность препарата и отсутствие побочных эффектов.

Хорошим примером, подтверждающим сказанное, могут быть результаты исследования, в котором суспензия будесонида сравнивалась с кромогликатом натрия. Было установлено, что родители детей, получавших ИГКС 1 или 2 раза в сут, в 91% случаев были «полностью или очень удовлетворены» препаратом, в то время как использование кромогликата натрия оценивалось положительно лишь 53% опрошенных [42]. Кроме того, 77% родителей указали, что суспензию будесонида «совершенно просто» или «очень просто» применять; 76% респондентов указали, что их дети применяли ИГКС каждый день; в группе использовавших нестероидный препарат таких ответов было только 57%. Важно, что эти результаты получены в рамках открытого исследования продолжительностью 1 год. Таким образом, родители знали, что их дети получают ИГКС, и, несмотря на распространенную стероидофобию, оценили проводимое лечение очень высоко.

Рис. 4. Влияние будесонида на частоту ночных пробуждений (1 раз за ночь, А) и продолжительность пробуждений (мин., Б) у родителей детей с тяжелой бронхиальной астмой



Примечание. * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,03$ в сравнении с показателем до лечения.

Очевидно, что любая длительная фармакотерапия будет безуспешной при отсутствии одобрительной оценки родителей ребенка. Эта оценка может формироваться не только за счет высокой клинической эффективности препарата, но также из-за улучшения качества жизни самих родителей, что было показано в работе Murphy и соавт. при применении суспензии будесонида (опросник AQLQ), а также в исследовании Connett и соавт., установивших, что при тяжелой астме у детей в возрасте 1–3 лет использование этого препарата оказывает положительное влияние на качество сна родителей (рис. 4) [42].

Доказательства высокой приверженности и удовлетворенности родителей при применении суспензии будесонида были продемонстрированы в масштабном фармакоэпидемиологическом исследовании. Подобные исследования позволяют оценить эффективность терапии в реальных условиях со всеми особенностями, присущими популяции пациентов с БА: относительно низкой приверженностью лечению (характерной для ингаляционных препаратов вообще), неполной обеспеченностью лекарственными средствами и т.д. Для изучения эффективности различных подходов к фармакотерапии была

сформирована когорта из 10176 детей с БА в возрасте до 8 лет, которым требовалась госпитализация или обращение за неотложной помощью [43]. В первый месяц после госпитализации (или обращения за неотложной помощью) были проанализированы назначения препаратов для лечения БА, а в последующие 5 мес проводилась оценка риска повторной госпитализации/обращения за неотложной помощью. В результате установлено, что суспензия будесонида является единственным средством, применение которого сопровождалось достоверным снижением риска подобных событий (на 29%). Этот эффект не наблюдался при использовании других ИГКС, антилейкотриеновых препаратов и ДДБА. Таким образом, в отличие от других средств базисной терапии, включая ИГКС, суспензия будесонида обладает доказанной в рамках крупного фармакоэпидемиологического исследования способностью снижать риск обострений БА, требующих госпитализации или обращения за неотложной помощью. Полученные результаты могут быть связаны не только с высокой клинической эффективностью суспензии будесонида (ИГКС обладают сопоставимой эффективностью при применении в эквивалентных дозах), но также и с простотой ее применения, удовлетворенностью родителей при использовании этого препарата и, как следствие, лучшей приверженностью лечению.

Оптимальным ИГКС с точки зрения техники ингаляции и кратности применения может считаться суспензия будесонида для небулайзерной терапии. Во-первых, это единственный ИГКС, который официально одобрен к применению у детей один раз в сутки (если доза не превышает 1 мг) [44, 45]. Во-вторых, небулайзерная терапия обладает рядом преимуществ перед другими средствами ингаляционной доставки, такими как возможность назначения высоких доз лекарственных средств и выполнение непрерывных ингаляций, что особенно актуально при обострении БА и проведении высокодозового стартового лечения для быстрого достижения контроля заболевания [39, 46]. Необходимо отметить, что суспензия будесонида является практически единственным препаратом ИГКС, доза которого может быть значительно увеличена в случае терапии тяжелых обострений.

Небулайзерная терапия не требует сотрудничества пациента, координации вдоха и распыления аэрозоля (характерная проблема дозированных аэрозольных ингаляторов — ДАИ), значительного инспираторного усилия (необходимо при применении порошковых ингаляторов — ПИ) [16]. В целом, легочная депозиция препаратов при применении небулайзера составляет 10–15%, что несколько ниже таковой у порошковых ингаляторов [16]. Однако, при этом до 75% номинальной дозы остается в пределах самого небулайзера (на стенках камеры, мундштука или маски), благодаря чему проглоченная фракция не превышает 10–15%, что ведет к снижению суммарной системной биодоступности [16]. При использовании ДАИ и ПИ 70–90% номинальной дозы оседает в ротоглотке, затем проглатывается и после метаболизма при первом прохождении через печень оказывает системное действие [16]. Преимуществом небулайзерной терапии перед применением ДАИ со спейсером у детей

младшей возрастной группы служит также отсутствие необходимости в плотном прилегании лицевой маски [16]. Это связано с тем, что небулайзер создает поток аэрозоля, отсутствующий в спейсере. Плотное прилегание лицевой маски при использовании ДАИ со спейсером требует определенного уровня согласия и понимания процедуры со стороны ребенка, добиться которых подчас бывает невозможно. Кроме того, при небулайзерной терапии существует возможность ингалировать смесь нескольких препаратов (например, будесонида и бронхолитика), что может быть особенно важным при терапии обострений БА [16].

Безопасность применения ингаляционных кортикостероидов

Безопасности применения ИГКС при БА у детей посвящено много оригинальных исследований и обзорных статей, в том числе в отечественной литературе [20, 23, 47]. Большой объем накопленных данных позволяет экспертам GINA утверждать, что рекомендуемые дозы ИГКС безопасны, а их клиническая эффективность перевешивает потенциальные риски [1, 2]. Общепризнанно, что применение низких доз ИГКС не сопровождается развитием каких-либо клинически-значимых системных побочных эффектов. Вместе с тем, терапия средними и высокими дозами может сопровождаться временным снижением темпов линейного роста (примерно на 1 см в год) в течение первого года применения с последующей его компенсаторной активацией [48]. Дети с бронхиальной астмой достигают нормального роста, такого же, как их здоровые сверстники, только немного позже [1, 48, 49]. Такой вывод делают эксперты GINA на основании опубликованных данных [1]. Не следует переоценивать клиническое значение влияния ИГКС на темпы линейного роста. Тяжесть заболевания, уровень контроля, социально-экономический статус семьи также могут воздействовать на физическое развитие ребенка [1]. Например, использование будесонида в дозе 400 мкг/сут меньше влияет на рост ребенка, чем низкий социально-экономический статус семьи [1, 49].

Безопасность ИГКС продолжает активно изучаться. Так, недавно были опубликованы данные о состоянии костной ткани при терапии будесонидом на протяжении в среднем 14 лет (на момент проведения исследования средний возраст пациентов составил 24,6 года) [50]. Установлено, что этот препарат в средней суточной дозе 350 мкг и аккумулированной дозе 1955 мг не влияет на минеральную плотность костей. Не обнаружено взаимосвязи между этим показателем и средней суточной дозой будесонида, аккумулированной дозой и продолжительностью лечения. Очень интересные данные были получены при изучении воздействия средних/высоких доз будесонида на костный метаболизм у детей с впервые установленным диагнозом БА. Оказалось, что применение этого препарата в дозах 400 и 800 мкг/сут (последняя доза в сочетании с витамином D) оказывает положительное влияние на уровень фосфора и паратгормона в сыворотке крови [51].

Клинически-значимое действие ИГКС на систему гипоталамус–гипофиз–надпочечники описано только при при-

менении чрезмерно высоких доз препаратов [1, 52]. Вероятность развития острой надпочечниковой недостаточности маловероятна; описано всего несколько случаев, большинство из которых связаны с использованием высоких доз флутиказона пропионата [53–55]. Рекомендованные дозы ИГКС, как правило, не оказывают существенного влияния на синтез кортизола и чувствительность надпочечников к адренокортикотропному гормону [56]. В исследовании продолжительностью 52 нед не было установлено признаков угнетения функции надпочечников у детей в возрасте 6 мес–8 лет при применении будесонида [56].

Несмотря на активное изучение офтальмологических последствий применения ИГКС, свидетельств о способности этого класса препаратов вызывать катаракту у детей не обнаружено [1].

Местные побочные эффекты, такие как осиплость голоса и кандидоз полости рта, развиваются у детей очень редко [1]. Эффективной профилактикой молочницы может стать применение спейсера и полоскание рта после ингаляции [1]. При использовании будесонида частота осиплости и других изменений голоса сопоставима с таковой при назначении плацебо [1].

Заключение

Читатели статьи обратили внимание, что основная масса приведенных результатов исследований в данном обзоре касается будесонида. Это неслучайно. Дело в том, что будесонид является наиболее изученным кортикостероидом при бронхиальной астме у детей. Недаром в руководствах

GINA, когда речь идет о детской БА, эксперты чаще всего ссылаются именно на этот препарат [1, 2]. Связано это не только с высокой эффективностью и безопасностью будесонида, но также с наличием нескольких лекарственных форм, среди которых есть порошковые ингаляторы и суспензия для небулайзерной терапии. Небулайзерная терапия эффективна и удобна для детей разного возраста. В настоящее время наиболее изученным ИГКС для небулайзерной терапии БА у детей, представленным в России, является Пульмикорт (суспензия будесонида) — препарат с доказанной клинической эффективностью при различной тяжести течения болезни. Базисное лечение этим средством может проводиться как в домашних условиях, так и в медицинских учреждениях (в том числе в комбинации с бронхолитиками). Сочетание фармакологических свойств будесонида и лекарственной формы (суспензии для небулайзера) делает препарат оптимальным для лечения БА у детей в самых разных ситуациях, начиная с базисной терапии персистирующей БА любой степени тяжести и заканчивая применением при тяжелых обострениях.

В заключение хотелось бы напомнить врачам, что в соответствии с отечественным законодательством лекарствоведенерики для ингаляционного применения не проходят при регистрации исследований биоэквивалентности и клинической эквивалентности, что ставит под сомнение их эффективность. Доказательные данные, приведенные в обзоре, основаны на изучении оригинальных средств. Поэтому при выборе фармакотерапии бронхиальной астмы в первую очередь необходимо рассматривать препараты, имеющие доказательную базу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. — Updated, 2010. URL: <http://www.ginaasthma.org>
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger 2009. URL: <http://www.ginaasthma.org>
3. Asthma insights and reality in Europe: AIRCEE, Russia, Final Report, 2001. URL: http://209.43.39.198/aire/aire_tell.cfm
4. Rabe K.F., Adachi M., Lai C.K. et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004; 114: 40–47.
5. Lang A., Carlsen K.H., Haaland G. et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study // *Allergy*. — 2008; 63 (8): 1054–1060.
6. Wakefield S., Whitlock D., Penugonda M. et al. Asthma-related quality of life is impaired in children with severe asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2011; 183: 5467.
7. Hedlin G., Bush A., Lodrup C.K. et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative // *Eur. Respir. J.* — 2010; 36: 196–201.
8. Bush A., Saglani S. Management of severe asthma in children // *Lancet*. — 2010; 376: 814–825.
9. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.-H. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // *Allergy*. — 2008; 63: 5–34.
10. Петровский Ф.И., Огородова Л.М., Петровская Ю.А., Деев И.А. Тяжелая и терапевтически резистентная астма у детей // *Аллергология*. — 2004; 2: 48–55.

11. Bush A., Pedersen S., Hedlin G. et al. Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? // *Eur. Respir. J.* — 2011; 38: 947–958.
12. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. Клиническая характеристика тяжелой бронхиальной астмы у детей и организация наблюдения больных: результаты многоцентрового национального исследования НАБАТ // *Качественная клиническая практика*. — 2003; 4: 67–77.
13. De Blic J., Tillie-Leblond I., Tonnel A.B. et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 1996; 98 (1): 14–20.
14. Connett G., Warde C., Wooler E. et al. Use of budesonide in severe asthmatics aged 1–3 years // *Arch. Dis. Child.* — 1993; 69: 351–355.
15. Ilango P., Pedersen S., Godfrey S. et al. Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulised budesonide suspension // *Arch. Dis. Child.* — 1993; 68: 356–359.
16. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Деев И.А. Средства ингаляционной доставки препаратов: взгляд врача и взгляд пациента // *Пульмонология и аллергология*. — 2002; 1 (4): 16–19.
17. Rachelefsky G. Inhaled Corticosteroids and asthma control in children: assessing impairment and risk // *Pediatrics*. — 2009; 123: 353–366.
18. Strunk R.C., Bacharier L.B., Phillips B.R. et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2008; 122 (6): 1138–1144.

19. Shapiro G., Bronsky E.A., LaForce C.F. et al. Dose-related efficacy of budesonide administered via a dry powder inhaler in the treatment of children with moderate to severe persistent asthma // *J. Pediatr.* — 1998; 132 (6): 976–982.
20. Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Торшхоева и др. Применение будесонида у детей дошкольного возраста // *Вопросы современной педиатрии.* — 2010; 1: 76–80.
21. Вишнева Е.А., Торшхоева Р.М., Алексеева А.А. и др. Бронхиальная астма у детей раннего возраста и дошкольников: особенности базисной терапии // *Педиатрическая фармакология.* — 2011; 8 (3): 70–74.
22. Berger W.E., Geller D.E., O'Brien et al. Effect of Budesonide/Formoterol Pressurized Metered-Dose Inhaler (pMDI) Versus Budesonide // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009; 179: 4839.
23. Berger W.E., Leflein J.G., Geller D.E. et al. The safety and clinical benefit of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler versus budesonide alone in children // *Allergy. Asthma. Proc.* — 2010; 31 (1): 26–39.
24. De Blic J., Ogorodova L., Klink R. et al. Salmeterol/fluticasone propionate vs. double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children // *Pediatr. Allergy. Immunol.* — 2009; 20 (8): 763–771.
25. Maspero J., Guerra F., Cuevas F. et al. Efficacy and tolerability of salmeterol/fluticasone propionate versus montelukast in childhood asthma: A prospective, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study // *Clin. Ther.* — 2008; 30 (8): 1492–504.
26. Tal A., Simon G., Vermeulen J.H. et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma // *Pediatr. Pulmonol.* — 2002; 34 (5): 342–350.
27. Verberne A.A., Frost C., Duiverman E.J. et al. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. The Dutch Asthma Study Group // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 1998; 158 (1): 213–219.
28. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children // *Pediatr. Pulmonol.* — 2003; 36 (5): 391–398.
29. Pedersen S., Hansen O.R. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: A dose-response study // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 1995; 95: 29–33.
30. O'Byrne P.M. Therapeutic strategies to reduce asthma exacerbations // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 2011; 128 (2): 257–263.
31. Bisgaard H., Le Roux P., Bjamer D. et al. Budesonide/Formoterol Maintenance Plus Reliever Therapy: A New Strategy in Pediatric Asthma // *Chest.* — 2006; 130: 1733–1743.
32. Haahtela T., Jarvinen M., Kava T. et al. Comparison of a β_2 -agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma // *N. Engl. J. Med.* — 1991; 325 (6): 388–392.
33. Selroos O., Pietinalho A., Lofroos A.B. et al. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma // *Chest.* — 1995; 108 (5): 1228–1234.
34. Agertoft L., Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children // *Respir. Med.* — 1994; 88 (5): 373–381.
35. Chen Y.Z., Busse W.W., Pedersen S. et al. Early intervention of recent onset mild persistent asthma in children aged under 11 years: the Steroid Treatment As Regular Therapy in early asthma (START) trial // *Pediatr. Allergy. Immunol.* — 2006; 17 (Suppl. 17): 7–13.
36. Teper A.M., Kofman C.D., Szulman G.A. et al. Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005; 171 (6): 587–590.
37. Pelkonen A.S., Malmstrom K., Malmberg L.P. et al. Budesonide improves decreased airway conductance in infants with respiratory symptoms // *Arch. Dis. Child.* — 2009; 94 (7): 536–541.
38. Hofhuis W., van der Wiel E.C., Nieuwhof E.M. et al. Efficacy of fluticasone propionate on lung function and symptoms in wheezy infants // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005; 171 (4): 328–333.
39. Matthews E.E., Curtis P.D., McLain B.I. et al. Nebulized budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma // *Acta Paediatr.* — 1999; 88 (8): 841–843.
40. Sung L., Osmond M.H., Klassen T.P. Randomized, controlled trial of inhaled budesonide as an adjunct to oral prednisone in acute asthma // *Acad. Emerg. Med.* — 1998; 5 (3): 209–213.
41. Wisbauer M., Luise W., Schuster A. Fatal and near-fatal asthma in children: a two-year nationwide survey in Germany // *Eur. Respir. J.* — 2009; 34 (Suppl. 53): 566.
42. Murphy K.R., Fitzpatrick S., Cruz-Rivera M. et al. Effects of budesonide inhalation suspension compared with cromolyn sodium nebulizer solution on health status and caregiver quality of life in childhood asthma // *Pediatrics.* — 2003; 112: 212–219.
43. McLaughlin T., Leibman C., Patel P. et al. Risk of recurrent emergency department visits or hospitalizations in children with asthma receiving nebulized budesonide inhalation suspension compared with other asthma medications // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2007; 23 (6): 1319–1328.
44. Baker J.W., Mellon M., Wald J. et al. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants // *Pediatrics.* — 1999; 103 (2): 414–421.
45. Scott M.B., Ellis M.H., Cruz-Rivera M. et al. Once-daily budesonide inhalation suspension in infants and children or = 4 years of age with persistent asthma // *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* — 2001; 87 (6): 488–495.
46. Volovitz B., Soferman R., Blau H. et al. Rapid induction of clinical response with a short-term high-dose starting schedule of budesonide nebulizing suspension in young children with recurrent wheezing episodes // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 1998; 101: 464–469.
47. Княжеская Н.П., Чучалин А.Г. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) — основа противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. Эффективность, безопасность и области применения суспензии Пульмикорт (будесонид) // *Русский медицинский журнал.* — 2008; 16 (22): 1515–1519.
48. Anthracopoulos M.B., Papadimitriou A., Panagiotakos D.B. et al. Growth deceleration of children on inhaled corticosteroids is compensated for after the first 12 months of treatment // *Pediatr. Pulmonol.* — 2007; 42 (5): 465–470.
49. Agertoft L., Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma // *N. Engl. J. Med.* — 2000; 343 (15): 1064–1069.
50. Pedersen S., Agertoft L. Effect of inhaled budesonide treatment for a mean of 14 years on peak bone mineral density in children with asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2010; 181: 5402.
51. Stelmach I., Olszowiec-Chlebna M., Jertzynska J. et al. Inhaled corticosteroids may have a beneficial effect on bone metabolism in newly diagnosed asthmatic children // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2011; 24 (4): 414–420.
52. Dunlop K.A., Carson D.J., Steen H.J. et al. Monitoring growth in asthmatic children treated with high dose inhaled glucocorticoids does not predict adrenal suppression // *Arch. Dis. Child.* — 2004; 89: 713–716.
53. Drake A.J., Shield J.P.H., Prendiville A. et al. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate // *BMJ.* — 2002; 324: 1081–1083.
54. Todd G.R.G., Acerini C.L., Buck J.J. et al. Acute adrenal crisis in asthmatics treated with high-dose fluticasone propionate // *Eur. Respir. J.* — 2002; 19: 1207–1209.
55. Macdessi J.S., Randell T.L., Donaghue K.C. et al. Adrenal crises in children treated with high-dose inhaled corticosteroids for asthma // *Med. J. Aust.* — 2003; 178: 214–216.
56. Irani A.M., Cruz-Rivera M., Fitzpatrick S. et al. Effects of budesonide inhalation suspension on hypothalamic-pituitary-adrenal-axis function in infants and young children with persistent asthma // *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* — 2002; 88 (3): 306–312.

Г.В. Яцык¹, Н.Д. Одинаева^{1, 2}, И.А. Беляева¹, Е.П. Бомбардинова¹, Э.И. Тарзян¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Принципы медикаментозной терапии новорожденных детей

Контактная информация:

Яцык Галина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения для недоношенных детей НИИ педиатрии НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-74-92

Статья поступила: 10.09.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

Статья посвящена вопросам адекватной фармакотерапии новорожденных детей, в том числе применению лекарственных препаратов off-label. Авторы акцентируют внимание на особенностях организма новорожденного ребенка (как доношенного, так и недоношенного), которые определяют отличные от более старших детей процессы фармакокинетики и фармакодинамики. В статье приводятся основные данные о лекарственных препаратах, назначаемых при наиболее часто встречающихся патологических состояниях у новорожденных детей, а также обсуждается выбор оптимального пути их введения.

Ключевые слова: фармакотерапия, лекарственные препараты, новорожденные дети, недоношенные дети.

50

Анатомо-физиологические и индивидуальные конституционально-генетические особенности новорожденного определяют значительное разнообразие ответов на лекарственную терапию — от ожидаемых и желательных до неблагоприятных. Именно поэтому в неонатологии, как ни в одной другой области медицины, требуется умение ограничить число используемых медикаментов, вследствие крайней непредсказуемости лекарственных взаимодействий и опасности применения более четырех препаратов одновременно [1].

За последнее десятилетие количество лекарственных препаратов (ЛП), используемых в педиатрии, выросло почти вдвое [2]. В то же время до 80% ЛП, применяемых педиатрами, не разрешены к использованию у детей и не проходили клинические исследования у новорожденных. В неонатологии около 90% препаратов назначаются вне официальных показаний, то есть off-label (офф-

лейбл), что дословно переводится как «вне инструкции». Это означает, что кроме указанных в инструкции показаний лекарственное средство возможно применять в некоторых других случаях. Согласно требованиям законодательства большинства стран, off-label показания к применению не могут быть широко распространены. В России около 45% препаратов off-label назначают в стационаре и до 20% — амбулаторно. По данным Американской медицинской ассоциации, до 85% всех лекарств, используемых в педиатрии, назначается off-label, что связано с недостаточным количеством исследований ЛП у детей. Известно, что подобное назначение повышает риск осложнений в 1,5–4 раза.

Долгие годы при подборе доз многих лекарственных препаратов в неонатологии традиционно использовался эмпирический подход — пропорциональное уменьшение взрослых дозировок. В отношении новорожден-

G.V. Yatsyk¹, N.D. Odinaeva^{1, 2}, I.A. Belyaeva¹, E.P. Bombardirova¹, E.I. Tarzyan¹

¹ Scientific Center for Children's Health, RAMS, Moscow

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Principles of drug therapy in newborns

The article is devoted to the neonates adequate pharmacotherapy, including use of medications off-label. The authors emphasize the characteristics of a newborn child organism (as a full-term and preterm) that define the distinct processes of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the older children. This paper discusses the problem of the optimal route of administration choice, provides basic information about medications used in the most common pathological conditions in newborns.

Key words: drug therapy, drugs, newborns, premature infants.

ных детей эта ситуация особенно опасна, так как оценка индивидуальной фармакокинетики и фармакодинамики лекарств наиболее затруднительна. Дозы, режимы и способы введения лекарственных веществ выбираются в зависимости от биодоступности, распределения и элиминации препарата. Но все эти характеристики для большинства ЛП существенно отличаются для новорожденных от аналогичных параметров у взрослых и детей старшего возраста. Многоплановость патологии неонатального периода приводит к тому, что избежать полипрагмазии и развития побочных эффектов практически не удается. Так, назначение гормональных препаратов в возрасте до 35 дней существенно повышает риск генерализованной кандидозной инфекции. Фуросемид, часто используемый при олигурии, повышает риск персистенции открытого артериального протока, гиперкальциурии, вторичных нарушений функций паращитовидных желез у новорожденных.

В последние годы в медицинской литературе все чаще описываются случаи как немедленных, так и отсроченных побочных реакций фармакотерапии у детей раннего возраста, причем не только при передозировках препаратов, но и в связи с выявлением ранее не описанных эффектов уже давно применяемых препаратов [1, 3]. Так, описаны редкие сосудистые реакции при использовании ацетазоламида (Диакارب); опасные взаимодействия фуросемида и аминогликозидов, цизаприда и эритромицина; пролонгированная желтуха при применении синтетического аналога витамина К — менадиона натрия бисульфита (Викасол); нейротоксичность при постнатальном применении дексаметазона [4]. Полипрагмазия в неонатологии особенно опасна и, возможно, один из путей ее преодоления — внедрение протоколов фармакотерапии.

Процессы биотрансформации лекарственных веществ в тканях новорожденного изучены еще недостаточно, как и процессы элиминации их из незрелого организма. В единичных работах указывается, что вследствие незрелости ферментных систем ребенка значительная доля лекарств выводится в неизменном виде. Скорость элиминации различных веществ меняется в зависимости от течения патологического процесса, нарушений функции печени, почек, легких. Экскреция лекарств почками вследствие незрелости процессов клубочковой фильтрации и активной канальцевой экскреции у новорожденных значительно ограничена, особенно в первые дни жизни. Из-за замедленной элиминации лекарств печенью и почками новорожденного период полувыведения вещества из организма удлиняется, что обуславливает кратность введения препарата [1]. В связи с этим в период новорожденности наиболее велика опасность прогрессивного накопления препарата и, соответственно, отсроченных побочных эффектов.

В неонатологии применяются практически все известные способы введения лекарственных средств: внутривенный, внутримышечный, подкожный, через рот, ректальный, ингаляционный, накожный (местное и резорбтивное действие); нанесение препаратов на слизистые оболочки (закапывание некоторых витаминов под язык, интраназальное применение интерферона и т.п.). У новорожденных используют также и те способы введения лекарств,

которые могут быть применены лишь в этом периоде онтогенеза, — введение в сосуды пуповины, назначение ЛП кормящей матери с целью воздействия их на ребенка через грудное молоко.

Любой способ введения лекарств у новорожденных имеет свои особенности. Так, любая инъекция требует строжайшей асептики и антисептики; для внутривенных вливаний целесообразно использовать поливинилхлоридные катетеры. Внутривенные введения должны проводиться медленно (1–2 мл/мин при одномоментном введении); при капельном вливании необходимо мониторировать уровень вводимого препарата в плазме. Важно помнить об опасности возможных осложнений при проведении инфузий (инфицирование катетеров, тромбозы, тромбофлебиты, геморрагии и т.п.), поэтому использование внутрисосудистых линий требует тщательного ухода за ними. В неонатологии выбор вены для проведения терапии может отразиться как на состоянии ребенка, так и на фармакодинамике лекарственного препарата. Проведение внутривенных инфузий в подкожные вены головы нежелательно, так как подобные вливания существенно изменяют мозговой кровоток. Предпочтительнее использовать периферические вены конечностей, а для длительных введений больших объемов — центральные вены. В последнем случае необходимо принимать во внимание нестойкость многих препаратов на свету, что особенно актуально при проведении фототерапии. Вводя небольшие объемы, нужно учесть «мертвое пространство» шприца; для уменьшения погрешности желательнее препарат разводить.

Внутримышечные инъекции у новорожденных детей, особенно у недоношенных, должны быть сведены к минимуму вследствие их травматичности не только для слабо развитых мышц (возможность некрозов), но и для крайне ранимой нервной системы ребенка.

При выборе способа введения лекарственного вещества желательно избегать болевых воздействий. Новорожденные, главным образом недоношенные дети, бывают особенно чувствительны: болевые реакции сохраняются у них гораздо дольше и могут приводить к серьезным осложнениям. Более того, выявлено, что даже у плода 18–24 нед гестации имеются болевая чувствительность и нежелательные реакции мозгового кровотока. Специально для новорожденных и грудных детей разработаны обезболивающие кремы для подготовки участка кожи к инъекции — Эмла или 2% лидокаиновый (лидокаиновый) гель [1, 5]. При внутримышечном введении предпочтительнее препараты пролонгированного действия. Внутримышечные инъекции делаются в четырехглавую мышцу бедра, как наиболее развитую у детей этого возраста; при инъекциях в ягодичные мышцы возможно развитие тяжелых осложнений (невриты, тромбозы).

При назначении лекарств через рот необходимо учитывать, что всасывание препаратов из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) новорожденного происходит медленнее, чем в более старшем возрасте, а интенсивность его очень вариабельна. При применении различных лекарств внутрь возможны нежелательные эффекты, обусловленные ранимостью слизистой оболочки ЖКТ и микрофлоры

незрелого организма, склонного к срыгиваниям, газообразованию.

Биодоступность — доля введенного внутрь вещества, попадающая в системный кровоток в неизменной форме, сильно варьирует в зависимости от состояния ЖКТ и микроциркуляции. Она зависит от химической структуры препарата, pH кишечника, микроциркуляции в слизистой оболочке, особенностей микрофлоры, приема пищи. Поскольку pH в желудке у новорожденных, особенно у недоношенных, выше (среда более щелочная), слабые кислоты всасываются хуже, а слабые основания — лучше, чем в старшем возрасте. Кроме того, всегда следует учитывать взаимодействие препаратов с молоком. Частое кормление приводит к тому, что желудок опорожняется не ранее чем за 1 ч до следующего приема пищи (на естественном вскармливании опорожнение происходит за 2–3 ч). Препараты, полученные ребенком через 2 ч и ранее после кормления, контактируют с молоком — могут образовывать соединения с кальцием, белком и т.п. Учитывая высокую частоту нарушения микроциркуляции в кишечнике, даже при умеренной гипоксии и инфекционном токсикозе, всасывание большинства веществ из кишечника будет снижено, причем это не зависит от вида всасывания — активного или пассивного. Следует учитывать также возможность повреждения слизистой оболочки кишечника при введении гипертонических растворов, особенно у недоношенных детей. Как быстрое увеличение объема питания, так и введение гипертонических растворов может существенно увеличить риск развития некротического энтероколита. Для обеспечения высокой биодоступности предпочтительнее парентеральное введение лекарственных веществ, а при нарушении микроциркуляции — только внутривенное.

Ректальный способ введения лекарств новорожденным завоевывает все большую популярность, хотя он и не обеспечивает достаточную концентрацию некоторых лекарств в крови. С помощью суппозиторий вводятся некоторые витамины; с помощью микроклизм — фаги. Ранимость слизистой оболочки прямой кишки ограничивает использование этого пути введения лекарств. Ректальный способ введения веществ дает более низкие значения биодоступности, чем введение *per os*.

Последнее время чаще стал применяться способ введения лекарств новорожденным путем ингаляций или эндотрахеальных инстилляций. При пневмониях применяют эндобронхиальное введение препаратов сурфактанта, будесонида.

Для получения местного эффекта лекарство наносят на кожу, слизистую оболочку, в полость сустава, эндopleвральное, эндолюмбальное. Кожа новорожденных, особенно у недоношенных детей, вследствие тонкости и хорошо развитой сосудистой сети способствует быстрому всасыванию многих веществ, в том числе и токсичных; описаны случаи тяжелых отравлений борной кислотой, спиртосодержащими медикаментами. Эта способность кожи новорожденных используется в последние годы для некоторых препаратов (нитроглицериновая мазь, соевое масло, теофиллин).

Распределение вещества в организме зависит от содержания в нем воды и соотношения интра- и экстрацел-

люлярной жидкости, связываемости препаратов с белками плазмы, тропности препарата к определенным органам и тканями (например, от наличия рецепторов к препарату), проницаемости гистогематических барьеров. Выведение препаратов почками снижено, особенно в период физиологической олигурии, что увеличивает период полувыведения препаратов, экскретирующихся преимущественно почками. Поскольку большинство препаратов обладают высокой осмолярностью (дигоксин — 3647 мосм/л; 7,45% раствор хлорида калия — 1840 мосм/л), превышающей осмолярность плазмы, вводить их надо в разведении. Многие вещества у новорожденных в связи с меньшей массой скелетных мышц и небольшим содержанием жира больше концентрируются в плазме, меньше попадают в ткани, хотя, разумеется, различные вещества распределяются в организме неодинаково. Как показали исследования последних лет, проникновение лекарственных средств в ткани новорожденного ребенка может быть не только пассивным, но и активным: например, через гематоэнцефалический барьер осуществляется активный транспорт аминокислот.

Оптимальные режимы введения препаратов, особенно гормональных, выбирают с учетом циркадных ритмов выработки собственных гормонов у новорожденного, формирование которых (например, кортизола) может происходить уже со 2-й нед жизни.

Рост перинатальной заболеваемости, значительная частота внутриутробной и интранатальной гипоксии приводят к увеличению контингента новорожденных высокого риска, нуждающихся в первичной реанимации и интенсивной терапии. Фармакотерапия в первые минуты и часы жизни ребенка наиболее ответственна и сопряжена с наибольшим риском ошибок, поскольку ребенок часто находится в критическом состоянии и решение приходится принимать в считанные секунды [6]. Именно поэтому на данном этапе особенно важны стандартизированные алгоритмы терапии, утвержденные приказом МЗ РФ № 372 от 28.12.95 «Первичная и реанимационная помощь новорожденным в родзале». Приказ позволяет существенно сократить перечень применяемых препаратов, в то же время основные этапы лечебного процесса остаются прежними.

Расчет количества электролитов необходимо производить в соответствии с индивидуальными потребностями ребенка, по данным ежедневного контроля их уровня в плазме.

У новорожденных детей часто нарушается кислотно-основное состояние, возникает метаболический или респираторный ацидоз. Для коррекции ацидоза, применяют гидрокарбонат натрия (при адекватной вентиляции легких, отсутствии гипернатриемии), количество которого рассчитывается по формуле:

$$\text{количество 4\% раствора NaHCO}_3 = (\text{BE} \times \text{массу тела в кг}) / 4,$$

где BE — буферная емкость в ммоль/л.

В последние годы показана патогенетическая значимость нарушений процессов перекисного окисления

липидов при гипоксии новорожденных; в зависимости от направленности этих нарушений (после определения уровня малонового альдегида) применяются как антиоксиданты, так и прооксиданты. Среди антиоксидантов наиболее часто (особенно у недоношенных детей) применяют витамин Е (α -токоферол) — внутримышечно по 20 мл/кг в день в течение 5–7 дней; аскорбиновую кислоту — по 25 мг/кг в сут внутривенно или через рот; реже применяют карнитин, фосфолипиды, Унитиол.

Помимо коррекции метаболических и гемодинамических нарушений (обычно сопровождающих патологию органов дыхания) в терапии дыхательных нарушений у новорожденных используются средства, непосредственно или опосредованно влияющие на функцию легких ребенка. Для профилактики и лечения такого распространенного заболевания, как синдром дыхательных расстройств (СДР), в последние годы пренатально применяют стимуляторы сурфактанта (дексаметазон). В последние годы в лечении СДР у недоношенных детей широко применяются препараты сурфактанта, полученные как от животных (Экзосурф) и человека, так и синтетические препараты; введение проводится эндотрахеально через интубационную трубку. Опыт применения сурфактантов говорит об их высокой эффективности. Применение экзогенных сурфактантов предусмотрено протоколом ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (зарубежные препараты — Экзосурф, Куросурф; отечественные — сурфактанты HL и BL) в дозе 100 мг/кг (для Куросурфа). Повторно в дозе 200 мг/кг вводят через 6–8 часов, если ребенок нуждается в продолжении ИВЛ с $\text{FiO}_2 > 0,4$. Противопоказания к назначению сурфактанта: легочное кровотечение, отек легких, тяжелая гипотермия, декомпенсированный ацидоз, шок.

При синдроме персистирующих фетальных коммуникаций (левоправый шунт, часто сопровождающий СДР у глубоко-недоношенных детей) назначается ибупрофен (Педея — р-р для в/в введения (3 введения с интервалом 24 часа по схеме: 1-й день — 10 мг/кг, 2-й и 3-й дни — по 5 мг/кг). Препарат не назначают новорожденным с высоким уровнем непрямого билирубина и с профилактической целью детям с гестационным возрастом менее 28 недель. При неэффективности проводят хирургическое закрытие.

Для профилактики и лечения апноэ у недоношенных детей широко используется кофеин бензоат натрия в/в в насыщающей дозе 20 мг/кг в сут в 2–3 введения, далее в поддерживающей дозе 5 мг/кг в сут однократно в течение 5–7 суток [7].

Сердечно-сосудистая недостаточность может сопровождать различные заболевания периода новорожденности, в том числе не связанные с первичным поражением сердца и сосудов (экстракардиальные причины), а также может являться основным симптомом врожденных и приобретенных кардиопатий. Коррекция ее требует помимо воздействия на причинный фактор также ликвидации системных нарушений.

Для увеличения сократительной способности миокарда у новорожденных осторожно применяются сердечные гликозиды и кардиотрофические препараты (кокарбосилаза, Рибоксин).

В последние годы в неонатологии крайне редко используют дигоксин в связи с его способностью к кумуляции и аритмогенным эффектом. При применении дигоксина, особенно у недоношенных детей, используются лишь короткие курсы (несколько дней) и минимальные дозы — по 5–7 мкг/кг массы тела в сут (дозы, ранее обозначавшиеся как поддерживающие). Прием любого сердечного гликозида требует обязательного одновременного применения препаратов калия, контроля частоты сердечных сокращений (при ЧСС менее 100 уд/мин очередной прием препарата пропускается), регулярного ЭКГ контроля. Некоторые препараты, используемые в практике кардиологов, у новорожденных детей используются очень редко (в том числе антиаритмические).

У новорожденных детей выделяют первичные и вторичные (симптоматические) геморрагические нарушения. Этиотропная терапия при первичных нарушениях системы гемостаза при геморрагической болезни новорожденных является показанием к применению витамина К, который вводится внутримышечно: 1% раствор Викасола по 0,3–0,5 мл один раз в день в течение 3–4 дней по 0,1 мл/кг. В связи с опасностью побочных эффектов препарата зарубежные специалисты чаще используют его синтетический аналог — аквамefитон. При сильных кровотечениях используют гемотрансфузии, переливание свежезамороженной плазмы. При изолированном кожном синдроме вводят этамзилат в/м или в/в в дозе 0,5 мл или перорально по 0,05 г 3 раза в сутки. Местно применяют гемостатическую губку, при мелене — внутрь раствор тромбина (по 0,01 г на 50 мл 5% раствора эпислон-аминокапроновой кислоты + 1 мл 0,025% раствора андроксона).

При транссиммунной тромбоцитопении, обусловленной попаданием к плоду материнских антитромбоцитарных антител при наличии у матери иммунной тромбоцитопении, системной красной волчанки, синдрома Эванса, рекомендовано использование иммуноглобулинов для внутривенного введения в дозе 800 мг/кг в сут ежедневно в течение 3 дней, при изоиммунной тромбоцитопении — препарат применяют в той же дозе ежедневно в течение 3–5 дней или 1000–1500 мг/кг 1 раз в сут 2–3 дня. При тромбоцитопении проводят внутривенное вливание аминокaproновой кислоты из расчета 0,1 г сухого вещества на 1 кг массы тела в сут. Используют также преднизолон — 1–2 мг/кг массы тела в сут; трансфузию тромбоцитарной массы. Применяют и такие старые испытанные средства, как рутин и пантотенат кальция. Хотелось бы отметить, что развитие приобретенной тромбоцитопении может быть обусловлено воздействием таких лекарственных средств как цефалоспорины, карбенициллин, Фуриллин, Фуросемид, НПВС.

При гемолитической болезни новорожденных альтернативой заместительному переливанию крови является назначение иммуноглобулинов для внутривенного введения в дозе 500–800–1000 мг/кг желателно в первые 2 ч жизни (или позже сразу после постановки диагноза) по схеме 1 г/кг каждые 12 часов в течение 1 сут, или 500 мг/кг каждые 6 часов в течение 1 сут, или 800 мг/кг 1 раз в сут в течение 3 сут. При гипербилирубинемии, связанной с нарушением экскреции билирубина, используют

урсодеоксихолевую кислоту в суточной дозе 20 мг/кг в 2 приема, при неэффективности доза увеличивается до 30 мг/кг в сут.

В стационаре второго этапа выхаживания самой распространенной патологией является инфекционная, что обуславливает частое применение антибактериальных препаратов. В этиологической структуре возбудителей бактериальных инфекций у недоношенных детей 10–15 лет назад отмечалось увеличение удельного веса грамотрицательной флоры (клебсиелла, протей, псевдомонас), однако, в последующие годы вновь среди этиологических агентов локальных гнойно-воспалительных поражений первое место занимает грамположительная флора (стафилококки, стрептококки). Для недоношенных детей характерны сочетание микроорганизмов, выделяемых из различных очагов: из гнойных локусов высеваются золотистый и эпидермальный стафилококки, из кала — кишечная палочка и стафилококки, а также смена ведущих возбудителей в процессе лечения (первоначальные агенты воспаления подавляются, их место занимают другие бактерии, часто совместно с грибами). Безусловным показанием для назначения антибиотикотерапии новорожденному является наличие у него любого инфекционно-воспалительного процесса. Спорный вопрос о так называемом профилактическом применении антибиотиков у маловесных недоношенных из группы риска по реализации внутриутробной и интранатальной инфекции (больная мать, длительный безводный период и т. п.), как правило, решается в пользу назначения препарата. К условно профилактическим можно отнести также назначение антибиотика для «прикрытия» гормональной кортикостероидной терапии и некоторых инвазивных вмешательств (катетеризация, переливание крови и т. п.). Выбор антибиотика для недоношенного ребенка — ответственный момент, во многом определяющий эффективность лечения.

К сожалению, большинство антибактериальных средств имеют нежелательные для новорожденных детей побочные эффекты, поэтому при их назначении необходимо строго соблюдать следующие принципы:

- проведение микробиологического мониторинга и назначение препарата с учетом чувствительности. В первые дни лечения (до получения антибиотикограммы) — применение антибактериальных средств

широкого спектра действия на основании тяжести инфекционного процесса и его локализации. В то же время при большой вероятности выделения определенного возбудителя терапию рекомендуют начинать с антибиотика узкого (направленного) действия. В последние годы высказывается мнение о том, что параметры чувствительности микробов *in vitro* не всегда совпадают с таковыми *in vivo* и нет необходимости строго следовать им при назначении препаратов [1];

- выбор оптимального пути введения препарата, дозы и кратности введения; минимальная длительность курса. При сопутствующих состояниях и преморбидном фоне — предпочтение парентеральному введению препарата (при выраженных нарушениях кишечной микрофлоры или у крайне маловесных детей с неразвитой мышечной тканью);
- осторожный подход к сочетанному и последовательному использованию антибиотиков, учет их синергизма и антагонизма;
- немедленная отмена и замена препарата, вызвавшего хотя бы минимальные нежелательные реакции (аллергические сыпи и др.).

Все антибиотики условно можно разделить на 2 группы. *Препараты первого выбора* назначают, когда нет оснований думать о лекарственной устойчивости флоры (полусинтетические пенициллины, аминогликозиды I поколения, цефалоспорины I поколения); *препараты второго выбора* направлены на преодоление устойчивых штаммов (аминогликозиды и цефалоспорины III–IV поколения, современные макролиды). Существуют и препараты *третьего выбора* (или препараты резерва), применяемые при крайне тяжелых формах заболеваний с полирезистентной флорой (карбапенемы, ванкомицин, линезолид).

У недоношенных детей обычно сразу используются препараты второго выбора: применение антибиотиков первого ряда у них неэффективно и лишь способствует отсрочке манифестных проявлений инфекционного процесса, маскирует клинические симптомы. У детей периода новорожденности только по жизненным показаниям могут использоваться препараты, обладающие высокой токсичностью — фторхинолоны.

Суточные дозы наиболее распространенных антибиотиков в зависимости от массы тела ребенка и возраста представлены в таблице. Пероральное применение

Таблица. Суточные дозы антибиотиков в зависимости от массы тела ребенка

Препарат	Доза препарата у детей с массой тела менее 2000 г (мг/кг в сут; кратность введения)		Доза препарата у детей с массой тела более 2000 г (мг/кг в сут; кратность введения)	
	Возраст 1–7 дней	Возраст больше 7 дней	Возраст 1–7 дней	Возраст больше 7 дней
Амикацин	15; 1	22–30; 2	15–20; 2	30; 2
Ампициллин	50–100; 2	75–15; 3	75–150; 3	100–200; 3
Бензилпенициллин	50–100; 2	75–15; 3	75–150; 3	100–200; 3
Карбенициллин	200; 2	300; 3	300; 3	400; 3
Метициллин оксациллин	50–100; 2	75–15; 3	75–150; 3	100–200; 3
Цефазолин (Кефзол, Цефамезин)	40; 2	40; 2	40; 2	60; 2

Таблица. Продолжение

Препарат	Доза препарата у детей с массой тела менее 2000 г (мг/кг в сут; кратность введения)		Доза препарата у детей с массой тела более 2000 г (мг/кг в сут; кратность введения)	
	Возраст 1–7 дней	Возраст больше 7 дней	Возраст 1–7 дней	Возраст больше 7 дней
Цефотаксим (Клафоран)	100; 2	150; 2	100; 2	150–200; 2
Меронем (карбопенем)	10–20; 2			
Пиперациллин	50–100; 2	50–100; 2	50–100; 2	50–100; 2
Цефтриаксон (Лонгациф, Роцефин)	50; 1	50; 1	50; 1	50–100; 1
Цефуоксим (Кетоцеф)	10; 2	10; 2	10; 2	20; 2
Цефоперазон (Цефобид)	50; 2	75; 2	75; 2	100; 2
Цефтазидим (Фортум)	100; 2	100; 2	100; 2	150; 2
Ванкомицин (Ванколед)	40; 1	40; 2	40; 2	40; 2

антибиотиков у новорожденных детей имеет большую опасность побочных влияний (дисбиоз кишечника, и др.); тем не менее оно возможно при лечении некоторых паразитарных инфекций (хламидиоз, микоплазмоз), требующих применения антибиотиков-макролидов и азалидов. В связи со значительной распространенностью кандидомикозов у новорожденных в последние годы применяются новые противогрибковые антибиотики — флуконазол, так как к нистатину и леворину грибковая флора приобрела устойчивость. Вследствие возможного гепато- и нефротоксического действия эти препараты у новорожденных применяются короткими курсами (3–5 приемов 1 раз в 2–3 дня).

У детей с тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями патогенетически обоснованной является заместительная коррекция препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения — Интраглобин, Сандоглобин, Октагам, ИмБио, Пентаглобин [8, 9]; существуют гипериммунные препараты направленного действия при лечении специфических внутриутробных инфекций — цитомегалии (НеоЦитотект) и гепатита В (Неогепатект).

К иммунозаместительной терапии можно отнести также использование при внутриутробных и постнатальных инфекциях у новорожденных, в том числе у недоношенных детей, суппозиторий Виферон, Генферон, Кипферон, схема введения которых и дозировка подбираются индивидуально. Терапия указанным препаратом может быть расценена и как иммуностимулирующая, поскольку способствует дифференцировке незрелых форм лимфоцитов и фагоцитов. Имеются работы по применению цитокиновых препаратов (ронколейкина) [8].

При перинатальном поражении центральной нервной системы у новорожденных основным в назначении препаратов считается посиндромный подход. Назначение антиконвульсантов абсолютно показано при наличии 3 и более кратковременных судорог в течение 1 часа или длительности одного эпизода судорог более 3 минут. При нормальном или повышенном уровне артериального давления противосудорожную терапию начинают с в/в введения диазепама в дозе 0,2–0,5 мг/кг. При неэффективности назначают тиопентал натрия в/в в начальной дозе

5 мг/кг, затем в поддерживающей — 2–4 мг/кг в час. Поддерживающее лечение барбитуратами ограничивают острым периодом (фенобарбитал 3–5 мг/кг в сут в 2 приема не более 2–3 недель под контролем электроэнцефалограммы). Для дальнейшей противосудорожной терапии препаратами выбора являются производные вальпроевой кислоты (Конвулекс, Депакин). Продолжающиеся судороги у новорожденного ребенка в возрасте старше 7 суток жизни при наличии патологической активности на электроэнцефалограмме считают эпилептическими, а выбор препарата определяется типом приступа. При инфантильных спазмах — вальпроаты в/в или перорально в начальной дозе 15–30 мг/кг в сут однократно, далее — в поддерживающей дозе 10 мг/кг 2 раза в сут. Практически не используются вследствие травматичности внутримышечные инъекции магния сульфата. При гипертензионном синдроме применяется, как правило, ацетазоламид (Диакарб) в дозе 0,02–0,05 г/кг в сут, разделенной на 2 приема, в сочетании с препаратами калия по разным схемам. При синдроме мышечной дистонии применяются препараты, улучшающие синаптическую проводимость — толперизон (Мидокалм) по 0,015–0,012 мг 1–2 раза в сут; бендазол (Дибазол) по 0,001–0,002 мг 1–2 раза в день.

Широко используемые в последние годы ноотропные препараты могут быть отнесены к средствам патогенетической терапии, так как улучшают метаболизм нервной клетки, стимулируют пластические процессы, нормализуют мозговой кровоток, влияют на процессы рассасывания кровоизлияний. Используются различные пути введения пирацетама (Ноотропил) из расчета от 30 до 100 мг в сут внутримышечно, внутривенно, внутрь; ницерголин (Сермион) внутримышечно или внутрь. Традиционные средства — Церебролизин, глутаминовая кислота — в последние годы используются реже. Все большую популярность завоевывают средства, нормализующие сосудистый тонус (винпоцетин по 0,001–0,002 г 1–2 раза в день). В то же время некоторые зарубежные и отечественные специалисты не считают достаточно обоснованным использование у новорожденных как ноотропов (ноотрофов), так и вазоактивных препаратов (современная терапия).

Перспективным является использование в качестве нейтропротекторных и ноотрофных средств таких антиоксидантов, как Танакан и Мексидол, способствующих стабилизации клеточных мембран [9, 10].

Традиционно в терапии детей с последствиями перинатальной патологии используются витамины группы В: внутримышечные инъекции витаминов В₁, В₂, В₆, В₁₂. Желательно использовать нетравматичные способы введения этих препаратов: перорально, ректально или путем закапывания под язык. Установлена высокая эффективность таких метаболитных комплексов в порошках и свечах, как Корилип (кокарбоксилаза, рибофлавин-мононуклеотид, липоевая кислота).

Следует помнить, что в лечении детей с перинатальным поражением головного мозга, находящихся в раннем восстановительном периоде, приоритет следует отдавать немедикаментозным воздействиям (лечебному массажу, упражнениям в воде, психо- и музыкотерапии, иммерсии), что позволяет избежать полипрагмазии, столь не желательной для незрелых детей.

В фармакотерапии расстройств питания (экссудативная энтеропатия, ферментопатия, тяжелые формы гипотрофии), как правило, сопровождающихся дисбиозом, используются ферменты и биопрепараты, «метаболитные комплексы» (Глицин + Биотредин + Лимонтар). В качестве стимулятора пластических процессов с успехом применяются лекарственные препараты: L-карнитин, реже — калия оротат из расчета 10–20 мг/кг массы тела в сут. Железодефицитные анемии (ЖДА), отмечающиеся на первом месяце жизни, связаны с кровопотерями, острой заместительной гемолитической желтухой и требуют заместительных трансфузий. Тем не менее, у недоношенных и других детей из группы риска по развитию ЖДА может проводиться профилактическое насыщение препаратами железа, из которых наиболее предпочтительны Актиферрин (по 5 капель на 1 кг веса в сут в 2–3 приема курсом 3–6 нед) и Мальтофер (по 1 капле на 1 кг массы тела), практически не вызывающие побочных явлений. Большую перспективу имеет коррекция ранних анемий у новорожденных, особенно недоношен-

ных детей, с применением генно-инженерного препарата эритропоэтина в дозе 200 МЕ/кг веса через день не более 6 недель [11, 12].

Профилактическую цель имеет назначение витамина D в стационаре второго этапа выхаживания. Дозировка подбирается индивидуально в зависимости от возраста, степени недоношенности, сопутствующих заболеваний, времени года и индивидуальной переносимости препарата.

Таким образом, в настоящее время большинство из выпускаемых лекарственных препаратов используются у новорожденных детей. Существование огромного арсенала лекарств ставит перед врачом проблему их оптимального выбора и требует особой ответственности, поскольку речь идет о наиболее раннем контингенте детей, когда последствия нерациональной терапии могут отразиться на всей последующей жизни. В условиях появления все новых средств без достаточного государственного контроля не стоит забывать испытанные старые средства; следует помнить об опасностях полипрагмазии, возможном антагонизме лекарств. У новорожденных детей фармакокинетика любого препарата существенно отличается от таковой у детей более старшего возраста. Единой формулы пересчета доз препаратов, исходя из дозировок для взрослых, у новорожденных детей нет. При этом дозирование многих препаратов осуществляется из расчета на 1 кг веса, что обусловлено большим объемом распределения. Во всех случаях почечной недостаточности (в связи с основным путем элиминации лекарственного вещества через почки) необходима коррекция дозы. Общая особенность фармакокинетики любых препаратов у недоношенных детей — ее замедление, что способствует кумуляции лекарств и влияет на выбор дозы (уменьшение ее на 1/3–1/4), путей и кратности введения препаратов. В то же время повышенная проницаемость естественных барьеров (кожи и слизистых оболочек) способствует всасыванию многих медикаментов. При выборе способа введения необходимо учитывать как биодоступность препаратов, так и их взаимодействие в организме новорожденного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Современная терапия в неонатологии (справочник) / пер. с англ. под ред. Н. П. Шабалова. — М.: МЕДпресс, 2000. — 262 с.
2. Яцык Г. В. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств // Неонатология. — 2011; 12: 522–555.
3. Володин И. Н. Фармакотерапия в неонатологии. В кн.: Материалы 4-го Всероссийского научного форума «Охрана здоровья матери и ребенка». — Москва: Авиапром, 2002. — С. 430–433.
4. Yressens P., Rodigo M., Paindaveine B., Sola A. The impact of neonatal intensive care practices on the developing brain // J. Pediatr. — 2002; 140 (6): 646–653.
5. Степанов А. А. Боль и другие симптомы стрессовых состояний у новорожденных детей с перинатальной энцефалопатией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 216 с.
6. Практическое руководство по неонатологии / под ред. Г. В. Яцык. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008. — 344 с.
7. Curzi-Dascalova I., Aijard I., Yaultier C. Z. Sleep organisation is unaffected by caffeine in premature infants // J. Pediatr. — 2002; 140 (6): 766–771.
8. Костиков М. П. Иммунокоррекция в педиатрии. — М.: Медицина для всех, 2001. — 240 с.
9. Левитина Е. В. Состояние мембраностабилизирующих процессов при перинатальном поражении нервной системы у детей // Журн. неврологии и психиатрии. — 2002; 102 (5): 45–48.
10. Харитонов Н. А., Ильенко Л. И., Бомбардинова Е. П. Гомеопатические препараты в неонатологии как путь профилактики ятрогении / Материалы III Российского форума «Мать и дитя», 22–26 окт. — М., 2001. — С. 556–557.
11. Maier R. F., Sonntag J., Walka M. M. et al. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g // J. Pediatr. — 2000; 136: 220–224.
12. Михайлов И. Б. Клиническая фармакология. — СПб.: Фолиант, 2002. — 528 с.

С.А. Шер

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Тератогенное воздействие лекарственных средств на организм будущего ребенка на этапе внутриутробного развития

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 08.08.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

Статья посвящена влиянию неблагоприятных факторов на внутриутробное развитие будущего ребенка, в первую очередь, лекарственных препаратов. Автор подчеркивает, что актуальность безопасности лекарственных препаратов (ЛП) обусловлена большим числом незапланированных беременностей во всем мире. Приведен список ЛП, оказывающих тератогенное воздействие на организм будущего ребенка. Показано, что тератогенный эффект ЛП у человека невозможно оценить на основании экспериментальных данных, полученных на животных, в связи с разницей метаболических и детоксикационных процессов у разных млекопитающих и человека.

Ключевые слова: лекарственные препараты, безопасность, тератогенное влияние, внутриутробное развитие, будущий ребенок.

Охрана здоровья ребенка должна начинаться с пренатального периода. Формирование его здоровья зависит как от наследственной информации, так и от факторов окружающей среды. Причиной отклонений в процессе нормального внутриутробного развития служат не только любые ксенобиотики, но и физические факторы, считающиеся тератогенами и оказывающие в течение беременности патогенное воздействие на эмбрион и плод, внешней средой для которых является организм матери. Неблагоприятными факторами, нарушающими оптимальный путь развития плода, могут быть внутриутробные инфекции (токсоплазмоз, цитомегалия, краснуха, герпес и др.), недостаточное или избыточное питание матери, соматические болезни (инсулинзависимый диабет, патология соединительной ткани, недостаточность щитовидной железы и др.), ее вредные привычки

(курение, алкоголь, наркотики), средовые и производственные вредности (различные химические вещества, включая тяжелые металлы; неблагоприятная радиологическая обстановка), лекарственное воздействие [1]. Кроме того, достаточно широко используемые сейчас вспомогательные репродуктивные технологии, которые несут стресс гаметам, способствуют повышению тератогенного риска и формированию врожденных пороков развития (ВПР) до 10%.

Воздействие в течение беременности вышеперечисленных факторов может приводить к репродуктивной токсичности, то есть к морфологическим и функциональным изменениям в органах и системах эмбриона. Эти факторы способны препятствовать размножению клеток путем нарушения их нормального деления, дифференцировки и миграции, внутриутробному росту

57

S.A. Cher

Scientific Center of Children's Health, RAMS, Moscow

Teratogenic effects of drugs on the organism of a future child during fetal stage of development

Article assesses the impact of adverse factors on intrauterine development of the child, first of all, drugs. The author stresses that the importance of drug safety (D) is due to the large number of unintended pregnancies worldwide. A list of the D, providing proven teratogenic effects on a child organism is presenting. It is shown that the D teratogenic effect in humans can not be assessed on the basis of experimental data obtained in animals due to the difference between metabolic and detoxification processes in a different mammals and individuals.

Key words: drugs, safety, teratogenic effects, fetal development, the unborn child.

и развитию организма, а также вызывать отклонения полового поведения [2].

В настоящее время среди неблагоприятных факторов, которые могут оказывать влияние на организм будущей матери, значительную роль играют лекарственные средства (ЛС).

Актуальность проблемы лекарственной безопасности в течение гестационного периода связана, во-первых, с проблемой незапланированной беременности. По данным докторов из Северной Америки, половина всех беременностей — незапланированные, то есть ежегодно сотни тысяч женщин подвергают свой эмбрион воздействию того или иного медикамента прежде, чем узнают о своей беременности. Во-вторых, за последние десятилетия, по данным ВОЗ, растет медикаментозная нагрузка на беременных женщин, что связано как с ухудшением здоровья населения в целом, включая женщин фертильного возраста, так и с повышением среднего возраста материнства. Следствием этого факта является необходимость лекарственного сопровождения предшествующих беременности диагностируемых заболеваний: например, эпилепсии, коллагенозов, сахарного диабета и многих других. В-третьих, женщинам, которые страдают патологическими состояниями, обусловленными самой беременностью, то есть гестозами (гестационная артериальная гипертензия, нефропатия беременных, эклампсия), также приходится прибегать к приему лекарственных препаратов [1, 3].

Результаты исследований зарубежных авторов показывают, что от 64 до 83% женщин принимают во время беременности хотя бы один лекарственный препарат [4]. По данным ВОЗ, в течение беременности женщина в среднем принимает 5 фармакологических препаратов. К наиболее часто используемым ЛС относятся анальгетики, антигипертензивные, противорвотные, седативные, снотворные, антигистаминные, отхаркивающие препараты, антибиотики, диуретики, антациды. В ряде случаев из-за полипрагмазии трудно оценить, какой из препаратов вызвал порок развития [5].

У 1/3 новорожденных наблюдаются побочные реакции, связанные с лечением их будущих матерей, что указывает на необходимость повышенного внимания к вопросам фармакотерапии беременных. Любое вмешательство в здоровье будущей матери, а тем более медикаментозное, должно быть жестко определено, регламентировано и четко обосновано, чтобы исключить тератогенный и/или эмбриотоксический эффект [6].

Оценка степени потенциального риска лекарственных препаратов для будущего ребенка во время беременности — одна из наиболее сложных задач для практикующего врача. Для оценки риска как рецептурных, так и безрецептурных форм фармакологических средств очень важно не дезинформировать беременную женщину, а обеспечить ее достоверными сведениями о фетальном или неонатальном побочном эффекте того или иного медикамента, поскольку нереальное представление об эмбриотоксическом риске ЛС может повлечь за собой неадекватную терапию будущей матери или ненужное прерывание беременности.

Нередко встречаются и такие ситуации, когда женщина во время беременности принимает лекарство, не обладающее тератогенным действием, но, тем не менее, даже некоторые врачи ошибочно считают, что будущий ребенок имеет высокий риск родиться с пороками развития. Между тем, по данным американского врача-тератолога L. Holmes, в настоящее время известно не более 30 лекарственных препаратов, тератогенное и эмбриотоксическое действие которых доказано [1].

Сложность проблемы безопасности применения ЛС связана с тем, что медикаменты могут воздействовать как на половые клетки, процессы их формирования и функционирования, так и на сам многоступенчатый процесс беременности, то есть на оплодотворение, имплантацию, эмбриогенез и фетогенез.

Хотя все ЛС перед внедрением в клиническую практику проходят оценку на тератогенность в экспериментах на животных, тем не менее, от 3 до 5% всех врожденных пороков развития связаны с их приемом. Это обусловлено тем, что тератогенный эффект того или иного препарата у человека трудно предсказать на основании экспериментальных данных, полученных на животных. Разница метаболических и детоксикационных процессов у млекопитающих различных видов не сопоставима, что делает невозможным достоверное моделирование воздействия ЛС на организм человека в экспериментах на животных. Так, в конце 50-х — начале 60-х годов XX столетия в странах Западной Европы и Северной Америки произошла известная «талидомидовая трагедия», когда у женщин, которым во время беременности назначали седативный препарат талидомид, родилось, по разным данным, от 8 до 12 тыс. детей с врожденными пороками развития (ВПР), несмотря на то, что в эксперименте не было выявлено тератогенности этого препарата. После этой катастрофы мировая медицинская общественность осознала потенциальный риск использования ЛС для эмбриона и плода в гестационный период [2, 7], а также насущную необходимость проведения тщательных клинических исследований эффективности и безопасности ЛС до их выхода на рынок.

Реализация тератогенного эффекта зависит от ряда факторов, определяющих степень повреждающего действия тератогена: от природы тератогена, продолжительности его воздействия, пути проникновения к делящимся клеткам и тканям; от возраста эмбриона или плода, то есть периода развития, когда состоялось воздействие на него; от генотипа формирующегося организма и генетических особенностей организма матери (функционирования системы детоксикации ксенобиотиков, нейтрализации свободных радикалов); от дозы тератогена, что может иметь различные проявления, начиная от полного отсутствия результата тератогенного влияния до летального исхода [8, 9]. Вероятность формирования отклонений от нормы в критические периоды внутриутробного развития, отличающиеся повышенной чувствительностью эмбриона или плода к тератогенным воздействиям, в том числе к ЛС, наиболее высока.

Любой тератоген реализует свой потенциал посредством определенных специфических механизмов, которые определяют результат. Последствия таких воздействий могут быть различными: от нарушений имплантации зиготы, самопроизвольных выкидышей до задержки внутриутробного развития плода, рождения младенцев с одиночными или сочетанными аномалиями развития [10].

В последние годы в медицинской литературе утвердился термин «функциональный тератогенез», то есть возникновение функциональных нарушений органов и систем без морфологических изменений при воздействии тератогена на фетальном этапе онтогенеза.

По данным ВОЗ, во время первого критического периода внутриутробного развития, приходящегося на конец 1-й — начало 2-й нед беременности с момента оплодотворения до имплантации бластоцисты, наблюдается максимальный риск эмбриотоксического действия ЛС, проявляющегося чаще всего в гибели зародыша до установления беременности. В частности, могут воз-

никнуть такие морфологические нарушения, как анэмбриония, формирующаяся вследствие ранней гибели и резорбции эмбриобласта, аплазия желточного мешка и другие. Большая часть зародышей, поврежденных в этот период, элиминируются путем спонтанных аборт, за счет которых, по современным прогнозам, число новорожденных с врожденными дефектами снижается с 12 до 2–3% [8].

Воздействие неблагоприятных факторов на развивающийся организм в течение второго критического периода (с 3-й и до конца 8-й нед внутриутробного развития, когда происходит закладка и формирование всех жизненно важных органов, плацентарного кровообращения) приводит к формированию наибольшего количества ВПР, включающих в себя структуральные и метаболические нарушения.

Неблагоприятные факторы, воздействующие на плод в течение фетального периода, продолжающегося с 12-й нед до момента рождения, когда происходит тонкая дифференцировка органов и тканей и быстрый рост будущего ребенка, провоцируют развитие фетопатий, для которых характерны не морфологические пороки, а заболевания и функциональные нарушения органов и систем, поведенческие расстройства. В результате патогенного воздействия непосредственно на организм будущего ребенка или повреждения плаценты развиваются инфекционные и неинфекционные фетопатии. Инфекционные фетопатии могут вызываться вирусами (цитомегаловирусом, вирусами группы герпеса, Коксаки), бактериями (листериями, кокками), простейшими (токсоплазмами). К неинфекционным фетопатиям относится фиброэластоз,

диабетическая, тиреотоксическая, алкогольная фетопатии и другие [8, 9]. При злоупотреблении на поздних сроках беременности обезболивающими препаратами из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) возможно развитие синдрома первичной легочной гипертензии, формирующегося вследствие преждевременного закрытия Боталлова протока [4].

На основании различных методов эпидемиологических исследований (ретроспективных, проспективных) с использованием отдельных лекарственных препаратов были выявлены специфические фетальные и неонатальные нарушения [7].

В таблице представлены ЛС категории X и D, по американской классификации FDA, основанной на данных экспериментальных и клинических исследований, и возможные последствия для эмбриона и будущего ребенка при их применении. Препараты, относящиеся к категории D, могут быть назначены беременным только в чрезвычайных ситуациях; предпочтение же следует отдавать другим препаратам с аналогичными фармакологическими свойствами. Использование препаратов категории X противопоказано до беременности и на всем ее протяжении (табл.) [3, 11, 12].

Монотерапия с применением одного из перечисленных в таблице ЛС во время беременности не всегда ведет к врожденным порокам развития. Так, талидомидовый синдром сформировался у 20% детей, матери которых во время беременности на одних и тех же ее сроках принимали одинаковые дозы талидомида. Другие медикаменты, являющиеся тератогенами, повышают риск развития врожденных аномалий в меньшей степени.

Таблица. Лекарственные средства с доказанным тератогенным действием у человека [3, 11]

ЛС и их фармакологическое действие	Тератогенный эффект
Антинеопластические ЛС: аминоптерин (X), метотрексат (X)	Множественные аномалии ЦНС, лицевого отдела черепа, конечностей
Антитиреоидные ЛС: пропилтиоурацил (D), Мерказолил (D)	Фетальный и неонатальный зоб и гипотиреоз
Антиэпилептические, противосудорожные ЛС: карбамазепин (D)	Дефекты нервной трубки
Цитостатические, иммуносупрессивные ЛС: циклофосфамид (D — противопоказан в 1-м триместре)	Дефекты развития ЦНС, вторичные злокачественные опухоли
Антигипертензивные ЛС: ингибиторы АПФ — каптоприл, эналаприл, фозиноприл (D — во 2 и 3-м триместрах)	Ренальная тубулярная дисплазия, фетально-неонатальная почечная недостаточность, снижение оксификации костей черепа
Даназол, тестостерон и другие андрогенные ЛС (X)	Маскулинизация плода женского пола
Эстрогены: диэтилstilбэстрол (X)	Вагинальная карцинома и другие урогенитальные дефекты у потомства мужского и женского пола
Антипсихотические ЛС: препараты лития (D)	Аномалия Эбштейна (врожденный порок сердца с недостаточностью трикуспидального клапана)
Противоязвенные антисекреторные ЛС: мизопропрост (X)	Синдром Мебиуса (врожденный глазо-лицевой паралич, врожденная лицевая диплегия)
Нестероидные противовоспалительные средства (после 28-й нед гестации): фенилбутазон (C/D), пироксикам (C/D), мелоксикам (C/D), кеторолак (C/D) Аспирин (C/D) в больших дозах в 3-м триместре Индометацин (D) при использовании более 48 ч, или после 34-й нед гестации, или непосредственно перед родами	Раннее закрытие артериального (Боталлова) протока, легочная гипертензия Неонатальное кровотечение Неонатальная легочная гипертензия, снижение ренальной функции
Антиэпилептическое ЛС — фенитоин (D)	Задержка внутриутробного развития, поражение ЦНС, снижение IQ, черепно-лицевые изменения, гипоплазия дистальных фаланг, ногтей
Психоактивные ЛС (барбитураты, опиоиды, бензодиазепины) (D)	Неонатальный синдром отмены при использовании в поздний период беременности
Системное применение ретиноидов (изотретиноин) (X)	Дефекты ЦНС, краниофациальные, кардиоваскулярные и др. ВПР
Тетрациклины (D)	Аномалии зубов и костей

Таблица. Продолжение

ЛС и их фармакологическое действие	Тератогенный эффект
Талидомид (Х)	Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек, желудочно-кишечного тракта
Антиконвульсант для лечения малых эпилептиков — триметадон (Х)	Дефекты ЦНС и краниофациальные аномалии
Антиэпилептическое ЛС — вальпроовая кислота (D) (фетальный риск повышается при дозе выше 1 г в день)	Дефекты нервной трубки, сердца, конечностей, нейрокогнитивное отставание развития, изредка повреждение печени
Антикоагулянт — варфарин (D)	Аномалии костей и хрящей, гипоплазия носа; во 2-м триместре — синдром Денди-Уокера: гидроцефалия, обусловленная атрезией срединной апертуры IV желудочка; ментальное отставание развития

Примечание. ЦНС — центральная нервная система; ЛС — лекарственные средства; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ВПР — врожденные пороки развития.

Например, при лечении препаратами вальпроовой кислоты, в 200 раз повышающей риск развития пороков нервной трубки, в 92–95% случаев беременность может закончиться благополучно. Вместе с тем нельзя считать, что ЛС, не приведенные в таблице, являются безвредными. Для многих ЛС недостаточно сведений, позволяющих оценить риск, связанный с их применением [2, 7, 13]. При выборе лекарственной терапии в течение гестационного периода следует руководствоваться главным принципом — безопасностью эмбриона и плода. Предпочтение отдается препаратам первого выбора — эффективным, проверенным, используемым в течение длительного времени и хорошо переносимым во время беременности, а не новым, альтернативным, безопасность которых для эмбриона и плода менее изучена. Препараты второго выбора недостаточно апробированы во время беременности и показаны в тех случаях, когда терапевтические средства первого выбора противопоказаны или не дают должного эффекта. Кроме того, отдельную группу составляют ЛС, которые можно применять только однократно или в низких дозировках в течение не более 1–3 дней [2, 14]. Во многих странах мира прониклись важностью оперативного предоставления информации по данному кругу вопросов всем заинтересованным лицам (врачам, пациентам и членам их семей), поэтому в Западной Европе, США, Канаде, Израиле уже существуют такие программы

и медицинские службы, которые обеспечивают информацией о безопасности или риске для будущего ребенка использования различных ЛС, химических веществ, воздействия радиации.

Таким образом, изучение проблемы тератогенного воздействия фармакологических препаратов и лекарственной безопасности будущего ребенка чрезвычайно важно, особенно в нашей стране, в свете решения демографической политики, приоритетным направлением которой является забота о здоровье будущих матерей и новорожденных. В связи с этим, большое значение должно придаваться профилактической работе врача, основанной на знаниях процессов эмбриогенеза, критических периодов в его развитии, когда резко возрастает риск гибели плода, либо его внутриутробное развитие идет по патологическому пути при воздействии на организм будущей матери неблагоприятных внешних факторов. Создание в России информационной службы, обеспечивающей будущих матерей и врачей разными специальными сведениями о лекарственной безопасности плода или, наоборот, о риске развития у него врожденных аномалий в случае невозможности отказа от лекарственной терапии беременной женщины, позволит снизить количество детей с ВПР и предупредить постнатальную гибель новорожденных. Эти мероприятия направлены на оздоровление и численный рост населения, рождение здорового потомства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Holmes L. B. Principles of teratology. In the postgraduate course book: Human teratogens: Environmental factors which cause birth defects. April 26–28, 2009. — Boston, 2009. — P. 1–17.
- Shaeffer C., Peters P., Miller R. K. Drugs during Pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment. — UK-USA, 2007. — 875 p.
- Koren G., Pastuszak A., Ito S. Drugs in pregnancy. In the book: Maternal-fetal toxicology. — New York-Basel, 2001. — P. 37–56.
- Matsui D., Knoppert D. Drugs and chemicals most commonly used by pregnant women. In the book: Medication safety in pregnancy and breast feeding. Ed. G. Koren. — New York -Toronto, 2007. — P. 75–84.
- Кулес В. Г. Клиническая фармакология. — Москва, 2008. — С. 186–209.
- Косарев В. В., Бабанов С. А. Особенности применения лекарственных средств в различные возрастные и физиологические периоды // Медицинский вестник. — 2009; 21–22 (490–491): 14–16.
- Nulman I., Izmaylov Y., Staroselsky A., Koren G. Teratogen drugs and chemicals in humans. In the book: Medication safety in pregnancy and breastfeeding. — New York-Toronto, 2007. — P. 21–30.
- Данилов Р. К., Боровая Т. Г. Учение о критических периодах развития человека. Аномалии развития. В кн.: Общая и медицинская эмбриология. — СПб., 2003. — С. 170–179.
- Sadler T. W. Birth defects and prenatal diagnosis. In the book: Langman's medical embryology. — USA, 2006. — P. 111–122.
- Островская А. В., Шеффер К., Штакельберг Л. Европейская тератологическая информационная служба: опыт работы, проблемы и перспективы // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (5): 32–36.
- Briggs G. G., Freeman R. K., Yaffe S. J. Drugs in pregnancy and lactation. — Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2005. — 1858 p.
- Briggs G. G., Freeman R. K., Yaffe S. J. Drugs in pregnancy and lactation. Ninth ed. — Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2011. — 1703 p.
- Koren G., Kennedy D. Safe use of valproic acid during pregnancy. In the book: Medication safety in pregnancy and breastfeeding. The evidence-based A-to-Z clinician's pocket guide. — New York-Toronto, 2007. — P. 145–149.
- Шеффер К., Шпильман Х., Феттер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации / пер. с нем. — Москва: Логосфера, 2010. — С. 43–44.

А.А. Баранов¹, Л.С. Намазова-Баранова¹, Т.В. Куличенко¹, М.Д. Бакрадзе¹, Е.А. Дегтярева², Л.М. Огородова³, К.Л. Gooch⁴, К.М. Гудков⁵, G. Notario⁴, Н. Khong⁶, К. Buesch⁷, В.К. Таточенко¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Россия

² Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

³ Сибирский государственный университет Росздрава, Томск, Россия

⁴ Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA

⁵ Abbott Laboratories, Москва, Россия

⁶ VComtech Inc, Calgary, Alberta, Canada

⁷ Abbott Laboratories, Sweden

Факторы, определяющие длительность госпитализации детей с тяжелой респираторной синцитиальной вирусной инфекцией в России

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 22.10.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

Эпидемиологические сведения о распространенности респираторной синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции у детей на территории Российской Федерации (РФ) и его вкладе в респираторную заболеваемость детей ограничены. В статье представлен анализ данных проспективного многоцентрового наблюдательного когортного исследования, проведенного в 9 центрах России — в Москве, Санкт-Петербурге и Томске. В исследование были включены дети младше 2 лет, госпитализированные по поводу инфекций нижних дыхательных путей в течение сезона 2008–2009 гг. Выявлено, что во время сезона высокой заболеваемости РСВ-инфекцией этот вирус обнаруживается у 38% детей, госпитализированных с инфекциями нижних дыхательных путей, а средняя продолжительность стационарного лечения ребенка с тяжелой РСВ-инфекцией составляет более 1 недели. В большинстве случаев длительность пребывания в больнице напрямую зависит от тяжести состояния, потребности в интенсивной терапии и кислородной поддержке. Кроме того, в Российской Федерации на срок госпитализации пациента с РСВ-инфекцией существенно влияет тип его медицинской страховки. Полученные результаты свидетельствуют, что РСВ-инфекция обуславливает развитие тяжелой дыхательной недостаточности у ряда детей первых лет жизни и тем самым определяет существенную нагрузку на систему стационарной медицинской помощи в РФ. Уменьшению потребности в госпитальной помощи может способствовать профилактика тяжелой РСВ-инфекции в группах детей, подверженных наибольшему риску.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, бронхолит, факторы риска, профилактика, эпидемиология, дети.

A.A. Baranov¹, L.S. Namazova-Baranova¹, T.V. Kulichenko¹, M.D. Bakradze¹, E.A. Degtiareva², L.M. Ogorodova³, K.L. Gooch⁴, K.M. Gudkov⁵, G. Notario⁴, Н. Khong⁶, К. Buesch⁷, V.K. Tatochenko¹

¹ Children Health Research Center at RAMS, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³ Siberian State Medical University of Federal Agency for Health and Social Development, Tomsk, Russia

⁴ Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA

⁵ Abbott Laboratories, Moscow, Russia

⁶ VComtech Inc, Calgary, Alberta, Canada

⁷ Abbott Laboratories, Sweden

Factors determining the hospitalisation duration of stay in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in the Russian Federation

The epidemiologic data on RSV infection prevalence in the Russian Federation and its impact on respiratory morbidity in the pediatric population are limited. This article provides the analysis of results of a prospective, multicenter, observational cohort study. The study was conducted in 9 centers in the Russian Federation — in Moscow, St. Petersburg, and Tomsk. Children less than 2 years of age were included. It was found that during the season of high RSV morbidity RSV is found in 38 % of children hospitalized for lower respiratory tract infections; mean hospitalisation duration in children with severe RSV infection was over 1 week. Usually the duration of hospitalization was associated with disease severity and requirements for healthcare resources and oxygen supplementation. Moreover, in the Russian Federation the hospital length of stay in patients with RSV infection depended on the type of medical insurance. It was demonstrated that RSV infection caused severe respiratory failure in some infants less than 1 year of age and, therefore, was a substantial burden for the system of hospital medical care in the Russian Federation. Prophylaxis of severe RSV infection in high-risk groups of children during the might reduce the need for hospitalization.

Key words: respiratory syncytial virus infection, bronchiolitis, risk factors, prophylaxis, epidemiology, children.

ВВЕДЕНИЕ

Респираторный синцитиальный вирус (РСВ) был открыт в 1956 г. и довольно быстро обрел репутацию одной из самых значимых причин острых респираторных инфекций у детей [1, 2]. Заболеваемость РСВ-инфекцией зависит от сезона и климатической зоны [3]. В России, как и в других странах с умеренным климатом, пик инфекционной заболеваемости приходится на холодные месяцы (т.е. на сентябрь–апрель). Эпидемии РСВ-инфекции происходят в РФ, как и во всем мире, ежегодно. Вместе с тем эпидемиологические данные о распространенности РСВ-инфекции на территории Российской Федерации и ее вкладе в общую структуру респираторной заболеваемости детей ограничены.

По официальным данным Роспотребнадзора (2007–2008 гг.), частота РСВ-инфекции оценивается не превышающей 4,6% в общей структуре острых респираторных инфекций у детей. Наиболее крупное эпидемиологическое исследование острых респираторных инфекций у детей в РФ было опубликовано в 2001 году [4]. Оно включало анализ этиологии болезни более чем у 50 тысяч детей в возрасте 1 месяца–14 лет, госпитализированных по поводу острой респираторной инфекции в период с 1981 по 1999 годы. Этиологию болезни удалось определить лишь у 21% больных; для этиологической диагностики при этом был использован метод прямой иммунофлюоресценции. Частота выявления РСВ в этом исследовании составила 20–35% в разные годы. По данным за 19 лет было отмечено, что заболеваемость РСВ-инфекцией в центральном регионе РФ начинает расти с октября, пик ее вариабельный, а спад идет к марту–апрелю, причем, в отличие от зарубежных эпидемиологических данных, эти показатели в Москве смещены на 1–2 месяца раньше. При использовании для этиологической диагностики метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в нескольких российских исследованиях было показано, что РСВ выделяется в среднем у 30% госпитализированных по поводу респираторной инфекции детей [5, 6].

В период сезонного подъема заболеваемости РС-вирусом инфицируется до 30% населения, причем количество инфицированных детей первого года жизни превышает 60%, а на втором году с РСВ-инфекцией встречается свыше 80% детей [7]. Таким образом, к двухлетнему возрасту РС-вирусную инфекцию хотя бы один раз переносят практически все дети [8].

В то время как у большинства детей старшего возраста и взрослых РСВ-инфекция ограничивается катаром верхних дыхательных путей, у детей первых двух лет жизни она может быть причиной развития тяжелых обструктивных бронхитов, бронхолитов и пневмоний [9]. Российские исследования также показывают, что РСВ лидирует в этиологии инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) у детей раннего возраста [5]. Повторная инфекция обычно протекает легче. РСВ-инфекция может быть жизнеугрожающей для детей из групп риска: у пациентов в возрасте до 12 недель, недоношенных и детей, имеющих врожденные пороки развития сердца с нарушением гемодинамики, бронхолегочную дисплазию и иммунодефициты.

Смертность от РСВ-инфекции среди исходно здоровых младенцев невысока и не превышает 0,3–1%, но она в 10 раз выше у детей с врожденными пороками сердца, в 20 раз — у недоношенных, родившихся в сроке менее

32 недель гестации, в 35 раз — у пациентов с бронхолегочной дисплазией [10, 11]. В неотложной медицинской помощи и госпитализации нуждается примерно 10% заболевших РСВ-инфекцией детей, прежде всего из групп риска [9, 10, 12–14]. Кроме того, некоторые исследования указывают на дополнительные независимые факторы риска тяжелого течения РСВ-инфекции в педиатрической популяции. В канадском исследовании PICNIC (Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada) были определены факторы риска тяжелой РСВ-инфекции у недоношенных с гестационным возрастом 33–35 недель, а в исследовании FLIP (risk Factors that most Likely may lead to development of RSV-related respiratory Infection and subsequent hospital admission among Preterm infants born at 33–35 weeks gestational age), проведенном в Испании, была разработана модель для прогнозирования госпитализаций, связанных с РСВ, в указанной группе новорожденных, которая включает 7 факторов риска [13–15]. К ним были отнесены искусственное вскармливание, рождение менее чем за 6 месяцев до начала сезона РСВ-инфекции, мужской пол, низкая масса тела при рождении, перенаселенность жилища и пассивное курение.

С учетом того, что риск развития РСВ-инфекции у недоношенных детей и пациентов из других групп риска существенно выше, чем у доношенных, можно предположить, что лечение таких детей станет дополнительной нагрузкой на ресурсы госпитальной медицинской помощи. В связи с этим целью настоящего исследования стало выявление факторов, влияющих на продолжительность госпитализации, частоту поступления в отделение интенсивной терапии и длительность пребывания в нем, а также потребность в кислородной поддержке у детей, госпитализированных по поводу РСВ-инфекции в Российской Федерации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для анализа были использованы данные проспективного многоцентрового наблюдательного когортного исследования, проведенного в 9 центрах России — в Москве, Санкт-Петербурге и Томске. В исследование включались дети младше 2 лет, госпитализированные по поводу ИНДП в течение сезона РСВ 2008–2009 гг. [16]. Верифицированным случаем ИНДП считали острый бронхит, бронхит и/или пневмонию, которые были подтверждены хотя бы одним из следующих признаков:

- 1) наличие клинических симптомов острого респираторного заболевания: кашель, ринорея, лихорадка; и наличие симптомов поражения нижних дыхательных путей: одышка, свистящее дыхание, крепитация или хрипы, втяжение межреберных промежутков при дыхании;
- 2) инфильтративные изменения на рентгенограмме грудной клетки при наличии ≥ 1 клинического симптома;
- 3) эпизод апноэ, сопровождавшийся любым клиническим или рентгенологическим признаком ИНДП.

К критериям исключения относили профилактику паливизумабом, мотавизумабом или гипериммунным внутривенным РСВ-глобулином в предшествующие 100 дней. Диагностика РСВ-инфекции осуществлялась при помощи экспресс-теста на основе иммунохроматографического анализа назофарингеального аспирата (RSV QuickStripe™, Savyon Diagnostics). Детей с РСВ-негативной ИНДП в

дальнейший анализ не включали. Демографические данные, информацию о развитии болезни и наличии или отсутствии факторов риска РСВ-инфекции фиксировали в индивидуальных регистрационных картах пациентов (ИРК), которые заполняли врачи на основании информации, полученной от родителей. В исследовании оценивались следующие факторы риска РСВ-инфекции: пол, гестационный возраст, продолжительность грудного вскармливания, многоплодная беременность, возраст на момент госпитализации, наличие сопутствующих заболеваний (врожденный порок сердца, хроническая болезнь легких, неврологические расстройства, атопия, обструктивные бронхиты или бронхиальная астма в семейном анамнезе), количество человек в семье, наличие сиблингов, в том числе посещающих детский коллектив, наличие курильщиков в семье, курение матери, возраст каждого из родителей. Преждевременные роды определяли как рождение до окончания 36-й недели гестации. Данные о длительности госпитализации, потребности и продолжительности интенсивной терапии во время госпитализации, осложнениях и исходах лечения получали из медицинской документации после выписки ребенка из стационара. Для детей с РСВ-инфекцией также учитывали форму финансирования лечения (обязательное или добровольное медицинское страхование, платные медицинские услуги).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SAS/STAT для Windows (SAS Institute, Inc., США). Для анализа данных пациентов и расчета процента детей, госпитализированных с РСВ-ИНДП, а также для оценки влияния характеристик пациента на объем оказываемой медицинской помощи использовали описательную статистику. Данные в тексте представлены в виде средних значений ($\pm$ стандартное отклонение). Для категориальных переменных учитывали абсолютное число и проценты. Для определения статистической значимости различий для непрерывных переменных использовали t -тест Стьюдента для независимых выборок, а для категориальных переменных — χ^2 . Для выявления независимых предикторов длительности госпитализации использовали множественную линейную логистическую регрессию. В итоговую модель вошли отдельные анамнестические характеристики пациентов и ряд клинически значимых факторов. Все допущения для линейной регрессии были протестированы и соблю-

дены. Уровень статистической значимости был установлен на 0,05.

Исследование было одобрено локальными этическими комитетами всех участвовавших центров. До начала сбора данных было получено информированное согласие на участие в исследовании хотя бы от одного из родителей каждого ребенка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в 9 участвовавших в исследовании центрах было включено 519 детей (490 доношенных и 29 недоношенных) младше 2 лет с ИНДП, у 197 (38%) из которых был обнаружен РСВ (РСВ+). Дети с РСВ-инфекцией были существенно младше (8 vs 10 мес, $p < 0,001$), доля преждевременно рожденных среди них была выше (7,6 vs 4,4%, $p = 0,118$), вес при госпитализации ниже ($p = 0,05$) по сравнению с РСВ-негативными пациентами (табл. 1).

Средняя длительность госпитализации всех РСВ+ детей составила 7,8 ($\pm 3,8$) дней. Из 197 РСВ+ пациентов 16 (8,1%) были переведены в отделение интенсивной терапии, 23 (11,7%) ребенка потребовали кислородной поддержки.

Независимо от гестационного возраста при рождении, РСВ+ дети, госпитализированные в отделение реанимации, были младше (4,5 против 7,8 месяцев, $p = 0,012$), у них существенно чаще отмечались сопутствующие хронические болезни легких, сердца, бронхолегочная дисплазия и неврологические расстройства (81,3 vs 34,8%, $p < 0,001$); чаще развивались такие осложнения, как дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность, отит, дегидратация (60,5 vs 20,4%, $p < 0,001$), по сравнению с пациентами, не потребовавшими перевода в отделение интенсивной терапии.

Особенности стационарного лечения РСВ+ пациентов из групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции

В целом среди всех 197 РСВ+ пациентов было 18 (9,1%) детей из групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции, в их числе 15 недоношенных детей, 2 ребенка с врожденными пороками сердца, 1 — с бронхолегочной дисплазией. В группе РСВ-пациентов (322 больных) с этими факторами риска был 21 (6,5%) ребенок. Мы оценили влияние этих основных факторов риска тяжести РСВ-инфекции

Таблица 1. Демографические данные госпитализированных пациентов с различной этиологией инфекций нижних дыхательных путей

Демографические данные	В общей группе, $n = 519$	РСВ+, $n = 197$	РСВ-, $n = 322$	p
Возраст, мес, $M (CO)$	8,8 (6,4)	7,5 (5,9)	9,7 (6,6)	$< 0,001^*$
Вес на момент госпитализации, кг, $M (CO)$	8,5 (2,7)	7,9 (2,6)	8,8 (2,7)	$< 0,001^{**}$
Муж. пол, $n (\%)$	330 (63,5)	120 (60,9)	210 (65,2)	0,323*
Гестационный возраст, недели, $M (CO)$	39,0 (2,2)	38,9 (2,4)	39,0 (2,0)	0,433**
Недоношенные дети (< 36 нед гестации), $n (\%)$	29 (5,6)	15 (7,6)	14 (4,4)	0,050**
Врожденные пороки сердца, $n (\%)$	8 (1,5)	2 (1,0)	6 (1,9)	0,447**
Хронические болезни легких, $n (\%)$	1 (0,2)	1 (0,5)	0 (0)	0,201**

Примечание. РСВ+ — группа пациентов с РСВ-инфекцией; РСВ- — группа пациентов с другой этиологией инфекции нижних дыхательных путей; M — среднее значение; CO — стандартное отклонение. Значимость различий оценивалась в группах РСВ+ и РСВ-пациентов; * — использован t -критерий Стьюдента; ** — использован χ^2 критерий Пирсона.

Таблица 2. Потребность в специализированной медицинской помощи у пациентов из группы риска тяжелого течения РСВ в сравнении с исходно здоровыми детьми

Потребность в медицинской помощи	Все РСВ+, n = 197	РСВ+		Значение p
		Дети из групп высокого риска, n = 18	Исходно здоровые дети, n = 179	
Продолжительность госпитализации, дни, М (СО)	7,8 (3,8)	7,7 (2,7)	7,8 (3,9)	0,856*
Парентеральная регидратация, n (%)	46 (23,4)	7 (38,9)	39 (21,8)	0,050**
Оксигенотерапия, n (%)	23 (11,7)	5 (27,8)	18 (10,1)	0,026**
Перевод в реанимацию, n (%)	16 (8,1)	1 (5,6)	15 (8,4)	0,676**
Развитие бактериальной пневмонии, n (%)	6 (3,0)	1 (5,6)	5 (2,8)	0,396**
Летальный исход, n (%)	0	0	0	–

Примечание. К группе риска тяжелого течения РСВ-инфекции отнесены пациенты с врожденными пороками сердца, бронхолегочной дисплазией, а также недоношенные дети. М — среднее значение; СО — стандартное отклонение; * — использован t-критерий Стьюдента; ** — использован χ^2 критерий.

на потребность в специализированной медицинской помощи (табл. 2).

РСВ+ пациенты из групп высокого риска тяжелой РСВ-инфекции достоверно чаще нуждались в проведении оксигенотерапии, парентеральной регидратации. Кроме того, у этих же больных РСВ-инфекция чаще осложнялась развитием бактериальной пневмонии (см. табл. 2). Один РСВ-положительный ребенок, родившийся недоношенным, имел в анамнезе бронхолегочную дисплазию. Одна или более госпитализаций в анамнезе отмечались чаще у РСВ-положительных детей с высоким риском развития тяжелой РСВ-инфекции (50%), чем у РСВ-положительных (25%) и РСВ-отрицательных (37%) детей без факторов риска.

Продолжительность пребывания в стационаре РСВ+ детей с высоким риском составляла 4–10 дней по сравнению с 4–12 днями для РСВ+ детей без факторов риска. Среди РСВ+ пациентов с высоким риском развития тяжелой РСВ-инфекции потребность в кислородной поддержке была выше, чем у РСВ+ детей без факторов риска (27,8 по сравнению с 10,1%, $p = 0,026$). Потребность в парентеральной регидратации была выше у РСВ+ пациентов из групп риска по сравнению с РСВ+ исходно здоровыми детьми (38,9 vs 21,8%, $p = 0,05$). Кроме того,

бактериальная пневмония чаще развивалась у пациентов из групп риска (5,6 vs 2,8%, $p = 0,396$).

Ни у одного РСВ+ больного в данном исследовании не было необходимости в применении искусственной вентиляции легких, постоянного положительного давления в дыхательных путях, хирургических вмешательств, не отмечено случаев смерти (см. табл. 2).

Особенности стационарного лечения РСВ+ недоношенных детей

Средняя длительность госпитализации у доношенных и недоношенных детей с РСВ-инфекцией не отличалась и составила, соответственно, $7,8 \pm 3,9$ и $8,2 \pm 6,8$ дней. Однако РСВ+ недоношенные дети по сравнению с РСВ+ доношенными чаще требовали парентеральной регидратации (40,0 vs 22,0%, $p = 0,043$) и кислородной поддержки (26,7 vs 10,4%, $p = 0,05$). У недоношенных детей отмечалась большая частота сопутствующей патологии (53,3 vs 37,4%, $p = 0,042$), в том числе болезней органов дыхания (26,7 vs 15,9%, $p = 0,052$) и болезней нервной системы (13,3 vs 2,2%, $p = 0,016$). Вместе с тем объем потребовавшейся лекарственной терапии на фоне РСВ-инфекции не различался в зависимости от срока гестации при рождении (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика стационарного лечения РСВ+ пациентов в зависимости от срока гестации при рождении

Коморбидные состояния, осложнения RSV-инфекции и потребность в медицинской помощи	Доношенные, n = 182	Недоношенные, n = 15	p
Продолжительность госпитализации, дни, среднее (СО)	7,8 (3,9)	8,2 (6,8)	0,542
Наличие хотя бы одного сопутствующего заболевания, n (%)	68 (37,4)	8 (53,3)	0,042
Сопутствующие болезни сердечно-сосудистой системы, n (%)	9 (5,0)	0 (0)	0,285
Сопутствующие болезни респираторной системы, n (%)	29 (15,9)	4 (26,7)	0,052
Сопутствующие болезни нервной системы, n (%)	4 (2,2)	2 (13,3)	0,016
Врожденные пороки сердца, n (%)	2 (1,1)	0 (0)	0,683
Осложнения РСВ-инфекции (дыхательная, сердечная недостаточность, отит, дегидратация), n (%)	43 (23,6)	4 (26,7)	0,791
Лечение в отделении реанимации, n (%)	15 (8,2)	1 (6,7)	0,830
Внутривенное введение лекарств, n (%)	40 (22)	6 (40)	0,043
Оксигенотерапия, n (%)	19 (10,4)	4 (26,7)	0,05
Количество лекарственных препаратов, среднее (СО)	3,6 (1,1)	3,9 (1,2)	0,374

Примечание. СО — стандартное отклонение.

При наличии хотя бы одного коморбидного состояния РСВ+ пациенты находились в больнице дольше по сравнению с теми, у кого не было коморбидных состояний (8,6 vs 7,3 дня, $p = 0,028$). Срок госпитализации детей, поступивших в отделение интенсивной терапии, был более продолжительным по сравнению с теми, кого в таком отделении не лечили (10,9 vs 7,5 дней, $p = 0,01$). Кроме того, в больнице находились дольше пациенты, требовавшие кислородной поддержки, по сравнению с детьми, которым кислород не был назначен (10,2 vs 7,5 дней, $p = 0,01$). Наличие осложнений (дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность, отит, дегидратация) также увеличивало длительность госпитализации РСВ+ пациентов по сравнению с детьми без осложнений (9,2 vs 7,2 дня, $p = 0,031$) (табл. 3).

Влияние на госпитализацию источника финансирования стационарного лечения

Средняя продолжительность госпитализации была больше у детей, чья госпитализация оплачивалась из Фонда обязательного медицинского страхования (ОМС), чем у пациентов, лечение которых покрывалось добровольным медицинским страхованием или из семейного бюджета (табл. 4).

Факторы, определяющие длительность лечения в стационаре РСВ+ пациентов: регрессионный анализ

Результаты множественного линейного регрессионного анализа выявили несколько факторов, увеличивающих продолжительность госпитализации. К ним относят-

ся перевод в отделение интенсивной терапии (2,3 дня, $p = 0,001$; ДИ 0,1–3,1 дня), необходимость кислородной поддержки (2,2 дня, $p = 0,01$; ДИ 0,6–3,9 дня), возникновение осложнений (1,6 дня, $p = 0,037$; ДИ 0,7–3,8 дня), наличие коморбидного состояния (1,5 дней, $p = 0,028$; ДИ 0,2–2,6 дня), лечение по страховке ОМС (2,0 дня, $p = 0,002$; ДИ 0,7–3,2 дня) (табл. 5).

Обсуждение результатов: обоснование профилактики тяжелой РСВ-инфекции

Таким образом, проведенное исследование показало, что госпитализации, связанные с РСВ-инфекцией, являются серьезной нагрузкой для больниц, подтверждая данные предыдущих публикаций [14, 15, 17]. Выявлено, что во время сезона высокой заболеваемости РСВ-инфекцией этот вирус обнаруживается у 38% детей, госпитализированных по поводу ИНДП, а стационарное лечение ребенка с тяжелой РСВ-инфекцией продолжается в среднем более 1 недели. Одним из недостатков данного исследования является отсутствие данных о других этиологических факторах ИНДП у госпитализированных детей. Длительность пребывания в больнице напрямую зависит от тяжести состояния, потребности в интенсивной медицинской помощи и кислородной поддержке, что подтверждается и данными литературы [18]. Кроме того, в Российской Федерации на срок госпитализации пациента с РСВ-инфекцией существенно влияет тип его медицинской страховки. Гестационный возраст при рождении, возраст на момент госпитализации и сроки госпитализации со времени появления первых симптомов суще-

Таблица 4. Средняя продолжительность госпитализации РСВ+ пациентов в зависимости от источника финансирования стационарного лечения

Источник финансирования стационарного лечения	Средняя длительность госпитализации (СО)	p
Семейный бюджет (платные медицинские услуги)	5,91 (2,04)	0,002*
Добровольное медицинское страхование	6,65 (2,00)	
Обязательное медицинское страхование	8,33 (4,07)	

Примечание. * — использован дисперсионный анализ (Anova test).

Таблица 5. Модель множественной линейной регрессии для прогнозирования продолжительности госпитализации детей с РСВ-инфекцией

Продолжительность лечения в стационаре	Коэффициент регрессионного уравнения	Стандартная ошибка	t	p	95% ДИ
Возраст при госпитализации (< 6 мес vs ≥ 6 мес)	0,07	0,05	1,49	0,138	(-0,02–0,16)
Недоношенность (Да vs Нет)	0,19	0,96	0,2	0,645	(-1,71–2,09)
Госпитализация в реанимацию (Да vs Нет)	2,31	1,02	2,05	0,001	(0,08–3,13)
Потребность в оксигенотерапии (Да vs Нет)	2,24	0,86	2,61	0,010	(0,55–3,93)
Бактериальные осложнения (Да vs Нет)	1,57	0,64	2,89	0,037	(0,69–3,83)
Бюджетное финансирование госпитализации vs оплата госпитализации семьей или страховой компанией	1,97	0,63	3,12	0,002	(0,73–3,22)
Наличие сопутствующих заболеваний (Да vs Нет)	1,49	0,33	1,94	0,028	(0,2–2,61)
Время от начала симптомов до госпитализации (дни)	0,25	0,15	1,69	0,093	(-0,04–0,54)

Примечание. ДИ — доверительный интервал; vs = versus.

ственно не влияли на продолжительность пребывания пациентов в стационаре.

Другим недостатком исследования является небольшое количество пациентов из группы высокого риска тяжело-го течения РСВ-инфекции.

Источник финансирования госпитализации никак не был связан с тяжестью течения РСВ-инфекции и потребностью в медицинской помощи. Авторы предполагают, что ранняя выписка детей, чья госпитализация оплачивалась родителями или страховыми компаниями, была связана с лучшими возможностями адекватной медицинской помощи в амбулаторном режиме. Кроме того, можно предположить, что системы обязательного и добровольного медицинского страхования имеют

различные требования к стационарному лечению пациентов. Ограниченность сведений о влиянии источника финансирования госпитализации на использование медицинских ресурсов является еще одним недостатком данного исследования, поэтому вопрос требует дополнительного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, многоцентровое эпидемиологическое исследование в Российской Федерации показало, что РСВ-инфекция обуславливает развитие тяжелой дыхательной недостаточности у части детей первых лет жизни и тем самым создает серьезную нагрузку для здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Morris J.A.Jr., Blunt R.E., Savage R.E. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1956; 92: 544–550.
2. Chanock R.M., Roizman B., Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent: Isolation, properties and characterization // *Am. J. Hyg.* — 1957; 66: 281–290.
3. Stensballe L., Devasundaram J.K., Simoes EAF. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a season virus // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003; 22: 21–32.
4. Gorbunov S.G., Gorelov A.V., Kosorotikova A.I. Etiological structure of acute respiratory viral infections in children hospitalized in 1981–1999 // *J. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* — 2001; 6: 25–27.
5. Яцышина С.Б., Шипулин Г.А., Кондратьева Т.Ю. и др. Совершенствование этиологической диагностики ОРЗ у детей / Материалы международного Евроазиатского конгресса по инфекционным болезням. — Витебск. — 2008; 1: 198–199.
6. Кожевникова Е.Н., Горелов А.В. Клинико-эпидемиологические особенности и лечение РС-вирусной инфекции у детей // *Инфекционные болезни.* — 2007; 5 (4): 15–21.
7. Simoes E.A., Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003; 22 (Suppl. 2): 13–8.
8. Langley J.M., Wang E.E., Law B.J. et al. Economic evaluation of respiratory syncytial virus infection in Canadian children: a Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study // *J. Pediatr.* — 1997; 131: 113–117.
9. Hall C.B., Weinberg G.A., Iwane M.K. et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children // *N. Engl. J. Med.* — 2009; 360: 588–598.
10. Nair H., Nokes D.J., Gessner B.D. et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* — 2010; 375: 1545–1555.
11. Holman et al. Demographic Characteristics RSV Survey 1993–1996 // *Pediatrics.* — 2004; 114: 437–444.
12. Everard M. Diagnosis, admission, discharge // *Paediatric Respiratory Reviews.* — 2009; 10 (Suppl. 1): 18–20.
13. Carbonell-Estrany X., Figueras-Aloy J., Law B.J. et al. Identifying risk factors for severe respiratory syncytial virus among infants born after 33 through 35 completed weeks of gestation: different methodologies yield consistent findings // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2004; 23 (Suppl. 11): 193–201.
14. Figueras-Aloy J., Carbonell-Estrany X., Quero-Jimenez J. Risk Factors Linked to Respiratory Syncytial Virus Infection Requiring Hospitalization in Premature Infants Born in Spain at a Gestational Age of 32 to 35 Weeks // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2008; 27: 788–793.
15. Figueras-Aloy J., Carbonell-Estrany X., Quero J. IRIS Study Group. 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: 815–820.
16. 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.
17. 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: 806–814.
18. Jansson L., Nilsson P., Olsson M. Socioeconomic environmental factors and hospitalization for acute bronchiolitis during infancy // *Acta Paediatr.* — 2002; 91: 335–338.

Финансовая помощь в проведении исследования и конфликт интересов: исследование было проведено при спонсорской поддержке Abbott Laboratories. Четверо из числа авторов (K.L. Gooch, К. Гудков, G. Notario, K. Buesch) статьи являются сотрудниками Abbott Laboratories, один из авторов (H. Khong) является консультантом компании Abbott Laboratories.

Т.В. Турти, М.А. Сновская, О.В. Кожевникова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Современный алгоритм диагностики атопии у детей первого года жизни

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 30.08.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

Трудности своевременного эффективного предупреждения развития атопического процесса связаны с отсутствием унифицированных обоснованных программ первичной и вторичной профилактики аллергии. В статье приводятся результаты исследований, доказывающие важную роль пищевых антигенов в раннем формировании атопического статуса ребенка. Разработан современный алгоритм клинико-иммунологической диагностики атопии с выявлением причинно-значимых аллергенов у детей первого года жизни.

Ключевые слова: новорожденные, дети первого года жизни, атопия, аллергия, профилактика, пищевые антигены, IgE.

68

Формирование атопического статуса начинается уже в антенатальном периоде развития: будущий ребенок может быть выношен только при условии преобладания в этот период Th2 типа иммунного ответа (проаллергического). В дальнейшем атопическая болезнь, вероятно, развивается при условии комплекса взаимодействий между генетическими факторами и факторами окружающей среды. Предполагается, что на долю генетических факторов приходится более 50% случаев астмы и аллергии [1]. В последние 30 лет во всем мире отмечается широкое распространение аллергических болезней. Существенный вклад в их развитие у детей могут вносить такие факторы, как неадекватное питание матери во время беременности и лактации, воздействие загрязненной окружающей среды, курение [2–4]. Одной из важных мер, направленных на предотвращение развития аллергической болезни, можно считать уменьшение контакта с потенциальным аллергеном. Некоторые исследователи считают необходимым исключение высокоаллергенных продуктов из рациона беременных и кормящих женщин и младенцев, а также уменьшение контакта детей с аллергенами окружающей среды. В то же время нет единого мнения о необходи-

мости введения ограничений в рацион беременной и кормящей женщины. При анализе базы данных систематических обзоров Кохрейна было найдено 6 обзоров, посвященных профилактике аллергических болезней и/или пищевой гиперчувствительности: ни одно из них, не соответствовало всем методологическим критериям [5]. Не было получено достаточных доказательств в поддержку эффективности и безопасности исключения аллергенов из рациона беременных женщин и кормящих матерей для профилактики аллергических болезней у детей из группы высокого риска по развитию атопии. Так, в одном исследовании при исключении пищевых аллергенов из рациона женщины на время беременности и/или кормления грудью у 163 младенцев не было выявлено существенных различий в частоте развития аллергических болезней к 18 мес жизни. Метаанализ двух других исследований, включавших суммарно 334 младенца, не установил существенных различий в частоте развития астмы или атопического дерматита [6]. В работе A. David et al. говорилось о небольшом, но статистически значимом уменьшении скорости набора веса будущим ребенком, учащении преждевременных родов и уменьшении массы тела при рождении у детей,

T.V. Turti, M.A. Snovskaya, O.V. Kozhevnikova

Scientific Center of Children's Health, RAMS, Moscow

Modern diagnostic algorithm of atopy in infants

Difficulties in the timely effective prevention of the atopic process development are related to the lack of unified well-founded programs of primary and secondary prevention of allergy. The paper presents results of studies demonstrating the important role of food antigens in the early formation of the atopic status of the child. A modern algorithm for clinical and immunological diagnosis of atopy, identifying cause-significant allergens in infants has been worked out.

Key words: infants, children of the first year of life, atopy, allergy, prevention, food antigens, IgE.

чи матери ограничивали рацион во время беременности. Авторы пришли к выводу: «Маловероятно, что рекомендации по ограничению пищевых аллергенов в диете беременных женщин из группы высокого риска приведут к существенному уменьшению вероятности развития атопии у их детей, однако, подобная диета может негативно сказаться как на нутритивном статусе матери, так и плода». Тем не менее, определенные методологические ограничения включенных в обзор исследований свидетельствуют о необходимости с осторожностью относиться к полученным выводам [5].

Таким образом, в настоящее время существует устойчивое мнение, что применять гипоаллергенную диету для беременных и кормящих женщин нецелесообразно, так как это может привести к задержке роста и развития ребенка. В то же время установлено, что преимущественной причиной атопии у детей первого года жизни являются пищевые антигены. Известен высокий сенсбилизирующий потенциал белков коровьего молока [7, 8]. По мере роста и развития, с 4–6 мес жизни, ребенок начинает «знакомиться» с продуктами прикорма. Можно предположить, что причиной появления симптомов кожной аллергии у детей грудного возраста наиболее часто являются антигены пищи и, возможно, пыльцевые, эпидермальные аллергены.

В случае развития пищевой аллергии или атопического дерматита у детей первого года жизни важно диагностировать, является ли данное заболевание IgE-опосредованным, и выявить этиологически значимые аллергены. В настоящее время появился современный высокоточный иммунологический метод ImmunoCAP, который включает в себя проведение качественного теста Phadiatop Infant (смесь 6 аллергенов пищи — яйцо, молоко, рыба, пшеница, соя, арахис), количественное определение общих и специфических антител (sIgE) к различным аллергенам. Технология ImmunoCAP — это проводимый *in vitro* анализ, посредством которого может быть измерена сверхнизкая концентрация циркулирующих IgE в сверхмалом количестве сыворотки крови человека. Прибор ImmunoCAP 250 измеряет концентрацию IgE в кЕД/л, а программное обеспечение прибора автоматически рассчитывает количественную концентрацию. Концентрация IgE антител у пациентов, страдающих бронхиальной астмой, сенной лихорадкой или экземой, а также при наличии иных аллергических болезней, значительно повышена (табл. 1), в то время, как содержание общего IgE в сыворотке крови здоровых детей до 1 года составляет 0–15 кЕД/л. Исследование крови на содержание специфических IgE по технологии ImmunoCAP представляет собой многоуровневый иммунологический анализ. Принцип метода определения

антител — иммунофлуоресцентный анализ. Особым элементом в системе проведения исследования является твердая фаза — ImmunoCAP. Он состоит из производных целлюлозы, помещенных в реакционный сосуд. Твердая фаза ImmunoCAP с нанесенным на него антигеном или антителом имеет очень высокую вязкую способность — примерно в 150 раз выше, чем у внутренней поверхности традиционных пробирок с покрытием [9, 10].

Важно отметить, что окончательный клинический диагноз ребенку с аллергической болезнью должен основываться не на каком-либо одном методе диагностики, а должен устанавливаться исключительно врачом после оценки всех клинических и лабораторных данных.

Целью исследования стало определение причинно-значимых аллергенов у детей первого года жизни с кожными проявлениями аллергии.

Задачи исследования включали определение развития атопических реакций у детей первого месяца жизни в зависимости от вида вскармливания, у детей первого года жизни с кожной формой аллергии — частоты атопических реакций в зависимости от принадлежности к семье с отягощенным/неотягощенным аллергологическим анамнезом, а также определение этиологической роли пищевых, пыльцевых, эпидермальных аллергенов; спектр причинно-значимых для развития пищевой аллергии продуктов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 321 ребенок первого года жизни, из них новорожденных — 263, младенцев старше месяца (2–12 мес жизни) — 58. У матерей наблюдаемых детей были тщательно проанализированы аллергологический анамнез и рацион питания, выявлены пищевые предпочтения в период беременности и начала лактации. Обнаружены отягощенный семейный аллергологический анамнез у 146 (54,6%) новорожденных детей, ранние кожные проявления аллергии — у 157 (59,7%). Учитывался вид вскармливания новорожденных детей: грудное, смешанное, искусственное (характер используемых молочных смесей). Исключительно грудное вскармливание получали 32,3%, смешанное — 56,6%, искусственное — 11,1% детей.

У 34 новорожденных детей был проведен анализ уровня содержания специфических IgE к фракциям белка коровьего молока (α -лактальбумину, β -лактоглобулину, казеину) в сыворотке крови в зависимости от вида вскармливания. Смеси на основе гидролизованного белка коровьего молока эти дети не получали.

Все дети 2–12-го месяца жизни имели кожные проявления аллергии (гиперемия, сухость, экссудация, корки, папулезная аллергическая сыпь) различной степени

Таблица 1. Оценка концентрации аллерген-специфических IgE в сыворотке крови пациента

Класс	Уровень специфического IgE	Концентрация специфического IgE, кЕД/л	Оценка
0	Отсутствует или обнаруживается с трудом	0,00–0,34	–
I	Низкий	0,35–0,69	+/-
II	Средний	0,7–3,49	+
III	Умеренно высокий	3,5–17,5	++
IV	Высокий	17,5–50	+++
V	Очень высокий	50–100	++++
VI	Предельно высокий	> 100	+++++

тяжести. Аллергологический анамнез был отягощен у 22 (37,9%) детей. Для определения атопического статуса заболевания у детей старше одного месяца жизни первоначально проводили качественный тест Phadiatop Infant и определяли концентрацию общего IgE в сыворотке крови. На следующем этапе выявляли причинно-значимый (для развития атопического процесса) аллерген с помощью анализа концентрации специфических IgE анти-тел в сыворотке крови. Список исследуемых специфических IgE антител был различен и зависел от набора подозреваемых аллергенов, который обнаруживался при тщательном анамнезе, анализе рациона ребенка первого года жизни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ факторов, действующих в период беременности и начала лактации. Выявлено, что матери детей с отягощенным аллергическим анамнезом и ранними кожными проявлениями аллергии (токсическая эритема новорожденных, сухость и гиперемия кожи, аллергическая папулезная сыпь) статистически значимо чаще имели такие алиментарные предпочтения, как активное употребление цельного коровьего молока и его продуктов (более 1 л/сут), продуктов с высоким сенсибилизирующим потенциалом (яйцо куриное, рыба, морепродукты, орехи): 43 и 24; 73 и 50%, соответственно; $p < 0,05$.

У 34 новорожденных детей, находящихся на различных видах вскармливания (10 детей — на грудном, 15 — на естественном, 9 — на искусственном), проведен анализ уровня специфических IgE к фракциям белка коровьего молока (α -лактальбумину, β -лактоглобулину, казеину). Выявлено, что уровень sIgE к β -лактоглобулину в сыворотке крови у новорожденных детей, находящихся на искусственном вскармливании, статистически был значимо выше по сравнению с таковым у детей, находящихся на естественном вскармливании (табл. 2).

У 58 детей старше 1 месяца жизни с кожной формой аллергии, как с отягощенным, так и с неотягощенным аллергологическим анамнезом, положительный качественный тест Phadiatop Infant получен примерно с одинаковой частотой: в 36 и 30%; $p > 0,05$. Таким образом, IgE-опосредованные атопические реакции способны формировать не только дети из семей с отягощенным аллергологическим анамнезом, но и не имеющие отягощенной наследственности. Всего положительный тест Phadiatop Infant был выявлен у 25 (43,1%) детей с кожной формой аллергии. Одновременно у этих детей был определен уровень общего IgE в сыворотке крови методом ImmunoCAP. У детей с отягощенным аллергологическим анамнезом уровень общего IgE (кЕд/л) был

статистически значимо выше по сравнению с детьми из семей без атопических заболеваний: 35,0 [8,9–220,0] и 14,6 [4,3–60,6]; $p < 0,05$. Полученные данные подтверждают важность наследственного фактора в развитии атопической патологии.

Следующим этапом обследования детей с кожной формой аллергии было определение уровня специфических IgE к пищевым антигенам в сыворотке крови детей. Выбор антигенов осуществлялся в зависимости от получаемого питания ребенком или матерью (в случае исключительно грудного вскармливания). Была проанализирована иммунотенность продуктов и их компонентов: белки коровьего молока (цельный белок коровьего молока, казеин, α -лактоальбумин, β -лактоглобулин), козье молоко, говядина, кролик, индейка, гречиха, яблоко, пшеница, кукуруза, рис, свинина, овес, куриное яйцо (белок, желток), банан, глютен, курица, баранина, капуста, картофель, морковь, соя.

У детей с положительным качественным тестом Phadiatop Infant, независимо от принадлежности к семье с отягощенной аллергологической наследственностью, методом ImmunoCAP выявлены специфические антитела III–IV класса к цельному белку коровьего молока, казеину, козьему молоку, белку куриного яйца; sIgE II–III класса — к желтку куриного яйца, I–II класса — к говядине, гречихе, овсу, банану (табл. 3). Эти продукты были определены, как имеющие высокий (цельный белок коровьего молока, казеин, козье молоко, белок и желток куриного яйца) и средний (говядина, гречиха, овес, банан) сенсибилизирующий потенциал.

Уровень специфических IgE к пылевым, эпидермальным аллергенам в различном сочетании (клещам домашней пыли, амброзии, овсянице, одуванчику, ромашке, лебеду, ржи, березе, шерсти кошки) был проанализирован у 53 детей первого года жизни. Выявлено, что во втором полугодии жизни IgE-аллергенспецифические реакции определялась лишь к пыльце ржи у трех детей (интерквартильный размах от 0,12 до 87,0 кЕд/л) и у двух — к шерсти кошки (0,33–0,35 кЕд/л).

Таким образом, полученные данные показали, что для профилактики формирования атопического статуса и развития аллергической болезни у детей может быть рекомендован мониторинг питания беременных женщин, кормящих матерей и детей первого года жизни. Выработка рекомендаций по составлению рационов беременных и кормящих женщин должна базироваться на необходимости достаточного и сбалансированного по нутриентам питания [7, 11]. Подтверждена роль активной поддержки и сохранения грудного вскармливания в профилактике развития аллергии [12].

Таблица 2. Уровень специфических IgE в сыворотке крови новорожденных детей при разных видах вскармливания

Специфические IgE (МЕ/мл)	0 Грудное вскармливание Медиана [ИКР] $n = 10$	1 Смешанное вскармливание Медиана [ИКР] $n = 15$	2 Искусственное вскармливание Медиана [ИКР] $n = 9$	p 0–1	p 0–2	p 1–2
IgE к α -ЛА	0,35 [0,29–0,24]	0,36 [0,33–0,4]	0,34 [0,29–0,48]	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
IgE к β -ЛГ	0,26 [0,2–0,33]*	0,33 [0,2–0,37]	0,47 [0,33–1,11]	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
IgE к казеину	0,34 [0,25–0,36]	0,33 [0,27–0,58]	0,4 [0,35–0,8]	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 3: ИКР — интерквартильный размах между 25 и 75 центилями.

Таблица 3. Уровень специфических IgE в сыворотке крови детей первого года жизни при положительном качественном тесте Phadiatop Infant

Уровень специфических IgE (кЕ/л)			
Группы	I группа Медиана [ИКР]	II группа Медиана [ИКР]	p
Phadiatop Infant	Положителен	Положителен	0,2
Коровье молоко	2,0 [0,7–6,0]	5,9 [0,1–19,0]	0,8
Казеин	9,8 [1,2–20,0]	5,7 [0–11,5]	0,7
Козье молоко	18,6 [1,2–42,7]	8,9 [2,2–14,1]	0,8
Говядина	0,39 [0,04–0,79]	3,4 [0,02–6,8]	0,3
Кролик	0,01 [0,01–0,04]	0,01 [0–0,1]	0,6
Индейка	0,06 [0,05–0,06]	0,01 [0,01–0,01]	0,3
Гречиха	0,23 [0,03–1,63]	0,8 [0,14–2,1]	0,6
Яблоко	0,04 [0,02–0,15]	0,05 [0,01–0,05]	0,6
Клещи пыли	0,02 [0–0,04]	0,35 [0–0,7]	0,01
Кукуруза	0,22 [0,07–0,35]	0,14 [0,06–0,2]	0,3
Рис	0,05 [0,01–0,09]	0,15 [0,1–0,7]	0,08
Свинина	0,04 [0,01–0,1]	0,03 [0,02–1,8]	0,4
Овес	1,5 [0,1–1,7]	0,94 [0,11–1,8]	0,5
Яйцо белок	6,3 [0,96–30,1]	0,93 [0,36–27,3]	0,7
Яйцо желток	2,0 [0,99–2,6]	3,9 [0,14–7,7]	0,5
Банан	0,17 [0–0,34]	1,36 [0,23–2,5]	0,7
Глютен	0,36 [0,06–0,6]	1,5 [0,09–4,4]	0,6
Картофель	0,15 [0,07–21,6]	0,1 [0,08–0,14]	0,36

Примечание. I группа — дети с отягощенным аллергологическим анамнезом; II группа — дети с неотягощенным аллергологическим анамнезом.

Рис. 1. Программа профилактики пищевой аллергии

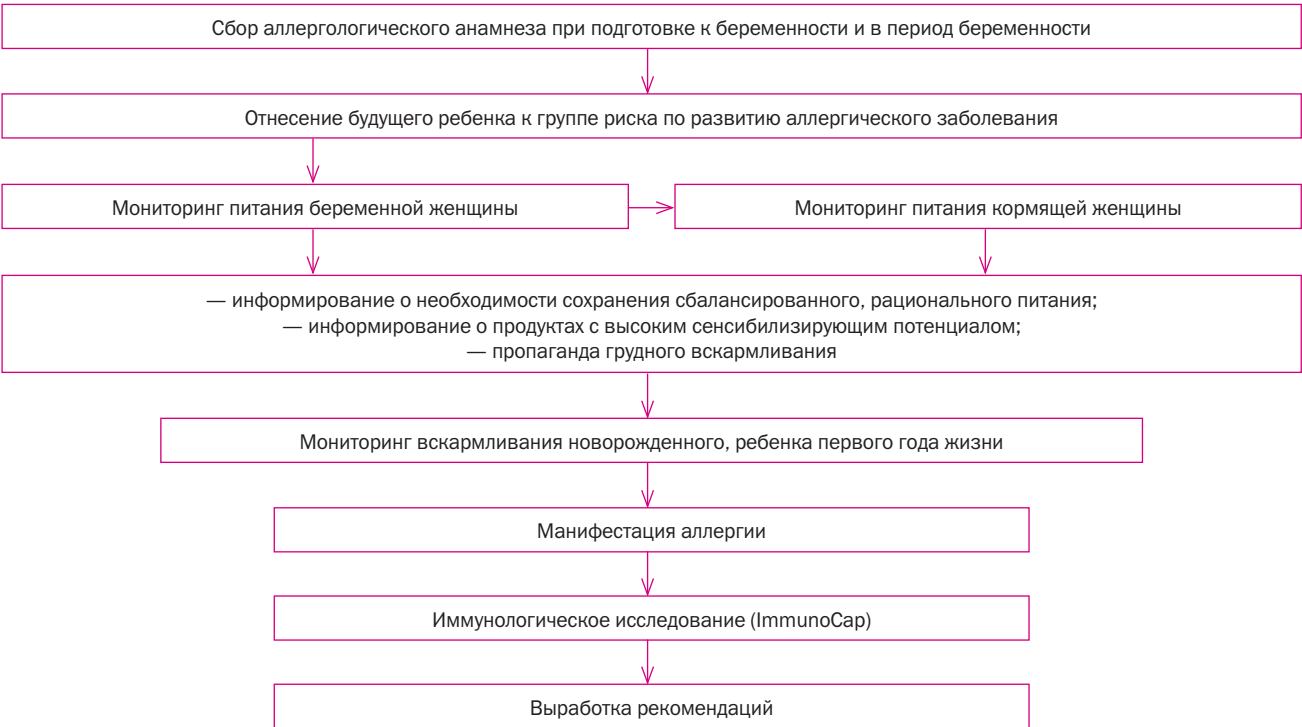


Рис. 2. Алгоритм профилактики пищевой аллергии



Детям первого года жизни с ранними проявлениями аллергии следует проводить иммунологический контроль с использованием современного высокоточного метода ImmunoCAP согласно разработанному алгоритму (рис. 1, 2). В список анализируемых специфических IgE включаются продукты прикорма с выявленным значи-

мым сенсibiliзирующим потенциалом (Приложение 1). Диагностированные при исследовании повышенные уровни специфических IgE к пищевым аллергенам в сыворотке крови позволяют разработать обоснованный индивидуализированный элиминационный лечебный рацион для ребенка первого года жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention // *Pediatr. Allergy. Immunol.* — 2004; 15 (Suppl. 16): 4–5.
2. Jaakkola J.J., Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma // *Am. J. Public. Health.* — 2004; 94: 136–140.
3. Arshad S.H., Stevens M., Hide D.W. The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of 2 years // *Clin. Exp. Allergy.* — 1993; 23: 504–511.
4. Peat J.K., Li J. Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma // *J. Allergy. Clin. Immunol.* — 1999; 103: 1–10.
5. Osborn D.A., Sinn J.K. The Cochrane Library and dietary prevention of allergic disease and food hypersensitivity in children: an umbrella. Evidence-based child health: A Cochrane review journal // *Evid.-Based Child. Health.* — 2007; 2: 541–552.
6. Kramer M.S., Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child / *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD000133. DOI: 10.1002/14651858.CD000133.pub2.
7. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации / Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов. — М.: Союз педиатров России, 2010. — С. 11; 34–38.
8. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Дарчия С.Н., Гамалеева А.В. Роль смесей — гидролизатов белка в профилактике и диетотерапии пищевой аллергии у детей раннего возраста // *Вопросы современной педиатрии.* — 2010; 9 (1): 150–156.
9. Аллергия у детей: от теории к практике / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: Союз педиатров России, 2010. — С. 166–199.
10. Yman L., Ewan P., de Groot H. et al. Clinical efficiency of UniCAP specific IgE // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996; 97 (1 part. 3): 234.
11. Коровина Н.А., Подзолкова Н.М., Захарова И.Н. и др. Особенности питания беременных и женщин в период лактации: Руководство для врачей. — М., 2004. — С. 5–30.
12. Гмошинская М.В. Разработка и оценка эффективности системы поддержки грудного вскармливания детей первого года жизни. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2010.

Бланк анализа (для детей первого года жизни)

ФИО ребенка _____ Дата взятия крови _____
 Дата рождения, возраст _____

1. Аллергологический анамнез: отягощен/нет

Степень родства	Заболевание
Мать	
Родственники:	
Отец	
Родственники:	
Сибсы	

2. Алиментарные предпочтения матери в период беременности, лактации (подчеркнуть): коровье молоко, яйцо куриное, орехи, глютенсодержащие продукты, соя, рыба, морепродукты, другие: _____

3. Вскармливание: грудное/искусственное

Название смеси	Тип смеси (указать)	Возраст начала использования

4. Продукты прикорма (перечислить): _____

5. ImmunoCap:

Показатели	Результат
Phadiatop Infant (для детей 0–4 лет)	
Общий IgE	
Специфические IgE к пищевым аллергенам:	
Белки коровьего молока:	
Молоко коровье	
Казеин	
α-ЛА	
β-ЛГ	
Говядина	
Молоко козье	
Яйцо куриное: белок	
Яйцо куриное: желток	
Орехи (указать):	
Рыба:	
Морепродукты:	
Картофель*	
Банан*	
Гречиха*	
Белокочанная капуста*	

Примечание. * — поля, обязательные к заполнению у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом.

Заключение врача: _____

Врач

Дата выдачи результата

А.Г. Тимофеева^{1, 2}, И.В. Винярская¹, Т.В. Маргиева^{1, 2}, В.В. Черников¹¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Качество жизни детей с гломерулярными болезнями почек

Контактная информация:

Винярская Ирина Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией проблем медицинского обеспечения и качества жизни детского населения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 783-55-96

Статья поступила: 07.09.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

В статье представлены результаты исследования качества жизни детей с хроническими болезнями почек с помощью опросника *Pediatric Quality of Life Inventory*, который позволяет оценить физическое, эмоциональное, социальное и ролевое функционирование. Авторы включили в исследование наименее изученную в детской нефрологии когорту пациентов — детей с сохранными почечными функциями. Согласно ответам пациентов, вне зависимости от возраста, наиболее низкими, по сравнению со здоровыми детьми, оказались физические, эмоциональные и социальные аспекты благополучия. По ответам родителей, качество жизни детей было сниженным, в основном за счет физического компонента. У детей дошкольного возраста (5–7 лет) обнаружено наиболее выраженное снижение всех параметров качества жизни.

Ключевые слова: качество жизни, хроническая болезнь почек, дети.

Одним из направлений изучения качества жизни (КЖ) в педиатрии является оценка влияния хронического заболевания на общее состояние ребенка. Сравнение параметров КЖ здоровых и больных детей позволяет определить общие закономерности нарушения качества жизни при развитии хронического заболевания, особенности этого показателя при определенных нозологических формах, влияние тяжести и длительности болезни на качество жизни.

Наибольшее число исследований посвящено изучению КЖ детей при различных хронических заболеваниях. Спектр описываемых нозологий достаточно широк: онкология, ЛОР-болезни, аллергология, неврология, травматология, нефрология, дерматология, гастроэнтерология, стоматология, психиатрия, пульмонология, эндокринология, кардиология, ревматология, инфекционные болезни и др.

Результаты, полученные в ходе этих исследований, несут новую и весьма ценную информацию для педиатров

о влиянии хронического заболевания на благополучие ребенка.

В исследовании А. М. McKenna и соавт. [1] проведено изучение параметров качества жизни детей с различными стадиями хронических болезней почек: хронической почечной недостаточностью; находящихся на гемодиализе; больных после трансплантации почки. Показатели качества жизни больных оказались ниже, чем у здоровых детей, что закономерно. Неожиданными оказались результаты, что качество жизни детей после трансплантации почки было ниже, чем у детей, находящихся на гемодиализе. Кроме того, у последних уровень эмоционального функционирования был близок к значениям у здоровых детей.

Подобные результаты получены И. А. Васильевой, изучавшей качество жизни российских пациентов, находящихся на гемодиализе [2]. У таких больных качество жизни оказалось ниже, чем у здоровых, в основном

A.G. Timofeeva^{1, 2}, I.V. Vinyarskaya¹, T.V. Margieva^{1, 2}, V.V. Chernikov¹¹ Scientific Center of Children's Health, RAMS, Moscow² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Quality of life of children with glomerular kidney diseases

The paper presents the results of a study of the life quality of children with chronic kidney diseases using a questionnaire *Pediatric Quality of Life Inventory*, which allows us to estimate the physical, emotional, social and role functioning. The authors included in the analysis the least studied in pediatric nephrology cohort of patients — children with intact renal function. According to the patients responses, regardless of the age, compared with healthy children, physical, emotional and social aspects were the lowest. In accordance with the parents responses the quality of children life have been reduced, mainly due to the physical component. The children of preschool age (5–7 years) showed the most marked reduction of all parameters of life quality.

Key words: quality of life, chronic kidney disease, children.

по компоненту физического функционирования, при этом эмоциональное нарушалось в меньшей степени.

В ряде клинических исследований была установлена взаимосвязь параметров качества жизни и клинко-лабораторных данных. Так, группа ученых пришла к выводу, что уровень качества жизни коррелирует с показателями функции почек при хронических болезнях почек: качество жизни, особенно его физический аспект, снижалось по мере ухудшения функции почек [3].

Существуют нозологические особенности нарушения качества жизни: при некоторых заболеваниях, например болезнях почек, в большей степени страдает физическое функционирование [3], в то время как при других, например аллергических, — психосоциальное здоровье [4]. Эти знания необходимы для оптимизации лечебной и реабилитационной тактики при конкретной патологии.

Несмотря на многочисленные исследования качества жизни пациентов с различными болезнями в отечественной педиатрии, подобных работ в области детской нефрологии у детей с сохраненными почечными функциями еще не существует. В связи с этим, в Научном центре здоровья детей РАМН начато изучение качества жизни детей с заболеваниями почек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 66 пациентов с гломерулярными болезнями почек в возрасте от 2 до 18 лет и их родителей. Из них возрастная группа 2–4 года составила 11 человек, 5–7 лет — 9, 8–12 лет — 27, 13–17 лет — 19. Мальчиков было 38, девочек — 28. Длительность болезни к моменту проведения исследования составила $4,8 \pm 2,4$ года. Ни у одного ребенка не была нарушена азотовыделительная функция почек (скорость клубочковой фильтрации более 85 мл/мин). В стадии ремиссии почечной патологии было интервьюировано 32 ребенка, в активной стадии болезни — 34. В качестве группы сравнения были проанкетированы дети соответствующего возраста, не имеющие хронической патологии. Инструментом оценки КЖ послужил опросник Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL™4.0; Varni J. et al., USA, 2001). Опросник состоит из 23 вопросов, которые объединены в следующие шкалы: физическое функционирование, эмоциональное функционирование, социальное функционирование, ролевое функционирование подразделяется на функционирование в детском саду или школьное функционирование (в зависимости от возраста детей). После заполнения опросника подсчитывается суммарный балл по всем его шкалам.

Опросник разделен на блоки по возрастам — 5–7, 8–12 и 13–17 лет, которые имеют формы для заполнения детьми и родителями; блок для детей в возрасте 2–4 лет заполняется только родителями. Общее количество баллов рассчитывается по 100-балльной шкале после процедуры шкалирования: чем выше итоговая величина, тем лучше качество жизни ребенка. Для проведения процедуры шкалирования в качестве базы данных использовалась специальная компьютерная программа «PedsQL», разработанная в НЦЗД.

Обязательным условием было раздельное заполнение опросников детьми и родителями для исключения взаимного влияния друг на друга. Перед началом анкетирования респонденты подписывали информированное согласие (дети — с 15 лет).

Статистический анализ осуществлялся с помощью статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., USA), версия 14.0, русифицированная. Анализ данных включал стандартные методы описательной и аналитической статистики, использовались методы непараметрической статистики. В качестве меры центральной тенденции указывалась медиана (Me), в качестве меры рассеяния — интерквартильный размах (Q25 и Q75). Достоверность различий между двумя группами оценивалась по критерию Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования нами была проведена оценка КЖ всех детей с заболеваниями почек независимо от возраста и сравнение с показателями здоровых сверстников (табл.).

Как видно из табл., общее КЖ в группе пациентов достоверно ниже, чем у здоровых детей, за счет более низкого уровня физического, эмоционального и социального аспектов благополучия, которые были нарушены в одинаковой степени, хотя физическое и социальное — с большей степенью достоверности ($p < 0,01$). При этом показатели шкалы «Ролевое функционирование» оставались в пределах значений группы сравнения, которые даже у здоровых детей отличались очень низким уровнем.

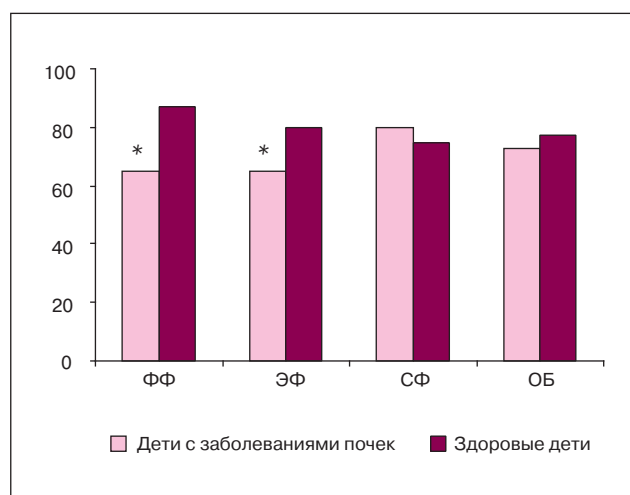
По ответам родителей, КЖ нефрологических пациентов также было сниженным, в основном за счет физического и, в меньшей степени, социального компонентов. По мнению родителей больных детей, их КЖ оказалось ниже, чем оценили сами дети, по аспектам физического и ролевого благополучия.

Таблица. Параметры качества жизни пациентов с заболеваниями почек (общая группа) и из здоровых сверстников (по ответам детей и родителей)

№	Аспекты качества жизни	Пациенты с заболеваниями почек		Здоровые дети	
		Дети	Родители	Дети	Родители
1	Физическое функционирование	78,0** (59,0; 90,0)	68,0** (55,3; 81,8)	87,0** (75,0; 93,0)	84,0** (71,0; 93,0)
2	Эмоциональное функционирование	65,0* (55,0; 80,0)	65,0 (53,8; 75,0)	75,0* (60,0; 85,0)	70,0 (55,0; 80,0)
3	Социальное функционирование	80,0** (63,8; 93,5)	80,0* (65,0; 90,0)	90,0** (80,0; 95,0)	85,0* (75,0; 95,0)
4	Ролевое функционирование	70,0 (50,0; 82,5)	60,0 (50,0; 75,0)	70,0 (60,0; 85,0)	65,0 (55,0; 80,0)
5	Общий балл	73,9** (58,7; 84,8)	69,4** (56,5; 80,8)	80,0** (71,0; 88,0)	76,4** (67,0; 85,0)

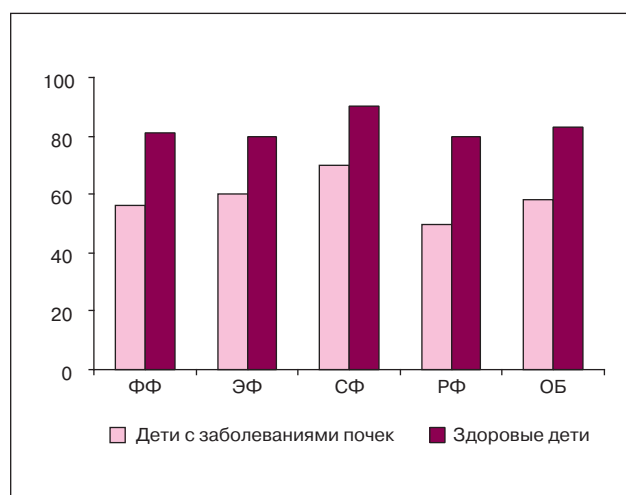
Примечание. * — достоверные различия в ответах детей с болезнями почек и здоровых детей, в ответах родителей детей с болезнями почек и родителей здоровых детей; $p < 0,05$; ** — достоверные различия в ответах детей с болезнями почек и здоровых детей, в ответах родителей детей с болезнями почек и родителей здоровых детей, $p < 0,01$.

Рис. 1. Параметры качества жизни детей в возрасте 2–4 лет (по ответам родителей)



Примечание. * — при сравнении у детей с болезнями почек и здоровых $p < 0,05$.

Рис. 2. Параметры качества жизни детей в возрасте 5–7 лет (по ответам детей)



Примечание. При сравнении всех параметров у детей с болезнями почек и здоровых $p < 0,05$.

На втором этапе исследования нами были изучены возрастные особенности КЖ детей с заболеваниями почек. В возрастной группе детей 2–4 лет (по ответам родителей) КЖ оказалось сниженным по уровню физического функционирования — 65,0 (40,0; 84,0) против 87,0 (68,0; 100,0) — у здоровых; $p < 0,05$. В меньшей степени затронутым было эмоциональное благополучие — 65,0 (50,0; 80,0) против 80,0 (65,0; 90,0); $p < 0,05$ (рис. 1). Социальное функционирование не было нарушено, ролевое не оценивалось, так как большинство детей не посещали детских образовательных учреждений.

У детей в возрасте 5–7 лет, по ответам самих детей, отмечено выраженное снижение всех параметров КЖ: физического — 56,0 (50,0; 65,0) против 81,0 (75,0; 87,0); $p < 0,01$; эмоционального — 60,0 (45,0; 65,0) против 80,0 (70,0; 90,0); $p < 0,01$; социального — 70,0 (60,0; 77,5) против 90,0 (80,0; 90,0); $p < 0,01$; ролевого — 50,0 (40,0; 50,0) против 80,0 (70,0; 90,0); $p < 0,01$ и общего балла — 58,3 (52,5; 69,4) против 82,6 (73,9; 87,0); $p < 0,01$ (рис. 2).

По мнению родителей, КЖ детей в возрасте 5–7 лет с заболеваниями почек отличалось от здоровых более низкими показателями физического — 62,0 (50,0; 71,0) против 84,0 (68,0; 94,0); $p < 0,01$ и ролевого функционирования — 50,0 (30,0; 62,5) против 65,0 (55,0; 83,0); $p < 0,05$.

В возрастной группе 8–12 лет достоверных различий в параметрах КЖ по ответам детей не выявлено, отмечалась лишь тенденция к более низким значениям социального функционирования. По результатам анкетирования родителей, достоверно снижено КЖ пациентов по шкале «Физическое функционирование» — 66,5 (51,3; 83,3) против 84,0 (71,0; 90,0); $p < 0,01$; на уровне тенденций — по шкалам эмоционального и социального благополучия.

У подростков 13–17 лет достоверных различий в группах также не обнаружено, а уровни социального и ролевого благополучия оказались даже несколько выше у пациентов с заболеваниями почек. Этот феномен описан другими авторами [5] и объясняется психологической защитой подростков при наличии хронического заболевания. Родители подростков также не отметили значимых различий в КЖ, но у больных детей оценили физическое функционирование несколько ниже — 73,0 (63,5; 84,8) против 84,0 (71,0; 90,0); $p > 0,05$.

Таким образом, проведенное исследование показало, что КЖ детей с болезнями почек снижено по сравнению со здоровыми детьми, при этом основные различия обусловлены низкими показателями у пациентов дошкольного возраста. В первую очередь, при нефрологической патологии страдало физическое благополучие детей, что совпадает с данными зарубежных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McKenna A.M., Keating L.E., Vigneux A. et al. Quality of life in children with chronic kidney disease — patient and caregiver assessments // *Nephrol. Dialysis Transplant.* — 2006; 21 (7): 1899–1905.
- Vasilieva I.A. Quality of life in chronic hemodialysis patients in Russia // *Hemodial. Int.* — 2006; 10 (3): 274–278.
- Fadowski J., Cole S.R., Hwang W. et al. Changes in physical and psychosocial functioning among adolescents with chronic kidney disease // *Pediatr. Nephrol.* — 2006; 21 (3): 394–399.

- Marklund B., Ahlstedt S., Nordstrom G. Health-related quality of life in food hypersensitive schoolchildren and their families: parents' perceptions // *Health Qual. Life Outcomes.* — 2006; 10 (4): 48.
- Платонова А.Н. Качество жизни подростков с рассеянным склерозом на фоне терапии интерферонами бета. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — 25 с.

В.Г. Багаев¹, В.Г. Амчеславский¹, Е.Н. Арсеньева², В.Г. Пинелис², И.В. Васильева¹, Д.И. Леонов¹, М.Ю. Давыдов¹

¹ НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, Москва

² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Сравнительная оценка адекватности анестезии ксеноном и севофлураном у детей в плановой хирургии

Контактная информация:

Багаев Владимир Геннадьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации

Адрес: 119180, Москва, ул. Большая Полянка, д. 22, тел.: (495) 633-58-27, e-mail: багаев61@mail.ru

Статья поступила: 30.10.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

На территории Российской Федерации в течение 11 лет при анестезии у взрослых пациентов в качестве анестетика используется ксенон. В апреле 2010 г. получено разрешение Минздравсоцразвития РФ на проведение клинических исследований по оценке эффективности и безопасности медицинского ксенона при анестезиях у детей на базе НИИ неотложной детской хирургии и травматологии. К ксенону в детской анестезиологии проявляется особый интерес, поскольку он по своим свойствам приравнивается к «идеальному анестетику». Для оценки его эффективности при анестезиях у детей в исследование были включены 42 пациента в возрасте от 1 года до 18 лет. Проводилась сравнительная оценка адекватности анестезии ксеноном и севофлураном. На разных этапах исследования помимо клинических показателей определялся уровень соматотропного гормона и кортизола. Исследование показало, что анестезия с использованием ксенона отличается от анестезии севофлураном гемодинамической стабильностью, при этом оба анестетика обладают высоким уровнем антистрессорной активности.

Ключевые слова: анестезия ксеноном, гормоны стресса, анестезия у детей.

77

ВВЕДЕНИЕ

Основной задачей анестезиолога при проведении анестезии является защита ребенка от операционного стресса. Интраоперационную оценку адекватности анестезии проводят по клиническим данным (частота сердечных сокращений, артериальное давление) и лабораторным анализам — «гормонам стресса». Из «гормонов стресса» наиболее достоверно «реагируют» на операционную травму кортизол (Ко) и соматотропный гормон (СТГ), уро-

вень которых при стрессе повышается [1, 2]. Кортизол секретируется корой надпочечников, при его выбросе понижается периферическое сопротивление сосудов, увеличивается сердечный выброс и улучшается тканевой кровоток, происходит задержка жидкости и натрия почками, а также подавляется действие инсулина, — все это в сочетании с глюконеогенезом в печени вызывает гипергликемию. Во время операции уровень кортизола может пятикратно превышать норму. СТГ вырабаты-

V.G. Bagaev¹, V.G. Amcheslavskiy¹, E.N. Arseneva², V.G. Pinelis², I.V. Vasileva¹, D.I. Leonov¹, M.Yu. Davydov¹

¹ Scientific and Research Institute of Emergency Children's Surgery and Traumatology, Moscow

² Scientific Center of Children's Health, RAMS, Moscow

Comparative evaluation of the adequacy of anesthesia with xenon and sevoflurane in children surgery

Xenon have been used as an anesthetic in the Russian Federation for 11 years in anesthesia in adult patients. In April 2010, the permission of the Ministry of Health and Social Development for the clinical studies evaluating the efficacy and safety of medical xenon anesthesia in children based on the Institute of Emergency Children's Surgery and Traumatology had been received. Xenon in pediatric anesthesiology is of a special interest because it has properties equivalent to an «ideal anesthetic». To assess its effectiveness in anesthesia in children 42 patients aged 1 to 18 years were included in the study. A comparative assessment of the adequacy of anesthesia with xenon and sevoflurane has been conducted. At different stages of the research in addition to clinical parameters the level of growth hormone and cortisol were measured. The study showed that anesthesia with xenon was different from sevoflurane by hemodynamic stability, and both have a high level of anesthetic anti-stress activity.

Key words: anesthesia with xenon, stress hormones, anesthesia in children.

вается в передней доле гипофиза, является пептидным гормоном, состоящим из 191-й аминокислоты. СТГ играет ключевую роль в процессе роста и развития организма, участвует во многих обменных процессах, регулирует углеводный, жировой, белковый и минеральный обмен; стимулирует гуморальный и клеточный иммунитет; способствует синтезу новых белковых молекул, процессу митоза и расщеплению жиров. Секреция СТГ имеет пульсирующий характер и достигает максимума в первые часы после засыпания. Физическая нагрузка и стресс стимулируют выработку СТГ [1]. С появлением в анестезиологии медицинского ксенона (Кс), к нему проявляется особый интерес, поскольку он имеет преимущества перед другими анестетиками: не имеет запаха, не горит, обеспечивает быструю индукцию, легко выводится через легкие, вызывает анальгезию и миорелаксацию, не подвергается метаболизму в организме, не вызывает аллергических реакций, не обладает кардиодепрессивным эффектом [3–6]. Благодаря разрешению Минздравсоцразвития РФ от 22.04.2010 на проведение клинических исследований ксенона при анестезиях у детей появилась возможность оценить его эффективность и сравнить с известным анестетиком — севофлураном (Се).

Цель исследования — провести сравнительный анализ адекватности анестезии ксеноном и севофлураном у детей путем клинических и лабораторных методов исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 42 ребенка в возрасте от 1 года до 18 лет, поступивших для планового хирургического лечения в НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, оцениваемые по ASA I–II (стандартное анестезиологическое пособие). При поступлении в операционную все пациенты находились в удовлетворительном физическом и психологическом состоянии. Из общего числа исследуемых 15 были девочки и 27 — мальчики. Критериями исключения из исследования были врожденные и приобретенные пороки сердца и крупных сосудов; операции, требующие гипероксических смесей ($\text{FiO}_2 > 0,3$); экстренные вмешательства и амбулаторные пациенты. Учитывая цель исследования, пациенты были разделены на две группы: в 1-й группе основной наркоз проводился Кс:О₂ в сочетании с фентанилом ($n = 30$), во 2-й — Се с фентанилом ($n = 12$). Средняя продолжительность анестезии составила: в 1-й группе (Кс) — 66 ± 24 мин, во 2-й (Се) — 74 ± 20 мин. Для премедикации использовался только 0,1% раствор атропина сульфат в дозе 0,01 мг/кг, седативные и наркотические препараты не применялись. В 1-й группе индукция вклю-

чала Диприван с фентанилом и миорелаксант (Эсмерон); после интубации проводилась денитрогенизация 100% кислородом продолжительностью 6–7 мин до показателей $\text{InO}_2/\text{EtO}_2 = 98/94\%$, затем насыщение Кс в течение 6–8 мин до концентрации $\text{Kс:O}_2 = 60\text{--}65:30\%$; поддержание анестезии осуществлялось Кс 65–55% и дробным введением фентанила ($3,0 \pm 0,5$ мкг/кг в час). Во 2-й группе вводная анестезия у детей до 5 лет проводилась ингаляционно, «болусно» Се, а у более старших — препаратом Диприван; после введения фентанила и миорелаксации Эсмероном ребенок интубировался и переводился на искусственную вентиляцию легких; поддержание анестезии осуществлялось Се в дозе 2,0 об/% (1МАК) и дробным введением фентанила ($4,0 \pm 0,5$ мкг/кг в час). При проведении анестезии использовался анестезиологический аппарат «Siesta i Whispa» (Дамеса, Дания), а при работе с Кс он совмещался с наркозной приставкой КНП-01 (ООО «Акела-Н», г. Сходня, Московская область). Препарат КсеМед (ПУ № ЛС-000121) — медицинский ксенон — поставлялся ООО «Акела-Н» и соответствовал требованиям высокой чистоты 99,9999% (ФСП 42-0523510904 от 08.04.2005). При работе с Кс и Се использовалась методика низкопоточной анестезии (Low flow anaesthesia). Для газового мониторинга наркозно-дыхательной смеси использовался анализатор M1026B (Philips) и ГКМ-03-Инсовт (Россия) — ими контролировалась концентрация In/EtO_2 , InKс , $\text{In}/\text{EtN}_2\text{O}$, In/EtCe и EtCO_2 в газовой смеси. Мониторинг жизненно важных функций обеспечивали следящей системой MP60 (Philips), контролируя артериальное давление (АД), частоту дыхания (ЧД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), показатели капнограммы (EtCO_2) и снижения насыщения крови кислородом (SatO_2), биспектральный индекс (БИС) и индекс перфузии (ИП). Вид оперативных вмешательств в группах сравнения представлен в табл. 1.

Согласно табл. 1, наибольшую группу — 24 (57,1%) — составили общехирургические операции: лапароскопическая герниопластика, грыжесечение (грыжи различной локализации), операции Иванисевича (варикоцеле). Меньшее количество больных — 8 (19,0%) — было прооперировано с травматологической патологией: артроскопии коленного сустава, интрамедуллярный остеосинтез костей конечностей. В «прочие» — 10 (23%) — вошли реконструктивно-пластические операции (мягко-тканые, костно-пластические).

Для оценки «антистрессорной активности» сравниваемых анестетиков использовались клинические (АДсис, АДдиаст, АДср, ЧСС, ИП), лабораторные (Ко, СТГ) и инструментальные (БИС-индекс) показатели. Исследование гормонального статуса производилось иммуноферментным

Таблица 1. Вид оперативных вмешательств

Оперативные вмешательства	1 гр. $n = 30$ (%)	2 гр. $n = 12$ (%)	Итого (%)
Общехирургические	14 (46,7)	10 (83,3)	24 (57,1)
Травматологические	7 (23,3)	1 (8,3)	8 (19,0)
Прочие	9 (30,0)	1 (8,3)	10 (23,8)
Итого	30 (100)	12 (100)	42 (100)

методом из сыворотки крови ребенка до операции, во время оперативного вмешательства (в наиболее травматичный момент) и после его завершения. Статистическая обработка данных производилась с помощью пакетов программ Excel, StatSoft Statistica v6.0 и Multilingual SPSS 11.0 с использованием следующих методов анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков по критерию Колмогорова–Смирнова, критерию Вилкоксона. Коэффициент корреляции определялся по Спирмену. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные показатели гемодинамики в группах сравнения на основных этапах исследования (до-, во время, после анестезии) представлены в табл. 2: в столбце «до операции» указаны средние значения основных гемодинамических показателей и БИС-индекса, которые в ходе исследования будут рассматриваться как нормальные значения. На этапе оперативного вмешательства в 1-й группе отмечена тенденция к повышению АД (систолическое (сист) АД — на 3%, диастолическое (диаст) АД — на 10%, среднее (ср) АД — на 9%) по сравнению с данными до операции. Повышение АД при анестезии Кс подтверждает данные литературы о том, что Кс увеличивает сократимость миокарда за счет роста фракции выброса левого желудочка и систолического индекса [5]. Однако, во 2-й группе отмечалась обратная тенденция: АД достоверно снижалось ($p < 0,05$) в среднем на 20% (АДсис — на 17%, АДдиаст — на 24%, АДср — на 19%), что можно объяснить действием ингаляционного анестетика на общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) [7].

Анализируя динамику ЧСС в группах сравнения на этапе операции, следует отметить, что в группе Кс учащение пульса не наблюдалось, поскольку он обладает симпатолитическим эффектом. Во 2-й группе, где анестезия проводилась Се, на этапе операции видим достоверное увеличение ЧСС на 16% ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем, до операции. Данная тахикардия совпадала со снижением АД, носила компенсаторный характер и не расценивалась как реакция на боль. ИП на этапе операции в обеих группах (1-я — $4,5 \pm 2,0$; 2-я — $5,7 \pm 1,5$) достоверно увеличивался по сравнению с исходным уровнем в 4 и 5 раз, соответственно ($p < 0,0001$), что

подтверждает данные о снижении ОПСС при анестезии Кс и Се и положительном влиянии анестетиков на тканевую перфузию [7, 8]. БИС-индекс на операционном этапе также имел статистически значимые различия в обеих группах по сравнению с исходными данными, $p < 0,0001$ (в 1-й — $51,1 \pm 6,2$; во 2-й — $53,7 \pm 8,1$) и не имел различий при межгрупповом сравнении. Уровень БИС-индекса в группах сравнения свидетельствует о достаточном уровне седации при использовании Кс и Се, что совпадает с данными исследований, проведенных у взрослых пациентов [9]. Наши наблюдения показали, что тенденция к брадикардии, описанная в литературе при анестезии Кс, присуща только детям старше 5–8 лет, в более младшем возрасте брадикардия не встречалась в виду физиологической симпатикотонии.

Таким образом, на этапе операции показатели гемодинамики при анестезии Кс и Се имеют различия: в 1-й группе — тенденция к умеренной артериальной гипертензии без изменения ЧСС, во 2-й — достоверное снижение АД до допустимых значений с умеренной тахикардией; в обеих группах хорошая тканевая перфузия (ИП $> 1,0$) и достаточный уровень седации (БИС < 55 Ед). В послеоперационном периоде более быстрое восстановление показателей гемодинамики (приблизненных к исходным) происходит в группе Кс, поскольку элиминация его из организма происходит быстрее в сравнении с Се, свидетельством этого является БИС-индекс после экстубации (в группе Кс — $86,7 \pm 6,8$; в группе Се — $78,5 \pm 4,6$ Ед). Необходимо отметить, что «качественно» пробуждение детей после анестезии Кс лучше, оно более «комфортное», без возбуждения, дети сразу вступают в контакт, не жалуются на боль в сравнении с больными после анестезии Се. Особенностью пробуждения детей после анестезии Се является «ажитация»: в младшем возрасте (до 5 лет) она возникает у 67% прооперированных; больные более сонливы, в контакт начинают вступать позднее [9–11].

Наиболее информативным критерием адекватности анестезии в ответ на операционную травму является уровень «гормонов стресса» (Ко, СТГ) [6, 12]. В табл. 3 представлены значения «гормонов стресса» (СТГ, Ко), медиана и процентиля на этапах исследования.

Для лучшей иллюстрации уровень «гормонов стресса» на этапах исследования, при анестезиях Кс и Се представлен в рис. 1 и 2.

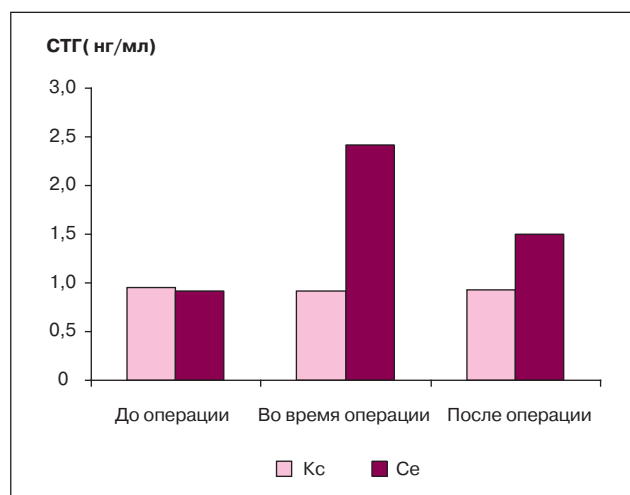
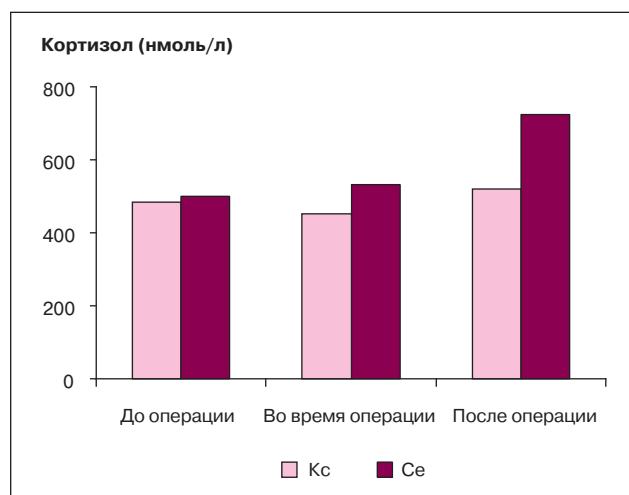
Таблица 2. Динамика клинических показателей при анестезии ксеноном и севофлураном у детей, $M \pm m$, ($n = 42$)

Показатели	До операции	Во время операции		После операции	
		1 гр.	2 гр.	1 гр.	2 гр.
АД (сис) мм рт. ст.	$115,2 \pm 11,5^*$	$118,7 \pm 14,5$	$94,8 \pm 7,2^*$	$119,0 \pm 10,7$	$108,1 \pm 12,5^*$
АД (диаст) мм рт. ст.	$70,5 \pm 12,2^*$	$74,3 \pm 11,9$	$53,6 \pm 9,4^*$	$74,5 \pm 11,4$	$64,5 \pm 10,5^*$
АД (ср) мм рт. ст.	$77,7 \pm 13,5^*$	$85,3 \pm 23,9$	$63,1 \pm 8,5^*$	$78,7 \pm 13,6$	$73,5 \pm 9,6^*$
ЧСС уд/мин	$101,7 \pm 20,2^*$	$100,2 \pm 25,6$	$116,2 \pm 18,2^*$	$95,2 \pm 15,2$	$114,3 \pm 16,8$
ИП (Ед)	$0,98 \pm 0,5^{**}$	$4,5 \pm 2,0^{**}$	$5,7 \pm 1,5^{**}$	$1,9 \pm 0,4^{**}$	$1,4 \pm 0,6^*$
БИС (Ед)	$96,7 \pm 1,4^{**}$	$51,1 \pm 6,2^{**}$	$53,7 \pm 8,1^{**}$	$86,7 \pm 6,8^{**}$	$78,5 \pm 4,6^*$

Примечание. Все сокращения приведены в тексте. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Таблица 3. Динамика соматотропного гормона и кортизола (медиана) при анестезии ксенонем и севофлураном, ($n = 42$)

Статистические показатели		До операции (норма)		Во время операции				После операции			
		СТГ нг/мл	Ко нмоль/л	1 гр.		2 гр.		1 гр.		2 гр.	
				СТГ	Ко	СТГ	Ко	СТГ	Ко	СТГ	Ко
Медиана		0,96	485,1	0,92	454,1	2,42	534,3	0,93	519,6	1,5	726,8
Процентили	25%	0,84	369,6	0,72	329,2	0,98	409,7	0,79	353,8	1,3	383,2
	75%	1,84	698,1	1,44	734,8	5,0	996,2	2,4	777,2	6,8	1042,1

Рис. 1. Сравнительный анализ уровня соматотропного гормона на этапах исследования**Рис. 2.** Сравнительный анализ уровня кортизола на этапах исследования

Как видим на рис. 1, исходные значения (до операции) уровня СТГ в группах сравнения находятся в пределах возрастной нормы (медиана: мальчики 0,38–2,4 нг/мл, девочки 0,7–2,4 нг/мл). В 1-й группе (Кс) во время операции и после ее окончания изменение уровня СТГ происходило незначительно и являлось статистически недостоверным.

Во 2-й группе (Се) видим, что уровень СТГ имеет тенденцию к повышению, как во время операции, так и после ее завершения, по сравнению с исходным уровнем, однако, эти изменения также не являются статистически значимыми.

На рис. 2 представлена динамика уровня кортизола в плазме крови на этапах исследования. Исходные значения уровня кортизола до операции не выходят за пределы возрастной нормы (кортизол в норме у мальчиков и девочек в возрасте от 1 года до 17 лет — 150–660 нмоль/л). Во 2-й группе уровень кортизола на всех этапах исследования статистически не изменялся, что подтверждает данные, полученные у взрослых пациентов, о его хорошей антистрессорной активности не только во время, но и в послеоперационном периоде [11]. Анализируя динамику уровня Ко в группе Се, видим тенденцию к росту: во время операции — на 10% и после операции — на 34% по сравнению с дооперационным уровнем. Хотя послеоперационный уровень кортизола превышает норму только на 9,1%, можно предположить,

что его повышение связано с синдромом «ажитации», который является стрессом для ребенка.

Таким образом, при сравнении уровня «гормонов стресса» в обеих группах полученные данные статистически недостоверны, но тенденция к более благоприятному гормональному фону складывается в группе Кс. Ксенон не подавляет функцию коры надпочечников и обладает лучшей «антистрессорной» активностью в ответ на операционную травму [12].

В ходе исследования была проверена корреляция (по Спирмену) уровня гормонов с показателями гемодинамики (АДср, ЧСС, ИП) и БИС-индексом. Корреляция в 1-й группе во время операции и после ее завершения представлена в табл. 4. Обнаружено, что в группе больных, где анестезия проводилась Кс, во время операции прослеживается умеренная связь только между ЧСС и кортизолом, где коэффициент Спирмена равен 0,27, а после операции аналогичная связь присутствует между кортизолом и ЧСС ($r = 0,31$), а также между Ко и ИП ($r = 0,27$). В остальных случаях корреляция между показателями гемодинамики и БИС-индексом с уровнем «гормонов стресса» была слабой или отсутствовала.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что при анестезии Кс в ходе операции ЧСС связана с уровнем Ко, а после операции — с уровнем СТГ.

Корреляция во 2-й группе на этапе операции и после ее завершения представлена в табл. 5. Выявлена умерен-

Таблица 4. Корреляция по Спирмену (r) между «гормонами стресса» и клиническими показателями при анестезии ксеноном

«Гормон стресса»	АДср		ЧСС		ИП		БИС	
	операция	после	операция	после	операция	после	операция	после
СТГ	0,089	-0,08	0,10	0,31*	-0,007	-0,36	0,03	-0,43
Кортизол	-0,047	0,17	0,27*	-0,08	0,01	0,27*	0,09	0,17

Примечание. Здесь и в табл. 5: $r \leq 0,25$ — слабая связь; $0,25 < r < 0,75$ (*) — умеренная связь.

Таблица 5. Корреляция по Спирмену (r) между «гормонами стресса» и клиническими показателями при анестезии севофлураном

«Гормон стресса»	АДср		ЧСС		ИП		БИС	
	операция	после	операция	после	операция	после	операция	после
СТГ	0,27*	0,43*	0,128	0,31*	-0,14	0,43*	0,22	0,149
Кортизол	0,046	0,132	0,21	-0,08	0,35*	0,20	-0,14	0,48*

ная корреляция между уровнем СТГ и АДср, где индекс составил $r = 0,27$. После операции уровень СТГ имел умеренную связь с АДср ($r = 0,43$), ЧСС ($r = 0,31$) и ИП ($r = 0,43$).

Таким образом, при анестезии Се во время операции уровень СТГ зависел от АДср, а уровень Ко — от ИП. После операции уровень СТГ зависел от АДср, ЧСС и ИП, поскольку индекс Спирмена (r) был $> 0,26$, а уровень кортизола был связан только с БИС-индексом. Сильной корреляции ($r \geq 0,75$) при анестезии Се на этапах исследования между «гормонами стресса» и показателями гемодинамики не выявлено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kettle W.M., Arky R.A. Endocrine pathophysiology. — Moscow: Binom Publishers, 2001. — P. 336.
2. Black A., Sury M.R.J., Hemington L. et al. A comparison of the induction characteristics of sevoflurane and halothane in children // *Anaesthesia*. — 1996; 51: 539–542.
3. Буров Н.Е., Касаткин Ю.Н., Ибрагимова Г.В. и др. Сравнительная оценка гормонального фона при однотипной методике анестезии закисью азота и ксеноном // *Анестезиология и реаниматология*. — 1995; 4: 57–60.
4. Буров Н.Е., Потапов В.Н., Макеев Г.Н. Ксенон в анестезиологии // *Клинико-экспериментальные исследования*. — М.: Пульс, 2000.
5. 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.
6. Буров 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 им. Н.Н. Бурденко, 2010. — С. 55–74.
7. Цыпин Л.Е., Лазарев В.В., Брызжева И.А. и др. Интраоперационное обезболивание с оценкой фармакокинетики фентанила

ВЫВОДЫ

1. Анестезия с применением ксенона в сравнении с анестезией севофлураном обеспечивает лучшую гемодинамическую стабильность в ходе плановых операций у детей.
2. Анестетики ксенон и севофлуран обладают высоким уровнем антистрессорной активности при плановых операциях у детей.
3. При проведении анестезии ксеноном и севофлураном не выявлено сильной корреляции между «гормонами стресса» (СТГ, кортизол) и показателями гемодинамики, а также БИС-индексом.

- при общей анестезии севофлураном у детей // *Анестезиология и реаниматология*. — 2011; 1: 13–15.
8. Ксенон и инертные газы в отечественной медицине / Материалы второй конференции анестезиологов-реаниматологов МУ МО РФ. — Москва: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2010. — 286 с.
 9. Fahlenkamp A.V., Krebber F., Rex S. et al. Bispectral index monitoring during balanced xenon or sevoflurane anaesthesia in elderly patients // *Eur. J. Anaesthesiol*. — 2010; 27 (10): 906–911.
 10. Bronco A., Ingelmo P.M., Aprigliano M. et al. Xenon anaesthesia produces better early postoperative cognitive recovery than sevoflurane anaesthesia // *Eur. J. Anaesthesiol*. — 2010; 27 (10): 912–916.
 11. Dahmani S., Stany I., Brasher C. et al. Pharmacological prevention of sevoflurane- and desflurane-related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies // *Br. J. Anaesthesiol*. — 2010; 104: 216–223.
 12. Китиашвили И.З., Буров Н.Е. Сравнительная оценка гемодинамических, гормональных и метаболических показателей в условиях анестезии ксеноном и закисью азота // *Вестник интенсивной терапии*. — 2006; 1: 57–60.

Комментарий к статье Т.Ю. Гогберашвили, Г.А. Каркашадзе, Л.С. Намазовой-Барановой, О.И. Масловой «Нейропсихологические методы в педиатрии: возможности и перспективы применения»



Ведущие рубрики:

Маслова Ольга Ивановна,

профессор, доктор медицинских наук, заведующая отделом психоэмоциональной разгрузки, когнитивной поддержки и коррекционно-восстановительной помощи НИИ ПП и ВЛ НЦЗД РАМН

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

тел.: (499) 134-02-57,

e-mail: maslova@nczd.ru



Каркашадзе Георгий Арчилович,

кандидат медицинских наук, заведующий отделением когнитивной педиатрии НИИ ПП и ВЛ НЦЗД РАМН

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

тел.: (499) 134-02-57,

e-mail: karkashadze@nczd.ru

Хорошо известно, что область психологии представлена обилием специализаций (патопсихолог, педагог-психолог, специальный психолог, нейропсихолог, психотерапевт и др.), в связи с чем педиатры, а иногда даже неврологи, не всегда четко определяют нюансы и различия между ними. Это мешает эффективному применению различных видов психологической помощи в педиатрии, начиная с диагностики и заканчивая методами коррекции. Одной из разновидностей клинической психологии является нейропсихология — наука, базирующаяся на тех же классических законах нейроанатомии и нейрофизиологии, что и психоневрологические дисциплины медицины. На наш взгляд, имея много общего с медициной и, в принципе, ориентированная на нее, нейропсихологическая наука в течение последних десятилетий не получала должного развития в педиатрии и детской неврологии. Это связано как с традиционными трудностями междисциплинарного взаимопонимания, так и с инерцией недооценки психологических аспектов течения разнообразных заболеваний еще со времен советской медицины. Хотя именно нейропсихология была одной из активно развивающихся в Советском Союзе психологических дисциплин, благодаря чему отечественная школа нейропсихологии считается одной из ведущих в мире.

Последнее время нейропсихологические методы диагностики и лечения все активнее применяются в ведущих клиниках страны. Вырос объем публикаций в медицинской литературе, но большая часть охватывает узкоспециализированные издания, поэтому большинство педиатров все еще испытывают дефицит информации об этой науке. Между тем на повестке дня стоит расширение области применения нейропсихологии в педиатрии. Будем надеяться, что представленная в статье информация о нейропсихологических методах диагностики и лечения, а также их перспективах в педиатрии будет способствовать решению этой задачи.

Т.Ю. Гогберашвили^{1, 3}, Г.А. Каркашадзе¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, О.И. Маслова¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

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

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Нейропсихологические методы в педиатрии: возможности и перспективы применения

Контактная информация:

Гогберашвили Тинатин Юзовна, кандидат психологических наук, научный сотрудник отделения когнитивной педиатрии НИИ ППВЛ НЦЗД РАМН, доцент кафедры клинической психологии психолого-социального факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

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

Статья поступила: 16.10.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

Статья посвящена нейропсихологии — науке, которая изучает дисфункции, степень формирования высших психических функций, позволяет не только описать симптомы их нарушения, но и выявить механизмы, выработать адекватную тактику ведения пациента. Авторы подчеркивают, что в последние годы возрос интерес психологов, педагогов, патопсихологов к этой области в связи с увеличением числа детей с трудностями адаптации, не успевающих в обучении. Подробно освещаются особенности нейропсихологического обследования ребенка, которое должно носить структурно-динамический характер. Уточнение индивидуальных особенностей ребенка, формирование врачом нужной мотивации позволит провести эффективную коррекционную работу.

Ключевые слова: нейропсихология, основоположники, высшие психические функции, нейропсихологическое обследование, коррекционная работа, дети.

Нейропсихология — это отрасль психологии, направленная на изучение мозговых механизмов высших психических функций. В рамках клинической психологии наряду с нейропсихологией выделяют еще ряд направлений: патопсихологию, психосоматику, психологию аномально-го развития, психотерапию.

Нейропсихология как область психологической науки начала складываться в начале XX века. Она сформировалась на стыке нескольких научных дисциплин, каждая из которых внесла свой вклад в ее понятийный аппарат — психологии, медицины, физиологии. Основоположником отечественной нейропсихологии

является выдающийся ученый XX века, доктор психологических и медицинских наук А.Р. Лурия. Во многом благодаря ему, отечественная нейропсихология известна во всем мире и занимает одно из первых мест среди других нейропсихологических школ в зарубежных странах. Работы А.Р. Лурия представлены во всех современных зарубежных медицинских изданиях о нарушениях обучения и поведения [1]. Развивая идеи Л.С. Выготского о системном строении высших психических функций, А.Р. Лурия разработал теорию системной динамической локализации психических процессов. Согласно данной теории, мозг как субстрат психических процессов

T.Y. Gogberashvili^{1, 3}, G.A. Karkashadze¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, O.I. Maslova¹

¹ Scientific Center of Children's Health, RAMS, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Neuropsychological techniques in pediatrics: possibilities and prospects of their use

The paper is devoted to neuropsychology — the science that studies dysfunction, degree of formation of the higher mental functions, allows not only to describe symptoms of their disorders, but also to identify mechanisms, to develop adequate tactics of the patient treatment. The authors emphasize that in recent years the interest of psychologists, teachers, and pathopsychologists to this area due to the increasing number of children with difficulties in adaptation, underachieving in education. The character of neuropsychological examination of a child, which must be structurally dynamic is described. Refinement of the individual characteristics of the child, the necessary motivation formed by physician permits the effective correctional work.

Key words: neuropsychology, the founders, the higher mental functions, neuropsychological investigation, correctional work, children.

функционирует как высокодифференцированное единое целое, и каждая психическая функция имеет динамическую, изменчивую мозговую организацию, различную в разные периоды жизни человека. Нарушения одной и той же функции протекают по-разному в зависимости от того, какое звено оказывается пораженным. Именно поэтому главной задачей нейропсихологического исследования является проведение качественного анализа нарушения, а не только констатация факта расстройства той или иной функции [2].

В отличие от российской нейропсихологии, которая берет свое начало в психологии, западная нейропсихология опирается в большей степени на медицину, фактически не имея общей концептуальной схемы работы мозга, общей нейропсихологической теории, объясняющей принципы функционирования мозга как целого. Вместе с тем, западная нейропсихология достигла больших успехов в разработке количественных методов. Она опирается главным образом на эмпирические данные, на психометрику. В основном для исследования больных с локальными поражениями мозга применяются стандартизированные количественные методы оценки отдельных функций. Достаточно часто (например, в США) нейропсихологическое исследование проводится без предварительного анализа клинических данных: нейропсихолог, не наблюдая больного, работает только с результатами исследования (исследование проводит ассистент). В отечественном подходе большое внимание уделяется особенностям контакта, поведения пациента в ситуации обследования, а также процессу выполнения заданий. Предварительная беседа, проводимая при исследовании пациента, позволяет нейропсихологу составить общее представление о состоянии сознания больного, уровне и особенностях личности, его отношении к себе и к той ситуации, в которой он находится [3]. Полученные в ходе предварительной беседы и наблюдения данные представляют собой важный материал для постановки диагноза.

Нейропсихологическое диагностическое обследование, разработанное А. Р. Лурия и его учениками, представляет собой систему научно обоснованных методов, которая направлена на постановку функционального, топического диагноза путем не количественного, а качественного анализа дефекта.

Нейропсихологический подход рассматривает психическую функцию на разных уровнях ее реализации: морфологическом, психофизиологическом, психологическом [4]. Он позволяет не просто описать симптомы нарушения (несформированности) высших психических функций, но и выявить их механизмы, что имеет ключевое значение для постановки точного диагноза, для установления причины нарушения психической деятельности, а также для выбора стратегии коррекции.

В процессе становления отечественной нейропсихологии объектами нейропсихологических исследований, наряду со взрослыми, всегда были и дети с органическими локальными поражениями мозга (опухоли, травмы и т. д.). С ними, как и со взрослыми, проводилась диагностическая и реабилитационная работа [5]. В конце 90-х годов такие отрасли науки, как педагогика, дефектология, детская неврология, специальная психология и др. проявили повышенный интерес к нейропсихологии и ее методам. Причиной заинтересованности стало увеличение числа

детей с различными проблемами здоровья, рост процента неуспевающих в обучении, а также увеличение числа детей с трудностями адаптации к новым школьным условиям. Эти обстоятельства способствовали активному развитию детской нейропсихологии.

Нейропсихология детского возраста — область нейропсихологии, изучающая взаимосвязь социального функционирования (поведения и обучения) ребенка с формированием его психических функций и личности, с развитием мозга в норме и патологии, а также исследующая возможности использования получаемых знаний для коррекционно-развивающего обучения [6]. Основная задача нейропсихологии детского возраста — выявление дисфункций, несформированности высших психических функций, которые возникают при незрелости определенных отделов мозга.

При проведении нейропсихологической диагностики в детском возрасте необходимо учитывать сложность общей картины нарушений высших психических функций, имеющих возрастную специфику. Это связано с пластичностью детского мозга, со степенью сформированности психических функций на разных этапах онтогенеза.

Как известно, в ходе онтогенеза мозг ребенка созревает неравномерно. Усложнение уровней функциональной организации мозга протекает в определенной хронологической последовательности, подчиняющейся закону гетерохронии [4, 7]. Самое существенное различие в проявлении нейропсихологической симптоматики у детей и взрослых с очаговыми поражениями головного мозга состоит в высокой скорости регресса нарушений высших психических функций в детском возрасте.

Проявление специфических нарушений высших психических функций при очаговых поражениях головного мозга у детей зависит не только от локализации, но и от характера патологического процесса. У взрослых хорошо развиты меж- и внутрислобковые связи, которые способствуют возникновению специфических расстройств и широкому распространению эффекта очагового поражения и трудно поддаются обратному развитию. У детей эти связи не являются окончательно сформированными, эффект очагового поражения более ограничен, частота специфических расстройств более низкая, а возможности для восстановления нарушенных функций значительно более высокие [8, 9].

При нейропсихологическом обследовании изучаются двигательные функции, восприятие, речевые функции, память и интеллект. По процедуре нейропсихологическое исследование является структурно-динамическим: важен не столько результат выполнения тестов, сколько особенности процесса их выполнения. Например, в пробе требуется отсчитывать последовательно от 103 по 7. Результат вычитания может быть одинаковым у больных с различными поражениями ЦНС, но имеет значение характер ошибок, нейропсихологический анализ которых позволяет указывать на топiku поражения. Если у больного с дефицитностью лобных отделов мозга при вычитании будут наблюдаться персеверации*, инертность, то у больных с заинтересованностью теменно-затылочных отделов мозга могут быть дефекты пространственного восприятия числа и операций с числами. Анализ процесса вычитания указывает на разную структуру дефекта, на разные механизмы, лежащие в его основе и, соответственно, на разную топiku. Таким образом, учитывая основной механизм

* **Персеверация** — непроизвольное, назойливо повторяющееся циклическое повторение или настойчивое воспроизведение некоего действия, движения, представления, идеи мысли или переживания, — часто вопреки сознательному намерению.

нарушения, пути коррекционно-развивающего обучения также будут разными.

Структурно-динамический характер нейропсихологического исследования предопределяет подвижность, вариативность процедуры методов и исследования. Нельзя ограничиваться стандартной схемой обследования, а в случае необходимости применять ряд дополнительных методов, усложняющих или, наоборот, облегчающих выполнения задания [10].

В заключении нейропсихологического обследования дается описание общей характеристики больного в ситуации обследования (особенности контакта, состояние сознания, способность ориентироваться в месте и времени, уровень критики и эмоционального фона, темп работы, контроль за протеканием произвольной деятельности и т.д.); состояние высших психических функций: праксиса (динамический, кинестетический, пространственный, конструктивный, оральный); гнозиса (зрительно-предметный, зрительно-пространственный, сомато-пространственный, символический, цветовой, слуховой); памяти (слухоречевая, зрительная); речи (импрессивная, экспрессивная); интеллектуальной деятельности (наглядно-образное, вербально-логическое мышление); вычленяется основной механизм нарушения, и на этой основе формулируются функциональная и топическая части заключения (рис. 1).

Таким образом, нейропсихологический метод обследования позволяет выявить причины и механизмы отставания в развитии ребенка, определить недостаточность работы определенных зон мозга, раскрыть причины неуспеваемости детей в школе, наметить пути преодоления этих трудностей.

На основании диагностических данных разрабатываются нейропсихологическая коррекционная программа и пути коррекционно-развивающего обучения.

В отечественной нейропсихологии Л. С. Цветковой, продолжившей традиции своего учителя — профессора А. Р. Лурия, и ее сотрудниками разработаны принципы нейропсихологической коррекции в детском возрасте:

- **принцип опоры на индивидуально-личностные особенности ребенка.** Определение индивидуальных особенностей ребенка, формирование нужной мотивации необходимо для эффективной коррекционной работы;
- **принцип опоры на сохранные формы деятельности и на предметную деятельность.** В коррекционную

работу для восстановления и формирования высших психических функций (ВПФ) весьма эффективно включение дефицитарных функций с опорой на предметную деятельность;

- **принцип программированного обучения.** При составлении коррекционной программы необходимо учитывать индивидуальные особенности ребенка, многократное повторение отдельных частей программы; опираться на внешние вспомогательные средства;
- **принцип от простого к сложному;**
- **принцип использования игровой деятельности.** В зависимости от возраста определяется сюжет игры. Коррекционные занятия должны проходить в игровой форме [11, 12].

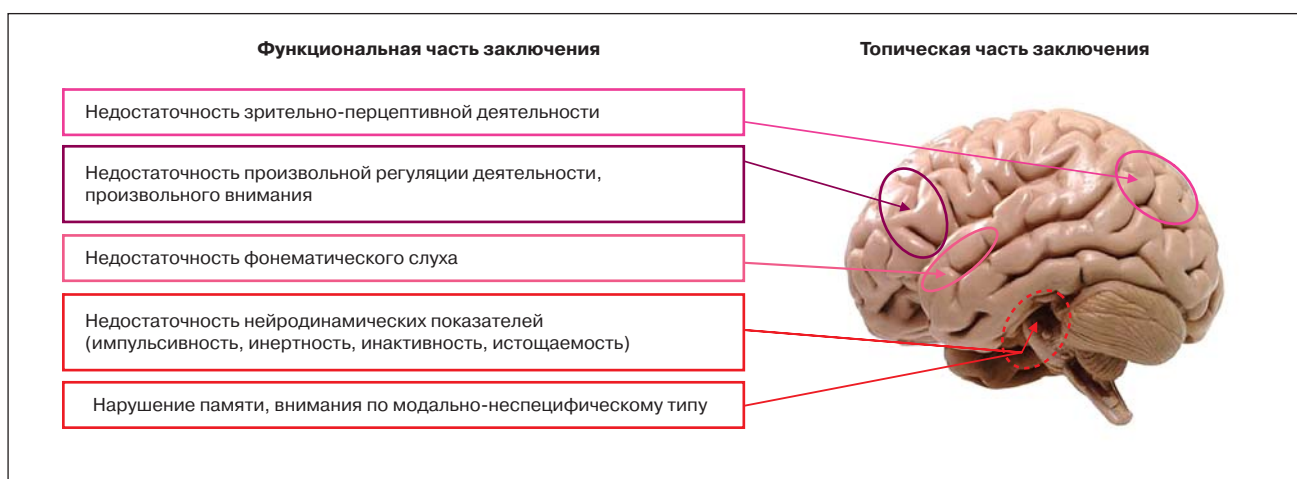
В медицинской практике нейропсихологическая диагностика применяется как составная часть диагностики неврологических и нейрохирургических состояний. Но не все специализированные психоневрологические и нейрохирургические клиники и отделения Москвы и других городов имеют в штате сотрудников-нейропсихологов. Нейропсихологическую диагностику можно назвать детализированным продолжением исследования когнитивных функций неврологом или психиатром. Например, невролог определяет у ребенка отсутствие речи, возможно вследствие нарушения ее понимания, и подозревает в связи с этим наличие синдрома Ландау–Клеффнера (специфическое заболевание, характеризующееся утратой речи вследствие эпилепсии). Он направляет ребенка на нейропсихологическую диагностику с целью:

- удостоверить наличие нарушения понимания речи специализированными методиками;
- уточнить конкретный нейропсихологический механизм, лежащий в его основе: нарушение понимание обращенной речи, нарушение фонематического слуха, сужение объема слухоречевой памяти, нарушение номинативной функций речи, трудности понимания логико-грамматических конструкций и т.д.

На основании данных нейропсихологического исследования невролог получает данные «за» или «против» вышеуказанного диагноза.

Невролог, психиатр или нейрохирург используют нейропсихологическое заключение при выстраивании диагноза в той его части, которая касается нейропсихических функций, то есть речь идет об опоре части или всего диагноза на данные нейропсихологического заключения. Фактически можно было бы вести речь о механиче-

Рис. 1. Схема выстраивания нейропсихологического заключения



ском встраивании нейропсихологического заключения в неврологический диагноз, если бы не терминологические расхождения, поэтому на практике невролог или нейрохирург адаптируют данные нейропсихологического заключения к требованиям неврологического диагноза. Причем при выстраивании неврологического диагноза отдельные роли играют функциональная и топическая части нейропсихологического заключения. Из функциональной части выстраивается клинический неврологический синдром (например, из недостаточности уровня произвольного внимания выстраивается «парциальный когнитивный дефицит»).

Сведения о топической локализации нарушенных высших психических функций помогают неврологу поставить нозологический диагноз, который в качестве условия включает вовлеченность определенной топической зоны. Так, данные нейропсихологического заключения о недостаточности функций затылочной доли могут послужить основой для определения хронического нарушения кровообращения в бассейне задней мозговой артерии. Кроме того, топическая локализация нарушенных высших психических функций помогает определить клиническое развитие уже выявленного патологического состояния: например, если топический нейропсихологический диагноз совпадает с местом расположения кисты, опухоли, эпилептического или другого очага, можно говорить о прямых клинических нарушениях, вызванных этими образованиями, и наоборот, отсутствие топических совпадений исключает наличие у этих образований клинических последствий относительно нейропсихических функций. Это предопределяет выбор дальнейшей тактики ведения таких пациентов. В этом же отношении специфической областью применения нейропсихологического заключения является нейрохирургия, где состояние нейропсихологических функций указывает на вовлеченность/не вовлеченность определенных зон мозга в патологический процесс, что с учетом данных нейровизуализации влияет на выбор оперативной стратегии и тактики. Таким образом, нейропсихологическое обследование дает возможность точно оценить и квалифицировать симптомы, формировать прогноз психического развития детей и разрабатывать адекватные методы психологической коррекции с учетом сильных и слабых звеньев разных функциональных систем психики.

Все нюансы применения нейропсихологической диагностики в работе с конкретным пациентом невролог должен оговаривать в процессе прямого диалога с нейропсихологом; необходимость прямого общения специалистов предполагает специальную организацию процесса диагностики в лечебном учреждении.

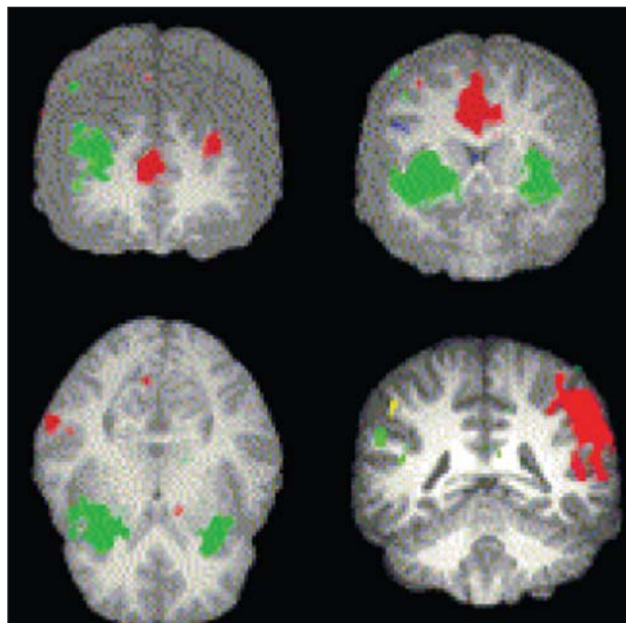
Таким же образом, как и диагностика, нейропсихологические методы коррекции должны рассматриваться как составная часть общего лечебного процесса в медицинском учреждении. Нейропсихологические методы коррекции применимы к пациентам с нарушенными высшими психическими функциями вследствие приобретенных заболеваний: черепно-мозговых травм, нейроинфекций, острых нарушений мозгового кровообращения, оперативных вмешательств на мозге, соматических заболеваний; вследствие врожденных и хронических состояний с ремиттирующим и прогрессирующим течением: последствий пре- и перинатальных поражений головного мозга, пороков развития мозга, конституционально и наследственно-обусловленных нарушений, нейродегенеративных, демиелинизирующих заболеваний, эпилепсий и др. В медицинском учреждении нейропсихологические методы коррекции

должны назначаться врачом, отвечающим за лечение пациента, по представлению нейропсихолога и после обсуждения деталей процесса с ним и с психологом другой специализации (патопсихологом, психотерапевтом). При этом должны учитываться не только объективная необходимость в методах нейропсихологической коррекции, но и такие факторы, как наличие мотивации у пациента, предел переносимых психических нагрузок, необходимость проведения других психологических коррекционных методик (игротерапия, психотерапия и др.), логопедических и других методов коррекции и лечения. Наиболее важным здесь представляется правильное выстраивание иерархии необходимых методов психологической коррекции в каждом конкретном случае и уже в соответствии с этим назначение вида и объема нейропсихологических методов коррекции. Например, ребенку с отсутствием мотивации к учебной деятельности прежде всего необходимы занятия и комплекс воздействий по ее формированию, а нейропсихологические методы коррекции должны подключаться уже по мере решения первой задачи. Иерархию задач психологической коррекции важно учитывать и в связи с тем, что у ребенка (особенно с неврологическими нарушениями) имеется определенный предел психической работоспособности, что не позволяет автоматически проводить с ним весь объем коррекционных занятий — необходим выбор по принципу первой и большей необходимости. Причем когда говорится об иерархии коррекционных задач, следует четко понимать, что в соответствии с современной парадигмой детского здравоохранения конечной целью лечения является формирование как можно более здоровой личности. Например, не следует всеми силами, с помощью большого объема коррекционных занятий, пытаться улучшать когнитивные функции ребенка ценой формирования у него негативного отношения к учебному процессу и всему, что с ним связано. В дальнейшем это приведет к личностным изменениям и гораздо более выраженной социальной дезадаптации, чем просто плохая успеваемость. Как видно, процесс назначения нейропсихологических и других методов коррекции никак не может быть формализован и требует от врача не только специальных знаний в области психологии, но и организации взаимодействия с психологами, которое подразумевает, в первую очередь, формы прямого общения. Это обязательно еще и по причине отсутствия единого терминологического языка, последствия чего на практике нивелируются только путем общения. Говоря о дальнейших перспективах развития нейропсихологии в педиатрии, в первую очередь следует отметить необходимость пересмотра преимущественной привязанности нейропсихологической помощи к классическим неврологическим заболеваниям, ввод этого вида помощи применительно ко всему контингенту детей с когнитивными нарушениями, независимо от их генеза: будь это черепно-мозговая травма или такое соматическое заболевание, как аллергический ринит. Помимо этого, в настоящее время актуализируется и находится в стадии решения вопрос организации практических мер по выводу на новый уровень междисциплинарного взаимодействия между педиатрами, неврологами, психологами и логопедами [13]. Реализация этих мер позволит, с одной стороны, повысить эффективность применения нейропсихологической помощи в педиатрии, с другой — послужит обогащению нейропсихологии знаниями из смежных областей и будет стимулировать новые научно-практические изыскания.

И, наконец, нельзя не упомянуть о тех возможностях, которые открывает внедрение в научно-клиническую практику новых нейровизуализационных методов: функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ), диффузионной трактографии и др. В настоящее время значительный спектр выявляемых нейропсихологом у детей нарушений высших корковых функций остается не топируемым с помощью традиционных методов нейровизуализации (МРТ, КТ, УЗИ головного мозга). Это связано с тем, что легкие когнитивные нарушения (наиболее многочисленные и чувствительные к методам нейропсихологической коррекции), как правило, основываются на невыраженном анатомо-структурном повреждении мозга — нарушения носят в большей степени функциональный характер, а структурные повреждения минимальны. При общепринятых методах нейровизуализации такие нарушения остаются «невидимыми».

Новые методы (функциональная МРТ, диффузионная трактография, магнитоэнцефалография), основанные на изменении гемо-метаболических параметров мозговой деятельности в ответ на различные психические функциональные пробы, позволяют рассчитывать на визуализацию именно этих невыраженных структурно-функциональных нарушений, что открывает новые перспективы диагностики и лечения нарушений корковых функций, включая их нейропсихологические аспекты. Во-первых, с применением новых методов в процессе диагностики легких (и не только) когнитивных нарушений создается возможность определить все патофизиологические субстраты заболевания: структурно-анатомический, нейрофизиологический (ЭЭГ, вызванные потенциалы мозга) и функциональный (нейропсихологическое обследование, психоневрологический статус). Это позволит получить новые данные о патогенезе, развитии, дифференциальном диагнозе и прогнозе когнитивных нарушений; систематизировать представления о них, совершенствовать классификацию и диагностические алгоритмы. Во-вторых, новый инструмент диагностики позволит совершенствовать контроль лечения (включая методы нейропсихологической коррекции) как в клинике, так в исследовательской практике. В третьих, будет инициировано множество исследований в области собственно нейропсихологии, так как эта наука базируется на связи функциональных нарушений со структурной организа-

Рис. 2. Зоны функциональной активности мозга при проведении функциональной МРТ головного мозга с различными нейропсихологическими пробами [14]



цией мозга. Последние годы за рубежом уже начали проводиться нейропсихологические исследования с применением функциональной МРТ у детей с легкими когнитивными нарушениями (рис. 2) [14].

Нейропсихология как наука, исследующая закономерности развития познавательной сферы на основании научных представлений о нейроанатомии, нейрофизиологии и психологии, обладает широким и не до конца реализованным потенциалом применения в медицине, и в педиатрии в частности. Реализация этого потенциала и ближайшие научные перспективы данной области клинической психологии связаны с совершенствованием интеграции нейропсихологических методов диагностики и коррекции в педиатрическую, неврологическую клинику с применением новых инструментальных методов медицинской диагностики в нейропсихологических исследованиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ньюкиптьен Ч. Детская поведенческая неврология. Том I / пер. с англ. под ред. Н.Н. Заваденко. — М.: Теревинф, 2009. — 288 с.
2. Хомская Е.Д. Нейропсихология. — М.: УМК Психология, 2002. — 415 с.
3. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. — М.: Академический проект, 2000. — 496 с.
4. Северцев А.Н. Эволюция и психика / Собр. соч. Т. 3. — М., 1945. — 530 с.
5. Лурия А.Р., Цветкова Л.С. Нейропсихология и проблемы обучения в общеобразовательной школе. — М.: МОДЭК, 1997. — 61 с.
6. Глозман Ж.М. Нейропсихология детского возраста. — М.: Академия, 2009. — 264 с.
7. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. — М.: Медицина, 1968. — 546 с.

8. Симерницкая Э.Г. Мозг человека и психические процессы в онтогенезе. — М.: МГУ, 1985. — 181 с.
9. Манелис Н.Г. Нейропсихологические закономерности нормального развития. Хрестоматия по нейропсихологии / под ред. Е.Д. Хомской. — М.: МГУ, 1999. — С. 456–463.
10. Цветкова Л.С. Введение в нейропсихологию и восстановительное обучение. — М.: МПСИ, 2000. — 145 с.
11. Микадзе Ю.В. Нейропсихология детского возраста. — СПб.: Питер, 2008. — 260 с.
12. Цветкова Л.С. Нейропсихологическая реабилитация больных. — М.: МГУ, 1985. — 323 с.
13. Каркашадзе Г.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Актуальные проблемы диагностики и лечения легких когнитивных нарушений у детей // Педиатрическая фармакология. — 2011; 8 (5): 6–12.
14. Wouter B., Johnson K.A. et al. Neuropsychologia. — 2011; 49: 1641–1650.

От редакции

Автор данной статьи — студент VI курса СПбГПМА — привлек к себе внимание докладами на Пироговской конференции в РГМУ (ныне РНИМУ). В 2010 г. его выступление было посвящено изучению влияния факторов риска по тугоухости на развитие слуха у новорожденных; в 2011 — проблемам ухудшения слуха у детей с онкологическими болезнями. Таким образом, данная статья по сути является студенческой работой. А еще говорят, у российской медицинской науки слабые перспективы!

Г.Ш. Туфатулин, Е.С. Гарбарук

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Росздрава

Разработка схемы обследования слуха у детей, получавших химиотерапию препаратами платины

Контактная информация:

Туфатулин Газиз Шарифович, студент 6-го курса Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Кантемировская, д. 26, **тел.:** (821) 909-29-06, **e-mail:** gaziz1989@mail.ru

Статья поступила: 07.09.2011 г., **принята к печати:** 01.11.2011 г.

88

За последние несколько десятилетий достигнуты значительные успехи в лечении детей с онкологическими болезнями. В связи с этим особо актуален вопрос повышения качества жизни пациентов после лечения, проблема диагностики и терапии отдаленных осложнений химиотерапии. Цель работы — разработка схемы аудиологического обследования детей, получавших препараты платины (карбоплатин, цисплатин). Обследовано 46 детей в возрасте от 3 мес до 18 лет. В качестве аудиологических методов использовались различные классы отоакустической эмиссии, тимпанометрия, тональная пороговая аудиометрия. У 15,2% детей с нормальными порогами слуха в речевом диапазоне частот выявлено высокочастотное снижение слуха; в 8,7% случаев обнаружена сенсоневральная тугоухость, в 6,5% — кондуктивная тугоухость. При проведении динамического обследования отмечалось прогрессирование тугоухости у 7 (из 12) детей. На основании полученных результатов определена наиболее оптимальная схема аудиологического обследования.

Ключевые слова: ототоксичность, препараты платины, отоакустическая эмиссия, скрининг слуха.

Лечение злокачественных опухолей на современном этапе развития детской онкологии позволяет значительно продлить жизнь тяжелобольных детей и в ряде случаев излечить их. В связи с этим особую значимость приобретает проблема совершенствования социальной и медицинской реабилитации, а также повышение качества жизни пациентов, прошедших противоопухолевое лечение [1, 2].

В детской онкологической практике широко применяют препараты платины (цисплатин и карбоплатин). За годы применения эти препараты продемонстрировали высокую эффективность и цитостатическую активность [3]. Основным механизмом противоопухолевого действия препаратов платины обусловлен дестабилизацией молекулы ДНК, образованием аддуктов цисплатина с ДНК, последующей фрагментацией ДНК

G.S Tufatulin, Y.S. Garbaruk

St. Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russian Health Care Department

Devising an examination scheme of hearing in children received chemotherapy with platinum

Over the past few decades significant advances in the treatment of children with oncological diseases have been obtained. In this regard an issue of the life quality of patients after treatment, the problem of diagnosis and therapy of long-term complications of chemotherapy is particularly actual. Purpose of the work — to develop the audiologic examination scheme of children treated with platinum drugs (carboplatin, cisplatin). We examined 46 children aged from 3 months to 18 years. As an audiological methods we used different classes of otoacoustic emissions, tympanometry, tonal threshold audiometry. In 15,2% of children with normal hearing thresholds at speech frequencies we revealed a high frequency hearing loss, and in 8,7% — a sensorineural hearing loss and in 6,5% — conductive hearing loss. During the dynamic examination the progressed deafness took place in 7 (12) children. On the base of the obtained results we determined the most optimal scheme of audiologic examination.

Key words: ototoxicity, platinum drugs, otoacoustic emission hearing screening.

и апоптозом опухолевых клеток [4–6]. Однако, наряду с высокой цитостатической активностью, они обладают рядом побочных эффектов, в том числе нефро-, нейро- и ототоксичностью [1, 7, 8]. Карбоплатин наделен примерно равной цисплатину клинической эффективностью в отношении широкого спектра опухолей, но при этом является менее токсичным [2].

Механизм развития цисплатиновой ототоксичности обусловлен накоплением составляющего вещества в структурах улитки: в первую очередь, в сосудистой полоске, а также в базилярной мембране, вестибулярной лестнице. Накопление токсических веществ затрудняет венозный отток из улитки, вызывает нарушения в спиральной связке и сосудистой полоске. Изначально в патологический процесс вовлекаются поддерживающие клетки Дейтерса [1, 5, 6, 9–11]. С увеличением дозы и длительности действия цисплатина процесс дегенерации распространяется от базального к апикальному завитку улитки, вовлекая в него наружные и внутренние волосковые клетки. Снижается эндокохлеарный потенциал. В клеточных структурах определяется апоптоз, пикноз и уплотнение ядер, фрагментация ДНК в органе Корти, спиральном ганглии и сосудистой полоске. Более высокие дозы препаратов платины вызывают дегенерацию сосудистой полоски [5]. Показано, что ототоксичность цисплатина резко возрастает при нарушениях выделительной функции почек и кровоснабжения внутреннего уха [9, 10].

Ототоксическое действие препаратов платины выражается в развитии прогрессирующей, билатеральной тугоухости, нередко сопровождающейся ушным шумом. Снижение слуха во всех случаях начинается с ультразвуковых (9–20 кГц) и высоких (4–8 кГц) частот, что совпадает с патоморфологией платиновой ототоксичности (начало процесса в основном завитке улитки), с постепенным распространением на область низких частот [12–15].

Распространенность патологии слуха у детей, получающих препараты платины, по различным данным, составляет от 30 до 70% [13, 16–19]. По данным некоторых авторов, суммарная доза цисплатина, вызывающая ототоксический эффект, колеблется от 300 до 400 мг/м², при этом тугоухость может прогрессировать и после прекращения приема препарата [3, 17]. Различные режимы введения цисплатина существенно влияют на степень ототоксичности препарата. Одна и та же кумулятивная доза, данная дробно за более длительный промежуток времени, позволяет отсрочить, а возможно, и уменьшить нарушения слуха [20]. Тугоухость развивается у 4–5% детей, получавших только карбоплатин, и в 70% случаев при одновременном применении карбоплатина и цисплатина [14, 18]. Применение лучевой терапии у детей, получающих препараты платины, резко повышает частоту и выраженность их ототоксического действия [21]. Более выраженное побочное действие препаратов платины отмечается у детей в возрасте до 5 лет [13, 22–24]. Некоторые авторы указывают на генетическую предрасположенность к токсическому действию препаратов платины [1, 9, 10, 12, 23, 24].

Для диагностики тугоухости, вызванной действием ототоксических препаратов (аминогликозидов, петлевых

диуретиков и др.), широко используются методы регистрации различных видов отоакустической эмиссии (ОАЭ) и слуховых вызванных потенциалов [15, 20, 25]. Из-за невозможности прогнозирования ототоксического действия препаратов платины на основании режимов дозирования, количества проводимых курсов химиотерапии или концентрации препарата в крови [23], вопрос об аудиологическом обследовании пациентов, получающих эти препараты, является весьма актуальным. Раннее выявление тугоухости в этой группе детей позволит отсрочить или остановить прогрессирование снижения слуха различными путями: коррекцией режимов дозирования токсичных препаратов, применением отопротекторов, своевременным лечением сенсоневральной тугоухости. Тем не менее, в настоящее время в России не существует протокола обследования слуха у детей, получающих химиотерапию препаратами платины. Целью настоящего исследования явилась разработка оптимальной схемы обследования слуха у детей, получавших химиотерапию цисплатином и карбоплатином.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На базе отделения детской онкогематологии городской больницы № 31 г. Санкт-Петербурга было обследовано 46 детей в возрасте от 3 мес до 18 лет (средний возраст 7 лет 8 мес), из них девочек — 26 (56,5%), мальчиков — 20 (43,5%). Все дети находились на стационарном лечении по поводу злокачественных опухолей различной локализации (гемобластозы, опухоли средостения, центральной нервной системы, забрюшинного пространства, костной ткани, глаз, крестцово-копчиковой области и др.). Из группы обследуемых 61,5% детей получали в качестве монотерапии цисплатин, 15,4% — цисплатин в сочетании с карбоплатином, 23,1% — монотерапию карбоплатином; 46,2% детей получали также лучевую терапию.

До начала курса химиотерапии 18 (из 46) пациентам было проведено аудиологическое обследование (базовое обследование), которое подтвердило нормальное состояние слуховой функции у всех 18 пациентов. При сборе анамнеза не выявлено ни одного случая семейной тугоухости.

Аудиологическое обследование включало в себя регистрацию задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ), частотный диапазон 1,5–4 кГц; отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения с интенсивностью стимуляции 65/55 дБ (ОАЭПИ), частотный диапазон 1,5–6 кГц; отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения в расширенном диапазоне частот с интенсивностью стимуляции 65/55 дБ (ОАЭПИрасш), частотный диапазон — 1,5–12 кГц; для детей младше 6 мес проводилась высокочастотная тимпанометрия; для детей старше 3 лет — тональная пороговая аудиометрия (ТПА) в частотном диапазоне 0,25–8 кГц. Регистрация отоакустической эмиссии и тимпанометрия осуществлялись с помощью прибора EroScanPro (Maico, Германия). Тональная пороговая аудиометрия проводилась на клиническом аудиометре AD229e (Interacoustics, Дания).

Для 12 пациентов было проведено динамическое аудиологическое наблюдение. В эту группы вошли дети как с нормальным слухом (7 детей), так и с выявленной при первичном обследовании тугоухостью (5). Динамическое обследование проводилось после каждого курса химиотерапии (один раз в месяц), а для пациентов, закончивших лечение препаратами платины — один раз в 3 мес. На основании полученных результатов проведен анализ динамики снижения слуха и исследована чувствительность используемых методов диагностики с помощью программного комплекса Statistica 6.0 и расчета коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При первичном обследовании у 39 (84,8%) из 46 пациентов выявлены нормальные показатели слуха, у 4

(8,7%) — сенсоневральная тугоухость, у 3 (6,5%) — кондуктивная тугоухость.

У 32 (из 39) детей с нормальным слухом тональные пороги составили менее 15 дБ, и все типы отоакустической эмиссии соответствовали критериям нормы во всем диапазоне частот. У 7 детей (15,2%) по результатам регистрации ОАЭ, ТПА, тимпанометрии выявлено минимальное сенсоневральное высокочастотное снижение слуха: нормальная слуховая чувствительность в речевом диапазоне частот (до 4 кГц) и повышение порогов слуха до 65 дБ в высокочастотной области.

У 3 детей с кондуктивной тугоухостью регистрировалась тимпанограмма типа В; тональные пороги слуха по воздушному звукопроводению были повышены, по костному звукопроводению находились в пределах нормы: в двух случаях патология была обусловлена экссудатив-

Рис. 1. Пример высокочастотной сенсоневральной тугоухости

а) тональная пороговая аудиометрия; б) отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения; в) задержанная вызванная отоакустическая эмиссия; г) отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения в расширенном диапазоне

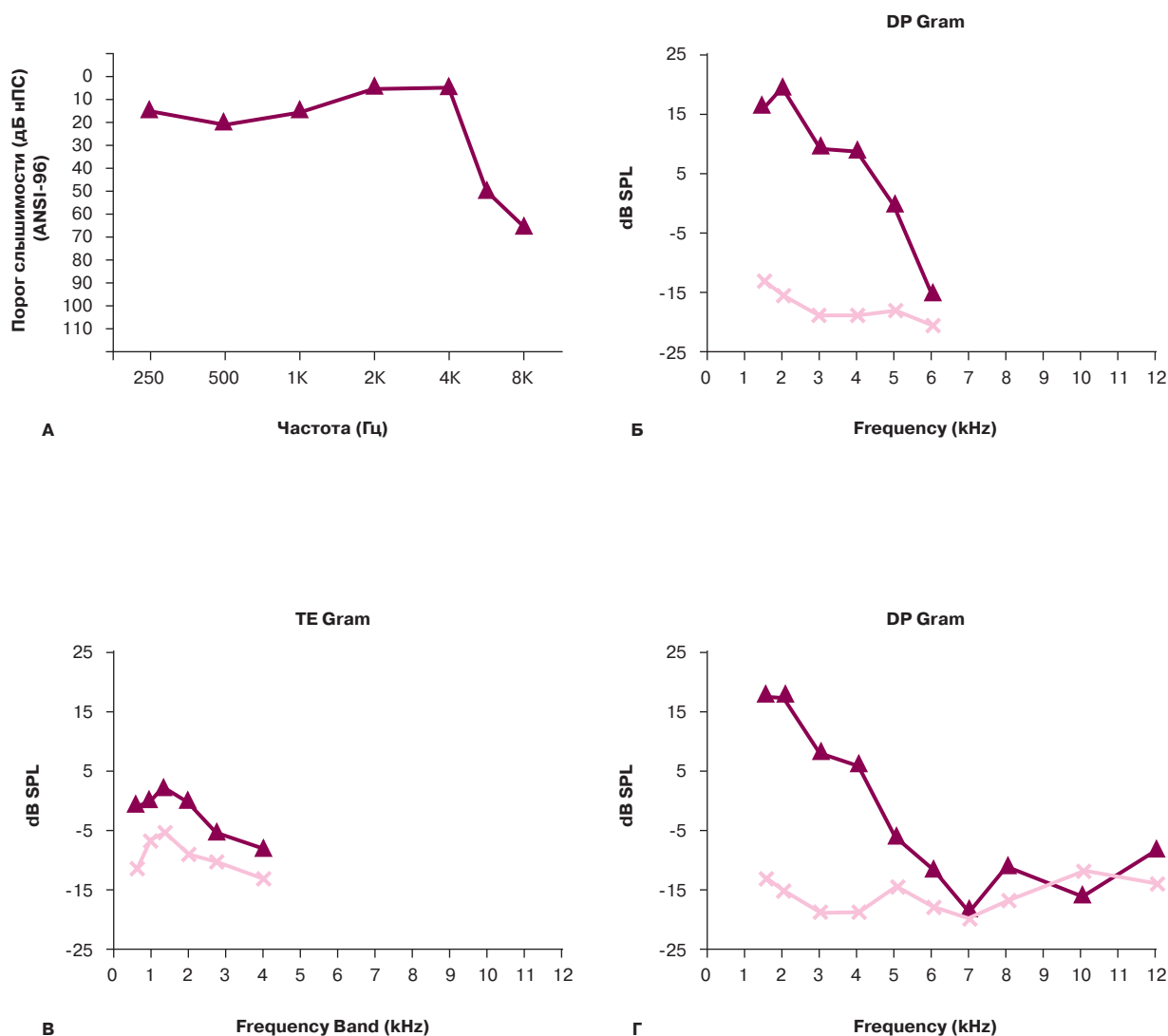


Рис. 2. Результаты динамического обследования



ным отитом, в одном — дисфункцией слуховой трубы вследствие опухоли носоглотки.

У 4 детей с выявленной сенсоневральной тугоухостью наблюдалось повышение тональных порогов слуха на частотах 3–8 кГц от 15–60 (у 2) до 60–85 дБ (у 2). Типичная аудиограмма для такого случая представлена на рис. 1а. Степени снижения слуха распределились следующим образом: у 2 детей двустороннее снижение слуха I степени, один ребенок с односторонней тугоухостью IV степени, еще у одного ребенка — глухота на одном ухе и тугоухость I степени — на другом.

Следует отметить, что среди детей с выявленной тугоухостью не было пациентов, получавших в качестве лечения монотерапию карбоплатином. Все пациенты получали цисплатин или сочетание цисплатина и карбоплатина. Для всех типов исследуемой отоакустической эмиссии обнаружена корреляция между тональными порогоми слуха и наличием/отсутствием ОАЭ в соответствующих частотных полосах ($r = 0,81$).

Для 12 детей (из них 5 — с выявленной тугоухостью, 7 — с нормальным слухом на момент начала исследования) было проведено динамическое обследование, которое показало ухудшение слуха в динамике у 7 (58,3%). Результаты динамического обследования приведены на рис. 2. Отмечалось повышение порогов слуха по данным тональной аудиометрии (от 10 до 50 дБ), сужение частотного диапазона, в котором присутствует отоакустическая эмиссия, и уменьшение ее амплитуды. Отсутствие прогрессирования тугоухости наблюдалось у 5 детей (41,7%).

В нашем исследовании у всех детей с тугоухостью снижение восприятия регистрировалось на высоких частотах, что соответствует данным литературы о «цисплатиновой» тугоухости.

ОАЭПирасш затрагивает наиболее широкий частотный диапазон и позволяет исследовать слуховой анализатор в частотном диапазоне до 12 кГц. В то же время ЗВОАЭ и ОАЭПИ отражают функциональную целостность рецепторного аппарата улитки на более низких частотах, «запаздывая» с обнаружением отсутствия ответа в высо-

кочастотной области, что снижает их диагностическую ценность для «цисплатиновой» тугоухости. Рис. 1 (а–г) демонстрирует аудиограмму с характерной высокочастотной тугоухостью и три различных записи отоакустической эмиссии, регистрируемые в этом случае.

При проведении динамического аудиологического обследования было обнаружено, что первоначально снижение слуха проявляется в исчезновении ОАЭПирасш в высокочастотной области (8–12 кГц), что соответствует начальной стадии потери слуха. При дальнейшем прогрессировании сенсоневральной тугоухости в сторону средних и низких частот снижение слуха регистрировалось и с помощью тональной пороговой аудиометрии, ОАЭПИ, а чуть позднее и посредством ЗВОАЭ.

Следует отметить, что метод ТПА ограничен в применении для детей младше трех лет; исследование является более продолжительным в сравнении с регистрацией отоакустической эмиссии, и стандартные диагностические аудиометры не оснащены расширенным диапазоном частот (до 20 кГц).

Метод ОАЭ является неинвазивным, объективным, простым и быстрым в использовании; может применяться с рождения. Однако ЗВОАЭ и ОАЭПИ в стандартном частотном диапазоне позволяют исследовать слуховой анализатор в диапазоне лишь до 4 и 6 кГц, соответственно, что не соответствует уровню поражения при дебюте «цисплатиновой» тугоухости. В свою очередь, ОАЭПирасш хорошо отражает функциональную целостность слухового анализатора во всем интересующем частотном диапазоне. При этом следует помнить, что отоакустическая эмиссия исчезает при минимальном повышении порогов слуха, поэтому данный метод не позволяет проводить количественную оценку степени снижения слуха.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования привели к выводу, что наиболее эффективным методом аудиологического скрининга у детей, получающих химиотерапию препаратами платины, является регистрация отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения в расширенном диапа-

зоне частот. При отсутствии ОАЭПирасш или снижении амплитуды регистрируемой ОАЭПирасш предлагается проводить тимпанометрию для исключения патологии среднего уха и тональную пороговую аудиометрию для определения степени слуховых потерь.

Ранняя аудиологическая диагностика «цисплатиновой» тугоухости дает возможность уменьшить или даже предотвратить ототоксический эффект препаратов при помощи коррекции режимов дозирования и введения в схему лечения отопротекторов. При диагностированной тугоухости важно своевременное начало сурдологической реабилитации, при необходимости — подбор слуховых аппаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцова Л.В. Современные проблемы токсикологии. — М.: МИА, 2000. — С. 28–32.
2. Павлюшина Е.М., Морозова С.В. Современные методы диагностики и лечения ятрогенной ототоксичности // Вестник оториноларингологии. — 2002; 5: 25–29.
3. Кондратьев В.Б., Карасева Н.А. Лечение и профилактика осложнений химиотерапии препаратами платины и таксанами // Практическая онкология. — 2000; 3: 38–42.
4. Лебедева Л.И. Оценка ототоксичности химиотерапии больных диссеминированными злокачественными новообразованиями. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 25 с.
5. Ford M.S., Nie Z., Whitworth C. et al. Up-regulation of adenosine receptors in the cochlea by cisplatin // *Hear Res.* — 1997; 111 (1–2): 143–152.
6. Peters U., Preisler-Adams S., Hebeisen et al. Glutathione S-transferase genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin // *Anticancer drugs.* — 2000; 11 (8): 639–643.
7. Топчиева С.В. Производные платины второго поколения в химиотерапии рака яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 23 с.
8. Тюляндин С.А. Рак яичников. — М.: Медицина, 2000. — С. 256–260.
9. Alam S.A., Ikeda K., Oshima T. et al. Cisplatin-induced apoptotic cell death in Mongolian gerbil cochlea // *Hear Res.* — 2000; 141 (1–2): 28–38.
10. Lautermann J., Song B. Diet is a risk factor in cisplatin ototoxicity // *Cancer.* — 1995; 88 (1–2): 47–53.
11. Meech R.P. et al. A semiquantitative analysis of the effect of cisplatin on the rat stria vascularis // *Hear Res.* — 1998; 124: 44–59.
12. Brock P.R. et al. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1991; 19 (4): 295–300.
13. Coradini P.P. et al. Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2007; 29 (6): 355–360.
14. Jehanne M. et al. Analysis of ototoxicity in young children receiving carboplatin in the context of conservative management of unilateral or bilateral retinoblastoma // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2009; 52 (5): 637–643.

ВЫВОДЫ

1. Оптимальным методом скрининга слуха у детей, получающих химиотерапию препаратами платины (цисплатином, карбоплатином), является исследование отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения в расширенном диапазоне частот до 12 кГц. Аудиологический скрининг следует проводить до начала лечения и после каждого курса химиотерапии.
2. При отсутствии нормальной ОАЭПирасш необходимо проводить тимпанометрию и тональную пороговую аудиометрию с целью определения степени и локализации патологии.

15. Sie K.Y., Norton S.J. Changes in otoacoustic emissions and auditory brain stem response after cis-platinum exposure in gerbils // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1997; 116: 585–592.
16. Богомильский М.Р., Поляков В.Г., Сапожников Я.М. и др. Влияние суммарной дозы цисплатина на частоту нарушений слуха у детей / Материалы VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2001. — С. 292.
17. Bertolini P., Lassalle M., Mercier G. et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2004; 26 (10): 649–655.
18. Dean J.B. et al. Hearing loss in pediatric oncology patients receiving carboplatin-containing regimens // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2008; 30 (2): 130–134.
19. Dhooge I. et al. Distortion product otoacoustic emissions: an objective technique for the screening of hearing loss in children treated with platin derivatives // *Int. J. Audiol.* — 1997; 45 (6): 337–343.
20. Богомильский М.Р., Дьяконова И.Н., Рахманова И.В. и др. Экспериментальное исследование острого ототоксического эффекта цисплатина / Тезисы докладов IV-го международного симпозиума «Современные проблемы физиологии и патологии слуха», 2001. — С. 156–158.
21. Low W.K. et al. Sensorineural hearing loss after radiotherapy and chemoradiotherapy. A single, blinded, randomized study // *J. Clin. Oncol.* — 2006; 24 (12): 1904–1909.
22. Allen G.C. et al. Transient-evoked otoacoustic emissions in children after cisplatin chemotherapy // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1998; 118 (5): 584–588.
23. Knight K.R. et al. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions // *J. Clin. Oncol.* — 2007; 25 (10): 1190–1195.
24. Li Y. et al. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose // *Eur. J. Cancer.* — 2004; 40 (16): 2445–2451.
25. Sockalingam R., Freeman S., Cherny T.L. et al. Effect of high-dose cisplatin on auditory brainstem responses and otoacoustic emissions in laboratory animals // *Am. J. Otolaryngology.* — 2000; 21 (4): 521–527.

И.В. Ивлиева, В.С. Полунин

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Особенности медико-социальной коррекции состояния здоровья мальчиков с аномалиями развития и болезнями половых органов

Контактная информация:

Полунин Валерий Сократович, доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения РГМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (495) 430-90-57, e-mail: lunapol@yandex.ru

Статья поступила: 28.08.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

В работе представлен анализ результатов медико-социального исследования мальчиков с аномалиями развития и заболеваниями половых органов, а также их семей. Основную группу исследуемых составили 588 мальчиков, находящихся под наблюдением детской городской поликлиники № 130 г. Москвы. Еще 135 мальчиков сформировали группу сравнения. Использование высокотехнологичных методов хирургического лечения указанной патологии в сочетании с медико-социальной коррекцией на амбулаторно-поликлиническом этапе позволили повысить эффективность восстановления здоровья у мальчиков основной группы.

Ключевые слова: мальчики с заболеваниями репродуктивных органов, медико-социальная и хирургическая коррекция здоровья.

Улучшение демографической ситуации в нашей стране зависит не только от решения проблем охраны здоровья матери и ребенка, но также от состояния здоровья мужской части населения. В настоящее время установлено, что около 50% бесплодных браков обусловлены соответствующей патологией репродуктивных органов у мужчин. В то же время мужчины менее жизнеспособны, чем женщины: средняя продолжительность их жизни составляет 60 лет (на 12 лет меньше, чем у женщин), при этом половина мужчин умирает в репродуктивном возрасте. В последние годы наблюдается не только рост заболеваемости репродуктивной сферы,

но и сокращение численности мужчин репродуктивного возраста [1].

Формирование здоровья будущего мужчины, в том числе его репродуктивной сферы, начинается задолго до его зачатия и заканчивается тем, что именно мужчина — будущий отец, имеющий те или иные нарушения здоровья — становится источником неполноценных сперматозоидов. Определенное значение на репродуктивное здоровье плода мужского пола оказывает период его внутриутробного развития. Особое значение в коррекции репродуктивных нарушений у подростков придается хирургической помощи [2–4].

I.V. Ivlieva, V.S. Polunin

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Features of the medical and social health correction of boys with congenital abnormalities and diseases

This paper presents an analysis of the results of medical and social study of boys with congenital malformations and diseases of the genital organs and their families. The main studied group included 588 boys who were under the supervision of City Children's Polyclinic № 130, Moscow, 135 other boys were included into control group. Using high-tech methods of surgical treatment of this disease in combination with medical and social adjustment for the outpatient phase increased the efficiency of the health recovery in the main group of boys.

Key words: boys with diseases of the reproductive organs, medical, social, and surgical correction of health.

В нашем исследовании была предпринята попытка изучить особенности состояния здоровья мальчиков, страдающих врожденными и приобретенными болезнями половых органов, особенности оказания им хирургической помощи; проанализировать социально-гигиенические аспекты образа жизни в семье и определить наиболее оптимальные пути возможного повышения их уровня здоровья.

Соответствующие статистические методики позволили установить, что для получения достоверных результатов о состоянии здоровья, социально-гигиенической характеристике образа жизни, определении факторов, способствующих формированию у мальчиков аномалий развития и болезней половых органов, и оценке качества их жизни необходимо обследовать более 500 детей (основная группа). В нашем исследовании приняли участие 588 мальчиков с аномалиями развития и болезнями половых органов (473 — с варикоцеле, 62 — с крипторхизмом, 53 — с гипоспадией), а также 135 мальчиков без патологии репродуктивной системы (группа сравнения).

Заболеваемость и социально-гигиеническая характеристика образа жизни женщин-матерей и мужчин-отцов обследуемых детей была изучена, соответственно, у 588/514 родителей основной группы и 135/133 — группы сравнения.

Исследование проведено на базе детской городской поликлиники № 130 г. Москвы, которая является типичным учреждением в городской сети здравоохранения с предоставлением доступного перечня лечебных и диагностических услуг. Это помогло решить поставленные в работе цель и задачи, которые нашли свое отражение в программе и методике «Медико-социальное исследование мальчиков в возрасте 0–15 лет, страдающих урологической патологией, требующей хирургической коррекции».

Была разработана последовательная схема проведения исследования, включающая следующие сведения:

- 1) характеристика общей и сочетанной с основной патологией заболеваемости детей;
- 2) оценка уровня заболеваемости в зависимости от возраста ребенка;
- 3) оценка амбулаторной помощи;
- 4) уровень экстренной и плановой госпитализации;
- 5) медико-социальная характеристика родителей с оценкой заболеваемости;
- 6) оценка факторов риска и их влияния на здоровье родителей в возникновении патологии у их детей;
- 7) организация медико-социальной помощи мальчикам с урологической патологией, нуждающихся в хирургической коррекции и наблюдении специалистами.

Все взятые под наблюдение дети обеих групп и их родители были обследованы по единой схеме.

На основании данных исследования прослеживается зависимость состояния здоровья мальчиков с урологической патологией и без таковой от состояния здоровья и профессиональной деятельности их родителей, а также уровня распространенности различных вредных факторов окружающей среды в формировании аномалий развития и заболеваний половых органов.

Выбор методики исследования был определен целью и задачами: использовали амбулаторные карты, журналы учета патологии, журналы целевой диспансеризации, статистические данные, учетную форму № 030/у. Все полученные сведения анализировались, дополнялись анкетными опросами родителей и детей.

Анализ статистических данных детей в возрасте от 0 до 5 лет свидетельствует, что более высокая заболеваемость детей основной группы по сравнению с контрольной наблюдается практически по всем классам международной классификации болезней, кроме III — Болезни крови и кроветворных органов, IV — Болезни эндокринной системы, VIII — Болезни уха и сосцевидного отростка, XIX — Травмы и отравления. Наблюдается снижение заболеваемости у мальчиков в возрасте от 10 до 15 лет по всем классам болезней в основной и контрольной группах по сравнению с аналогичной заболеваемостью у мальчиков в возрасте от 0 до 5 лет, однако, по-прежнему у детей основной группы старшего возраста заболеваемость выше, чем в контрольной. Заболеваемость мальчиков в возрасте от 10 до 15 лет в основной группе значительно выше по таким классам болезней, как I — Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (в 1,9 раза), V — Психические расстройства и расстройства поведения (в 3,5), VI — Болезни нервной системы (в 1,9), IX — Болезни системы кровообращения (в 27,8), XII — Болезни кожи и подкожной клетчатки (в 2,1), XIV — Болезни мочеполовой системы (в 2,1), XVII — Врожденные аномалии, деформации, хромосомные нарушения (в 3 раза).

Отмечено, что уровень образования родителей детей с аномалиями развития и болезнями половых органов ниже, чем в контрольной группе: высшего образования — в 2 раза, неоконченного высшего — в 1,17 раз. У большинства матерей детей основной группы было среднее и среднее специальное образование. Показатели уровня образования мужчин-отцов детей основной группы таковы: высшее и неоконченное высшее — соответственно, в 2 и 1,2 раза реже, среднее специальное и среднее — соответственно, в 1,47 и 2,9 раза чаще. В процессе исследования выявлено, что уровень образования значительно ниже как у матерей, так и у отцов детей основной группы.

Общий уровень образования у отцов основной и контрольной групп был выше, чем у матерей.

По социальному положению среди матерей основной группы служащие составили 26,6%, контрольной — 49,5%. Таким образом, социальное положение и уровень образования родителей в контрольной группе оказался значительно выше, чем в основной.

В процессе трудовой деятельности (среди таких профессий как строители, рабочие, кузнецы, повара-кондитеры) значительно чаще наблюдалось воздействие температурного фактора и влажности среди родителей детей с аномалиями развития и болезнями половых органов — в 2,95 раз у матерей и в 2,07 раз у отцов.

Важно отметить, что более опасным является сочетание нескольких вредных факторов и профессиональных вредностей; в основной группе эти показатели превышают показатели группы сравнения в 2,5 раза.

Полученные данные исследования указывают на большее влияние вредных привычек у родителей на здоровье будущего ребенка. Так, в основной группе матери курили на протяжении всей беременности, тогда как в контрольной группе, узнав о беременности, практически все отказались от курения. Алкоголь (пиво, вино) больше употребляли женщины-матери (даже во время беременности) и мужчины-отцы (в 2 раза) в основной группе, также в этой группе чаще встречались семьи, где оба родителя курили и употребляли алкоголь.

В целях улучшения медико-социальных данных у наблюдаемых детей основной группы была использована специальная программа реабилитации, которая предусматривала комплексный подход, последовательное, регулярное и непрерывное осуществление всех разделов реабилитации с учетом возраста ребенка и его психоэмоционального состояния.

Основные принципы организации реабилитации больных после оперативного лечения — этапность и преемственность, т.е. последовательное и постепенное расширение двигательного режима, физической активности и тренирующей терапии в сочетании с психологической поддержкой и необходимой медикаментозной терапией до достижения максимально полного (с учетом заболевания и состояния) восстановления функций.

Оценка эффективности амбулаторно-поликлинического этапа реабилитации детей с аномалиями развития и болезнями половых органов осуществлялась по следующим показателям:

- динамика уровня физической активности;
- нормализация психологического статуса ребенка;
- восстановление и степень сохранности работоспособности ребенка, его адаптация в социальной сфере;
- осложнения в течении заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лутов Ю.В., Когай М.А., Кузьминова О.И. Андрологический статус юношей мегаполиса с повышенной учебной нагрузкой / Сборник материалов XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». — М., 2007. — 403 с.
2. Каневская Т.А. Влияние хирургической коррекции андрологической патологии на гормональный и иммунный фон при

Главным показателем эффективности реабилитации служит перевод ребенка из III группы здоровья во II или I.

Определенное значение имела проведенная работа с родителями: повышение их медицинской активности и снятие психоэмоциональной нагрузки, связанной с заболеванием ребенка, как у родителей, так и у самих мальчиков.

Основным этапом стали следующие медицинские мероприятия: хирургическая коррекция имеющихся нарушений, предусматривающая применение высокотехнологических методов лечения; этапность и последовательность применяемых методов, а также максимальная профилактика возможных осложнений.

Полученные результаты показали, что не все дети полностью получали и выполняли лечебные мероприятия: в полном объеме — 84,1% (495 детей), частично — 15,9% (93). Проведенная работа снижала долю отказывающихся от лечения — с 35 до 5–7%. Беседы медицинского характера, проводимые с родителями и мальчиками старшего возраста, повысили уровень знаний о своем организме, настроили родителей и детей на позитивный путь оздоровления, снизили уровень послеоперационных осложнений, связанных с нарушением режима и невыполнением медицинских назначений.

Отмечено, что у родителей, имеющих высокий уровень медицинской активности и грамотности, лечебные мероприятия проводились в 5,28 раз чаще в полном объеме и в указанные сроки, чем у родителей с низким уровнем медицинской грамотности.

Приведенные данные исследования свидетельствуют об эффективности проведения и внедрения всех аспектов медико-социальной помощи и реабилитации на всех этапах оказания медицинской помощи мальчикам с аномалиями развития и болезнями половых органов.

становлении репродуктивной функции у подростков. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — 20 с.

3. Соловьева Ю.А. Охрана репродуктивного здоровья мужчин / под ред. проф. Ю.А. Тюкова. — Челябинск: ЧелГМА, 2008. — 220 с.

4. Соловьева Ю.А. Медико-социальные проблемы формирования репродуктивного здоровья мужчин. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2009. — 47 с.

Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, Б.Н. Гамаюнов, В.Н. Короткий

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Минздравсоцразвития России, Москва

Новые возможности наружной терапии тяжело протекающих форм атопического дерматита у детей

Контактная информация:

Короткий Николай Гаврилович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, заведующий отделением дерматовенерологии Российской детской клинической больницы

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (495) 936-93-88, e-mail: kng40@mail.ru

Статья поступила: 15.08.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

Повышение эффективности топического воздействия при атопическом дерматите у детей, а также поиск новых безопасных наружных средств является одной из актуальных задач современной дерматологии. Обоснованы данные о необходимости включения топических ингибиторов кальциневрина в схему наружного лечения атопического дерматита как для купирования обострения, так и для обеспечения длительного долгосрочного контроля за дальнейшим течением заболевания. Проведена оценка и показана высокая клиническая эффективность, безопасность и хорошая переносимость 0,03% мази такролимуса в наружном лечении 40 детей в возрасте от 2 до 15 лет с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести.

Ключевые слова: атопический дерматит, наружная терапия, долгосрочный контроль, мазь такролимуса, дети.

Обязательной составляющей комплексного лечения атопического дерматита (АтД) у детей является наружная терапия. Используемые при этом лекарственные препараты могут оказывать не только местное, но и общее воздействие на организм через нервно-рецепторный аппарат, а также за счет их абсорбции через кожу. Исчезновение или уменьшение кожных проявлений воспаления и таких субъективных ощущений, как зуд, боль, жжение, положительно сказывается на общем и психоэмоциональном состоянии больных атопическим дерматитом, поэтому в целом ряде случаев удается добиться клинической ремиссии назначением только наружных средств [1].

Повышение эффективности топического воздействия — одна из актуальных задач современной дерматологии, требующая дифференцированного подхода и рационального использования различных наружных лекарственных

средств с целью положительного влияния на течение патологического кожного процесса [2].

С позиций доказательной медицины в наружном лечении атопического дерматита показали свою клиническую эффективность три группы лекарственных средств — топические глюкокортикостероиды (ГКС), топические ингибиторы кальциневрина и современные увлажняющие средства (эмоленды) [3].

Топические ГКС широко назначаются при лечении АтД. В ходе рандомизированных контролируемых исследований была доказана их безопасность и эффективность при применении коротким курсом. Что касается длительного применения, то их безопасность и эффективность не была установлена таким же строгим образом, и возможность побочных эффектов, особенно при их нерациональном использовании, достаточно высока [4].

N.G. Korotky, A.A. Tikhomirov, B.N. Gamajunov, V.N. Korotky

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

New potentialities of topical therapy of severe atopic eczema in children

Increasing effectiveness of topical exposure in atopic dermatitis in children, as well as search for new safe external facilities is one of the urgent problems of modern dermatology. Data concerning the need for inclusion of topical calcineurin inhibitors in the scheme of topical treatment of atopic dermatitis as for the relief of acute and for long term monitoring of the further course of the disease are proved. Authors evaluated and showed the high clinical efficacy, safety and tolerability of tacrolimus ointment 0.03% in the external treatment of 40 children with atopic dermatitis of moderate and severe degrees in children aged from 2 to 15 years.

Key words: atopic eczema, topical therapy, long-term control, tacrolimus ointment, children.

Основными средствами наружной терапии для борьбы с причинами и последствиями сухости кожи являются различные увлажняющие средства. Современные эмульсии обеспечивают комплексное воздействие на пораженную кожу, а именно: помогают восстановить водно-липидную мантию кожи; восполняют нехватку липидов в межклеточных пространствах эпидермиса; обеспечивают физиологичное увлажнение кожи: предотвращают потерю влаги, а также доставляют вещества, связывающие воду в коже; смягчают и успокаивают кожу, возвращая ей комфорт. Следует отметить, что регулярное применение современных эмульсов уменьшает потребность в использовании топических глюкокортикостероидов, однако не позволяет уверенно и длительно контролировать течение данной болезни [5, 6].

Важным событием в терапии АтД стало применение нестероидных топических иммуносупрессантов. Разработка топических ингибиторов кальциневрина началась после того, как был отмечен положительный эффект системного препарата циклоспорина А, высокоактивного ингибитора Т клеток, при лечении экзематизированных дерматитов и псориаза. Циклоспорин А как системный иммуносупрессант применяется при целом ряде состояний, но как топический препарат он оказался неэффективен, вероятно, из-за большого размера молекулы, что явилось препятствием к проникновению препарата в кожу. Однако другие иммуносупрессанты — пимекролимус и такролимус (последний также активно применяется системно в трансплантологии для предотвращения отторжения трансплантата), показали свою активность и при наружном применении в лечении атопического дерматита [7, 8].

Первым и долгое время единственным препаратом из группы топических ингибиторов кальциневрина, появившимся на отечественном фармацевтическом рынке в 2003 г., был 1% крем пимекролимуса. За рубежом и в нашей стране данный препарат был подвергнут интенсивному клиническому изучению. Более 11 тыс. пациентов, включая взрослых, детей и младенцев с атопическим дерматитом разной степени тяжести в различных дерматологических центрах Европы и России, применяли 1% пимекролимус крем. Это лечение проводилось как двойным слепым, так и открытым методом, а его длительность составляла от 3 нед до 5 лет. При анализе данных многочисленных клинических исследований была показана определенная терапевтическая эффективность и безопасность 1% крема пимекролимуса [9–12]. Однако, в силу невысокой активности, данный препарат разрешен к применению лишь при легких и среднетяжелых формах АтД, а для наружной терапии тяжело протекающего атопического дерматита альтернативы топическим глюкокортикостероидам в России до последнего времени не существовало.

Появление в арсенале наружных средств российских врачей нового топического ингибитора кальциневрина — такролимуса открыло новые возможности в терапии больных атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения. Впервые такролимус был разрешен к применению в 1999 г. в Японии, в 2000 г. — в США, в 2002 г. — в странах Евросоюза. В настоящее время он разрешен к применению в 71 стране мира (в России с марта 2010 г.).

Основной механизм противовоспалительного действия такролимуса обусловлен его воздействием на пути сигнальной трансдукции в Т лимфоцитах и ингибированием транскрипции генов целого ряда цитокинов, в частности интерлейкина (IL) 2, 3, 4 и фактора некроза опухоли α , интерферона γ и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ответственных за развитие иммунной реакции против чужеродных антигенов.

Проникая в Т клетки и связываясь с иммунофилинами, такролимус формирует комплекс, конкурентно связывающийся с кальмодулином и ингибирующий его. Это приводит к невозможности активации фосфатазы кальциневрина, что предотвращает дефосфорилирование фактора активированных Т клеток (NF-AT), возможность проникновения NF-AT в ядро и, соответственно, ингибирование транскрипции генов. Результатом этого является ингибирование продукции провоспалительных цитокинов Т хелперами (Th1 и Th2) и, как следствие, пониженный Т клеточный ответ на действие антигенов [13].

Помимо этого, такролимус обладает широким спектром иммуномодулирующих эффектов за счет ингибирования адгезии тучных клеток, супрессии высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, снижения экспрессии молекулы межклеточной адгезии 1 и Е селектина при повреждении сосудов, а также угнетения экспрессии рецептора IL 8 и Fc ϵ RI на клетках Лангерганса [14–16].

Таким образом, применение такролимуса при АтД является патогенетически обоснованным, а его эффект опосредован ингибированием активации Т клеток, что приводит к снижению уровня иммуноглобулина Е (IgE) и пролиферации эозинофилов [17]. Помимо этого, такролимус способен ингибировать выделение гистамина и серотонина из тучных клеток и повышать экспрессию рецепторов IL 10 в островоспалительных очагах поражения при атопическом дерматите [18–20]. Также он может вызывать подавление активации клеток Лангерганса, что положительно отличает его от действия глюкокортикостероидов, которые индуцируют миграцию данных клеток из эпидермиса [21]. Наконец, такролимус оказывает противогрибковый эффект в отношении *Malassezia furfur*, тогда как циклоспорин А не обладает таким свойством. Данный эффект такролимуса является патогенетически значимым и, по сравнению с другими методами лечения, может способствовать увеличению продолжительности ремиссии у больных АтД, особенно при локализации поражений в области лица и шеи, где *M. furfur* обнаруживается в 100% случаев [22].

На сегодняшний день оценка эффективности местного применения такролимуса в форме мази при атопическом дерматите основывается на результатах десятков клинических исследований с наивысшим уровнем доказательности, проведенных за рубежом. В исследованиях приняли участие более 24 тыс. человек, включая более 7000 детей и подростков. Проведено 16 исследований III фазы (4 плацебоконтролируемых, 6 сравнительных (с топическими ГК), 3 несравнительных, 3 исследования по изучению долгосрочной безопасности до 4 лет), а также 4 сравнительных исследования IV фазы с пимекролимусом. Обобщая результаты опыта мирового использования такролимуса более чем у 20 млн пациентов с атопическим дерматитом, можно сделать следующие основные выводы:

- высокая клиническая эффективность мази такролимуса (сопоставимая с таковой у сильных глюкокортикостероидов) сочетается с высоким профилем местной и системной безопасности;
- эффективность мази такролимуса значительно превосходит эффективность крема пимекролимуса при идентичном профиле безопасности этих двух препаратов;
- мазь такролимуса может успешно использоваться в терапии атопического дерматита как кратковременно, так и длительно в качестве поддерживающей терапии для предупреждения обострений и увеличения длительности ремиссии заболевания.

Таким образом, мазь такролимуса является новым высокоэффективным и безопасным наружным средством как

для купирования тяжело протекающих форм атопического дерматита, так и для длительного контроля над дальнейшим течением болезни. Учитывая, что данный препарат был относительно недавно зарегистрирован и разрешен к применению в России, в связи с чем срок его клинического использования в нашей стране ограничен, мы хотим поделиться первым опытом его применения в педиатрической практике. Приводим результаты своих наблюдений. Протопик (0,03% мазь такролимуса) был применен у 40 детей в возрасте от 2 до 15 лет включительно, страдающих атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения (табл. 1).

Все дети имели подтвержденный диагноз АтД с длительностью болезни от 6 мес до 14,5 лет и находились в состоянии обострения кожного процесса на стационарном лечении в отделении дерматовенерологии Российской детской клинической больницы. Предшествующее наружное лечение у наблюдаемых пациентов включало топические препараты: дерматолово-борный крем, цинковую и борно-дегтярную пасты, топические кортикостероиды разной степени активности, 1% крем пимекролимуса, увлажняющие и смягчающие средства.

Для объективной оценки степени тяжести течения болезни и эффективности терапии 0,03% мазью такролимуса мы использовали индекс SCORAD. Этот индекс объединяет оценку площади поражения кожи, степени выраженности объективных (эритема, образование папул/везикул, мокнутие, эксфолиации, лихенификация, сухость кожи) и субъективных (зуд кожи и/или нарушение сна) симптомов. Используя индекс SCORAD, объективно оценивали степень тяжести течения кожного процесса у каждого обследуемого ребенка: от 20 до 40 баллов — средняя, > 40 — тяжелая степень.

Эффективность проводимой терапии оценивали по следующим параметрам: клиническая ремиссия, значительное улучшение, улучшение, без эффекта, ухудшение, и отражали в виде графика изменения среднего значения индекса SCORAD во времени по истечении 1, 2 и 3-й нед от начала применения мази такролимуса для каждой степени тяжести заболевания.

Переносимость мази такролимуса оценивалась как врачом, так и пациентом или его родителем на протяжении всего курса терапии: как очень хорошая, хорошая, удовлетворительная или плохая. Безопасность препарата оценивали на основании анализа частоты и выраженности нежелательных явлений, отмеченных у пациентов во время проведения терапии.

В системном лечении по показаниям применялись антигистаминные и седативные средства, витаминные препараты. Все больные получали бальнеотерапию (ванны с Гумизолем по 15–20 мин ежедневно, курс — 15–20 процедур). Наружно для туширования пустулезных элементов, эксфолиаций, эрозий, корочек использовались водные растворы анилиновых красителей. В качестве эмолюентов для смягчения и увлажнения кожи в очагах и вне очагов поражения применяли крем Унны на физиологическом растворе 2 раза в день. Всем пациентам мазь такролимуса наносилась на очаги поражения АтД дважды в день, утром — после гумизоловых ванн и крема Унны, вечером — за 2 ч до применения крема Унны на протяжении 3 нед.

В соответствии с полученными значениями индекса SCORAD на первичном осмотре до начала лечения мы разделили всех детей (40 человек) на 2 группы по степени тяжести течения кожного процесса (табл. 2).

I группу больных со средней степенью тяжести течения болезни составили 26 детей. Во вторую группу вошли 14 пациентов с тяжелым течением кожного процесса.

Клиническая картина АтД у больных I группы характеризовалась умеренно выраженным зудом кожи, в ряде случаев сопровождавшимся нарушением сна. Кожный процесс преимущественно локализовался на лице (периорбитальная и периоральная области), передней поверхности шеи, локтевых сгибах, сгибательной и разгибательной поверхностях лучезапястных суставов, подколенных ямках. Острота воспалительной реакции проявлялась в умеренно выраженных эритеме и отеке, папулезных элементах розового и красного цвета. В очагах поражения отмечались серозно-геморрагические корочки, эксфолиации, трещины, лихенификация на фоне умеренно выраженной сухости кожи и шелушения.

У детей II группы патологический процесс носил более распространенный характер с локализацией на коже лица, передней и заднебоковых поверхностях шеи, туловища, верхних и нижних конечностей. На фоне значительно выраженной отечной эритемы отмечались многочисленные папулезные элементы ярко-красного цвета, местами сливающиеся в очаги сплошной папулезной инфильтрации; выраженная лихенификация кожи; множественные серозно-геморрагические корочки, эксфолиации, эрозии и трещины. Отмечались выраженная сухость и значительное шелушение как в очагах АтД, так и на непораженной коже. Все больные жаловались на интенсивный зуд, в большинстве случаев сопровождавшийся нарушением сна.

Таблица 1. Распределение больных атопическим дерматитом по полу и возрасту

Возраст больных (лет)	Девочки	Мальчики	Всего больных
От 2 до 5	4	5	9
От 6 до 10	8	9	17
От 11 до 15	6	8	14
Всего больных	18	22	40

Таблица 2. Распределение больных атопическим дерматитом на группы в зависимости от значения индекса SCORAD на первичном осмотре

Группы больных	Степень тяжести заболевания	Среднее значение (индекс SCORAD, баллы)	Количество больных
I	средняя	34,7	26
II	тяжелая	63,5	14
Итого			40

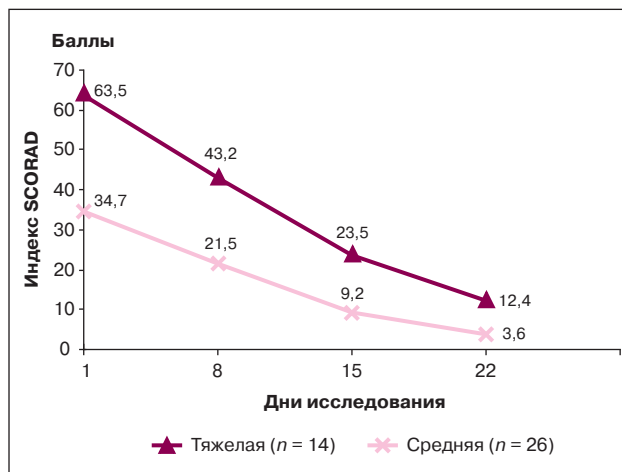
Клиническая эффективность применения 0,03% мази такролимуса отражена на графике изменения среднего значения индекса SCORAD во времени на 8, 15 и 22-й дни от начала терапии для каждой степени тяжести болезни (рис. 1).

У 12 (из 14) пациентов II группы с первой недели применения 0,03% мази такролимуса мы отмечали постоянную положительную динамику, проявляющуюся в постепенном уменьшении зуда кожи, островоспалительных явлений, шелушения и сухости (см. рис. 1). Так, на 8-й день терапии у большинства пациентов данной группы отсутствовали жалобы на кожный зуд, при этом индекс SCORAD снизился на 32% от исходного значения и составил 43,2. К концу 2-й нед лечения у этих же больных отмечалась выраженная положительная динамика со стороны основных объективных симптомов болезни и распространенности АтД, отсутствовали экскориации, отмечались легкой степени выраженности эритема, папулезная инфильтрация, шелушение кожи. Таким образом, на 15-й день терапии индекс SCORAD в целом по группе уменьшился на 63% от исходного уровня (до 23,5), что соответствовало трансформации в среднюю степень тяжести заболевания. На момент окончания периода наблюдения из 12 детей данной группы клиническая ремиссия была констатирована у 3, значительное улучшение — у 4, улучшение — у 5 пациентов. В среднем по группе индекс SCORAD снизился в процессе лечения на 80,5% — с исходных 63,5 до 12,4, что соответствовало переходу заболевания в легкую степень тяжести. У пациентов с клинической ремиссией проявлений АтД не было; у больных со значительным улучшением на ограниченных участках кожи сохранялась или легкая эритема, или лихенификация, или сухость кожных покровов. Пациенты с улучшением не предъявляли жалоб на кожный зуд, при этом степень выраженности основных объективных симптомов заболевания и распространенности АтД значительно уменьшилась по сравнению с первичным осмотром. В целом по данной группе к окончанию периода наблюдения распространенность процесса уменьшилась на 70,5%, выраженность объективных симптомов заболевания (эритема, высыпания, шелушение и др.) — на 48%, интенсивность зуда — на 72% (рис. 2). Нами было рекомендовано продолжить лечение до полного исчезновения симптомов заболевания, снизив кратность нанесения 0,03% мази такролимуса до 1 раза в день.

У 2 пациентов из группы больных с тяжелым течением АтД на фоне 2-недельного использования мази такролимуса сохранялись жалобы на кожный зуд, отсутствовала динамика по уменьшению площади поражения кожи. Несмотря на незначительное улучшение объективных симптомов заболевания (уменьшение эритемы, сухости и лихенизации), через 2 нед значение индекса SCORAD не отличалось от первоначального (при хорошей переносимости препарата). Результат лечения был расценен как «без эффекта», а больные переведены на иной вид терапии. Случаев ухудшения в процессе применения 0,03% мази такролимуса даже в группе больных с тяжелым течением атопического дерматита мы не наблюдали.

У всех пациентов I группы отмечена выраженная положительная динамика кожного процесса с первых дней терапии мазью такролимуса (см. рис. 1). На 8-й день терапии индекс SCORAD уменьшился на 38% и составил 21,5. К 15-му дню терапии наблюдалось дальнейшее уменьшение площади поражения, сухости, шелушения и разрешение воспалительных явлений (эритема, папулы) в очагах поражения. При этом индекс SCORAD, снизившись на 73,5% от исходного, был равен 9,2. На 22-й день терапии клиническая ремиссия была констатирована

Рис. 1. Динамика среднего значения индекса SCORAD у детей, страдающих АД в процессе трехнедельного применения мази Протопик



у 17 человек, значительное улучшение — у 5, улучшение — у 4. Случаев отсутствия эффекта или ухудшения в процессе применения препарата в данной группе больных не было.

В среднем показатель индекса SCORAD в I группе снизился в процессе лечения на 90% — с 34,7 до 3,6, что соответствовало переходу болезни в легкую степень тяжести. Уже после первой недели лечения у всех пациентов с АтД средней степени тяжести отсутствовали или значительно уменьшились жалобы на кожный зуд, распространенность и интенсивность проявлений АтД. К окончанию лечения у больных данной группы распространенность процесса уменьшилась на 63,8%, выраженность объективных симптомов — на 74,2%, интенсивность зуда — на 95,2% (рис. 3). У пациентов с клинической ремиссией проявлений АтД не было; у больных со значительным улучшением на ограниченных участках кожи сохранялась либо легкая эритема, либо лихенификация, либо сухость кожных покровов. У 2 пациентов с улучшением оставались жалобы на незначительный зуд кожи в очагах поражения, при этом степень выраженности основных объективных симптомов болезни и распространенности

Рис. 2. Динамика уменьшения распространенности (площадь поражения), объективных (эритема, папулы, расчесы, лихенизация, ксероз) и субъективных симптомов (кожный зуд, нарушение сна) у больных с тяжелой степенью тяжести АД

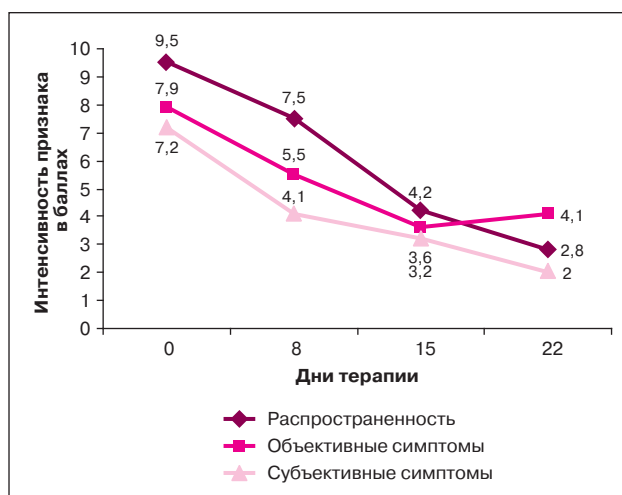


Рис. 3. Динамика уменьшения распространенности (площадь поражения), объективных (эритема, папулы, расчесы, лихенизация, ксероз) и субъективных симптомов (кожный зуд, нарушение сна) у больных со средней степенью тяжести АД

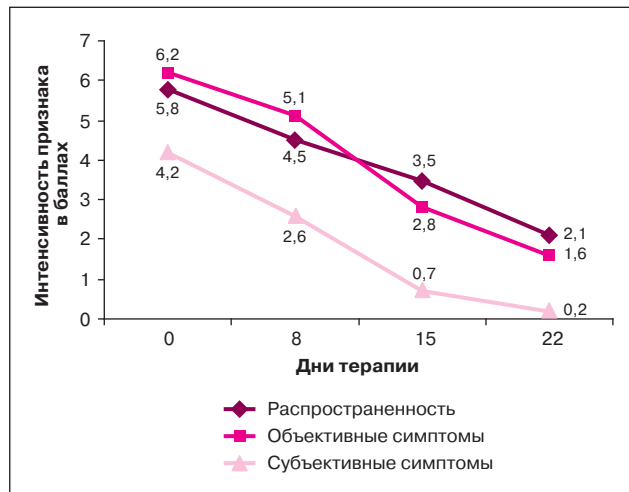
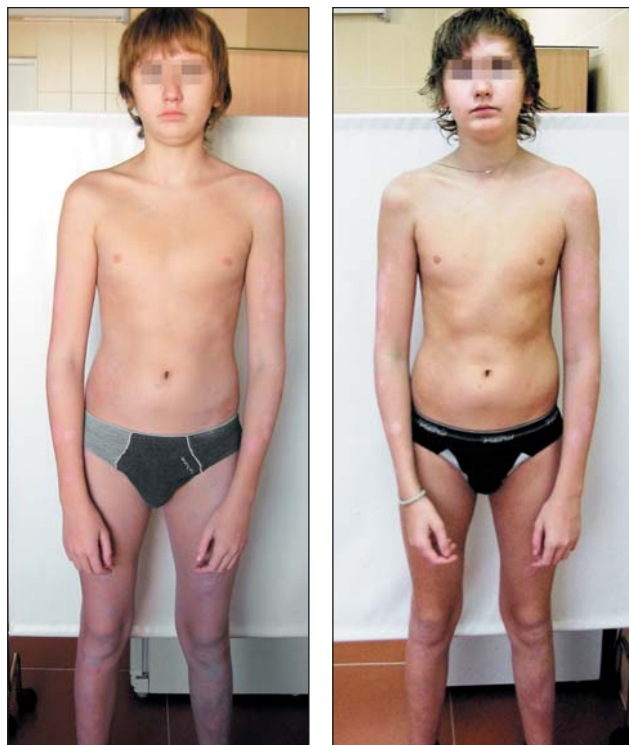


Рис. 4. Пациент 14 лет с atopическим дерматитом средней степени тяжести до и после 3-недельного применения 0,03% мази Протопик



АД значительно уменьшилась по сравнению с первичным осмотром.

Обобщая результаты 3-недельного применения 0,03% мази такролимуса в терапии 40 детей с АД среднетяжелого и тяжелого течения (табл. 3), мы констатировали клиническую ремиссию у 20 детей (50,0%), значительное улучшение — у 9 (22,5%), улучшение — у 9 (22,5%), отсутствие эффекта — у 2 (5,0%).

В ходе терапии у 6 из 40 больных были зарегистрированы нежелательные явления средней (умеренной) степени тяжести, не связанные с применением исследуемого препарата и не требующие его отмены, что свидетельствует о высокой безопасности мази.

Переносимость мази такролимуса на протяжении всего курса лечения оценена нами и родителями пациентов как «очень хорошая» — у 32 детей (80%), «хорошая» — у 8 (20%). У пациентов с хорошей переносимостью 0,03% мази такролимуса (5 больных с тяжелой и 3 — со средней степенью тяжести болезни) в первые дни применения в местах аппликаций отмечались незначительное усиление эритемы, чувство легкого жжения и/или легкого зуда кожи, которые имели транзиторный характер, продолжались в течение 10–15 мин и полностью прекратились к концу первой недели лечения. Каких-либо других нежелательных местных реакций зафиксировано не было.

Таким образом, в 95% случаев нами отмечен положительный результат после 3-недельного применения мази

Рис. 5. Пациент 12 лет с тяжелым atopическим дерматитом до и после 3-недельного применения 0,03% мази Протопик

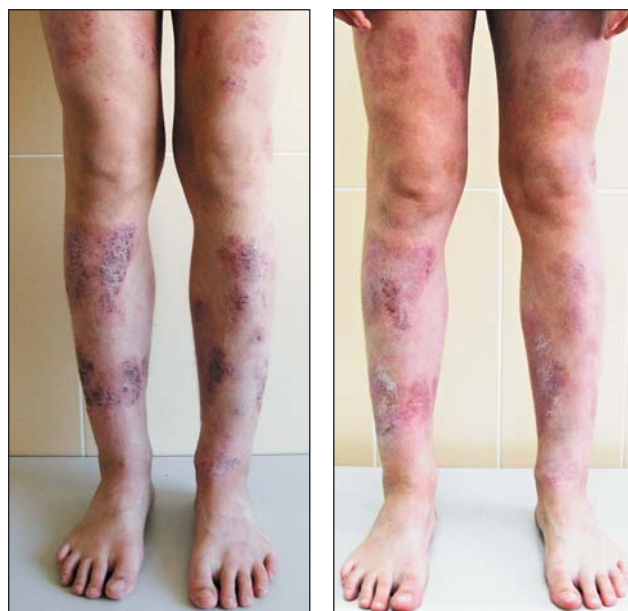


Таблица 3. Клиническая эффективность применения мази Протопик в наружной терапии детей, больных atopическим дерматитом

Результаты лечения	Степень тяжести заболевания		Всего детей
	Средняя (n = 26)	Тяжелая (n = 14)	
Клиническая ремиссия	17	3	20
Значительное улучшение	5	4	9
Улучшение	4	5	9
Без эффекта	—	2	2
Ухудшение	—	—	—
Всего детей	26	14	40

Рис. 6. Пациентка 5 лет с тяжелым atopическим дерматитом до и после 3-недельного применения 0,03% мази Протопик



Рис. 7. Пациентка 1,5 лет с тяжелым atopическим дерматитом до и после 3-недельного применения 0,03% мази Протопик



Протопик в лечении atopического дерматита у 40 детей разных возрастных групп (рис. 4–7). Данный препарат обладает хорошим терапевтическим эффектом, выраженным противовоспалительным действием; характеризуется высокой клинической эффективностью, системной и местной безопасностью, хорошей переносимостью; патогенетически и клинически обоснован как средство выбора для наружного использования у больных со сред-

нетяжелым и тяжелым течением болезни, позволяет значительно снизить или полностью исключить применение топических кортикостероидов. Все это дает убедительные основания рекомендовать препарат к более широкому использованию в детской дерматологической практике как средство выбора в наружной терапии тяжело протекающих форм atopического дерматита у детей разных возрастных групп.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Сидоренко О.А. Современная наружная и физиотерапия дерматозов. — Москва: Экзамен, 2007. — 703 с.
2. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А. и соавт. Atopический дерматит у детей. — Тверь: Издательство «Триада», 2003. — 238 с.
3. Емельянов А.В. Глюкокортикостероиды и ингибиторы кальциневрина для местного применения в современной стратегии лечения АД // Вопросы современной педиатрии. — 2006; 5 (4): 87–91.
4. Tomillero A., Moral M. A. Gateways to clinical trials // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 2010; 32 (10): 749–773.
5. Del Rosso J. Repair and maintenance of the epidermal barrier in patients diagnosed with atopitis // J. Clin. Aesthetic Dermatol. — 2011; 6: 45–55.
6. Simpson E. L., Berry T. M., Brown P. A., Hanifin J. M. A Pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopitis // J. Am. Acad. Dermatol. — 2010; 63 (4): 587–593.
7. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. Современные подходы к повышению клинической эффективности терапии и реабилитации детей, больных atopическим дерматитом // Consilium medicum. — 2005; 7 (3): 173–175.
8. Wolff K., Stuetz A. Pimecrolimus for the pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopitis // J. Am. Acad. Dermatol. — 2004; 51: 515–525.
9. Kapp A., Papp K., Bingham A. et al. Long-term management of atopitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug // J. Allergy. Clin. Immunol. — 2002; 117: 532.
10. Ho V., Halbert A., Takaoka R. et al. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) cream 1% is effective and safe in infants aged 3–23 months with atopitis [conference abstract] // Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2001; 15 (Supp. 2): 110.
11. Eichenfield L. F., Lucky A. W., Boguniewicz M. et al. Related articles, safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopitis in children and adolescents // J. Am. Acad. Dermatol. — 2002; 46 (4): 277–284.
12. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А. Элидел крем 1% в наружной терапии atopического дерматита у детей // Клиническая дерматология и венерология. — 2004; 1: 56–59.
13. Leung D. Y. M., Soter N. A. Cellular and immunologic mechanisms in atopitis // J. Am. Acad. Dermatol. — 2001; 44: 1–12.
14. Fleischer A. B. Treatment of atopitis: Role of tacrolimus ointment as a topical noncorticosteroid therapy // J. Allergy. Clin. Immunol. — 2000; 104: 126–130.
15. Wollenberg A., Bieber T. FK-506/Tacrolimus. In: Burg G., Dummer R. G., ed. Strategies for Immunointerventions in Dermatology. — Springer-Verlag, Heidelberg, 1997. — P. 53–57.
16. Colombo M., Bochner B. S., Marone G. Human skin mast cells express functional beta 1 integrins that mediate adhesion to extracellular matrix proteins // J. Immunol. — 1995; 154: 6058–6064.
17. Lawrence I. D. Tacrolimus (FK-506): experience in dermatology // Dermatol. Ther. — 1998; 5: 74–84.
18. De Paulis A., Stellato C., Cirillo R. et al. Anti-inflammatory effect of FK-506 on human skin mast cells // J. Invest. Dermatol. — 1992; 99: 723–728.
19. Funk J. O., Maibach H. I. Horizons in pharmacologic intervention in allergic contact dermatitis // J. Am. Acad. Dermatol. — 1994; 31: 999–1014.
20. Muschen A., Mirmohammadsadeh A., Jarzebska-Deussen B. et al. Differential IL 10 receptor gene expression in acute versus chronic atopitis. Modulation by immunosuppressive drugs and cytokines in normal cultured keratinocytes // Inflamm. Res. — 1999; 48: 539–543.
21. Gordon K., Guitart J., Victor T. et al. Topical triamcinolone and tacrolimus differ in their in vivo effects on Langerhans cells during the treatment of atopitis // J. Invest. Dermatol. — 1999; 11: 654.
22. Nakagawa H., Etoh T., Yokota Y. et al. Tacrolimus has antifungal activities against Malassezia furfur isolated from healthy adults and patients with atopitis // Clin. Drug. Invest. — 1996; 12: 244–250.

А.А. Алексеева^{1, 2}, Е.А. Вишнева¹, Ю.Г. Левина^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Н.И. Вознесенская¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

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

Комплексная терапия антибиотик-ассоциированной диареи у детей

Контактная информация:

Алексеева Анна Александровна, кандидат медицинских наук, врач-аллерголог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ ПП и ВЛ, ассистент кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-12; e-mail: aleksaa06@yandex.ru

Статья поступила: 08.09.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

Важнейшей составляющей в лечении детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями является антибиотикотерапия. Однако широкое, а иногда и не совсем обоснованное применение антибактериальной терапии нередко приводит к осложнениям, среди которых особое место занимает нарушение микроэкологии желудочно-кишечного тракта — антибиотик-ассоциированная диарея. В настоящее время наиболее перспективным направлением в профилактике и комплексном лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей является использование пробиотиков. В статье приведены данные применения отечественного пробиотического препарата в комплексной терапии антибиотик-ассоциированной диареи у детей.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, пробиотики, антибиотики, дисбиоз кишечника.

Инфекционные заболевания являются одними из распространенных в детской практике. Важнейшей составляющей в лечении детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями является антибиотикотерапия. Английский микробиолог А. Флеминг в 1929 г. открыл первый антибиотик — пенициллин. Это стало началом новой эры в биологии и медицине. С 40-х годов лекарственные препараты, убивающие микроорганизмы или препятствующие их росту, получили широкое распространение в медицинской практике. Внедрение антибиотиков позволило кардинально решить проблему лечения и смертности от инфекционной патологии. Однако, такое широкое, а иногда и не совсем обоснованное, применение

нередко приводит к осложнениям, среди которых особое место занимает нарушение микроэкологии желудочно-кишечного тракта [1].

Комплекс патологических сдвигов в составе микрофлоры кишечника с соответствующими клиническими проявлениями, развившийся вследствие применения антибиотиков, получил название «антибиотик-ассоциированной диареи» [2]. Согласно общепринятому определению, антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) — это, как минимум, три и более эпизодов неоформленного стула, развившихся на фоне применения антибактериальных препаратов или вплоть до 4–8 недель после их отмены, если не выявлена другая причина диареи. Частота разви-

A.A. Alekseeva^{1, 2}, E.A. Vishneva¹, J.G. Levina^{1, 2}, K.E. Efendieva^{1, 2}, N.I. Voznesenskaya¹

¹ Scientific Center of Children's Health, RAMS, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Combined therapy of antibiotic-associated diarrhea in children

The most important component in the treatment of children with infectious and inflammatory diseases is antibiotics. However, widespread, and sometimes not enough justified use of antibiotics often leads to complications, among which a violation of the gastrointestinal tract microecology i. e. an antibiotic-associated diarrhea occupies a special place. Currently, the most promising avenue for the prevention and complex treatment of antibiotic-associated diarrhea in children is the use of probiotics. The article presents data of domestic probiotic preparation in the complex treatment of antibiotic-associated diarrhea in children.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, probiotics, antibiotics, intestines dysbiosis.

тия данного состояния у детей составляет от 8 до 26% [3–5]. Факторами риска развития ААД являются использование антибиотиков более 3 дней, возраст ребенка младше 6–7 лет, наличие сопутствующих заболеваний, иммунодефицитные состояния [2, 3, 6, 7].

Основным патогенетическим механизмом развития антибиотик-ассоциированной диареи считается подавление нормальной (симбионтной) флоры желудочно-кишечного тракта. Симбионтная микрофлора представлена бифидо-, лактобактериями, энтерококками, кишечной палочкой и другими микроорганизмами. Симбионтная флора уникальна, она выполняет очень важные функции: морфокинетиическую (трофическую) — посредством питания эпителиоцитов и стимуляции моторики кишечника продуктами метаболизма микробов; защитную — путем обеспечения колонизационной резистентности (микрофлора формирует биопленку и предотвращает адгезию чужеродных микробов, продуцирует лизоцим, органические и свободные желчные кислоты, холестерин, витамины и другие биологически активные вещества); пищеварительную — посредством участия в метаболизме клетчатки и неусвоенных нутриентов; важной и перспективной является иммунотропная функция. Доказано, что микрофлора способна к стимуляции синтеза иммуноглобулинов и иммунокомпетентных клеток [1, 8].

Антибактериальные препараты подавляют рост не только патогенных микроорганизмов, но и нормальной микрофлоры кишечника. В результате размножаются сапрофитные микробы с высокой устойчивостью к лекарственным препаратам, приобретающие патогенные свойства. К ним относятся стафилококки, протей, дрожжевые грибы, энтерококки, синегнойная палочка, клебсиелла. Так, при приеме антибиотика внутрь помимо влияния на микроорганизмы происходит местное воздействие на слизистую оболочку тонкой кишки. При парентеральном введении антибиотиков воздействуют на микробиоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишок [9].

Большинство современных антибиотиков могут стать причиной кишечного дисбактериоза, хотя действие каждого из них имеет определенные особенности; имеет значение класс используемых антибактериальных средств. Чаще ААД возникает при использовании цефалоспоринов (9–43%), амоксициллина/клавуланата (23–71%), других пенициллинов широкого спектра действия (11%), эритромицина (16%), других макролидов (8%) [3, 6]. В мультицентровом исследовании, проведенном в Швеции, J. Wistrom и соавт. не отметили ни одного случая появления ААД после монотерапии ко-тримоксазолом и фторхинолонами [6]. В работах других авторов также сообщается о минимальном влиянии фторхинолонов на микробиоценоз кишечника [10, 11]. Достоверно более низкую частоту развития ААД при применении левофлоксацина (2,2%) в сравнении с β -лактамами антибиотиками (9,2%; $p < 0,0001$) выявили в крупном проспективном рандомизированном исследовании G. Gopal Rao и соавт. [12]. Однако, в настоящее время в большинстве раз-

витых стран мира фторхинолоны не разрешены к применению в педиатрической практике. Наиболее часто используемыми в педиатрии являются антибиотики цефалоспоринового ряда. Характерная особенность их влияния на микробиоценоз кишечника — угнетение роста симбионтной флоры (типичной кишечной палочки, лакто- и бифидобактерий) и увеличение роста амфибионтов (*Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp.*, *Clostridium difficile* и энтеротоксинпродуцирующих *Clostridium perfringens*) [12, 13]. Полусинтетические пенициллины, в частности ампициллин, способны вызвать подавление роста кишечной палочки, лакто- и бифидофлоры на фоне бурного роста *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Morganella spp.*, *C. difficile* [14]. Макролидные антибиотики также умеренно угнетают рост симбионтной микрофлоры, одновременно увеличивая пропорцию *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* и *Pseudomonas spp.* в микробном пейзаже кишечного содержимого. При их использовании угнетаются нетоксигенные *Clostridium spp.*, но происходит избыточный рост *C. difficile* и *Bacteroides fragilis* [15, 16]. Данные, обобщающие информацию о влиянии антибиотиков на микробиоценоз кишечника, представлены в табл. [17].

Инфекционными агентами, наиболее часто ассоциируемыми с возникновением ААД, являются *C. difficile*, *C. perfringens*, *B. fragilis*, *S. aureus*, род *Klebsiella*, род *Salmonella*, грибы рода *Candida* [6, 15, 18–20].

Наиболее грозным является вариант ААД, ассоциированной с *C. difficile*, которые представляют собой грамположительные анаэробные палочки, образующие эндоспоры (впервые были выделены из кишечника здоровых новорожденных и описаны I.C. Hall и E. O'Toole в 1935 г.) [21]. Данный микроорганизм получил свое необычное название из-за медленного роста на средах и сложности выделения его в чистой культуре. Бессимптомными носителями *C. difficile* являются около 3% взрослых и до 50–70% новорожденных [22, 23]. Споры обладают устойчивостью к тепловой обработке. Впервые факт связи экспериментальной ААД после употребления клиндамицина с выделением *C. difficile* был установлен в 1977 г. J. Bartlett и соавт. [24]. По последним данным, *C. difficile* является причиной 15–25% случаев ААД и 98% — псевдомембранозного колита [25, 26]. Одной из причин значительной частоты бессимптомного носительства *C. difficile* у детей раннего возраста является низкая колонизационная резистентность толстого кишечника в первые 12–24 мес жизни [27]. Роль антибиотиков в патогенезе диареи сводится к подавлению нормальной микрофлоры кишечника, в частности к резкому снижению количества нетоксигенных *Clostridium spp.*, и созданию условий для размножения *C. difficile* [28].

Диарейный синдром при *C. difficile*-ассоциированной ААД обычно развивается после 3-го дня лечения антибиотиками (чаще — линкозамидами, реже — полусинтетическими пенициллинами, цефалоспоридами, макролидами) и длится без лечения от 10 дней до 8 нед

Таблица. Действие антибактериальных препаратов на состав микробной флоры толстой кишки

Микроорганизмы	Антибиотики					
	Цефалоспорины	Ампициллин	Аминогликозиды	Тетрациклин	Линкозамиды	Метронидазол
<i>Escherichia coli</i>	↓	↓	↓	↓	↑	Б/и
<i>Staphylococcus spp.</i>	↑	↓		↓	↓	Б/и
<i>Clostridium spp.</i>		↓		↓	↑	
<i>Lactobacillus spp.</i>	↓	↓	Б/и	↓	↓	Б/и
<i>Bifidobacterium spp.</i>	↓	↓		↓	↓	
<i>Klebsiella spp.</i>	↑	↑	↓	↓		↑
<i>Proteus spp.</i>	↑	↑	Б/и		↑	
<i>Pseudomonas spp.</i>	↑		Б/и	↑	↑	
<i>Candida</i>	Б/и	Б/и	↑	↑	↑	Б/и
<i>Citrobacter spp.</i>		↑			↑	

Примечание. Б/и — без изменений; ↓ — снижение числа микроорганизмов; ↑ — рост числа бактерий.

[2, 6, 15]. У некоторых пациентов может развиваться самый прогностически серьезный вариант течения *C. difficile*-ассоциированной ААД — псевдомембранозный колит [29]. Ведущими факторами патогенности *C. difficile* являются экзотоксины: энтеротоксин А обладает просекреторным и провоспалительным действием, способен активировать провоспалительные клетки, высвобождая медиаторы воспаления и субстанцию Р. Повреждающее действие на колоноциты и мезенхимальные клетки оказывает и цитотоксин В. Провоспалительное и дезагрегирующее действие токсинов А и В приводит к значительному повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника [15]. Болезнь проявляется сильными болями в животе схваткообразного или постоянного характера, гипертермией до 40°C, развитием обильной водянистой диареи с частотой стула до 15–30 раз в сут, часто с примесью крови. В крови наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз. Описаны случаи развития реактивного полиартрита с вовлечением крупных суставов [26, 29]. Во время колоноскопии у пациентов обнаруживаются типичные псевдомембраны — желтоватобелые пленчатые наложения фибрина на поверхности эпителия толстой кишки. Диагностика заболевания основывается на культуральных методах (циклосеринцефокситин-фруктозный агар) с определением цитотоксина В и энтеротоксина А при помощи полимеразной цепной реакции, иммуноферментного анализа, иммуноэлектрофореза [30].

Важную роль в развитии синдрома ААД может играть и *S. aureus*, продуцирующий энтеротоксин А и бикомпонентные лейкоцитоксины [19]. По данным ряда авторов, метициллин- и гентамицин-резистентные штаммы *S. aureus* являются причиной вспышек энтеритов у госпитализированных пациентов, получающих лече-

ние антибиотиками широкого спектра действия. В некоторых случаях энтеротоксигенные штаммы *S. aureus* также могут выделяться от больных с ААД одновременно с токсин-продуцирующими штаммами *C. difficile* [31, 32]. В литературе имеются сообщения о том, что грибы рода *Candida* также могут играть прямую или опосредованную роль в развитии ААД [33]. В то же время повышенная пролиферация грибов в кишечнике вследствие антибиотикотерапии наблюдается чаще, чем развитие ААД [34]. По мнению R. Krause и соавт., росту грибов *C. albicans* у больных с ААД способствует снижение продукции в кишечнике таких ингибирующих субстанций, как короткоцепочечные жирные кислоты и вторичные желчные кислоты [34].

Таким образом, главный принцип лечения антибиотик-ассоциированной диареи — отмена антибактериального препарата или снижение его дозы (при необходимости продолжения лечения). В настоящее время наиболее перспективным направлением в комплексном лечении, и особенно профилактике, ААД у детей считается использование пробиотиков [2, 17, 35]. Одним из таких комбинированных пробиотических препаратов, хорошо зарекомендовавшим себя в педиатрической практике, является Аципол. Препарат состоит из смеси живых облигатных ацидофильных лактобацилл (*Lactobacillus acidophilus* NK1, NK2, NK5, NK12) и полисахарида кефирных грибов, содержащих водорастворимый полисахарид, высушенный особым способом в среде культивирования. История создания лекарственного средства началась в 1952 г., когда во Всесоюзном научно-исследовательском институте молочной промышленности в ходе селекционной работы были выделены четыре штамма ацидофильных лактобацилл от здоровых лиц разных возрастов. *L. acidophilus* NK1, NK2, NK5, NK12 принадлежат

виду *L. acidophilus*, роду *Lactobacteriaceae*, семейству *Lactobacillus*. При производстве препарата использовались пробиотические культуры совместно с кефирным грибом. По механизму действия — это многофакторное лечебное средство, которое обладает антагонистической активностью в отношении ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, оказывает корректирующее влияние на микрофлору кишечника, повышает иммунологическую реактивность организма. Лактобактерии способствуют синтезу жирных кислот в просвете кишечника, что приводит к изменению уровня pH. Снижение pH среды кишечника приводит к снижению роста патогенных микроорганизмов, улучшению перистальтики кишечного тракта и изменению метаболизма аммиака. В кислой среде аммиак взаимодействует со свободными ионами водорода, в результате чего образуются ионы аммония, которые не всасываются в кровь и легко выводятся с калом. Снижение уровня аммиака в крови приводит к снижению его токсического действия на органы и ткани. Препарат можно применять не только при большинстве острых и хронических заболеваний органов пищеварения, но и при любой инфекционно-воспалительной и длительно протекающей аллергической патологии. Доза препарата и длительность курса лечения устанавливаются лечащим врачом индивидуально для каждого пациента. Аципол разрешен для применения у детей с 3-месячного воз-

раста. Минимальный курс лечения при инфекционных заболеваниях кишечника составляет 8–10 дней. При необходимости проводят повторный курс лечения, но не ранее чем через 30 дней после окончания предыдущего курса.

В проведенном ретроспективном исследовании установлено, что антибиотик-ассоциированная диарея диагностируется в реальной практике у детей до 3 лет в 33% (доверительный интервал [ДИ] 29–37%) и у взрослых в 2% (ДИ 0,1–4% при 95% достоверности) [36]. В проспективном рандомизированном открытом сравнительном исследовании частота антибиотик-ассоциированной диареи оказалась выше. Так, у детей в возрасте до 3 лет она диагностирована в 85% наблюдений (ДИ 75–95%; $p < 0,05$), в возрасте от 3 до 15 лет — в 25% (ДИ 4–46%; $p < 0,05$), у взрослых — в 12% (ДИ 4,5–19,5%; $p < 0,05$). Установлено, что при использовании препарата снижается частота развития ААД до 64% у детей до 3 лет; до 3% — у детей в возрасте от 3 до 15 лет; до 0,7% — у взрослых. При этом по сравнению с контрольной группой диарея была менее выраженной и продолжительной [36, 37].

Таким образом, к настоящему времени имеются научные данные, свидетельствующие об эффективности использования пробиотиков в профилактике ААД. Поэтому препарат Аципол можно рекомендовать в комплексной терапии антибиотик-ассоциированной диареи у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

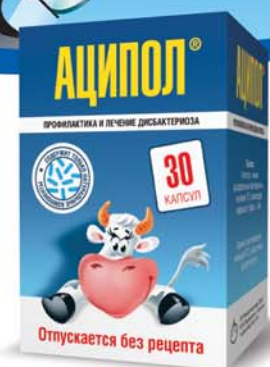
1. Петровская В. Г., Марко О. П. Микрофлора человека в норме и патологии. — М.: Медицина, 1976. — 230 с.
2. Бельмер С. В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника // РМЖ. — 2004; 12 (3): 148–151.
3. Turck D., Bernet J.-P., Marx J. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2003; 37 (1): 22–26.
4. Vanderhoof J. A., Whitney D. B., Antonson D. L. et al. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children // J. Pediatr. — 1999; 135: 564–568.
5. Arvola T., Laiho K., Torkkeli S. et al. Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study // Pediatrics. — 1999; 104: 64.
6. Wistrom J., Norrby S. R., Myhre E. B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study // J. Antimicrob. Chemother. — 2001; 47 (1): 43–50.
7. Нижевич А. А., Хасанов Р. Ш., Нуртдинова Н. М. и др. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника у детей // РМЖ. — 2007; 1: 12–15.
8. Edlund C., Nord C. E. Effect on the human normal microflora of oral antibiotics for treatment of urinary tract infection // J. Antimicrob. Chemother. — 2000; 46 (Suppl. 1): 41–41.
9. Sullivan A., Edlund C., Nord C. E. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora // Lancet Infect. Dis. — 2001; 1 (2): 101–114.
10. Golledge C. L., Carson C. F., Oneill G. L. et al. Ciprofloxacin and Clostridium difficile-associated diarrhea // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 1992; 30: 141–147.
11. Acar J. F. A comparison of side effects of levofloxacin to other agents concerning the ecological and microbiological effects on normal human flora // Chemotherapy. — 2001; 47 (3): 15–23.
12. Gopal Rao G., Mahankali Rao C. S., Starke I. Clostridium difficile-associated diarrhoea in patients with community-acquired lower respiratory infection being treated with levofloxacin compared with b-lactam-based therapy // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2003; 51: 697–701.
13. McFarland L. V., Surawicz C. M., Stamm W. E. Risk factors for Clostridium difficile carriage and C. difficile-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients // Journal of Infectious Diseases. — 1990; 162: 678–684.
14. Committee on safety of medicines. Antibiotic-associated colitis // Curr. Probl. Pharmacovigilance. — 1994; 20: 7–8.
15. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1–2. — М.: Грант, 1998. — С. 286, 412.
16. Bignardi G. E. Risk factors for Clostridium difficile infection // Journal of Hospital Infection. — 1998; 40: 1–15.
17. Запруднов А. М., Мазанкова Л. Н. Микробная флора кишечника и пробиотики (методическое пособие). — М., 2001. — 32 с.
18. Pituch H., Obuch-Woszczatynski P., Meisel-Mikolajczyk F., Luczak M. Prevalence of enterotoxigenic Bacteroides fragilis strains (ETBF) in the gut of children with clinical diagnosis of antibiotic associated diarrhea (AAD) // Med. Dosw. Mikrobiol. — 2002; 54 (4): 357–363.

19. Gravel A., Rondeau M., Harf-Monteil C. et al. Predominant *Staphylococcus aureus* isolated from antibiotic-associated diarrhea is clinically relevant and produces enterotoxin A and the bicomponent toxin Luk E — Luk D // *J. Clin. Microbiol.* — 1999; 37 (12): 4012–4019.
20. Torres J.F., Cedillo R., Sanchez J. et al. Prevalence of *Clostridium difficile* and Its Cytotoxin in Infants in Mexico // *Journal of Clinical Microbiology.* — 1984; 20 (2): 274–275.
21. Hall I.C., O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis* // *American Journal of Diseases in Childhood.* — 1935; 49: 390–402.
22. Brazier J.S. The epidemiology and typing of *Clostridium difficile* // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* — 1998; 41: 47–57.
23. Tullus K., Aronsson B., Marsus S., Mollby R. Intestinal colonization with *Clostridium difficile* in infants up to 18 months of age // *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* — 1989; 8: 390–393.
24. Bartlett J.G., Onderdonk A., Cisneros R., Kasper D. Clyndamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of *Clostridium* in hamsters // *J. Infect. Dis.* — 1977; 136: 701.
25. Bartlett J.G., Chang T.W., Taylop N.S., Onderdonk A.B. Colitis induced by *Clostridium difficile* // *Rev. Infect. Dis.* — 1979; 1: 370–378.
26. Spencer R.C. Clinical impact and associated costs of *Clostridium difficile*-associated disease // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* — 1998; 41: 5–12.
27. Mardh P.A., Helen I., Colleen I. et al. *Clostridium difficile* toxin in faecal specimens of healthy children and children with diarrhea // *Acta Paediatr Scand.* — 1982; 71: 275–278.
28. Kelly C.P., Pothoulakis C., LaMont J.T. *Clostridium difficile* colitis // *N. Engl. J. Med.* — 1994; 330: 257–262.
29. Ерюхин И.А., Шляпников С.А., Лебедев В.Ф., Иванов Г.А. Псевдомембранозный колит и «кишечный сепсис» — следствие дисбактериоза, вызванного антибиотиками // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* — 1997; 156 (2): 108–111.
30. Carman R.J. *Clostridium perfringens* in spontaneous and antibiotic-associated diarrhea of man and other animals // *Rev. Med. Microbiol.* — 1997; 8: 43–45.
31. McDonald M., Ward P., Harvey K. Antibiotic-associated diarrhoea and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Med. J. Aust.* — 1982; 1: 462–464.
32. Scopetti F., Orefici G., Biondi F., Benini F. *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and gentamicin as a cause of outbreak of epidemic enteritis in a hospital // *Boll. Ist. Sieroter. Milan.* — 1983; 62: 406–411.
33. Ponnuvel K.M., Raikumar R., Menon T., Sankaranarayanan V.S. Role of *Candida* in indirect pathogenesis of antibiotic associated diarrhoea in infants // *Mycopathologia.* — 1996; 135 (3): 145–147.
34. Krause R., Schwad E., Bachhiesl D. et al. The role of *Candida* in antibiotic-associated diarrhea // *J. Infect. Dis.* — 2001; 184: 1065–1069.
35. D'Souza A., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C. Probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhea: meta-analysis // *BMJ.* — 2002; 324 (8): 1361.
36. Феклисова Л.В. Применение лактосодержащих пробиотиков: оценка многолетнего использования Аципола в педиатрической практике // *Consilium medicum. Педиатрия.* — 2007; 2: 123–127.
37. Медников Б.Л., Пиявский С.А., Ивашкина Н.Ю. и др. Возможности оптимизации применения пробиотиков в клинической практике на примере отечественного препарата Аципол // *Русский медицинский журнал.* — 2009; 4: 250–255.

АЦИПОЛ®



- Содержит 10 миллионов ЖИВЫХ лактобактерий, не ослабленных различными способами обработки, что обеспечивает БЫСТРОЕ наступление терапевтического эффекта
- Полисахарид кефирного грибка – способствует росту собственной микрофлоры
- Доказанная эффективность при дисбактериозе любого происхождения
- Эффективен при диарее, вызванной применением антибактериальных препаратов
- Для детей с 3-х месяцев и взрослых



АЦИПОЛ® — ЖИВЫЕ лактобактерии против дисбактериоза!



www.pharmstd.ru

www.acipol.ru

Е.А. Вишнева^{1, 2}, А.А. Алексеева^{1, 2}, Т.В. Маргиева^{1, 2}, Н.И. Вознесенская¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Иммуномодулирующая терапия у детей с частыми респираторными инфекциями

Контактная информация:

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

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-12

Статья поступила: 27.08.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

Статья посвящена одному из наиболее «проблемных» аспектов педиатрии — применению иммуномодулирующих лекарственных препаратов. Сложность объясняется как обилием подобных средств на фармакологическом рынке, так и отсутствием у большинства из них доказательной базы по эффективности и безопасности. Авторы сконцентрировали внимание на категории пациентов, которым чаще всего назначаются эти препараты — часто болеющих детях. Наряду с классификацией, представлена характеристика различных групп иммуномодулирующих препаратов.

Ключевые слова: часто болеющие дети, острые респираторные инфекции, иммуномодулятор, лечение, рибосомально-протеогликановый комплекс.

108

Острые респираторные инфекции (ОРИ) по-прежнему остаются ведущей патологией детского возраста. По данным ВОЗ, в год фиксируется более 1 млрд случаев ОРИ среди детского населения мира [1]. В Российской Федерации заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательных путей, вызванными не вирусом гриппа, в январе–декабре 2009 г. увеличилась на 21,6% и составила 23 430,6 на 100 тыс. населения против 19 269,3 за аналогичный период 2008 г. [2]. Как известно, наиболее высокий уровень заболеваемости ОРИ отмечается в детской популяции, особенно у детей раннего и младшего школьного возраста [3].

Самыми частыми возбудителями ОРИ являются вирусы (респираторный синцитиальный, риновирус, вирус парагриппа и аденовирус) [4]. По данным разных авторов, в 4,5–40% случаев данная патология может быть вызвана и бактериальными агентами [5–7].

Каковы последствия повторных ОРИ в детском возрасте?

Повторные ОРИ приводят к нарушению нормального функционирования различных органов и систем: органов дыхания, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вегетативной нервной системы; способствуют сниже-

Е.А. Vishneva^{1, 2}, А.А. Alekseeva^{1, 2}, Т.В. Margieva^{1, 2}, Н.И. Voznesenskaya¹¹ Scientific Center for Children's Health, RAMS, Moscow² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Immune-response modulating therapy in children with recurrent respiratory infections

The article is devoted to one of the most «problematic» aspects of Pediatrics — use of immune-response modulating drugs. Complexity is due as to the abundance of similar agents on the pharmacological market also to the evident absence of the proved efficacy and safety of most of them. The authors focused their attention on the category of patients, to whom these drugs were most commonly prescribed — i. e. children with recurrent acute respiratory infections. Along with the classification the characteristics of the different groups of immune-response modulating drugs are presented.

Key words: children with recurrent acute respiratory infections, acute respiratory infections, immune-response modulating therapy, ribosomal-proteoglycan complex.

нию иммунорезистентности организма и срыву компенсаторно-адаптационных механизмов.

В связи с частой заболеваемостью изменяется режим двигательной активности, дети реже находятся на свежем воздухе, что способствует развитию так называемых фоновых заболеваний (рахит, дистрофия, анемия и др.) и отставанию в физическом и психомоторном развитии.

У часто болеющих детей (ЧБД) широко, и чаще неоправданно, используется большое количество медикаментов (полипрагмазия), в том числе салицилаты и антибиотики, которые обладают иммуносупрессивным действием.

У таких детей нарушается социальная адаптация, обусловленная частой потерей контактов с неболеющими сверстниками.

Высокая заболеваемость приводит к большим экономическим затратам родителей и государства, ограничивает подростка в выборе профессии, влияет на репродуктивные возможности.

ЧБД — группа детей, которые достоверно чаще, чем среднестатистический ребенок переносят острые респираторные инфекции, не связанные со стойкими врожденными, наследственными или приобретенными патологическими состояниями. Таким образом, ЧБД — это не нозологическая форма и не диагноз. Среди наиболее частых клинических форм выделяют ринит, назофарингит, тонзиллит, ларинготрахеит, бронхит, бронхопневмонию либо изолированную ЛОР-патологию (отит, синусит и другие) [7].

Основным критерием включения детей в группу ЧБД является **частота заболеваний**. Ведущими специалистами в области педиатрии, академиком А.А. Барановым и проф. В.Ю. Альбицким были предложены следующие критерии включения детей в группу ЧБД в зависимости от возраста [8]:

- дети до 1 года — 4 и более случаев ОРИ в год;
- от 1 до 3 лет — 6 и более;
- 4–5 лет — 5 и более;
- старше 5 лет — 4 и более;
- с 6 лет — 3 и более*.

Среди этиологических факторов ОРИ у детей ведущую роль играют вирусы, удельный вес которых составляет от 65 до 90%. Присоединение бактериальной инфекции приводит к нарастанию тяжести заболевания и повышению риска развития осложнений (отит, синусит, трахеобронхит, пневмония и др.).

Реабилитационные мероприятия у ЧБД требуют планомерных и систематических медико-социальных мероприятий, среди которых: рациональный режим дня, рациональное питание, закаливающие процедуры, иммунокоррекция.

В настоящее время на рынке лекарственных средств представлен большой ассортимент иммуномодулирующих препаратов. При выборе схемы иммунокорректирующей терапии в каждой конкретной клинической ситуации следует учитывать индивидуальные особенности организма ребенка.

Об иммуномодуляторах

Иммуномодуляторы (иммунокорректоры) — группа препаратов биологического (из органов животных, рас-

тительного сырья), микробиологического и синтетического происхождения, влияющих на функции иммунной системы. Иммуномодуляторы достаточно условно разделяют на иммуностимуляторы — вещества, повышающие иммунитет, и иммуносупрессанты (иммуносупрессоры), понижающие иммунитет. Эта неопределенность вызвана тем, что в зависимости от характера заболевания, состояния больного и других условий иммуносупрессанты могут стимулировать, а иммуностимуляторы — угнетать иммунные реакции организма [9].

Иммуномодуляторы применяют в комплексной терапии хронических инфекций, опухолевых заболеваний, при иммунодефицитных состояниях, аллергических болезнях и др. Однако, в некоторых случаях, особенно при так называемых аутоиммунных болезнях, когда иммунная система человека «работает против собственного организма», применяются лекарственные препараты, снижающие иммунитет.

Иммуномодуляторы имеют сложную классификацию.

Они разделены на три большие группы:

1. Эндогенные (синтезируемые самим организмом) вещества и их синтетические аналоги.
2. Экзогенные (попадающие извне) вещества и их синтетические аналоги.
3. Синтетические (химически чистые) вещества.

Внутри каждой группы также имеется довольно сложная градация на подгруппы и т.д. Можно только сказать, что к группе эндогенных препаратов относятся известные большинству иммуноглобулины, сыворотки, интерфероны. Все они могут синтезироваться самим организмом при патологическом процессе (например, при гриппе) или быть полученными в лабораторных условиях и «добавляться» организму, когда необходимо поддерживать иммунную защиту [10].

В состав экзогенных препаратов входят различные вещества, которые вырабатываются вне нашего организма или получены химическим путем: экстракты, полисахариды, продукты жизнедеятельности грибов. Примеры таких препаратов — Рибомунил, ИРС 19, Имудон, Бронхомунал и др.).

Третья группа — синтетические, нигде не встречаемые в природе вещества; они могут быть получены только синтетическим путем. Эта группа включает, в основном, самые дорогостоящие препараты, поскольку их производство требует исследований, значительных материальных затрат и оплаты «умственного» потенциала многих ученых.

Иммуномодуляторы также разделяют по поколениям. Препараты первого поколения были созданы в 50-е годы, второго — в конце 70-х, третьего — в середине 90-х прошлого века. Деление это весьма условное, так как в каждое поколение попадают различные группы иммуномодуляторов, но с его помощью удобно ориентироваться в довольно большом списке существующих препаратов для иммунокоррекции и выбирать более действенные.

Иммуномодулятором первого поколения, разрешенным к медицинскому применению в качестве иммуностимулятора в начале 50-х годов в США и странах Европы,

была известная вакцина БЦЖ — против туберкулеза. К иммуномодуляторам первого поколения можно отнести и такие лекарственные средства, как Пирогенал и Продигиозан.

К иммуномодуляторам второго поколения (их применение началось с 70–80-х годов) относятся широко продаваемые в аптеках Рибомунил, Бронхомунал, ИРС 19, Имудон, Бронхо-Ваксом, Ликопид.

Третье поколение включает в себя высокотехнологичные иммуномодуляторы (в том числе из других групп); их производство началось с расцветом молекулярных технологий в середине 90-х годов. К ним относятся известные у нас в стране Полиоксидоний, Сандиммун, Селлсепт, Майфортик и др. Большинство из них имеют очень ограниченную область применения в иммунологии, и пользоваться ими самостоятельно, без назначения специалиста, опасно для жизни.

С помощью молекулярного синтеза созданы вещества, аналогичные вырабатываемым организмом: например, так называемые тимические пептиды — подобные тем, которые получаются в результате работы тимуса (вилочковой железы). Эти препараты получены искусственным путем, с помощью молекулярно-синтетических технологий.

Существует ряд препаратов, содержащих как синтезированные, так и естественные природные вещества (спирулина, сок алоэ, эхинацея), повышающие силу неспецифического иммунитета.

Возможность и необходимость использования иммуномодулирующих препаратов у детей

Многочисленными научными исследованиями, посвященными проблеме затяжных и рецидивирующих респираторных инфекций у детей, показано, что в основе подавляющего большинства этих состояний лежат нарушения иммунного статуса, причем чаще всего эти изменения носят транзиторный характер. В связи с этим, в комплексном лечении ОРИ значительное место отводится иммунокоррекции. Как было продемонстрировано выше, в настоящее время известно большое число препаратов различного происхождения, оказывающих в той или иной степени влияние на иммунный статус организма. Многие иммунокорригирующие препараты имеют строго направленное воздействие на иммунную систему, что требует серьезного иммунологического обследования пациента с целью уточнения уровня, характера и степени выраженности иммунного нарушения. Ряд препаратов имеет серьезные побочные и нежелательные эффекты. Некоторые лекарства недостаточно изучены или не допущены к применению в педиатрической практике. Именно поэтому выбор лекарственного препарата для иммунокоррекции ребенка является чрезвычайно ответственным мероприятием [3]. В педиатрии до настоящего времени не разработаны единые подходы к иммунотерапии, однако, этот вид лечения считается обоснованным:

- в группе часто и длительно болеющих детей;
- при затяжных, рецидивирующих и хронических инфекционных процессах;

- у инфицированных туберкулезом при наличии локальной или генерализованной грибковой инфекции;
- при неблагоприятной эпидемической ситуации по респираторным и другим инфекциям;
- у детей, инфицированных ВИЧ или больных СПИДом;
- при некоторых формах онкологических заболеваний.

При выборе иммуномодулирующего препарата для комплексного лечения затяжных и рецидивирующих респираторных инфекций следует учитывать следующие обязательные условия:

- препарат должен быть разрешен к использованию в педиатрической практике;
- должен обладать эффективностью, убедительно доказанной в клинических испытаниях (иметь хороший уровень доказательности);
- иметь хороший профиль безопасности с минимальным числом побочных и нежелательных эффектов;
- использоваться по клиническим показаниям без предварительного иммунологического обследования пациента;
- предоставлять возможность применения как в острый период заболевания, так и для профилактики острых респираторных инфекций.

В современной педиатрической практике при выборе иммуномодулирующей терапии ОРИ у детей предпочтение отдается иммуномодуляторам бактериального происхождения. В состав бактериальных иммуномодуляторов входят лиофилизированные экстракты наиболее актуальных возбудителей респираторных инфекций. Эти лекарственные средства при введении в организм способны индуцировать специфический иммунный ответ, а для их назначения не требуется предварительного иммунологического обследования пациента.

Бактериальные иммуномодуляторы принято классифицировать по их максимальному фармакологическому эффекту на препараты преимущественно местного и системного действия.

К препаратам **местного действия** относятся: ИРС 19, Имудон.

К препаратам **системного действия** — Рибомунил, Бронхомунал, Ликопид и др.

Препарат Рибомунил (Ribomunil) французской фармацевтической компании «Pierre Fabre Medicament» относится к наиболее изученным препаратам системного действия, удовлетворяющим всем требованиям по эффективности и профилю безопасности в педиатрической практике, предъявляемым к иммуномодулятору. Препарат имеет хорошую доказательную базу эффективности и безопасности. За период 1985–1999 гг. проведено 28 клинических исследований во Франции, Германии, России и других странах Европы, с участием более 14 тыс. пациентов с рецидивирующими бронхолегочными инфекциями (как взрослых, так и детей), из которых 19 двойных слепых плацебоконтролируемых [11]. Что особенно важно, результаты большинства зарубежных клинических исследований, проведенных у детей, относятся к доказательствам с уровня Ia, Ib, IIa [4, 12].

Рибомунил представляет собой рибосомально-протеогликановый комплекс, состоящий из рибо-

сом четырех наиболее актуальных возбудителей заболеваний верхних и нижних дыхательных путей (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Hemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*) и протеогликанов *K. pneumoniae*. Рибосомы, входящие в состав препарата, содержат антигены, идентичные поверхностным антигенам бактерий. В организме человека они способны вызывать образование специфических антител к указанным возбудителям. Высокую иммуностимулирующую активность препарата объясняют содержанием в рибосомах иммуногенных детерминант, общих с детерминантами клеточной поверхности, но связанных с РНК рибосом и в таком виде более иммуногенных (1 мкг рибосом эквивалентен по иммуногенности 1 мг лизата и защищает так же, как 1 мкг ослабленной вакцины). Имеющиеся в препарате мембранные протеогликановые *K. pneumoniae* усиливают выраженность антительного ответа в 5 и более раз по сравнению с изолированным приемом рибосом, а также оказывают стимулирующее влияние на неспецифический иммунитет за счет усиления фагоцитарной активности макрофагов, полинуклеарных лейкоцитов, повышения концентрации факторов неспецифической резистентности [4, 13]. В исследованиях было доказано, что Рибомунил

- вызывает образование специфических антител, идентичных антигенам респираторных патогенов;
- стимулирует функциональную активность Т и В лимфоцитов;

- стимулирует выработку специфических антител (IgM, IgG и сывороточного и секреторного IgA);
- повышает количество CD3+, CD4+;
- стимулирует выработку некоторых интерлейкинов и интерферонов, нормализует показатели перекисного окисления липидов, активизирует хемотаксис и фагоцитоз (макрофагальный и полинуклеарный);
- не перегружен бактериальными лизатами, имеет хороший профиль безопасности (практически не имеет противопоказаний), не имеет выявленных лекарственных взаимодействий с другими препаратами и разрешен к применению у детей с 6-месячного возраста [14].

Многочисленные исследования эффективности и безопасности применения рибосомально-протеогликанового комплекса, проведенные в РФ и странах Европы, показали, что этот препарат оптимально эффективен и безопасен для применения у детей с частыми респираторными инфекциями, рецидивирующими заболеваниями дыхательных путей и ЛОР-органов.

Применение Рибомунила в комплексной терапии позволяет повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, значительно уменьшить необходимость применения антибиотиков, бронхолитиков, а также увеличить период ремиссии. Все это приводит к снижению не только общей стоимости лечения, но и непрямо́й экономии за счет уменьшения производственных потерь, связанных с уходом родителей за больным ребенком [15].

* *Примечание редакции.* По нашему мнению, сегодня следует ввести отдельные критерии частоболеющего ребенка для детей, не посещающих детские образовательные учреждения (ДОУ) в первые 3 года, а также для тех, кого родители редко берут в поездки: до 1 года — > 2; 1–3 года — ≥ 6; 4–5 лет — > 4–5; старше 6 лет — > 3 эпизодов ОРИ в год. Для тех детей, кто не посещает ДОУ до школы: до 1 года — ≥ 2; 1–3 года — > 4; 4–5 лет — ≥ 3; старше 6 лет — ≥ 2. Для детей, которые стали посещать ДОУ «с рождения», а также для детей, кого родители берут с собой в поездки «с рождения», частота «допустимых» ОРИ выглядит следующим образом: до 1 года — ≥ 4; 1–3 года — ≥ 8; 4–5 лет — ≥ 6; старше 6 лет — > 4. Для детей, вскармливание которых осуществляется адаптированными молочными смесями, допустимая заболеваемость на первом году жизни — 3–4 раза в год.

Профессор Л. С. Намазова-Баранова.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. URL: <http://www.rosпотребнадзор.ru>
2. URL: <http://www.who.int/en>
3. 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.
4. Колбин А. С. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт — взгляд с позиций доказательной медицины // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (3): 26–34.
5. Committee Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Red Book: 2006 Report. — Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006.
6. URL: <http://medolina.ru/>
7. Таточенко В. К. Практическая пульмонология детского возраста (справочник). — М., 2000. — 89 с.
8. Альбицкий В. Ю., Баранов А. А. Часто болеющие дети: клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. — Саратов, 2003.
9. Ярилин А. А. Основы иммунологии. — М., 2002. — С. 30.
10. Мейл Д., Бристофф Дж., Рот Д. Б., Ройтт А. Иммунология / пер. с англ. — Москва: Логосфера, 2007. — 568 с.
11. Health Protection Agency. Antimicrobial resistance and prescribing in England, Wales and Northern Ireland, 2008. — London: Health Protection Agency, 2008.
12. Бойль П., Робертсон К., Белланти Дж. А. Метаанализ опубликованных клинических испытаний Рибомунила в профилактике бронхолегочных и ЛОР-инфекций // Мед. новости. — 2000; 9: 32–33.
13. Хайтов Р. М., Пинегин Б. В. Современные иммуномодуляторы. Классификация, механизм действия // Российский аллергологический журнал. — 2005; 4: 30–43.
14. Коровина Н. А. и др. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: Руководство для врачей. — М., 2001. — С. 5–15.
15. 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.

Индекс вероятности НП-С	Висцеральные	Неврологические	Психиатрические
Очень высокий 40 баллов/пункт		- Вертикальный надъядерный паралич зрения - Геластическая катаплексия	
Высокий 20 баллов/пункт	- Затяжная желтуха новорожденных - Изолированная необъяснимая спленомегалия (в анамнезе ± в настоящее время) с или без гепатомегалии		Снижение когнитивных функций или ранняя деменция
Средний 10 баллов/пункт		- Атаксия, неуклюжесть или частые падения - Дизартрия и/или дисфагия - Дистония	Симптомы психоза
Низкий 5 баллов/пункт		Приобретенная и прогрессирующая мышечная спастичность	- Резистентность к терапии психиатрических симптомов - Другие психиатрические симптомы
Дополнительно 1 балл/пункт	- Водянка плода - Сибсы с водянкой плода	- Гипотония - Задержка моторного развития - Судороги (парциальные или генерализованные) - Миоклонус	Деструктивное или агрессивное поведение в детском и подростковом возрасте

Баллы по категориям
Комбинация категорий
 40 баллов/висц&псих
 40 баллов/висц&невр
 20 баллов/невр&псих

Семейный риск
 40 баллов/1 степени
 10 баллов/2 степени

БАЛЛЫ < 40 низкая вероятность НП-С

БАЛЛЫ 40-69 необходимо дальнейшее обследование, свяжитесь с НП-С центром для обсуждения

БАЛЛЫ ≥ 70 необходимо направить пациента в НП-С центр для немедленного тестирования на НП-С

Прогностический балл

1 степени: родители или сибсы с НП-С
 2 степени: двоюродные братья/сестры с НП-С

Висцеральные и психиатрические

Висцеральные и неврологические

Неврологические и психиатрические

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Л.С. Высоцкая¹, А.М. Мамедъяров¹, Т.В. Маргиева^{1, 2},
Н.Д. Вашакмадзе¹, А.К. Геворкян^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

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

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Болезнь Ниманна–Пика тип С — путь к эффективной терапии через своевременную диагностику

Контактная информация:

Мамедъяров Аяз Магерамович, доктор медицинских наук, заведующий отделением восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-01-69

Статья поступила: 25.08.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

В последние годы в условиях расширения диагностических возможностей и повышения уровня знаний все чаще выявляют болезни, которые ранее считались очень редкими. Наряду с достижениями фармакологической промышленности, своевременная диагностика и назначение адекватной терапии позволяют во многих случаях сохранить жизнь ребенку и замедлить прогрессирование болезни. Данная статья посвящена редкой, генетически обусловленной, патологии из группы лизосомных болезней, наследуемой аутосомно-рецессивно, — болезни Ниманна–Пика тип С. Подробно представлены варианты клинического течения и методы диагностики. Учитывая существующую в нашей стране гиподиагностику этой болезни, авторы предлагают внедрить в практику диагностический алгоритм «Индекс подозрения болезни НПС» с целью улучшения выявляемости и своевременного начала патогенетической терапии.

Ключевые слова: редкие болезни, болезни накопления, лизосомные болезни, болезнь Ниманна–Пика тип С, диагностика, клиническое течение, лечение, дети.

Болезни накопления — группа редких генетически детерминированных болезней, обусловленных нарушением синтеза лизосомных ферментов, контролирующих внутриклеточное расщепление макромолекул (гликозаминогликанов, гликолипидов, гликопротеинов) и внутрилизосомным их накоплением, что приводит к прогрессирующему нарушению функции поврежденных органов. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются

печень, селезенка, центральная нервная система, костная система [1–4]. В результате мутации гена снижается активность того или иного фермента (до 10–20% нормы), что характерно для мукополисахаридозов и гликогенозов. В редких случаях нарушается так называемая сортировка молекул внутри клеток. Последнее свойственно болезни Ниманна–Пика тип С (НПС), которая представляет собой сфингомиелиновый липидоз, развивающийся

L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, L.S. Vysotskaya¹, A.M. Mamedyarov¹, T.V. Margieva^{1, 2}, N.D. Vashakmadze¹,
A.K. Gevorkyan^{1, 2}

¹ Scientific Center for Children's Health, RAMS, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

NPD type C — way to the effective therapy through timely diagnosis

In recent years in expanding diagnostic capabilities and improved knowledge level diseases that were previously considered rare become increasingly identified. Along with the achievements of the pharmaceutical industry, timely diagnosis and adequate therapy appointment can often save the life of the child and delay the progression of the disease. This article focuses on a rare, genetically determined, pathology of lysosomal diseases group, inherited autosomal recessively — NPD type C. Different versions of the clinical course and diagnostic methods are showed in details. Take account of the existing in our country hypo diagnostics of this disease, the authors propose to put into practice a diagnostic algorithm «index of suspicion of the disease NP-C» in order to improve detection and timely initiation of pathogenetic therapy.

Key words: rare diseases, storage diseases, lysosomal diseases, Niemann-Pick disease type C, diagnostics, clinical course, treatment, children.

ся в результате наследственной недостаточности белков, участвующих во внутриклеточном транспорте липидов, и вторичным снижением активности сфингомиелиназы (до 20% нормы). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Гены *NPC1* и *NPC2* локализованы в локусах 18q11-q12 и 14q24.3. Болезнь обусловлена мутацией гена *NPC1* (95%) или *NPC2* (4%), в 1% случаев молекулярно-генетический дефект идентифицировать не удается [1–9].

Классификация

К настоящему моменту в зависимости от молекулярно-генетического дефекта выделяют два типа заболевания: болезнь Ниманна–Пика тип С 1-го типа и болезнь Ниманна–Пика тип С 2-го типа. Первоначально выделяли в отдельную форму болезнь Ниманна–Пика тип D, выявляемую в изолятах Новой Шотландии, но в дальнейшем было показано, что причиной этой формы болезни также являются мутации гена *NPC1* [2, 5, 10].

Эпидемиология

Болезнь НП-С относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ. Заболевание распространено повсеместно. Частота заболевания — 1:120 000–1:150 000 живых новорожденных. Высокая частота болезни НП-С 1-го типа отмечена среди некоторых генетических изолятов: французской колонии Акадия (Новая Шотландия), групп бедуинов в Израиле, испанских поселений в Колорадо и Нью-Мексико (США), что связано с эффектом основателя [11, 12].

Клинические формы болезни Ниманна–Пика тип С

Болезнь может манифестировать в любом периоде жизни — от внутриутробного до пожилого возраста, но чаще признаки болезни НП-С появляются в раннем детском возрасте и быстро прогрессируют, приводя к нарушению функций поврежденных органов. Течение болезни и продолжительность жизни пациента во многом зависят от возраста, в котором произошел дебют. Выделяют следующие формы болезни НП-С: неонатальную, младенческую, позднюю младенческую, юношескую и взрослую [2, 11–13].

Неонатальная форма (дебют до 3 мес) характеризуется развитием внутриутробной водянки плода. После рождения преобладают мышечная гипотония и задержка психомоторного развития, которые прогрессируют и приводят к нарушениям интеллекта. Приблизительно в половине случаев отмечаются внутрипеченочный холестаз, желтуха и гепатоспленомегалия, которые с возрастом могут полностью исчезнуть. Редко наблюдается молниеносное течение с развитием тяжелой формы холестатической желтухи и неблагоприятным исходом на первом полугодии жизни от печеночной недостаточности. В небольшом числе случаев развивается дыхательная недостаточность [9, 10, 13].

При младенческой форме (3 мес–2 года) основные клинические симптомы болезни НП-С (гепатоспленомегалия, задержка психомоторного развития, мышечная гипотония) появляются на первом году жизни. Большинство пациентов никогда не приобретает навыки самостоятельной ходьбы. Интеллектуальное развитие обычно не страдает. По мере прогрессирования болезни проис-

ходит вовлечение в патологический процесс пирамидной системы, постепенно развивается снижение когнитивных функций [11].

В 60–70% случаев болезнь НП-С обычно манифестирует в позднем младенческом и раннем детском возрасте (**поздняя младенческая форма — 2–6 лет**). Первыми клиническими симптомами этой формы являются мозжечковые расстройства (шаткость при ходьбе, дизартрия, дисметрия), которые обычно проявляются в возрасте 3–5 лет. В 90% случаев наблюдается гепатоспленомегалия различной степени выраженности. По мере прогрессирования болезни (в том числе при юношеской форме) практически у всех пациентов развивается вертикальный супрануклеарный офтальмопарез [14]. На начальных этапах происходит замедление движения глазных яблок по вертикали, постепенно прогрессирующее до полного ограничения вертикального, а иногда горизонтального, взора. Нередко отмечается задержка речевого развития. В дальнейшем постепенно утрачиваются ранее приобретенные двигательные навыки, проявляются интеллектуальные нарушения, развиваются дисфагия и дизартрия, реже демиелинизирующая периферическая полинейропатия [14, 15]. Неблагоприятный исход при поздней младенческой форме обычно наступает в первую декаду жизни [2, 13].

При **юношеской форме** болезни НП-С первые симптомы обычно появляются в возрасте от 6 до 15 лет в виде нарушения усвоения школьного материала, письма, снижения внимания, памяти, гиперактивного поведения, что приводит к установлению неправильного диагноза. В некоторых случаях болезнь манифестирует с психиатрических нарушений, таких как нарушение поведения, шизофреноподобный синдром, депрессия [2, 11]. В 20% случаев наблюдается геластическая катаплексия: кратковременная приступообразная утрата мышечного тонуса, приводящая к падению больного без потери сознания, чаще возникающая на фоне сильных эмоциональных реакций (например, во время смеха) [16, 17]. Со временем прогрессируют мозжечковые расстройства, появляются дисфагия, дизартрия и ухудшается интеллектуальное развитие. Частыми симптомами НП-С являются экстрапирамидные расстройства в виде различных дистонических гиперкинезов. В половине случаев развиваются фокальные и/или генерализованные эпилептические приступы, трудно поддающиеся адекватной антиэпилептической терапии. На поздних стадиях НП-С нарастают пирамидные нарушения в виде повышения мышечного тонуса, оживления сухожильных рефлексов, появления патологических рефлексов, бульбарно-псевдобульбарного синдрома; развиваются деменция, децеребрационная или декортикационная ригидность. Гепатоспленомегалия обычно не наблюдается. Неблагоприятный исход чаще развивается в конце второго — начале третьего десятилетия жизни, обычно от интеркуррентных инфекций [16–18].

Взрослая форма. Симптомы болезни НП-С появляются на втором–третьем десятилетии жизни, но могут возникнуть и в возрасте старше 50 лет [18]. Характерно медленно прогрессирующее течение болезни. Постепенно развиваются мозжечковые расстройства (атаксия,

дизартрия, дисметрия), мышечная дистония, различной степени выраженности интеллектуальные расстройства. Нередко у взрослых болезнь НП-С манифестирует с развития биполярных расстройств [16–18]. При этой форме эпилептические приступы развиваются редко; не характерны также увеличение селезенки и вертикальный надъядерный офтальмопарез.

Диагностика

В настоящее время основными методами диагностики болезни НП-С считают биохимические тесты, позволяющие выявить нарушение внутриклеточного транспорта и гомеостаза холестерина. Наличие мутаций *NPC1* или *NPC2* генов в сочетании с характерными клиническими проявлениями подтверждают диагноз. Для изучения новых мутаций необходимы дополнительные исследования [1, 2, 5, 6, 9].

Для диагностики болезни биохимическими методами требуется наличие живых клеток (обычно культура фибробластов кожи).

Самым чувствительным и специфичным методом считают тест с окрашиванием филипином. Фибробласты культивируют в среде с большим содержанием липопротеидов низкой плотности, после чего клетки фиксируют и окрашивают филипином. В 85% случаев («классический биохимический фенотип») при флуоресцентной микроскопии в исследуемых клетках обнаруживают многочисленные флуоресцирующие (заполненные холестерином) перинуклеарные пузырьки. Менее выраженное накопление холестерина отмечается в 15% случаев («вариантный биохимический фенотип»). Интерпретировать результаты микроскопии в таких случаях часто трудно, а результаты могут быть как ложноположительными, так и ложноотрицательными [19, 20].

Второй по информативности тест — измерение скорости образования эфира холестерина, индуцированного липопротеинами низкой плотности, в культуре фибробластов [19, 20]. В клеточных линиях пациентов с «классическим биохимическим фенотипом» скорость этерификации холестерина близка или равна нулю; при «вариантном биохимическом фенотипе» наблюдается легкое нарушение этерификации холестерина. Соответственно, результаты теста могут оказаться неоднозначными. В таких случаях для подтверждения диагноза необходим анализ генетических мутаций. Учитывая сложность, высокую стоимость и трудоемкость биохимического исследования, при положительной пробе с филипином часто сразу проводят анализ мутаций [19, 20].

Биохимические тесты недостаточно информативны в случае гетерозиготных носителей болезни НП-С: результаты пробы с филипином при этом могут быть нормальными; наблюдаются легкие нарушения, сходные с таковыми в «вариантных» клеточных линиях [20, 21].

Исследование мазков костного мозга, окрашенных филипином (а также по Гимзе), позволяет выявить пенистые клетки, заполненные холестерином, считается экспресс-методом скрининга НП-С, однако не дает возможности установить окончательный диагноз [20, 21].

Для пренатальной диагностики болезни НП-С следует использовать молекулярно-генетический метод [5].

Гистологические методы предполагают исследование биоптатов тканей с помощью световой и электронной микроскопии. Обнаруживают характерные (но неспецифические) пенистые клетки и/или голубые гистиоциты в костном мозге, селезенке, печени, легких и лимфатических узлах (при световой микроскопии), в некоторых случаях выявляя скрытое поражение кожи, скелетных мышц и глаз [16, 22, 23]. Отсутствие изменений при световой микроскопии не исключает диагноз болезни НП-С (например, проявляющейся холестатическим поражением печени у новорожденных).

Патогномонично для пациентов с болезнью НП-С обнаружение полиморфных цитоплазматических включений при **электронной микроскопии** биоптатов печени или кожи, однако, их выявляют не всегда [5, 16, 22].

Генетическое исследование является «золотым стандартом» для окончательной верификации диагноза, а также для пренатальной диагностики [5, 16]. Молекулярно-генетическое исследование генов *NPC1* и *NPC2* проводится в специализированных лабораториях. В некоторых случаях для выявления мутации *NPC1* необходимо выполнить комбинированное исследование гДНК и сДНК [5, 6, 16, 23].

Выявление носителей и пренатальный диагноз

В случае подтверждения диагноза болезни НП-С необходимо осуществить генетическое консультирование пациента: уточнить характер заболевания, тип наследования, дать рекомендации по планированию семьи (с проведением пренатальной диагностики). ДНК рекомендовано исследовать у обоих родителей.

Пренатальный диагноз может быть установлен на основании исследования хорионических ворсинок на 10–12-й нед беременности. Предпочтительным считают молекулярно-генетический анализ, для которого (в отличие от биохимической пренатальной диагностики) не требуется культура клеток [5].

Разнородность и вариабельность клинических проявлений болезни НП-С в зависимости от возраста манифестации обуславливают гиподиагностику болезни. Это очевидно на примере нашей страны: на начало 2010 г. в РФ было диагностировано всего 2 пациента с диагнозом «Болезнь Ниманна–Пика тип С» [24], но и в последующем, несмотря на многочисленные публикации по данной теме в медицинской периодической литературе, проведение научно-практических семинаров, зарегистрировано всего 7 случаев данной патологии [2, 10, 24, 25]. Учитывая распространенность болезни, очевидно, что пациентов с болезнью НП-С в стране должно быть больше. А это означает, что они, в отсутствие специфической терапии, подвергаются риску быстрого прогрессирования болезни, инвалидизации и, самое худшее, более раннему наступлению неблагоприятного исхода. В то время как раннее назначение специфической терапии позволяет замедлить дальнейшее развитие болезни. В настоящее время лучшую доказательную базу по эффективности и безопасности имеет лекарственный препарат миглустат (Завеска, Actelion Pharmaceuticals Ltd, Швейцария). Это единственный препарат, разрешенный для применения при болезни НП-С. Миглустат — небольшая

молекула (иминосахар), которая конкурентно ингибирует фермент глюкозилцерамид синтетазу, катализирующую первый этап синтеза гликофинголипидов [26–28]. Тем самым он подавляет накопление нейротоксичных ганглиозидов GM2 и GM3, лактозилцерамида и глюкозилцерамида. В странах Евросоюза (ЕС), США и некоторых других миглустат применяют для лечения больных с легкой или среднетяжелой формами болезни Гоше 1-го типа, которым не показана заместительная терапия ферментами [26–28]. Миглустат зарегистрирован для лечения болезни НП-С в 2006 г. в странах ЕС, в 2008 г. — в США. В январе 2009 г. Комиссия ЕС расширила показания к применению миглуста: лечение прогрессирующих неврологических проявлений НП-С у взрослых и детей [2].

Поскольку время начала специфической и адекватной симптоматической терапии имеет решающее значение для прогноза при болезни НП-С, важно как можно раньше выявить болезнь — установить диагноз. Данная проблема побудила группу исследователей во главе с проф. F.A. Wijburg к созданию алгоритма диагностики болезни НП-С [29].

Ученые поставили перед собой следующие цели:

- 1) разработать прогностический инструмент «Индекс подозрения болезни НП-С» и валидировать специфичность и чувствительность показателей на основании анализа историй болезней пациентов;
- 2) разработать балльную шкалу оценки симптомов и их комбинаций для оценки вероятности диагноза болезни НП-С;
- 3) разработать простой инструмент, который мог бы позволить врачам различных специальностей, не знакомым с проблемой болезни НП-С:
 - понимать основные симптомы и проявления;
 - предположить у пациента болезнь НП-С как возможный диагноз.

В рамках данного исследования все симптомы болезни НП-С были разделены на три основные категории: висцеральные, неврологические и психиатрические. Ретроспективный анализ данных 216 пациентов, направленных на обследование с подозрением на болезнь НП-С в 7 центров Европы и Австралии, позволил оценить диагностическую важность каждого отдельного симптома и их совокупности. По результатам статистического анализа, симптомы внутри каждой категории были разделены на 5 групп по степени вероятности болезни НП-С: от наиболее вероятных (40 баллов/пункт), таких как вертикальный супрануклеарный паралич взора и геластическая катаплексия, до маловероятных или дополнительных (1 балл/пункт), таких как гипотония, судороги и миоклонус. К примеру, атаксия встречается примерно у 80% пациентов с болезнью Ниманна–Пика тип С [1], как симптом в данном алгоритме оценена в 10 баллов (средний индекс вероятности). Подобный симптом может встречаться при многих других наследственных болезнях, то есть специфичность его невысока. В то же время необъяснимая изолированная спленомегалия, встречающаяся примерно в 50% случаев болезни НП-С [20], является высокоспецифичным симптомом этой патологии (20 баллов).

В разделе «висцеральные симптомы» учитываются также данные анамнеза. Несмотря на возможность полного разрешения в течение первого года жизни затяжной желтухи, гепатоспленомегалии (в случае их наличия у пациентов в периоде новорожденности), эти симптомы являются важными для постановки диагноза.

В ходе разработки диагностического алгоритма была проведена оценка взаимосвязи симптомов. Наличие у пациента одновременно симптомов из категорий «неврологические» и «висцеральные» повышает прогностический балл НП-С на 40, как и сочетание висцеральных и психиатрических симптомов. Сочетание неврологических и психиатрических симптомов оценено в 20 баллов. Дополнительно оценивается семейный риск: 40 баллов — при наличии родных братьев/сестер или родителей с болезнью Ниманна–Пика тип С, 20 баллов — двоюродных братьев/сестер с данной патологией. Суммарная оценка, или прогностический балл, позволяет врачу разработать тактику дальнейшего ведения пациента:

- <40 баллов — диагноз болезни НП-С маловероятен;
- 40–69 баллов — необходимо дальнейшее наблюдение, консультация в специализированном Центре для проведения дифференциальной диагностики;
- ≥ 70 баллов — высокая вероятность болезни НП-С, необходимо срочно направить пациента в специализированный Центр для диагностики.

Пример. Пациент Б., 8 лет

У ребенка с 5-летнего возраста отмечаются жалобы на шаткость походки, нарушение координации. В 7 лет присоединились гиперкинезы рук и непроизвольные подергивания лицевой мускулатуры, затруднение речи, снижение когнитивных функций в виде трудностей при запоминании новой информации, выполнении заданий, утраты ранее приобретенных навыков. Ранний анамнез — без особенностей.

При неврологическом обследовании у пациента выявлены атаксия, дизартрия, дистония, снижение когнитивных функций.

Нейровизуализирующие обследования патологии не выявили.

Для исключения системных проявлений пациенту проведено ультразвуковое исследование внутренних органов: выявлена изолированная спленомегалия (пальпаторного увеличения печени не отмечалось).

Оценка пациента по шкале «Индекс вероятности НП-С».

Висцеральные проявления: изолированная спленомегалия (20 баллов).

Неврологические проявления: атаксия (10 баллов), дизартрия (10), дистония (10).

Психиатрические проявления: снижение когнитивных функций (20 баллов).

Сочетание категорий «висцеральные» и «неврологические» проявления — 40 баллов.

Сочетание категорий «висцеральные» и «психиатрические» проявления — 40 баллов.

Сочетание категорий «психиатрические» и «неврологические» проявления — 20 баллов.

Прогностический балл — 170.

Данному пациенту требуется немедленное обследование на НПС.

Раннее направление пациента на обследование и постановка диагноза болезни НПС способны помочь пациенту как можно раньше получить доступ к патогенетическому лечению и специализированной медицинской помощи. Детей с подозрением на болезнь Ниманна–Пика тип С мож-

но направить на обследование для уточнения диагноза в Научный центр здоровья детей РАМН (Отделение восстановительного лечения детей с заболеваниями нервной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН; **Адрес:** Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** +7 (499) 134-01-69), а также в Медико-генетический научный центр РАМН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vanier M.T., Millat G. Niemann–Pick disease type C // *Clin. Genet.* — 2003; 64: 269–281.
2. Wraith J., Baumgartner M., Bembi B. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна–Пика типа С // *Педиатрическая фармакология.* — 2010; 7 (1): 16–24.
3. URL: <http://www.esgld.org/> (European Study Group on Lysosomal Diseases — ESGLD).
4. URL: <http://www.hgmd.cf.ac.uk> HGMD (Human Gene Mutation Database, Cardiff).
5. Vanier M.T. Prenatal diagnosis of Niemann–Pick diseases types A, B and C // *Prenat. Diagn.* — 2002; 22: 630–632.
6. Millat G., Bailo N., Molinero S. et al. Niemann–Pick C disease: use of denaturing high performance liquid chromatography for the detection of NPC1 and NPC2 genetic variations and impact on management of patients and families // *Mol. Genet. Metab.* — 2005; 86: 220–232.
7. Subramanian K., Balch W.E. NPC1/NPC2 function as a tag team duo to mobilize cholesterol // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2008; 105: 15223–15224.
8. Sleat D.E., Wiseman J.A., El-Banna M. et al. Genetic evidence for nonredundant functional cooperativity between NPC1 and NPC2 in lipid transport // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2004; 101: 5886–5891.
9. Fernandez-Valero E., Ballart A., Itturiaga C. et al. Identification of 25 new mutations in 40 unrelated Spanish Niemann–Pick type C patients: genotype-phenotype correlations // *Clin. Genet.* — 2005; 68: 245–254.
10. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Букина Т.М. и др. Болезнь Ниманна–Пика тип С: Клинические примеры // *Педиатрическая фармакология.* — 2010; 7 (5): 48–53.
11. Scriver C.R. et al. *The Metabolic and molecular bases of inherited diseases* (McGraw-Hill). — New York, 2005.
12. Imrie J., Dasgupta S., Besley G.T. et al. The natural history of Niemann–Pick disease type C in the UK // *J. Inher. Metab. Dis.* — 2007; 30: 51–59.
13. Kelly D.A., Portmann B., Mowat A.P. et al. Niemann–Pick disease type C: diagnosis and outcome in children, with particular reference to liver disease // *J. Pediatr.* — 1993; 123: 242–247.
14. Solomon D., Winkelman A.C., Zee D.S. et al. Niemann–Pick type C disease in two affected sisters: ocular motor recordings and brainstem neuropathology // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2005; 1039: 436–445.
15. Zafeiriou D.I., Triantafyllou P., Gombakis N.P. et al. Niemann–Pick type C disease associated with peripheral neuropathy // *Pediatr. Neurol.* — 2003; 29: 242–244.
16. Patterson M.C., Vanier M.T., Suzuki K. et al. *The Metabolic and molecular bases of inherited disease* (McGraw-Hill). — New York, 2001. — P. 3611–3633.
17. Sevin M., Lesca G., Baumann N. et al. The adult form of Niemann–Pick disease type C // *Brain.* — 2007; 130: 120–133.
18. Bauer P., Boettcher T., Meyer W.P. et al. Niemann–Pick type C disease (NP-C) is a considerable diagnosis in juvenile and adult-onset psychiatric disorders. — Annual Meeting of the American Society of Human Genetics (ASH-G), Philadelphia, USA, 2008.
19. Argoff C.E., Comly M.E., Blanchette-Mackie J. et al. Type C Niemann–Pick disease: cellular uncoupling of cholesterol homeostasis is linked to the severity of disruption in the intracellular transport of exogenously derived cholesterol // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1991; 1096: 319–327.
20. Vanier M.T., Rodriguez-Lafrasse C., Rousson R. et al. Type C Niemann–Pick disease: spectrum of phenotypic variation in disruption of intracellular LDL-derived cholesterol processing // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1991; 1096: 328–337.
21. Strauss J.F., Liu P., Christenson L.K. et al. Sterols and intracellular vesicular trafficking: lessons from the study of NPC1 // *Steroids.* — 2002; 67: 947–951.
22. Vanier M.T., Millat G. Structure and function of the NPC2 protein // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2004; 1685: 14–21.
23. Paciorkowski A.R., Westwell M., Ounpuu S. et al. Motion analysis of a child with Niemann–Pick disease type C treated with miglustat // *Mov. Disord.* — 2008; 23: 124–128.
24. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Букина Т.М. и др. Болезнь Ниманна–Пика, тип С (ювенильный дистонический липидоз) // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 2008; 5: 76–79.
25. Болезнь Ниманна–Пика тип С глазами матери, медицинской сестры, врача // *Педиатрическая фармакология.* — 2010; 7 (2): 149–150.
26. Butters T.D., Dwek R.A., Platt F.M. Inhibition of glycosphingolipid biosynthesis: application to lysosomal storage disorders // *Chem. Rev.* — 2000; 100: 4683–4696.
27. Wraith J.E., Vecchio D., Jacklin E. et al. Disease stability in patients with Niemann–Pick disease type C treated with miglustat, Lysosomal diseases network WORLD symposium 2009. — San Diego, California, USA, 2009.
28. Wraith J.E., Pineda M., Sedel F. et al. Miglustat in patients with Niemann–Pick Type C disease (NP-C): a multicentre retrospective survey. — Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Philadelphia, USA, 2008.
29. Wijburg F.A. et al. NP-C disease, an autosomal recessive neurovisceral cellular lipidosis, is characterized by the inappropriate movement and partitioning of LDL-derived cholesterol // *Cell. Res.* — 2005; 255: 56–66.

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Е.В. Митенко¹, Т.М. Бзарова¹, С.И. Валиева¹, А.М. Чомахидзе¹, К.Б. Исаева¹,
Е.Г. Чистякова^{1, 2}, Р.В. Денисова¹, Т.В. Слепцова¹, Т.Ю. Поляева¹, А.Н. Фетисова¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

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

Опыт применения адалимумаба у больного пауциартикулярным юношеским артритом и увеитом

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 11.10.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

В статье представлено наблюдение раннего дебюта и тяжелого течения юношеского полиартрита с поражением глаз, рефрактерного к терапии классическими иммунодепрессантами. Описано успешное применение генно-инженерного биологического препарата — адалимумаба: уже к 4-й нед терапии купировались островоспалительные изменения в пораженных суставах, полностью восстановился объем движений в них; к 8-й нед зарегистрирована ремиссия увеита, нормализовались лабораторные показатели активности заболевания: СОЭ, сывороточная концентрация С-реактивного белка.

Ключевые слова: дети, ювенильный ревматоидный артрит, ревматоидный увеит, адалимумаб.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — одно из наиболее частых ревматических заболеваний у детей, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений [1]. При ЮРА нередко развивается поражение глаз, проявляющееся увеитом [2]. Эту локализацию ревматоидного воспаления связывают с общим мезенхимальным происхождением тканей суставов и сосудистого тракта глаз. Течение увеита может быть острым, подострым и хроническим [2, 3]. При остром увеите у ребенка развиваются инъекция склеры и конъюнктивы, светобоязнь

и слезотечение, боли в глазном яблоке. Процесс характеризуется поражением радужной оболочки и ресничного тела, формируется иридоциклит. Развитие последнего сопровождается выпадением белка в передней камере глаза, помутнением роговицы с отложением преципитатов. Чаще всего увеит при ювенильном ревматоидном артрите носит подострый и хронический характер, его характеризует вялое, почти бессимптомное течение. При хроническом течении увеита развивается дистрофия роговицы, помутнение хрусталика (катаракта), формируются спайки, что приводит к деформации зрачка и уменьшению его реакции на свет [1]. Течение ревма-

119

E.I. Alekseeva^{1, 2}, E.V. Mitenko¹, T.M. Bzarova¹, S.I. Valieva¹, A.M. Chomahidze¹, K.B. Isaeva¹, E.G. Chistyakova^{1, 2},
R.V. Denisova¹, T.V. Sleptsova¹, T.Yu. Polyayeva¹, A.N. Fetisova¹

¹ Scientific Center for Children's Health, RAMS, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The experience of adalimumab use in a patient with pautsiarticular juvenile arthritis and uveitis

The article presents the observation of early debut and the severe course of the juvenile polyarthritis involving the eyes, refractory to treatment by classical immunosuppressants. Successful use of the genetically engineered biological drug — adalimumab is described: by the 4th week of therapy the acute inflammatory changes in affected joints were stopped, range of motion in them fully recovered; to the 8th week uveitis remission was registered, laboratory values of the disease activity were normalized: erythrocyte sedimentation rate, serum concentration of C-reactive protein.

Key words: children, juvenile rheumatoid arthritis, rheumatoid uveitis, adalimumab.

тоидного увеита, как правило, бывает билатеральным и приводит к значительному снижению остроты зрения, может развиться полная слепота [3].

Наиболее сложными следует считать случаи ревматоидного увеита, предшествующие развитию суставного синдрома. Несмотря на достижения современной медицины, лечение ювенильного ревматоидного артрита глюкокортикоидами, метотрексатом и другими иммунодепрессантами не всегда эффективно. В ряде случаев местное лечение увеита (дексаметазон в каплях или инъекциях, капли с противовоспалительными препаратами, мидриатики), пероральный прием циклоспорина и глюкокортикоидов не способны предотвратить дальнейшее поражение органа зрения. Более того, длительное лечение глюкокортикоидами приводит к развитию тяжелых, часто необратимых последствий (в частности к низкорослости, задержке полового развития, надпочечниковой недостаточности). Учитывая изложенное выше, актуальными являются поиск и внедрение новых лекарственных препаратов для лечения ювенильного ревматоидного артрита с поражением глаз. Такими препаратами могут стать биологические агенты, полученные генно-инженерным путем, о чем свидетельствует представленное ниже клиническое наблюдение.

Больная К., возраст 7 лет. Наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей (НЦЗД) РАМН с августа 2007 г. Девочка родилась от первой беременности, протекавшей на фоне острой респираторной инфекции, нефропатии. Роды срочные, затяжные. Масса тела при рождении составила 3590 г, длина тела — 52 см. После родов находилась в отделении патологии новорожденных с диагнозом «Внутриутробная пневмония». На грудном вскармливании находилась до 4 мес, на смешанном — до 1 года. Реакций при введении прикорма не отмечалось. Раннее физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. До 1 года вакцинация проводилась по календарю. Перенесенные заболевания: острая респираторная инфекция 4–5 раз в год. Родители практически здоровы. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена. Девочка заболела в ноябре 2004 г. в возрасте 8 мес, когда на фоне полного здоровья родители заметили припухлость и болезненность правого голеностопного сустава. Лечение ибупрофеном оказало кратковременный положительный эффект. В феврале 2005 г. впервые госпитализирована по месту жительства. При обследовании в клиническом анализе крови: анемия (Hb — 85 г/л), умеренный лейкоцитоз — до $10,8 \times 10^9/\text{л}$, увеличение СОЭ — до 52 мм/ч. На рентгенограмме голеностопных суставов: увеличение в объеме мягких периартикулярных тканей, неравномерность суставной щели справа, остеопороз. Выставлен диагноз: «Ювенильный ревматоидный артрит, суставная форма, активность III степени, рентгенологическая стадия I, функциональные нарушения II». Назначено лечение: метотрексат в дозе 5 мг/нед, нимесулид — 40 мг/сут, также проводились внутрисуставные пункции правого коленного и правого голеностопного суставов с введением бетаметазона. На фоне проводимой терапии сохранялась активность заболевания: СОЭ — 20–30 мм/ч, рецидивировал суставный синдром. Учитывая недостаточную эффективность метотрексата в течение 8 мес, в феврале 2006 г. назначен циклоспорин в дозе 30 мг/сут. Однако, сохранялось

повышение СОЭ до 29–35 мм/ч, периодически нарастали экссудативные изменения в коленных и правом голеностопном суставах; в марте 2006 г. появились воспалительные изменения в правом локтевом суставе. Внутрисуставно вводили глюкокортикостероиды в апреле, июне, сентябре 2006 г. В декабре того же года доза циклоспорина увеличена до 50 мг/сут. Стойкого положительного эффекта от проводимой терапии получено не было. Впервые в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН девочка поступила в августе 2007 г. При осмотре отмечались выраженные экссудативно-пролиферативные изменения в коленных и правом голеностопном суставах с ограничением функции, контрактура в правом локтевом суставе. Выставлен диагноз: «Пауциартрикулярный юношеский артрит, активность 2-й степени, рентгенологическая стадия 1–2, функциональный класс II» (M08.4 согласно МКБ-X). Учитывая наличие у девочки тяжелого аутоиммунного заболевания, имеющего признаки агрессивного течения, 17 августа 2007 г. была начата терапия химерными моноклональными антителами к фактору некроза опухоли (ФНО) α — инфликсимабом — в дозе 100 мг (8,7 мг/кг массы тела на введение). Продолжена комбинированная иммуносупрессивная терапия метотрексатом в дозе 5 мг в нед внутримышечно (10 мг/м² поверхности тела в неделю), циклоспорином — по 50 мг/сут (4,3 мг/кг массы тела). На фоне проводимой терапии удалось добиться значительного улучшения в состоянии девочки: улучшилось общее самочувствие, купирован болевой компонент, выросла двигательная активность, уменьшились экссудативные изменения в суставах, вырос объем движений в коленных суставах. После 4-го введения инфликсимаба купировались экссудативные изменения в суставах, полностью восстановился объем движений. Во время 7 и 8-го введений препарата развилась аллергическая реакция в виде затруднения дыхания, покраснения лица, рвоты. Реакция купировалась на фоне внутримышечного введения хлоропирамина в дозе 0,5 мл, внутривенного введения метилпреднизолона в дозе 125 мг. Учитывая наличие клинко-лабораторной ремиссии, девочке отменен циклоспорин с 18 июля 2008 г., терапия метотрексатом продолжена в дозе 9 мг/м² поверхности тела в нед. В конце сентября 2008 г. во время пребывания дома девочка перенесла сальмонеллезную инфекцию, лечилась антибиотиками, проводилась инфузионная терапия. После перенесенной инфекции отмечено обострение основного заболевания — появились экссудативные изменения в коленных суставах с выраженной болью, утренней скованностью, повышением СОЭ до 40 мм/ч. С октября 2008 г. в стационаре по месту жительства вновь назначен циклоспорин в дозе 50 мг в сут (3,6 мг/кг массы тела). Очередная госпитализация ребенка в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН состоялась в ноябре 2008 г. Продолжена иммуносупрессивная терапия метотрексатом в дозе 9 мг/м² поверхности тела в неделю, циклоспорином — по 4,3 мг/кг массы тела в сутки; 19 ноября 2008 г. была проведена 10-я инфузия инфликсимаба. Во время введения препарата в дозе 100 мг (7,7 мг/кг массы тела на введение) отмечено развитие аллергической реакции в виде затруднения дыхания. Лечение инфликсимабом было отменено. Ребенок выписан домой с рекомендациями продолжить лечение циклоспорином и метотрексатом. Несмотря на постоянную

иммуносупрессивную терапию, у девочки сохранялась активность суставного синдрома, боль и скованность в суставах, не могла ходить. Вновь была госпитализирована в ревматологическое отделение. Доза метотрексата повышена до 12 мг/м² поверхности тела в неделю. При контрольном осмотре у окулиста выявлен левосторонний вялотекущий увеит. Эффекта от локальной терапии не получено. Анализ состояния ребенка свидетельствовал о неэффективности иммуносупрессивной терапии, прогрессировании заболевания (рис. 1А–В). Несмотря на лечение иммунодепрессантами, инфликсимабом, у девочки развился увеит — грозное внесуставное проявление ЮРА. В данном случае были все показания к назначению глюкокортикоидов для перорального приема. Но кратковременный эффект от ретробульбарных инъекций глюкокортикоидов у пациентки свидетельствовал о том, что, скорее всего, пероральный прием преднизолона, с одной стороны, будет недостаточно эффективен, а с другой — вызовет неконтролируемую гормонозависимость. Другой немаловажной причиной для отказа от перорального приема преднизолона был высокий риск развития у девочки низкорослости. Все изложенное выше дало основание воздержаться от перорального назначения преднизолона и начать терапию биологическим агентом адалимумабом (Хумира, Эбботт, Германия). Выбор данного препарата был обоснован тем фактом, что в основе патогенеза ревматоидного артрита лежит единовременная активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета. На всех этапах иммунного воспаления ключевую роль играет цитокиновый каскад. Первыми пусковыми цитокинами являются фактор некроза опухоли и интерлейкин (ИЛ) 1, которые продуцируются в основном активированными Т клетками, моноцитами, макрофагами, фибробластами и эндотелиоцитами [4]. ФНО играет важную роль в регуляции дифференцировки, роста и метаболизма различных клеток, а с другой стороны — выступает в роли медиатора воспаления при многих заболеваниях человека [5]. Локальные эффекты ФНО обеспечивают формирование очага местного воспаления, активацию эндотелиальных клеток, повышение тромбообразования в сосудах микроциркуляции [6]. ФНО способствует развитию хронического воспаления, деструкции хряща и кости, потере костной массы. Пола-

гают, что это ключевой медиатор воспаления при увеитах [7]. У больных ревматоидным и ювенильным ревматоидным артритом в синовиальной ткани, синовиальной жидкости и сыворотке крови наблюдается увеличение концентрации (или экспрессии) ФНО и его растворимых рецепторов, коррелирующее с клиническими признаками активности воспалительного процесса [8]. В биологических жидкостях пациентов с увеитом определяется повышенный уровень ФНО. Блокирование синтеза ФНО приводит к подавлению образования ИЛ 1 и других провоспалительных медиаторов (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ИЛ 6 и 8, оксида азота, простагландинов и др.). Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО свидетельствуют о том, что он может быть одним из ключевых медиаторов иммунновоспалительного процесса при ревматоидном артрите и, следовательно, одной из важнейших мишеней для биологической терапии [9, 10]. В настоящий момент на мировом фармацевтическом рынке существует три антиФНО препарата: инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб. Накоплен опыт их применения для лечения ревматических болезней у взрослых и детей [11–13]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о высокой эффективности адалимумаба при лечении ревматоидного артрита [14–16] и ревматоидного увеита [17–19]. Адалимумаб является препаратом человеческих моноклональных антител к ФНО. Он представляет собой IgG₁-рекомбинантные человеческие моноклональные антитела, которые состоят из 1330 аминокислот. Препарат получен путем рекомбинантной ДНК-технологии и соединяется с p55 и p75 рецепторами растворимого и связанного с мембранами ФНО. Адалимумаб вводят подкожно 1 раз в 2 нед. Препарат зарегистрирован в США и странах Европы для лечения ревматоидного и псориатического артрита у взрослых, а также ювенильного идиопатического артрита у детей с возраста 4 лет — по показаниям (в США и странах Европейского Союза). В Российской Федерации препарат зарегистрирован для лечения ювенильного идиопатического артрита у детей и подростков с возраста 13 лет. Все изложенное явилось основанием для назначения адалимумаба больной К. в дозе 20 мг на введение с 04 февраля 2009 г. по схеме: 1 раз в 2 нед. Назначение препарата было одобрено

Рис. 1 А–В. Больная К., 9 лет, длительность болезни 4 года

А. Общий вид больной до назначения адалимумаба



Б. Функциональная способность коленных суставов до назначения адалимумаба



В. Функциональная способность коленных и тазобедренных суставов до назначения адалимумаба



локальным этическим комитетом Научного центра здоровья детей РАМН. Родители ребенка подписали информированное согласие на применение препарата.

Анализ эффективности адалимумаба показал, что через 2 нед после 1-го введения препарата девочка стала более активной (рис. 2А–В). К 4-й нед от начала терапии купировались экссудативные изменения в 2 из 6 пора-

женных суставов, исчезла утренняя скованность, восстановился объем движений в 2 из 4 пораженных суставов (рис. 1Б–В, 2Б–В), улучшился эмоциональный фон. К 8-й нед терапии отмечено снижение СОЭ и числа тромбоцитов, уменьшились экссудативные изменения в коленных, голеностопных, локтевых суставах (табл.). Значительно вырос объем движений.

Рис. 2 А–В. Больная К., 9 лет. Через 8 нед терапии адалимумабом

А. Общий вид больной на фоне лечения адалимумабом



Б. Функциональная способность коленных суставов на фоне лечения адалимумабом



В. Функциональная способность коленных и тазобедренных суставов на фоне лечения адалимумабом



Таблица. Динамика показателей активности ювенильного ревматоидного артрита у больной К. на фоне терапии адалимумабом

Показатель	Длительность лечения адалимумабом					
	До лечения	Адалимумаб 20 мг на введение, 8 нед	Адалимумаб 40 мг/раз в 2 нед			
			4 нед	8 нед	12 нед	24 нед
Число опухших суставов	6	4	2	0	0	0
Число болезненных суставов	4	0	0	0	0	0
Число суставов с активным артритом	6	4	2	0	0	0
Число суставов с ограничением функции	4	2	2	0	0	0
Самочувствие (оценка пациентом или его родителем по ВАШ), баллы	80	40	10	0	0	0
Активность болезни (оценка врачом по ВАШ), баллы	93	50	20	0	0	0
Оценка активности увеита (обострение, подострое течение или ремиссия)	Обострение	Обострение	Подострое течение	Ремиссия	Ремиссия	Ремиссия
СОЭ, мм/ч	40	15	10	13	7	11
Гемоглобин, г/л	96	110	109	119	119	119
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,31	4,72	4,35	4,48	4,49	4,21
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	9,8	8,5	6,5	6,49	7,54	7,76
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	682	602	436	322	359	352
СРБ, мг% (норма до 0,8)	9,0	7,0	0,8	0,357	0,5	0,4
Доза адалимумаба, мг/кг	–	20	40	40	40	40
Доза метотрексата мг/м ² в нед	9	12	12	12	12	12
Доза циклоспорина, мг/кг	3,6	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3
% улучшения по критериям АКР	–	50	70	100	100	100

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала; СРБ — С-реактивный белок; АКР — Американская коллегия ревматологов.

Анализ эффективности лечения адалимумабом в дозе 20 мг на введение через 8 недель показал, что состояние ребенка улучшилось: было зафиксировано 50% улучшение по критериям Американского колледжа ревматологов (АКР). Увеит сохранялся в стадии подострого течения. С целью индукции ремиссии артрита и увеита доза адалимумаба была повышена до 40 мг на введение.

Через 8 нед лечения адалимумабом в дозе 40 мг у ребенка купировался суставной синдром, была зарегистрирована ремиссия увеита: купировались признаки воспалительных изменений (исчезли конъюнктивальная инъектированность и светобоязнь, уменьшились объем и плотность дистрофических изменений на роговице левого глаза). Полностью восстановилась острота зрения. Местная терапия топическими стероидами и нестероидными противовоспалительными препаратами отменена. Нормализовались лабораторные показатели активности болезни (см. табл.). Через 6 мес лечения зафиксирована фаза неактивной болезни (100% улучшение по критериям АКР). Движения в пораженных суставах полностью восстановились.

Анализ представленного наблюдения демонстрирует очень тяжелое, непрерывно рецидивирующее течение юношеского пауциартикулярного артрита. Заболевание дебютировало с пауциартикулярного поражения суставов;

терапия метотрексатом и циклоспорином была недостаточно эффективна. Лечение химерными моноклональными антителами к ФНО α — инфликсимабом — индуцировало ремиссию болезни, однако, у ребенка во время инфузий отмечались аллергические реакции, а в дальнейшем отмечена вторичная неэффективность препарата, развился увеит. У пациентки нарастала инвалидизация, снизилась острота зрения, что явилось основанием для назначения второго ингибитора ФНО α — человеческих антител — адалимумаба. Лечение адалимумабом индуцировало у девочки ремиссию суставного синдрома и увеита, обеспечило полное восстановление функции во всех группах суставов и остроты зрения, а также снижение лабораторных показателей активности (СОЭ, сывороточной концентрации С-реактивного белка), повышение качества жизни (см. табл.). Высокий терапевтический эффект адалимумаба позволил воздержаться от назначения глюкокортикостероидов. Нежелательных явлений на введение препарата не было. Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод, что в случае непереносимости или развития вторичной неэффективности инфликсимаба, переключение на второй ингибитор (адалимумаб) обеспечивает восстановление терапевтического эффекта, а также индуцирует развитие ремиссии ревматоидного увеита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J., Petty R. *Textbook of paediatric rheumatology*, 2nd. ed. — New York: Churchill Livigstone, 2002.
2. Benezra D., Cohen E., Maftzir G. Uveitis in children and adolescents // *Br. J. Ophthalmol.* — 2006; 89 (4): 444–448.
3. Foster C. Diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis // *Current. Opin. Ophthalmol.* — 2003; 14 (6): 395–398.
4. Arend W., Dayer J. Inhibition of the production and effects of interleukin 1 and tumor necrosis factor in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1995; 38 (2): 151–160.
5. Beutler B. The role of tumor necrosis factor in health and disease // *J. Rheumatol.* — 1999; 26 (57): 16–21.
6. Хайтов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. — М.: Медицина, 2000. — С. 430.
7. Danks L., Sabokbar A., Gundle R. et al. Synovial macrophageosteoclast differentiation in inflammatory arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002; 61 (10): 916–921.
8. Barrera P., Boerbooms A.M., Janssen E.M. et al. Circulating soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin 2 receptors, tumor necrosis factor alpha, and interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis. Longitudinal evaluation during methotrexate and azathioprine therapy // *Arthritis Rheum.* — 1993; 36 (8): 1070–1079.
9. Kalden J. Emerging role of antitumor necrosis factor therapy in rheumatic disease // *Arthritis. Research.* — 2002; 4 (Suppl. 2): 34–40.
10. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // *Клин. фарм. терапия.* — 2001; 1: 64–70.
11. Lahdenne P., Vahasalo P., Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study // *Annals of Rheumatic Disease.* — 2003; 62 (3): 245–247.
12. Алексеева Е.И., Алексеева А.М., Бзарова Т.М. и др. Эффективность лечения инфликсимабом резистентных форм ювенильного ревматоидного артрита // *Вопросы современной педиатрии.* — 2006; 5 (2): 20.
13. Насонов Е.Л. Перспективы фармакотерапии воспалительных ревматических заболеваний: моноклональные антитела к фактору некроза опухоли // *РМЖ.* — 2001; 9: 7.
14. Furst D., Schiff M., Fleischmann R. et al. Adahmumab, a fully human anti tumor necrosis factor a monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis results of STAR (Safety Trial of Adahmumab in Rheumatoid Arthritis) // *J. Rheumatol.* — 2003; 30 (12): 2563–2571.
15. Keystone E., Kavanaugh A., Sharp J. et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy a randomized, placebo-controlled, 52-week trial // *Arthritis. Rheum.* — 2004; 50 (5): 1400–1411.
16. Mease P., Gladman D., Ritchhn C. et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis results of a double blind, randomized, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2005; 52 (10): 3279–3289.
17. Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis — a pilot study. 8th Annual European League Against Rheumatism. — Barcelona, 2007. Abstract THU0483.
18. Vazquez Cobian L. B., Flynn T., Lehman T.J. Adalimumab therapy for childhood uveitis // *J. Pediatr.* — 2006; 149 (4): 572–575.
19. Dana M., Merayo Lloves J., Schaumburg D., Foster C.S. Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis associated uveitis // *Ophthalmology.* — 1997; 104 (2): 236–244.

От редакции

Уважаемые коллеги! Мы продолжаем освещение вопросов, которые, по данным нашего опроса, наиболее интересуют родителей пациентов, наблюдающихся в Консультативно-диагностическом центре НЦЗД РАМН. Не сомневаемся, что с теми же проблемами родители обращаются и к вам. Надеемся, интервью с главным врачом КДЦ, кандидатом медицинских наук А. К. Геворкян будет полезным в вашей практической деятельности.

Дефицит витаминов и микроэлементов: мнение практикующего педиатра

Насколько часто встречается дефицит витаминов и минералов у детей?

По данным НИИ питания РАМН, около 90% детского населения России испытывает недостаток в тех или иных витаминах и минералах. В настоящее время у 80–100% детей обнаруживается дефицит витамина С, у 40–60% — витаминов А, В₁, В₂, В₆, D, E и у большинства — дефицит минералов (железа и кальция — у 30–40%, йода — 70–80% и др.).

Что такое микронутриенты? Какое значение они имеют для развития ребенка?

Микронутриенты — пищевые вещества, которые необходимы человеку совсем в небольших количествах. Они не обеспечивают организм пластическим материалом и энергией, но только при их участии происходит усвоение макронутриентов (белков, жиров и углеводов). Микронутриенты контролируют обмен веществ, процессы роста и обновления тканей и необходимы для поддержания нормального развития растущего организма ребенка.

К микронутриентам относятся витамины, минеральные вещества (макро- и микроэлементы).

Витамины необходимы для роста, поддержания нормального зрения, кроветворения, половой функции, деятельности эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и нервной систем; влияют на состояние кожи, участвуют в формировании адекватного иммунного ответа и антиоксидантного потенциала организма, а также в метаболизме ксенобиотиков, чем поддерживают устойчивость человека к различным инфекциям, действию радиоактивного излучения и токсичных веществ; уменьшают риск развития злокачественных новообразований. Различают витамины водорастворимые и жирорастворимые, а также витаминоподобные вещества.

Водорастворимые витамины участвуют в энергетическом обмене (тиамин, рибофлавин); биосинтезе и превращении аминокислот (пиридоксин, цианокобаламин), жирных кислот (пантотеновая кислота); в образовании стероидов; в окислительно-восстановительных процессах. Жирорастворимые витамины обеспечивают процессы фоторецепции и образования эпителиальных тканей (ретинол), свертывания крови (филлохиноны), нормальное развитие эмбриона (токоферол). Выполнять свои специфические функции витамины и минеральные вещества могут только при нормальном течении их собственного обмена: усвоения в желудочно-кишечном тракте, поступления в ткани, метаболизма в активное или неактивное соединение, выведения из организма. Содержание витаминов в пищевых продуктах не превышает, как правило, 10–100 мг в 100 г продукта, поэтому чрезвычайно важен постоянный контроль за содержанием каждого из витаминов в суточном рационе питания детей и взрослых.

Минеральные вещества (макро- и микроэлементы) — неорганические составные части пищи. Так же, как и витамины, относятся к незаменимым пищевым факторам. Все минеральные вещества в зависимости от их суточной потребности и содержания в организме принято делить на 2 группы:

- макроэлементы, или минеральные соли (натрий, калий, кальций, фосфор, магний, хлориды, сульфаты и др.), содержание которых в организме колеблется от 25 до 1000 г;
- микроэлементы (железо, медь, цинк, хром, марганец, йод, фтор, кобальт, селен и др.), содержание которых в организме не превышает десятков или сотен миллиграммов.

Минеральные вещества участвуют в разнообразных биологических процессах и биохимических реакциях, подобно витаминам выполняют функции экзогенных регуляторов физиологических процессов в организме. Несмотря на то, что каждый элемент обладает специфичным действием, можно выделить ряд общих функций для всех минеральных веществ. Так, минеральные соли участвуют в поддержании кислотно-щелочного равновесия, крайне необходимого для нормальной жизнедеятельности клеток и тканей, в том числе клеточной электровозбудимости, передачи нервного импульса и мышечного сокращения. Минеральные вещества входят в состав ферментов, катализирующих множество биохимических реакций и гормонов, участвуют в регуляции водного обмена. Кальций и фосфор являются структурным материалом для построения костной ткани и зубов.

Распространено мнение, что дефицит витаминов развивается в зимне-весенний период, тогда и нужно проводить профилактику?

Да, зимне-весенний период наиболее опасен для развития гиповитаминозов. Однако, риск развития дефицита витаминов и минералов независимо от времени года высок у детей с особенностями питания (вегетарианцы), частыми острыми респираторными инфекциями или тяжелыми хроническими патологиями, принимающих некоторые лекарственные препараты (фенобарбитал, диуретики, слабительные и др.), занимающихся спортом, а также в периоды интенсивного роста или после перенесенных ОРИ.

Каковы причины развития дефицита минералов и витаминов у детей?

Причины многочисленны, перечислю самые распространенные.

В первую очередь, это недостаточное содержание витаминов в рационе ребенка в результате несбалансированного питания, неправильного хранения или обработки пищевых продуктов. Известно, что после 3 дней хранения продуктов в холодильнике теряется до 30%, а при комнатной температуре — до 50% витамина С; при хра-

нение на свету разрушаются витамины Е и А. Термическая обработка пищи приводит к потере от 25 до 90–100% витаминов (аскорбиновая кислота разрушается почти полностью, витамин Е и витамины группы В — на 50%), некоторых микроэлементов (йод и фтор).

Зачастую даже сбалансированное питание в условиях коммерциализации и внедрения новых технологий в сельское хозяйство, а также ухудшения экологии не может обеспечить ребенка достаточным количеством витаминов и микроэлементов. В результате применения современных методов культивирования овощей и фруктов количество витаминов А, В₁, В₂ и С сократилось в них на 30%.

Дефицит витаминов и микроэлементов развивается также в результате нарушения всасывания (при болезнях желудочно-кишечного тракта); усвоения (при генетически обусловленной патологии), изменении их метаболизма (на фоне приема лекарственных средств); повышенного выведения с мочой (при некоторых болезнях почек).

В периоды интенсивного роста, полового созревания, при лихорадке, физическом и психическом напряжении, повышении или понижении температуры воздуха и других состояниях также повышается потребность в микронутриентах.

Как предотвратить возникновение дефицита витаминов и минералов и обеспечить нормальное развитие ребенка?

Исходя из вышесказанного, питание ребенка должно быть сбалансировано по содержанию основных продуктов с учетом возраста, состояния здоровья, региона проживания и социально-бытовых условий. Наряду с этим практически невозможно обойтись без специальных лекарственных препаратов (ЛП), содержащих витамины и микроэлементы.

В настоящее время фармацевтический рынок предлагает широкий выбор витаминно-минеральных комплексов. Родителям не стоит самостоятельно выбирать тот или иной ЛП, обязательно нужно проконсультироваться с педиатром, наблюдающим ребенка, так как только врач может учесть все необходимые факторы, определяющие выбор препарата. К таким факторам относятся: цель назначения (профилактика или лечение), возраст, сопутствующие состояния (аллергия, применение других ЛП и т.д.), длительность курса профилактики/лечения.

Здоровому ребенку достаточно провести профилактический курс приема витаминно-минерального комплекса в осенне-зимний период. В то же время детям, нуждающимся в повышенном поступлении микронутриентов в течение года (см. выше), возможно проведение повторных курсов.

В настоящее время в Российской Федерации среди немногочисленных витаминно-минеральных комплексов с доказанными эффективностью и безопасностью можно отметить препараты линейки Пиковит (КРКА, Словения).

Есть ли среди препаратов линейки Пиковит жидкие формы для малышей?

Компания КРКА разработала различные по составу и форме выпуска витаминные и витаминно-минеральные комплексы, позволяющие учесть все необходимые факторы. Для детей старше 1 года рекомендовано применение поливитаминного комплекса в виде сиропа (Пиковит сироп). В клиническом исследовании, проведенном в нашем Центре, были подтверждены гипоаллергенность и эффективность сиропа в комплексном лечении детей с различной соматической патологией. Пиковит сироп рекомендован специалистами Союза педиатров России как высококачественный, низкоаллергенный препарат для интенсивной витаминотерапии. Этот препарат разра-

ботан с учетом возрастных особенностей: учитывая свойство микроэлементов активировать ферментные системы, что нецелесообразно в столь раннем возрасте, детям до 2 лет рекомендуются поливитаминные препараты без минералов. Кроме того, в состав препарата не включен витамин К из-за риска влияния на свертывающую систему крови и иммунные процессы; входят менее «опасные» производные витаминов (например, никотинамид, а не никотиновая кислота; витамин D₃, а не D). Витамин С представлен в дозе, исключающей негативное взаимодействие с парацетамолом. Сироп имеет приятный вкус, содержит апельсиновый и грейпфрутовый экстракты, его можно смешивать с чаем, соком или фруктовым пюре.

Какие витаминно-минеральные комплексы предложены для более старших детей?

Для детей старше 3 лет разработан Пиковит комплекс в форме жевательных таблеток, содержит 11 витаминов и 8 минералов. Рекомендуются 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.

Пиковит форте рекомендован школьникам с возраста 7 лет, имеющим повышенные нагрузки в школе, высокие физические нагрузки, 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.

Можно ли принимать витамины детям, страдающим аллергией?

Родителей всегда очень беспокоит этот вопрос, причем обоснованно. Любой лекарственный препарат, особенно содержащий красители, является потенциальным аллергеном. Однако, при соблюдении элиминационной диеты, невозможности создания сбалансированного рациона или адекватной замены вызывающих атопию веществ натуральными, гипоаллергенными и специализированными продуктами у детей нередко развиваются субклинический дефицит или клинически проявляющаяся недостаточность витаминов. Тогда назначение витаминно-минеральных комплексов становится актуальным. Не так давно (в 2010 г.) в нашем Центре было проведено исследование безопасности и переносимости указанного витаминного комплекса у детей с аллергическими болезнями. В исследовании приняли участие 60 детей в возрасте от 4 до 14 лет, из них 30 наряду с проводимой базисной терапией основной болезни назначили поливитаминный комплекс. Только у 1 пациента были отмечены умеренно выраженные кожные высыпания, четко связанные с приемом препарата. Ни у одного ребенка не развилось обострение основной болезни. Дети принимали поливитаминный комплекс с удовольствием. Практически у всех пациентов (90%) уменьшились симптомы обнаруженной ранее субклинической недостаточности витаминов, улучшилось общее самочувствие.

Таким образом, всем здоровым детям, получающим сбалансированное питание, необходимо проведение профилактического курса витаминно-минеральных комплексов 2 раза в год. Детям с различной хронической патологией (болезнями желудочно-кишечного тракта, аллергопатологией), когда снижено или отсутствует поступление в организм ребенка необходимых микронутриентов, показан круглогодичный прием витаминно-минеральных комплексов не только с профилактической, но часто — с лечебной целью.

М.И. Ивардава^{1, 2}

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет

Вакцинопрофилактика: рекомендации врачам и родителям

Контактная информация:

Ивардава Марика Индикоевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения, врач-неонатолог отделения восстановительного лечения детей с перинатальной патологией

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-20-92

Статья поступила: 22. 10.2011 г., принята к печати: 01.11.2011 г.

Введение массовых программ вакцинопрофилактики в практику здравоохранения разделило во времени эпоху инфекционных заболеваний на до- и поствакцинальную эру. На сегодняшний день очевидно, что не существует более эффективных превентивных программ в медицине, чем вакцинопрофилактика. К сожалению, в настоящее время увеличилось количество необоснованных отказов от прививок, которые связаны с антивакцинальным настроением родителей. Эта статья предназначена для врачей-педиатров, которые часто в своей практике сталкиваются с вопросами родителей о вакцинации, ее плюсах и минусах. Мы постараемся ответить на наиболее острые из них и развеять некоторые заблуждения и мифы, связанные с профилактикой инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, детские инфекции, обязательные прививки, осложнения, иммунитет.

В настоящее время вакцинопрофилактика представляет ту область медицины, вокруг которой ведется немало дискуссий. Если спросить специалиста (врача-инфекциониста, эпидемиолога), нужна ли вакцинация, мы услышим: «Это единственное самое безопасное и эффективное средство, позволяющее защитить людей от инфекций и являющееся основным достижением медицины, продлившим жизнь человека на десятилетия». К сожалению, анализируя сегодняшнюю ситуацию, приходится признать, что вокруг той универсальной профилактической технологии, каковой является вакцинация, до сих пор существует множество мифов, развенчать которые должна прогрессивная медицинская общественность. Связано это с активным антипрививочным движением, искажением информации в СМИ, следствием чего становится ничем не обоснованный отказ родителей от иммунизации собственных детей.

Важно помнить, что в беседе с родителями необходимо озвучивать аргументы, которые будут для них понятны. Можно использовать факты и примеры как из личной практики, так и общественного характера (например, что ребенок у известного актера погиб от инфекции, от которой могла бы защитить вакцинация). Необходимо сообщать родителям не только частоту заболеваемости по каждой инфекции, но и, как бы это печально ни звучало, предоставлять информацию об уровне смертности. Очень часто родители имеют ошибочное представление о тяжести детских инфекций, их последствиях и распространении и предполагают, что ребенку лучше переболеть, чем вакцинироваться.

Зачем прививать ребенка, если можно укреплять иммунитет и ограничить общение с больными людьми?

Вакцинация необходима каждому ребенку, так как его невозможно изолировать от общества. В семью при-

128

М.И. Ivardava^{1, 2}

¹ Scientific Center of Children's Health, RAMS, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Vaccination: recommendations for physicians and parents

The introduction of mass immunization programs in public health care separated in time the period of infectious diseases in pre-and post-vaccination era. To date, it is clear that there is no more effective preventive programs in medicine, than vaccination. Unfortunately, at present, the number of unjustified refusals of vaccinations increased that are associated with anti-vaccination parents mood. This article is intended for pediatricians, who often face in their practice with the questions of parents about vaccination and its pros and cons. We'll try to answer the most pressing of them and dispel some misconceptions and myths related to infectious diseases prevention.

Key words: vaccination, childhood infections, mandatory vaccinations, complications, the immune system.

ходят гости, родственники, друзья; родители работают в коллективах. Таким образом, мы все социализированы и являемся разносчиками инфекций и заболеваний: даже не желая того, можем заразить своего ребенка. Непривитый ребенок переносит болезнь значительно тяжелее; кроме того, он становится источником дальнейшего распространения инфекции. Таким образом, быть непривитым опасно как для ребенка, так и для его окружения. Вакцинация помогает сократить пропуск занятий в школе или детском саду, а родителям, соответственно, пропуски рабочего времени. А такие повышающие иммунитет меры как закаливание или употребление в пищу чеснока совершенно бесполезны в профилактике таких детских инфекций как корь, дифтерия, столбняк и др.

Зачем прививать ребенка от болезней, которые практически не встречаются у нас в стране, например против полиомиелита, дифтерии, коклюша?

Действительно, некоторые детские инфекции диагностируют редко, но только благодаря вакцинации. Без вакцины (а значит без иммунитета) ребенок безоружен перед заболеванием и рискует заболеть при первом контакте с носителем. Если отменить вакцинацию, то большое количество редко встречающихся или исчезнувших болезней вновь станут распространенными.

На сегодняшний день, в силу большой миграции, стали регистрироваться новые вспышки **полиомиелита**. Это одна из тех инфекций, которой ребенок может быть «награжден», просто играя в песочнице, поскольку распространяется она фекально-оральным или орально-оральным (рот-пальцы-рот) способом. Вирус может содержаться в воде, молоке, пищевых продуктах. Возможен аспирационный механизм заражения — воздушно-капельным и воздушно-пылевым путем передачи. Невакцинированный ребенок может заразиться от сверстников, родители которых являются более ответственными и защитили своего ребенка оральной полиомиелитной вакциной (ОПВ), а после прививки ОПВ вирус в окружающую среду выделяется в течение 20–30 дней.

Коклюшем заболевают 90–100% восприимчивых лиц, находившихся в тесном семейном контакте с больным, в том числе дети первого года жизни [1, 2]. Заболевание особенно тяжело протекает у детей первых месяцев жизни — с приступами апноэ, пневмонией, ателектазами (25%), судорогами (3%), энцефалопатией (1%) и летальными исходами.

Дифтерия — также воздушно-капельная инфекция, с которой ваш ребенок может «повстречаться» на прогулке. У детей раннего возраста чаще развивается дифтерия дыхательных путей (дифтерийный круп). Осложнения развиваются при любой форме дифтерии, но при токсической — в 70–100% случаев. Ранние осложнения (в первые 2 недели болезни): инфекционно-токсический шок, миокардит, сердечная недостаточность, периферические парезы и параличи мягкого неба, нефротический синдром. К поздним осложнениям (4–6-я неделя болезни) относятся параличи гортани, межреберных мышц, центральные параличи, способные приводить к развитию пневмоний. При позднем начале лечения возможен летальный исход [3, 4].

Не создают ли одновременные прививки повышенную нагрузку на иммунную систему ребенка?

С самого рождения иммунная система ребенка защищает его от бактерий в окружающей среде. Без такой защиты

организм не справился бы с десятками тысяч бактерий и вирусов, покрывающих кожу, нос, горло и кишечный тракт ребенка. Этот барьер сохраняется на протяжении всей жизни. Теоретически ребенок может переносить до 10 000 вакцин одновременно. Другими словами, иммунная система не только способна, но и эффективно осваивает вакцины, предусмотренные графиком плановой вакцинации.

Говорят, в вакцинах содержатся консерванты, например тиомерсал, опасные для здоровья детей

Тиомерсал — это органическое соединение ртути, которое больше не используется в производстве вакцин, включенных в график плановой иммунизации детей. Незначительное количество ртути использовалось в производстве вакцин на протяжении 60 лет для лучшей их сохранности. При этом тиомерсал не накапливается в организме и за 3 дня полностью из него выводится через пищеварительный тракт. За все это время не было найдено никаких доказательств, подтверждающих связь между тиомерсалом и развитием аутизма. Тем не менее, от использования ртути отказались в рамках глобальной политики сокращения контакта с ртутью из устранимых источников.

Зачем вакцинировать ребенка от гепатита В при рождении? Может, лучше подождать до того момента, когда малышу исполнится год, и уже тогда начинать делать прививки?

Нужно объяснить родителям, что делать прививки следует в рекомендуемые сроки, поскольку они разработаны с учетом вероятности заболевания в первые месяцы жизни. Ведь многие инфекции дети до 1 года переносят значительно тяжелее, и именно поэтому их так рано прививают. Путей заражения гепатитом В очень много: не только при инъекциях или половым путем, но и при тесном контакте с больным в быту (использование общих полотенец, мочалок, зубных щеток, бритв, маникюрных наборов и др.) — через раны, порезы. Новорожденный ребенок может заразиться и от больной матери, т. к. даже при обследовании во время беременности встречаются ложные результаты об отсутствии носительства данного вируса.

С постепенным взрослением ребенка и расширением его круга общения шанс получить колюще-режущие раны возрастает, а иногда мы просто не можем знать, кто находится рядом с ребенком в этот момент — носитель HbsAg или здоровый человек. Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В, является причиной развития цирроза печени, а также первичного рака печени [5, 6].

Зачем вакцинировать ребенка от гепатита А, если вероятность заболеть минимальна?

Заразиться гепатитом А с большой вероятностью можно в жарких странах, в том числе в традиционных местах туризма и отдыха, в местах общественного питания или в бассейне. Заражение происходит в основном через загрязненные продукты питания и воду. В общей структуре заболеваемости гепатитом А на долю детей приходится более 60%. Наиболее часто заражаются дети в возрасте 5–14 лет; инфицирование взрослых обычно происходит при контакте с зараженными детьми. В странах с низким уровнем экономического развития к 10-летнему возрасту 90% детей обнаруживают антитела к вирусу гепатита А [5, 6]. У ребенка гепатит А может протекать с сильной интоксикацией, гепатоспленомегалией, болезненностью и тяжестью в правом подреберье.

У некоторых детей выявляют отдаленные последствия: астеновегетативный синдром, дискинезии, воспаления желчевыводящих путей, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта. Иногда в результате перенесенного гепатита А может развиваться аутоиммунный гепатит, при этом вирус гепатита А играет роль запускающего фактора. Хотя гепатит А не дает хронических форм, но при наложении на хронический гепатит В или С способен протекать в фульминантной форме с вероятным летальным исходом.

Зачем прививать ребенка от детских инфекций, таких как краснуха, корь, эпидемический паротит и ветряная оспа, когда ими можно переболеть и ничего страшного не случится, ведь на то они и детские?

Корь, краснуха и эпидемический паротит считаются «традиционными» детскими болезнями. Однако мало кто задумывается о том, что эти заболевания не так уж «невинны», если ребенку не были вовремя сделаны прививки от них.

Корь характеризуется высокой температурой (до 40°C), воспалением слизистых оболочек рта и дыхательных путей, сыпью кожных покровов, а также общей интоксикацией. Часто осложняется тяжелыми пневмониями, судорогами, реже воспалением головного мозга (энцефалитом). Корь распространяется на большие расстояния: в соседние комнаты, через коридоры, систему вентиляции. Дети, находившиеся в контакте с больными корью, заболевают в 95% случаев. Среди непривитых заболевших в возрасте до 5 лет случаются и смертельные исходы с частотой 1:500–5000.

Краснуха сопровождается сыпью (мелкими пятнышками), увеличением лимфатических узлов (особенно затылочных), интоксикацией, в редких случаях может поражать головной мозг с развитием энцефалита. Наиболее опасна краснуха для беременных, т.к. этот вирус способен поражать все ткани плода. Если женщина заболевает краснухой в первую половину беременности, особенно в первые 3 месяца, то в результате может случиться выкидыш, или родится мертвый ребенок. Возможно также появление на свет малыша с синдромом врожденной краснухи, включающим в себя триаду пороков развития — врожденный порок сердца, слепоту (катаракту) и глухоту.

Эпидемический паротит или, проще говоря, свинка, — это острое вирусное заболевание, при котором, казалось бы, в основном поражаются околоушные железы. Однако, последствия этого заболевания у мальчиков-подростков и у мужчин в более старшем возрасте (в 20–30% случаев) проявляются воспалением яичек (орхит), которое в дальнейшем приводит к бесплодию! У девочек свинка может привести к воспалению яичников (хотя многие полагают, что для девочек это абсолютно «безопасная» инфекция). Возможны и другие осложнения: воспаление мозговых оболочек и поджелудочной железы. Как отдаленное последствие у переболевших детей в возрасте 5–9 лет может развиваться сахарный диабет 1-го типа. Заболевание беременных паротитом в первые 3 месяца увеличивает число самопроизвольных аборт. Кроме того, все перечисленные болезни сопровождаются нарушением качества жизни как детей, так и взрослых.

Следует ли вакцинироваться от ветрянки?

По статистике, каждый человек в течение жизни неоднократно встречается с данной инфекцией. Первая встреча (чаще всего она происходит в период посещения детских

дошкольных учреждений, групп раннего развития и пр.) в 95% случаев заканчивается клиническими проявлениями ветряной оспы. Следует отметить, что более 52% случаев ветрянки имеют среднетяжелое течение. Обильная сыпь, изнуряющий зуд (особенно в ночное время), симптомы общей интоксикации, гипертермия доставляют не только ребенку, но и его родителям социальный дискомфорт. В настоящее время врач не может заранее сказать, насколько тяжело будет протекать ветряная оспа у того или иного пациента. Следует помнить, что инфекция вызывает разнообразные осложнения (от бактериальной суперинфекции элементов сыпи до ветряночного энцефалита), которые могут потребовать госпитализации и проведения интенсивной терапии. Летальность при ветряной оспе варьирует от 1,7:100 000 детей в возрасте от 1 до 14 лет до 26:100 000 — у лиц в возрасте 30–49 лет. Риск неблагоприятного исхода резко возрастает у детей с онкологическими болезнями и иммунодефицитными состояниями. Заболевание ветряной оспой во время беременности приводит к внутриутробному инфицированию плода, высокому риску развития пневмонии и других осложнений. Примерно в 5% случаев регистрируется внутриутробная смерть плода. Следует помнить, что вирус ветряной оспы, единожды попав в организм ребенка, может напомнить о себе через многие годы в виде реактивации инфекции и изнуряющих клинических проявлений опоясывающего герпеса.

Правда ли, что гемофильная инфекция тип b не актуальна у нас в стране? Входят ли прививки от этой инфекции в календарь вакцинации?

Haemophilus influenzae тип b (Hib) — распространенный возбудитель тяжелых инфекций, в основном у детей до 5 лет. Заражение происходит воздушно-капельным путем, часто при посещении детских учреждений, на прогулках и т.д. Заболеваемость Hib-менингитом в России оценивается как 16,9 на 100 000 детей в возрасте 0–5 лет. Летальность при этом достигает 15–20%, у 35% — развиваются стойкие дефекты центральной нервной системы. Дети с сопутствующей патологией со стороны нервной системы при заражении данной инфекцией лишь усугубляют свое состояние. По данным ВОЗ, вакцинация от гемофильной инфекции в развитых странах привела практически к полному искоренению этих болезней, а с 2011 г. вакцинация от гемофильной инфекции внесена и в наш Национальный календарь прививок.

Вакцинация против рака шейки матки — это опыт на наших детях, при этом с отдаленными последствиями в виде вызывания самого заболевания непосредственно?

Рак шейки матки находится на втором месте после рака молочных желез у женщин и обуславливает гибель 15% пациенток с онкологическим заболеваниями в возрасте 15–40 лет в России. Создание вакцины против вируса папилломы человека (ВПЧ), вызывающего это заболевание, — одно из самых важных достижений науки в последнее время, отмеченное Нобелевской премией. В настоящее время в мире и на территории Российской Федерации лицензированы две инактивированные вакцины для профилактики инфекций, вызванных ВПЧ, — Гардасил (вакцина против вируса папилломы человека квадριвалентная рекомбинантная (типы 6, 11, 16, 18), MSD) и Церварикс (вакцина рекомбинантная адсорбированная против вируса папилломы человека, содержа-

щая адъювант AS04, ГлаксоСмитКляйн Байолоджиалз). Мировой опыт применения этих вакцин уже показал их безопасность и высокую профилактическую эффективность. С 2009 г. в целях реализации Городской программы профилактики заболеваний раком шейки матки у женщин вакцинация против ВПЧ была включена и в Региональный календарь профилактических прививок г. Москвы.

Вакцинация предотвращает инфицирование при первом контакте. Поэтому она наиболее эффективна, если проводится девочкам до начала половой жизни, в возрасте 12–13 лет. Перед вакцинацией не является обязательным гинекологический осмотр или наличие данных о ВПЧ-инфицировании. Вакцинация является методом первичной профилактики и не отменяет необходимость проведения регулярных обследований у врача [7–9].

Вакцинация может приводить к смертельным исходам и развитию различных заболеваний?

К каждой вакцине есть некоторое число противопоказаний, требующих неукоснительного соблюдения; каждый случай должен рассматриваться непосредственно доктором, а не соседями по лестничной площадке. Плановые прививки проводятся через 2–4 недели после выздоровления, в период реконвалесценции или ремиссии. При нетяжелых острых респираторных вирусных инфекциях, острых кишечных заболеваниях и др. прививки проводятся сразу после нормализации температуры.

На практике нередко встречаются случаи «отвода» от вакцинации детей по основаниям, выходящим за рамки противопоказаний. Такое расширенное толкование недопустимо, так как необоснованные отводы подвергают ребенка риску заражения и снижают охват числа вакцинированных, что чревато развитием эпидемии.

Вакцинация у детей с хроническими и аллергическими заболеваниями проводится на фоне базисной терапии. Здоровые дети, не имеющие никаких отклонений, не нуждаются в «подготовке» к прививке, как любят рекомендовать многие доктора. Не считайте привитого ребен-

ка больным: если реакций на вакцину не наблюдается, он может находиться на общем режиме и не нуждаться в диете.

Главной причиной отказа от проведения вакцинации сегодня, как и 200 лет назад, является страх перед возможными побочными реакциями и осложнениями после прививки. Необходимо подробно и правильно проинформировать родителей о возможных реакциях после вакцинации: в поствакцинальный период (3 дня после вакцинации) при применении инактивированных вакцин допустимо повышение температуры тела, повышенная возбудимость, возможны местные реакции — гиперемия, отечность в месте инъекции, уплотнение. Для быстрого исчезновения данных проявлений просто необходимо соблюдать рекомендации доктора. При применении живых вакцин в поствакцинальный период проявления, соответствующие введенной инъекции, допустимы в течение 20 дней. Но эти проявления крайне редкие и не сравнимы с теми, которые ребенок переносит во время самой болезни.

Исходя из вышеизложенного, педиатр не должен бояться антивакцинальных настроев и вопросов родителей. В первую очередь, для увеличения охвата вакцинации необходимо повысить степень информированности родителей в этом направлении, объяснять все возможные побочные реакции. Важно «обновлять» знания и самим педиатрам, дающим необоснованные отводы от проведения профилактических прививок. Родителям следует помнить, что вакцины — это те же лекарства, только намного более эффективные, чем обычные таблетки и уколы. Более того, вакцинация сокращает потребность в «обычных» таблетках, которые ребенок получил бы, если не были предотвращены «управляемые» инфекции. Необходимо оптимизировать схемы вакцинации, формировать общественное мнение в пользу вакцинации, проводить образовательные программы и др. и не бояться вакцинировать. И конечно, нам — врачам необходимо набраться терпения и проводить беседы с каждой мамой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галицкая М.Г., Намазова Л.С., Федосеенко М.В. и др. Реактогенность ацеллюлярной коклюшной вакцины и возможность ее использования у детей старшего возраста // Педиатрическая фармакология. — 2008; 5 (1): 14–19.
2. Авксентьева М.В. Международный опыт оценки технологий в здравоохранении // Педиатрическая фармакология. — 2011; 2: 6–12.
3. Дифтерия. — ВОЗ, Женева, 1993.
4. Дифтерия. Руководство по контролю за дифтерией в Европейском регионе. — ВОЗ, Копенгаген, 1994. — 23 с.
5. Скрипченко Н.В., Бабаченко И.В., Иванова Г.П. и др. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Справочник. — СПб., 2009.
6. Иммунопрофилактика — 2011. Справочник / под ред. В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковского. — М., 2011.
7. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions // N. Engl. J. Med. — 2007; 356: 1915–1927.
8. The FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virologic evidence of HPV infection // J. Infect. Dis. — 2007; 196: 1438–1446.
9. Кулаков В.И., Паавонен Й., Прилепская В.Н. и др. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. — Москва: МЕДпресс-информ, 2008. — С. 6–7.

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании GlaxoSmithKline.

Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

GlaxoSmithKline не несет ответственности за любые возможные нарушения авторских прав и иных прав третьими лицами в результате опубликования и распространения данной информации.

Антибактериальная терапия: вопросы, проблемы, альтернативы

1 ноября 2011 г. в Воронеже успешно проведена научно-практическая конференция «Современный взгляд на проблемы профилактики и лечения часто и длительно болеющих детей».

Более 170 врачей-педиатров и детских нефрологов съехались не только из Воронежской области, но также из Белгорода, Липецка, Старого Оскола, чтобы обсудить значимость и пути решения этой серьезной проблемы в педиатрии. Конференция была организована при поддержке немецкой фармацевтической компании «Бионорика», разрабатывающей стандартизованные лекарственные препараты из растительного сырья высокого качества. Председателями конференции были заместитель директора по научной работе Научного центра здоровья детей РАМН — директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и кафедрой факультетской педиатрии РНИМУ профессор Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова и главный педиатр Воронежской области Маргарита Михайловна Киньшина. Почетным гостем был профессор из Германии доктор Михаэль Попп.

Открывая конференцию, М.М. Киньшина подчеркнула, что проблемы респираторных инфекций и формирование групп часто болеющих детей (ЧБД) стоят очень остро, независимо от региона России, и требуют новых подходов в решении вопроса и современных технологий профилактики и лечения таких больных.

Профессор Л.С. Намазова-Баранова отметила, что респираторные заболевания у детей чаще всего обусловлены вирусной инфекцией и не требуют назначения антибиотиков. Однако, определенная часть педиатров «по привычке» назначает их при первых же признаках респираторной инфекции, особенно при повышении температуры тела у маленьких пациентов. При этом доктора не учитывают, что антибиотики вовсе не обладают противовирусным действием, а вызывают угнетение естественной иммунной защиты ребенка. Безусловно, назначать медикаменты заболевшим детям необходимо, но требуется тщательный подход к выбору лекарств. В частности, на Западе

уже давно и успешно применяют лекарственные препараты растительного происхождения. Подобные лекарства прошли многочисленные клинические испытания и доказали свою эффективность и безопасность. Лейла Сеймуровна продемонстрировала данные клинических исследований по применению стандартизованных препаратов из высококачественного растительного сырья.

Обсуждение проблемы ЧБД продолжила заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Галина Ивановна Смирнова, которая привела современные данные о тактике ведения часто болеющих детей в острый период респираторной инфекции. Учитывая особенности патогенеза ОРВИ у детей, основными направлениями терапии в острый период болезни являются общие рекомендации по режиму и питанию (обильное питье, диета, богатая витаминами), этиотропная (противовирусная), противовоспалительная и симптоматическая терапия. При этом антибиотики назначаются строго по показаниям (!) только при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции.

Важным патогенетически обоснованным и обязательным звеном лечения ОРВИ у детей является противовоспалительная терапия, назначаемая с первых часов манифестации респираторной инфекции. Она должна быть направлена на подавление воспалительного процесса, развивающегося при размножении вирусов в респираторном тракте. С этой целью необходимо использовать такие современные эффективные и безопасные лекарственные средства растительного происхождения, как, например, Синупрет, Тонзилгон Н, Бронхипрет.

Г.И. Смирнова подчеркнула, что решение о необходимости использования жаропонижающих препаратов у детей при ОРВИ не должно быть основано только на результатах измерения температуры тела. Необходимо комплексно оценивать все клинические симптомы и самочувствие ребенка и использовать безопасные средства.

132



В президиуме — профессора М. Попп (Германия) и Л.С. Намазова-Баранова (Россия)



Профессор Г.И. Смирнова



Врачи-педиатры и нефрологи из Воронежской и соседних с ней областей

В выступлении заведующей отделением неотложной педиатрии НЦЗД РАМН к.м.н. Татьяны Владимировны Куличенко были рассмотрены вопросы диагностики и лечения тяжелой бактериальной инфекции при ОРВИ у детей, при этом четко обоснованы показания к назначению эффективных антибиотиков.

Дискуссию продолжила профессор Т.В. Степанова, подчеркнув значимость лимфаденопатии у часто болеющих детей, ведущей причиной формирования которой являются очаги хронической инфекции носоглотки. Для санации таких очагов и улучшения дренажа также целесообразно использовать препараты растительного происхождения (такие, как Синупрет, Тонзилгон Н).

Заведующий кафедрой педиатрии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, главный детский нефролог Санкт-Петербурга профессор Михаил Владимирович Эрман представил данные, свидетельствующие о том, что инфекция мочевой системы у детей занимает по частоте второе место после инфекции респираторной системы. Профессор предложил формуляр антибактериальных препаратов для лечения инфекции мочевыводящих путей в амбулаторных условиях, который включает, в том числе, и лекарственные препараты растительного происхождения (Канефрон).

Профессор Алексей Николаевич Цыгин, руководитель нефрологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН, представил данные о частоте и причинах рецидивирующей инфекции мочевыводящей системы у детей, указав при этом на опасность формирования резистентности микрофлоры к антибиотикам, а также целесообразность включения фитопрепаратов в комплекс терапии.

Перед российскими врачами выступил гость из Германии, руководитель компании «Бионорика» профессор М. Попп. Его компания имеет огромный опыт по производству и внедрению лекарственных препаратов, которые не вызывают устойчивости со стороны возбудителей заболеваний и не имеют противопоказаний. Особенность лекарств от «Бионорики» — их растительное происхождение, при этом, по словам профессора, препараты не имеют ничего общего с БАДами. Это именно лекарства, прошедшие многочисленные клинические исследования и применяющиеся во многих странах мира. Настоящим открытием стало известие, что многие немецкие препараты разрешены в качестве безвредных стимуляторов Международным олимпийским комитетом. Но все же основная область их применения — лечение и профилактика респираторных вирусных инфекций, даже у грудных детей.

По итогам конференции участникам удалось достичь главного — сформировать стратегию лечения часто болеющих детей и обсудить передовые способы помощи таким пациентам.



Синупрет®



Целебная сила растений против затяжного насморка и гайморита

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

РЕКОМЕНДОВАНО:



BIONORICA®
The phytonceering company

БИОНОРИКА, Германия

Тел./факс: (495) 502-90-19

<http://www.bionorica.ru>

e-mail: bionorica@co.ru

«Совершенство в педиатрии-2011»

Excellence in Paediatrics («Совершенство в педиатрии») — ежегодная международная конференция, представляющая современные авторитетные данные ведущих европейских педиатрических школ. Конференция проводится при поддержке и непосредственном участии Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA).

В 2011 году в Стамбуле с 30 ноября по 3 декабря проходила III конференция «Excellence in Paediatrics». В мероприятии приняли участие 1300 делегатов из 77 стран. Было проведено 60 научных сессий, в том числе лекции, дискуссии, круглые столы и практические семинары. Трехдневная научная программа была посвящена вопросам, актуальным и значимым, в первую очередь, для педиатров широкого профиля. Были освещены современные взгляды и представления по респираторным инфекциям, вакцинации, дерматологии, пищевой аллергии, гастроэнтерологии.

В рамках конференции «Совершенство в педиатрии-2011», собравшей вместе многих ведущих педиатров Европы, была проведена Генеральная Ассамблея Европейской педиатрической ассоциации. Подведены итоги работы Ассоциации в 2011 году, намечены новые перспективные направления научной, просветительской и организационной деятельности, проведены выборы ключевых позиций ЕРА. Были переизбраны: президентом Ассоциации — профессор А. Константопулос (Греция), генеральным секретарем — профессор М. Петоелло-Мантовани (Италия), казначеем общества — профессор Й. Эрих (Германия).

Европейское признание плодотворной международной деятельности Союза педиатров России, в том числе успешной организации педиатрических форумов мирового уровня, внедрения многих международных научных проектов в области педиатрии, было безусловно подтверждено единогласным переизбранием председателя Исполкома Союза педиатров России, академика РАМН А.А. Баранова вице-президентом Европейской педиатрической ассоциации!

Следующая конференция «Совершенство в педиатрии» состоится 28 ноября — 1 декабря 2012 года в Мадриде (Испания).

В рамках III конференции педиатров Excellence in Paediatrics **1–2 декабря 2011 г.** в Стамбуле (Турция) состоялся **I Конгресс педиатрических медицинских сестер**. Всего было зарегистрировано **122** участника из **22** стран (Греция, Турция, Великобритания, Италия, США, Иран, Нидерланды, Япония, Хорватия, Бельгия, Россия, Эквадор, Индия, Швеция, Сербия и др.).

Ключевые тезисы конгресса:

1. Мы должны работать вместе!
2. Нам нужно учиться думать в разных направлениях!
3. Нам нужно работать с семьями детей!

Эти тезисы определили три ключевых направления докладов: сестринское образование, стандарты сестринской деятельности и качество работы.

Эти тезисы созвучны основным темам, которые обсуждались в рамках Конгресса педиатров России на I форуме детских медицинских сестер в 2011 году и будут представлены на II форуме в феврале 2012 года.

В церемонии открытия конгресса приняли участие:

1. **Ayşe Ferda Ocağcı, Турция** — профессор, президент турецкой Педиатрической ассоциации медицинских сестер.
2. **Fiona Smith, Великобритания** — профессор, координатор Педиатрической ассоциации медицинских сестер в Европе.

На пленарной церемонии открытия выступила Ayşe Ferda Ocağcı (Турция) с докладом «Здоровье турецких детей и образование в Турции». Делегация Турции была самой многочисленной. Страну представляли 52 академические медицинские сестры, из них 12 — профессора сестринского дела. В стране 3 университета, где в течение 4 лет (4600 ч) получают образование медицинские сестры. Первый выпуск состоялся в 2001 г.

Доклад **Fiona Smith из Великобритании «Педиатрическая сестра в Европе»** позволил нам представить ситуацию с сестринским делом. Основной акцент был сделан на качество подготовки медицинских сестер. Она отметила:

- что в 19 странах есть специализированное образование для педиатрических медицинских сестер;
- постдипломное образование (после завершения курса «Общее сестринское дело») существует в 15 странах;
- обучение в процессе работы проводится в Австрии, Германии, Ирландии, Италии и Великобритании;
- сестры имеют только общее сестринское образование в таких странах, как Кипр, Дания, Финляндия, Исландия, Румыния, Мальта, Словения, Швейцария.

Большой интерес участников вызвал доклад **Sirel Laanelaid из Эстонии «Эволюция обучения сестры — специалиста (включая сестер — специалистов по педиатрии) в Эстонии»**.

Всего в Эстонии 10000 медицинских сестер, из них 150 — с высшим образованием. В Эстонии таких специалистов готовят в 2 университетах. Предполагается, что к 2015 г. численность сестер-специалистов с высшим образованием должна составить 1550 человек.

*** Для справки.** В России 1038500 медицинских сестер, 36 медицинских и 10 классических вузов (РУДН и т.д.) имеют факультеты высшего сестринского образования (ВСО). В год выпускается 1800 медицинских сестер с высшим образованием (по данным главного специалиста Министерства здравоохранения и социального развития, профессора С.И. Двойникова). Первый выпуск факультета ВСО состоялся в 1991 г. За 20 лет было выпущено 37000 менеджеров сестринского дела.

В России на 10 000 медицинских сестер приходится 356 с высшим образованием.

В докладе **Fiona Smith из Великобритании** прозвучало следующее:

мы ищем пути для того, чтобы

- дать гарантии качества сестринской помощи детям, подросткам и семьям по всей Европе, на которые они имеют право;
- определить и озвучить ясное понимание педиатрического сестринского дела по всей Европе;
- продвигать единые стандарты практической деятельности, образования, управления и участия в исследованиях педиатрической медицинской сестры.

Важно отметить, что материалы, представленные в докладах, носили глобальный характер и были направлены на межгосударственную интеграцию в части совершенствования сестринского дела.

На конгрессе было представлено 5 лекций:

1. «Исследование медикаментов для детей — как определить разницу и обеспечить оптимальное решение».
2. «Рефлексивная практика в педиатрическом сестринском деле: ценный инструмент для профессионального развития».
3. «Моральные и этические дилеммы в неонатальном и педиатрическом сестринском деле».

Лекции — ключевые сообщения:

4. «Оценка боли у детей».
5. «Педиатрическая сестра в Европе».

3 круглых стола:

1. «Ориентированная на семью терапия».
2. «Медицинская помощь детям с раком».
3. «Педиатрическая сестринская помощь детям с хроническими заболеваниями».

Интерактивная лекция

«Написание публикации».

Интерактивный мастер-класс

«Как оценить качество опубликованной статьи».

47 устных докладов, наиболее актуальными из которых были:

Dall OGHO, Simona Calsa, Fortini Mavridi, Италия

«Роль семьи в уходе за ребенком».

Должен быть свод принципов и правил для родителей по срокам развития ребенка.

Принципы:

- вовлечение;
- участие;
- партнерство.

Colette Clay, Великобритания

«Электронные обучающие модули»

Первая online сессия состоялась 22 сентября 2011 г.

Первый модуль — на уровне образования — ознакомление с лекарствами и процедурой оказания медицинской помощи детям и молодым людям.

Он нацелен на предоставление общей информации о потребностях детей и подростков в паллиативной и комплексной медицинской помощи, включая философию оказания комплексной медицинской помощи детям и представление методов лечения, применяемой Ассоциацией по защите детей, находящихся в критическом состоянии.

Fiona Smith, Великобритания

«Консультанты медсестринского звена»

В функции консультантов входят:

- экспертная практика — 50%;
- профессиональное лидерство;
- обучение, тренинги и продвижение;
- развитие практики и уровня обслуживания — исследования и критерии оценки.

На конгрессе было представлено 45 постерных докладов. Постерная сессия проходила в режиме электронных постеров Posters Online.

Преимущества постеров онлайн

- Публикация всех постеров конгресса в Интернете.
- Дисплей для показа постеров — автоматизированная презентация постеров конгресса по временному графику на ультрабольших мониторах с высоким разрешением.
- Локальный просмотр постеров — поиск и просмотр необходимого материала в любое время в рамках конференции на большом количестве настольных компьютеров.

Делегация Научного центра здоровья детей РАМН (НЦЗД РАМН) состояла из трех человек: Е.Г. Бирюковой — к.м.н., куратора проекта по развитию сестринского звена НЦЗД РАМН и двух участниц проекта: Н.А. Федоровской (старшая медицинская сестра отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН) и Н.Н. Посадсковой (палатная медицинская сестра отделения для недоношенных детей НИИ педиатрии НЦЗД РАМН). Был сделан постерный доклад на тему: «Скрининг-опрос социально-значимых приоритетов детских медицинских сестер».

По поручению оргкомитета XVI Конгресса педиатров России для участия во II Форуме детских медицинских сестер, который пройдет в рамках конгресса 24–27 февраля 2012 г. в Москве, была приглашена президент турецкой Педиатрической ассоциации медицинских сестер, профессор **Ayşe Ferda Ocakci**.

На церемонии закрытия I конгресса педиатрических медицинских сестер выступил президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA) профессор А. Константопоулос, который сообщил о проведении в дальнейшем конгрессов медицинских сестер совместно с Европейскими конгрессами врачей-педиатров. II конгресс педиатрических медицинских сестер состоится в 2013 г. в Глазго (Шотландия) в рамках VI Европейского конгресса педиатров **Europaediatrics-2013**.

Г.Л. Микиртичан

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Великий русский ученый М.В. Ломоносов

Контактная информация:

Микиртичан Галина Львовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гуманитарных дисциплин и биоэтики Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **тел.:** 542-55-65, **e-mail:** glm306@yandex.ru

Статья поступила: 15.10.2011 г., **принята к печати:** 01.11.2011 г.

В статье представлены размышления о вкладе в развитие науки и культуры России великого русского ученого, одного из самых выдающихся светил мировой науки Михаила Васильевича Ломоносова в связи с отмечаемым в 2011 г. 300-летием со дня его рождения. Особое внимание уделено его роли как поборника развития отечественного просвещения и науки, взглядам на медицину. В этом же году отмечается 250 лет со дня написания знаменитого письма И. И. Шувалову «О сохранении и размножении российского народа» (1761), которое содержало обширную программу по вопросу увеличения народонаселения страны, включавшую комплекс юридических, социальных, а также медицинских мер, способствующих увеличению рождаемости и сокращению детской смертности.

Ключевые слова: М. В. Ломоносов, И. И. Шувалов, Московский университет, «О сохранении и размножении российского народа».

136

2011 год объявлен ЮНЕСКО годом Михаила Васильевича Ломоносова (1711–1765). Именно в этом году исполнилось 300 лет со дня рождения великого русского ученого, одного из самых выдающихся светил мировой науки. В этом же году отмечалось и 250 лет со дня написания М.В. Ломоносовым письма «О сохранении и размножении российского народа».

Михаил Васильевич был первым в России ученым-естествоиспытателем мирового значения, энциклопедистом, просветителем, внесшим вклад во многие отрасли знаний. Поражает обширность его интересов и достижений: химик и физик, астроном, приборостроитель, географ, металлург, геолог, поэт, художник, философ, историк, экономист. По широте научных интересов среди современников ему не было равных.

М.В. Ломоносов сформулировал принцип сохранения материи и движения; заложил основы физической

химии, учения о цвете, науки о стекле (постиг тайны античной мозаики, изготовив смальту); его молекулярно-кинетическая теория тепла предвосхитила современное представление о строении материи; он открыл атмосферу у планеты Венера; заложил основы изучения грозных явлений; первым указал на электрическое происхождение северных сияний. Именно Ломоносовым утверждены основы современного русского литературного языка.

Особенно хочется отметить его роль как поборника развития отечественного просвещения и науки. К началу XVIII в. Россия была единственной европейской страной, где не было университета. Исследователи жизни и деятельности М.В. Ломоносова сходятся во взгляде, что именно ему принадлежит идея создания университета в России [1]. Об этом говорит и весь пройденный им путь: обучение в Славяно-греко-латинской академии,

G.L. Mikirtichan

St. Petersburg State Pediatric Medical Academy

The great Russian scientist M.V. Lomonosov

This article presents reflections on the contribution of the great Russian scientist, one of the most prominent world science stars Mikhail Lomonosov (8/19.11.1711–4/15.04.1765) in connection with the 300th anniversary of his birth celebrated in 2011. Particular attention is paid to his role as an advocate for the development of domestic education and science, and his views on medicine. In the same year we are celebrating the 250 years anniversary since M. Lomonosov's writing the letter to I.I. Shuvalov, «On the saving and reproduction of the Russian People» (1761), which contained an extensive program of increasing the country's population, which included a range of legal, social and medical measures to help increase fertility and reduce child mortality.

Key words: M. V. Lomonosov, I. I. Shuvalov, Moscow University, «On the saving and reproduction of the Russian people».

студенчество при Санкт-Петербургском¹ и Марбургском университетах (Германия). С конкретными предложениями об учреждении Московского университета, изложенными в ныне известном письме (1754 г.), он обратился к И. И. Шувалову², покровителю русской науки и культуры. Они оба были авторами текста университетского проекта, многие положения которого ими неоднократно обсуждались, оспаривались, изменялись. В основу было положено устройство западноевропейских университетов, имеющих в своем составе 4 факультета: юридический, медицинский, философский и богословский, однако, в проекте Московского университета предусматривалось открытие трех «классических» факультетов: юридического, медицинского и философского. Проект нового учебного заведения был представлен И. И. Шуваловым императрице Елизавете Петровне, которая, ознакомившись с ним, подписала указ об основании Московского университета 12 (25 — по новому стилю) января 1755 г. — в день св. Татианы по православному церковному календарю (в этот день отмечались именины и матери И. И. Шувалова — Татьяны). Торжественное открытие занятий в Университете состоялось в день празднования годовщины коронации Елизаветы Петровны — 26 апреля (7 мая) 1755 г. [2]. Таким образом, благодаря «отцам-основателям» — М. В. Ломоносову и И. И. Шувалову, единению научной мощи первого и просветительских взглядов и устремлении второго, Россия стала университетской страной. В 1940 г. в дни празднования 185-летнего юбилея Московскому университету было присвоено имя М. В. Ломоносова.

Среди разносторонних интересов Михаила Васильевича была и медицина. После возвращения из Германии в Петербург, в июне 1741 г., одной из его первых работ стал перевод статьи математика и физика, академика Санкт-Петербургской академии наук Г. В. Крафта (1701–1754) «О сохранении здоровья». Необходимо отметить, что Крафт очень ценил способности молодого Ломоносова и доброжелательно относился к нему. Он неоднократно давал положительные отзывы о первых работах молодого ученого и даже зачитывал эти сочинения на нескольких заседаниях Академического собрания. Поскольку Г. В. Крафт не был врачом по специальности, при написании своей работы «О сохранении здоровья» он использовал три книги известного немецкого терапевта, профессора медицины из Галле Фридриха Гофмана (1660–1742). Гофман был пропагандистом «динамического» учения о движении в организме — как основы здоровья и о прекращении движения — как причины многих заболеваний. Исходя из этого учения, Крафт разработал систему лечения, которая получила большую популярность в XVIII в. у медиков многих стран и заключалась

в широком применении диеты, водолечения, кровопускания, минеральных вод и т. д.

Перевод, выполненный Ломоносовым, отличается простотой и доступностью изложения. По мнению советского историка медицины С. М. Громбаха, «ряд мыслей, высказанных в статье «О сохранении здоровья», принадлежит Ломоносову» [3]. Одним из основных в статье является положение о необходимости сохранения здоровья, чему способствует то, что мы сегодня называем «правильным образом жизни», в которой также давались рекомендации как его организовать. Следуя за Г. В. Крафтом, М. В. Ломоносов утверждал: «Ибо несравненно легче настоящее здоровье соблюсти, нежели потерянное возратить можно. И как натура каждого обязывает о соблюдении и продолжении своей жизни стараться, подобным образом она обязывает нас и к собственному осторожнейшему хранению нашего здоровья, понеже без одного жизнь наша бездельна. Non est vivere, sed valere, vita, то есть «Жизнь не в том состоит, чтобы только жить, но в том, чтобы здравствовать», — совсем правдиво говорит древний римский стихотворец Марциал»³ [4]. Статья содержит тезис о несостоятельности популярного тогда учения о «панacee» — универсальном лекарстве: «Многие медики о том старались, как бы им, особливо чрез химию, способ найти против каждой болезни. Однако в сем случае, равно как и в других многих трудных вещах, еще по сие время при одном желании осталось, и не без основания верить можно, чтобы такое общее лекарство против всех болезней когда сыскано было», т. к. «лекарства действуют не токмо по одному состоянию своих собственных сил, но купно и по свойствам того тела, которое их принимает...». В заключительной части статьи говорится о влиянии эмоций на здоровье: «Беспечальный и спокойный ум возбуждает и содержит также всегда ровное и умеренное движение в жизненных духах, и ежели они в таком состоянии находятся, то бьется также и сердце тихо и порядочно, кровь движется кругом очень изрядно и человек бывает здрав. Того ради спокойный и беспечальный ум есть самое высочайшее добро, которое человек в сей жизни иметь может, понеже оно не токмо содержанию здоровья обыкновенно помогает, но и с прямым употреблением разума сопряжено».

Можно предположить, что эта статья стала доступна широкому кругу читателей, т. к. она была напечатана в приложении к газете «Санкт-Петербургские ведомости» — популярном издании «Примечания к ведомостям» (6 октября 1741 г., ч. 80–83, с. 317–332).

М. В. Ломоносов считал, что развитие медицины невозможно без использования достижений естественных наук, и особенно химии. В «Слове о пользе химии»

¹ Санкт-Петербургский академический университет и гимназия были учреждены одновременно с Академией наук указом Петра I от 28 января 1724 г. (в 1758–1765 гг. ректором Академического университета был М. В. Ломоносов) с целью подготовки в России научных кадров. Однако осуществить это не удалось.

² Шувалов Иван Иванович (1717–1797) — фаворит императрицы Елизаветы Петровны и государственный деятель. Разносторонне образованный человек, сыграл значительную роль в истории русской культуры XVIII в.

³ Марциал Марк Валерий [около 42–102 н.э.] — древнеримский поэт, мастер эпиграммы. Среди книг, приобретенных М. В. Ломоносовым в Марбурге в 1737–1738 гг., была книга Марциала «Эпиграммы». Он часто обращался к этой книге, неоднократно приводил выдержки из эпиграмм Марциала, при составлении в 1758 г. регламента академической гимназии рекомендовал во втором классе выполнять «переводы русскими стихами лучших эпиграмм Марциала».

(1751 г.) он писал: «...полезнейшая роду человеческому есть наука медицина. Только благодаря изучению химии и физики становятся понятными физиологические функции человеческого организма, а также их нарушения — болезни».

Он интересовался анатомией и физиологией, у него есть высказывания, которые можно отнести к профилактике профессиональных болезней. Так, в работе «Первые основания металлургии или рудных дел» (1741 г.) М.В. Ломоносов предлагал конкретные меры для облегчения тяжелых условий труда в шахтах, считал необходимым создать искусственную вентиляцию, разработал систему естественной вентиляции и ряд приспособлений для безопасного труда; придумал специальную защитную одежду, предлагал создать места отдыха в шахтах, ввести семичасовой рабочий день и запретить труд детей. Он задумывался над сохранением здоровья людей в экстремальных условиях, в частности составил инструкцию для членов экспедиции, отправившихся на поиски Северного морского пути, где рекомендовал запастись продуктами для предупреждения цинги, такими как северные ягоды, в частности морошкой, и свежим мясом.

К середине XVIII века стало очевидно, что России не хватает населения для освоения огромных территорий. Высокая детская смертность и связанная с ней убыль населения не могла не привлечь внимания передовых русских ученых. Изучение причин детской смертности в России началось раньше, чем был установлен истинный ее показатель. Это было связано с тем, что производимые в России в XVII–XVIII вв. переписи населения не были всеобщими и охватывали только лиц мужского пола. В 1750-х годах Ломоносов начал собирать материалы для создания труда по вопросам экономической политики, связанной с подъемом производительных сил в России. Проблемы статистики народонаселения также интересовали ученого. Он рассматривал народонаселение в качестве одной из основных категорий жизнедеятельности общества; видел могущество государства не в обширности территории, а в численности населения. Во времена Ломоносова демография как самостоятельная научная дисциплина отсутствовала не только в России, но и во всем мире. Но он мыслил именно как ученый-демограф. Ломоносов обосновывал необходимость государственных мер, направленных на сбережение народа и увеличение его численности, относил вступление в брак и смертность к факторам, определяющим рост населения, выдвинул задачу снижения уровня смертности, прежде всего, детской в качестве первоочередной. Особенно его волновали эти проблемы применительно к России. М.В. Ломоносов в 1760 г. разработал «Академическую анкету» с тридцатью вопросами для сбора статистических данных, характеризовавших отдельные районы России и всю страну в целом.

Частью задуманной М.В. Ломоносовым работы явился трактат «О сохранении и размножении российского народа», который в виде письма был адресован в 1761 г. И.И. Шувалову. Знакомство двух выдающихся людей состоялось в 1750 г., они подружились, их роднила любовь к науке. Интересы ученых совпали при создании проекта

Московского университета. Шувалов понимал масштаб личности М.В. Ломоносова, брал у него уроки стихосложения, интересовался его физическими опытами, часто присутствовал при их проведении, помогал многим его начинаниям. Надо признать, что и Ломоносов рассчитывал на И.И. Шувалова в продвижении своих проектов. Он посвящал И.И. Шувалову многие свои стихотворные произведения [5].

Письмо «О сохранении и размножении российского народа» начинается с объяснения причин его написания: «Милостивый Государь, Иван Иванович! Разбирая свои сочинения, нашел я старые записки моих мыслей, простирающихся к приращению общей пользы. По рассмотрении рассудилось мне за благо пространнее и обстоятельнее сообщить их вашему высокопревосходительству яко истинному рачителю о всяком добре любезного отечества в уповании, может быть, найдется в них что-нибудь, к действительному поправлению российского света служащее, что вашим проницательством и рачением разобрано, расположено и к подлинному исполнению приведено быть может. Извините мою дерзость, что, не имея к тому надобной способности, касаюсь толь тяжкому бремени только из усердия, которое мне не позволяет ничего (хотя бы только и по-видимому) полезного обществу оставить под спудом. Начало сего полагаю самым главным делом: **сохранением и размножением российского народа, в чем состоит величество, могущество и богатство всего государства, а не в обширности, тщетной без обитателей**».

М.В. Ломоносов разделил текст письма на следующие главы:

1. О размножении и сохранении российского народа.
2. О истреблении праздности.
3. О исправлении нравов и о большем народе просвещении.
4. О исправлении земледелия.
5. О исправлении и размножении ремесленных дел и художеств.
6. О лучших пользах купечества.
7. О лучшей государственной экономии.
8. О сохранении военного искусства во время долговременного мира.

Текст главы 1 условно можно разделить на 2 части: в первой говорится о мерах по увеличению рождаемости, во второй — о мерах по снижению смертности детей. М.В. Ломоносов предлагал упорядочить возраст, вступающих в брак, установив разницу в годах в 7–10 лет: «В обычай вошло во многих российских пределах, а особливо по деревням, что малых ребят, к супружеской должности неспособных, женят на девках взрослых, и часто жена могла бы по летам быть матерью своего мужа. Сему с натурою спорному поведению следуют худые обстоятельства: слезные приключения и рода человеческого приращению вредные душегубства. Первые после женитьбы лета проходят бесплодны, следовательно, такое супружество — не супружество и, сверх того, вредно размножению народа, затем что взрослая такая женщина, будучи за ровнею, могла бы родить несколько детей обществу... Второе неравенство в супружестве бывает, когда мужчина в престарелых

летах женится на очень молодой девушке, которое хотя и не столь опасно, однако приращению народа вредно, и хотя непозволенную любовь недостаток может быть наполнен, однако сие недружелюбия, подозрения, беспокойства и тяжб в наследстве и больших злоключений причиною бывает». И далее: «Неравному супружеству много подобно насильное, ибо, где любви нет, ненадежно и плодородие. Несогласия, споры и драки вредят плоду зачатому и нередко бывают причиною безвременному и незрелому рождению. Для того должно венчающим священникам накрепко подтвердить, чтоб они, услышав где о невольном сочетании, оно не допускали и не венчали под опасением лишения чина, жениха бы и невесту не тогда только для виду спрашивали, когда они уже приведены в церковь к венчанию, но несколько прежде». Ломоносов писал о необходимости разрешения повторных браков, запрещении раннего монашества: «Для сих причин кажется, что молодым вдовым попам и дьяконам надобно позволить второй брак и не постригать прежде лет пятидесяти или, сняв чин священства, позволять быть мирскими чинами. Сюда ж надлежит и пострижение молодых людей прямо в монахи и монахини, которое хотя в нынешние времена и умалилось пред прежним, однако еще много есть излишества... Мне кажется, что надобно кlobук запретить мужчинам до 50, а женщинам до 45 лет».

Он считал, что эти меры позволят сократить число незаконнорожденных младенцев, а следовательно, и «детского душегубства» из-за того, что «по разным причинам и по слабости человеческого сложения, ... сластолюбием или насильством обремененная женщина, не хотя быть обесславлена, не искала бы способов утаить своего беззакония и несчастья, отчего иногда в отчаянии матери детей своих убивают». Для устранения «столь ужасного злодейства и для сохранения жизни неповинных младенцев» он предлагал учредить «нарочные богаделенные дома для невозбранного зазорных детей приему, где богаделенные старушки могли б за ними ходить вместо матерей или бабок» [6]. Необходимо заметить, это было написано в то время, когда в России практически никаких учреждений для детей еще не было, за исключением сиротских приютов при монастырях.

Ломоносов пытался установить число умерших детей в России: «По исчислению умерших по приходам, учиненному в Париже, сравнив их лета, умирают в первые три года столько же почти младенцев, сколько в прочие, до ста считая. Итак, положим, что в России мужеска полу 12 миллионов, из них состоит один миллион в таком супружестве, что дети рождаются, положив обще, один в два года. Посему на каждый год будет рожденных полмиллиона, из коих в три года умирает половина или еще по здешнему небрежению и больше, так что на всякий год достанется смерти в участие по сту тысяч младенцев не свыше трех лет. Не стоит ли труда и попечения нашего, чтобы хотя десятую долю, то есть 10 тысяч, можно было удобными способами сохранить в жизни?»

Не обошел вниманием М. В. Ломоносов детские болезни, «изнуряющая и в смертная челюсти повергающая начинающуюся жизнь человеческую». Среди них он называет грыжи, оспу, сухотку, «черви в животе и другая смерти детской причины». Он писал: «...для излечения прочих детских болезней, положив за основание великого медика Гофмана, который упражнявшись через 60 лет в докторском звании, при конце жизни писал наставления о излечении младенческих болезней, по которым я дочь свою дважды от смерти избавил, и, присовокупив из других лучшее, соединить с вышеописанною книжкою о повивальном искусстве, при том не позабыть, что наши бабки и лекари с пользою вообще употребляют. Оную книжку, напечатав в довольном множестве, распродать во все государство, по всем церквам, чтобы священники и грамотные люди, читая, могли сами знать и других наставлениями пользоваться...» [6]. Но, прежде всего, Михаил Васильевич предлагал увеличить число образованных повивальных бабок, отечественных врачей и лекарей; увеличить число аптек и отечественных аптекарей.

Он выступал против вредных предрассудков и обрядов: например, против крещения детей в ледяной воде; невоздержания в еде и питии, особенно накануне и после постов. Специально останавливался на таких причинах смертности всего населения, как пожары, наводнения, морозы, драки и разбой. Особенно выделил эпидемии чумы, не оставил без внимания борьбу с антисанитарией. Таким образом, письмо М. В. Ломоносова содержало обширную программу увеличения народонаселения страны, включавшую комплекс юридических, социальных, а также медицинских мер, способствующих увеличению рождаемости и сокращению детской смертности.

К сожалению, этот документ стал известен общественности только в 1819 г., когда был напечатан в неполном виде в «Журнале древней и новой словесности» (1819, часть V, март, № 6, стр. 52–78), а затем в «Москвитянине» (1842, № 1, стр. 126–143) с примечанием: «Подлинность этого разсуждения засвидетельствована Российской Академиею: отрывок из него, именно оглавление других предположенных Ломоносовым сочинений, найден г. Федоровым в собственноручном подлиннике Ломоносова». Дальнейшие издания содержали уже полный текст⁴.

П. П. Пекарский (1827–1872) — известный исследователь русской литературы и истории, предоставивший полный текст письма, в 1871 г. писал: «Что касается до самого письма, то оно, будучи написано за 110 лет до нашего времени, само собою, разумеется, изображает много таких черт, которые уже не встречаются более в наши времена; независимо от того, всякая строка такого деятеля в нашей истории, как Ломоносов, должна быть старательно сохраняема в позднейшем потомстве. Кроме того, нельзя не признать, что статья изобилует достоинствами в литературном отношении, — и редакция «Русской Старины» смеет думать, что оказывает

⁴ В «Библиографических записках» (1859 г., № 11, стр. 345–348) в статье «Материал для будущего издателя сочинений Ломоносова» сделаны дополнения к прежде изданному тексту письма.

услугу русской литературе помещением произведения Ломоносова по списку, более исправному, чем те, с которых оно печаталось прежде» [7].

Намеченные М. В. Ломоносовым меры не могли быть осуществлены полностью ни в XVIII, ни даже в XIX веке. Среди немногих можно назвать создание воспитательных домов в России, заслуга организации которых принадлежит крупному государственному деятелю И. И. Бецкому (1704–1795). 1 сентября 1763 г. по указу Екатерины II был издан Манифест об «Учреждении Московского воспитательного дома»*, а в 1770 г. — Петербургского. Нельзя привести неоспоримых доказательств влияния М. В. Ломоносова на И. И. Бецкого, однако и отрицать этого нельзя. Общими у них являются страстные призывы к сохранению младенческих жизней.

По структуре, организации приема и воспитания детей, штатам служащих, наличию медицинского и педагогического персонала проект И. И. Бецкого не имел ничего общего с мыслями М. В. Ломоносова. Воспитательный дом при открытии состоял из ряда помещений для детей, маленького лазарета в этом же доме и родильного госпиталя. Позднее в структуре воспитательных домов появились оспенные дома, больницы для детей и служащих, подготовительные классы для поступления в различные школы для обучения мастерству и др.

В книге, вышедшей к открытию Московского воспитательного дома, где был помещен генеральный план, имеется стихотворение М. В. Ломоносова. В литературе указывают разные сведения, почему ученый-поэт написал это стихотворение: по заказу Екатерины II, заказу или личной просьбе И. И. Бецкого. Вероятно, существенным является не заказчик, а приветствие Ломоносова новому начинанию в России по спасению жизней младенцев, что было так близко его сердцу:

*«Блаженство Общества вседневно возрастает;
Монархия труды к трудам соединяет,
Стараясь о добре великих нам отрад,
О воспитании печется малых чад;
Дабы, что в отчестве оставлено презренно,
Приобрело ему сокровище бесценно;
И чтоб из тяжкого для общества числа
Воздвигнуть с нравами похвальны ремесла.
Рачители добра грядущему потомству!
Внемлите с радостью полезному питомству:
Похвально дело есть убогих призирать,
Сугуба похвала для пользы воспитать.
Натура то гласит, повелевает вера,
Внемлите важности монаршего примера:
Екатерина Вас предводит к чести сей,
Спешите щедростью, как верностью за ней» [8].*

М. В. Ломоносов оказал неоспоримое влияние на развитие науки и культуры России. Многие идеи Михаила Васильевича опередили науку его времени на столетие. Несомненно, привлекательными являются качества его личности: уникальные способности, энциклопедизм знаний, интересов и дел, преданность науке и стремление трудиться на пользу Отечества.

По мнению исследователей его творчества, М. В. Ломоносов придал черты своего характера герою трагедии «Тамира и Селим» (1750):

*«Напасти презирать, без страху ждать кончины,
Иметь недвижим дух и бегать от любви.
Я больше как рабов имел себя во власти,
Мой нрав был навсегда уму поработен,
Преодолены я имел под игом страсти
И мраку их не знал, наукой просвещен...».*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Билярский П. С. Материалы для биографии Ломоносова. — СПб., 1865. — С. 355.
2. Сточик А. М., Затравкин С. Н. Медицинский факультет Московского университета в XVIII веке. — М.: Медицина, 1996. — 368 с.
3. Громбах С. М. Русская медицинская литература XVIII века. — М., 1953. — С. 129.
4. Крафт Г. В. О сохранении здравия / пер. М. В. Ломоносова // Ломоносов М. В. Полное собрание сочинений. Т. 11. Письма. Переводы. — М.-Л.: АН СССР, 1950–1983. — 422 с.
5. Андреев А. Ю. Деятель Русского Просвещения. Иван Шувалов — основатель Московского университета / Научно-методическая газета «История». — М.: Издательский дом «Первое сентября». — 2005; 1: 11–21; 2: 22–32.
6. Ломоносов М. В. Полное собрание сочинений: в 10-ти томах. — М.-Л., 1952, — С. 388–389.
7. Ломоносов М. В. О размножении и сохранении русского народа / Сообщ. П. П. Пекарским // Русская старина. Т. 8. — 1873; 10: 563–580.
8. Учреждение Императорского воспитательного дома для приносимых детей и госпиталя для бедных родильниц в столичном городе Москве. — СПб., 1763. — С. 62.

* Ныне — Научный центр здоровья детей РАМН.

Г.А. Самсыгина², Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Т.В. Казюкова²

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

К 80-летию кафедры факультетской педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова

142

Кафедра факультетской педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н.И. Пирогова была основана в ноябре 1931 г., когда на факультете Охраны материнства и младенчества (впоследствии — педиатрическом факультете) 2-го Московского медицинского института (ныне РНИМУ) была открыта клиническая кафедра патологии детей старшего возраста. Возглавил ее профессор А.А. Колтыпин, а базировалась кафедра в Морозовской детской больнице (больница построена на средства Викулы Елисеевича Морозова в 1903–1906 гг.), в то время именовавшейся I Образцовой детской больницей.

Александр Алексеевич Колтыпин (1883–1942) заведовал кафедрой в 1931–1938 гг. Он был талантливым учеником и последователем известного российского педиатра А.А. Киселя, к стати, также работавшего в стенах Морозовской больницы.

За время своей работы на кафедре А.А. Колтыпин внес огромный вклад в учение об острых инфекционных заболеваниях у детей, особенно в вопросы патогенеза. Им установлены универсальные закономерности течения («фазности») инфекционного процесса. На модели детских инфекций он, по сути дела, предвосхитил появившееся позже учение об общем адаптационном синдроме Селье.

Кроме того, он был автором первого в СССР учебника по детским болезням для студентов педиатрических факультетов (1939). Свои лекции А.А. Колтыпин почти всегда сопровождал оригинальными рисунками и схемами, которые тут же рисовал на доске. Его ближай-

шими помощниками были аспиранты П.А. Пономарева, М.Н. Казанцева, Р.З. Шерман.

Во времена заведования А.А. Колтыпина стало очевидным, что деление педиатрических кафедр по возрастному принципу не разумно, поскольку многие болезни, начинаясь в раннем детстве, продолжают не только в старшем возрасте, но и в течение всей жизни человека, а значительная часть заболеваний с одинаковой частотой встречается на протяжении всего детства и у подростков. В этой связи с 1937 г. кафедра стала именоваться кафедрой факультетской педиатрии, по аналогии с кафедрами факультетской терапии и хирургии других медицинских вузов.

Термин и понятие «факультетской клинической кафедры» подразумевало обучение в рамках факультета — на базе его клиник, где студенты получали необходимый минимум знаний по клинической специальности. Последующее обучение студентов проводилось в «госпитальных условиях» (городских госпиталях), где клинические знания расширялись и совершенствовались. Однако 2-й Московский медицинский институт (так в то время назывался вуз) не имел своих собственных факультетских клиник. Поэтому изначально все клинические кафедры института, в том числе и педиатрические, базировались в городских больницах, но принцип: «на факультетских кафедрах студенты получают необходимый минимум знаний по выбранной специальности» остался.

В 1938 г. А.А. Колтыпин покидает кафедру факультетской педиатрии и переходит в Педиатрический институт НЗД РСФСР. Кафедру с этого времени возглавляет Заслуженный деятель науки, профессор Д.Д. Лебедев.

G.A. Samsygina², L.S. Namazova-Baranova^{1, 2}, T.V. Kazyukova²

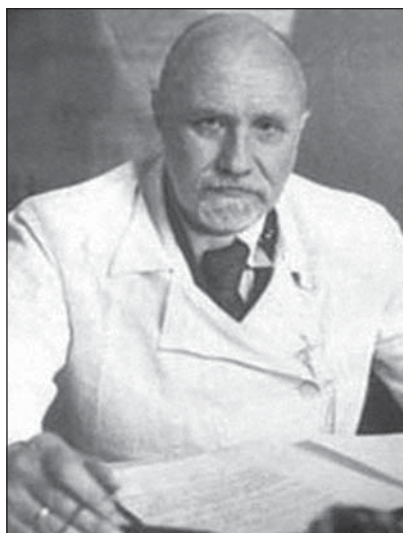
¹ Scientific Center of Children's Health, RAMS, Moscow

² N.I. Pirogov Russian National Scientific Medical University, Moscow

The 80th Anniversary of the Department of Faculty Pediatrics of N.I. Pirogov Russian National Scientific Medical University



Колтыпин Александр Алексеевич



Лебедев Дмитрий Дмитриевич



Пономарева Полина Афанасьевна

Профессор Дмитрий Дмитриевич Лебедев (1884–1976) заведовал кафедрой в 1938–1952 гг. Формирование его научных воззрений и интересов проходило в педиатрических клиниках 1-го ММИ им. И. М. Сеченова, которые в то время возглавляли известные профессора Н. С. Корсаков и В. М. Молчанов.

Основными направлениями научных исследований Д. Д. Лебедева были ревматизм и болезни суставов у детей, изучение роли стрептококковой инфекции в формировании ревматизма и хронического тонзиллита. Этим проблемам посвящена его монография, написанная совместно с профессором А. В. Долгополовой. Кроме того, Д. Д. Лебедев много внимания уделял особенностям течения скарлатины, ее роли в патологии детского возраста, разработке новой для того времени системы госпитализации детей, больных скарлатиной. Наиболее яркими и выдающимися учениками Д. Д. Лебедева являются академик РАМН, профессор Н. И. Нисевич, профессора А. В. Долгополова, П. А. Пономарева, А. И. Титова, которые, продолжая его научные традиции, сами стали заметным явлением в отечественной педиатрии.

В 1952 г. Д. Д. Лебедев организовал новую кафедру педиатрического факультета — кафедру детских инфекционных болезней, которая к тому времени выделилась в самостоятельную педиатрическую дисциплину. Заведовать кафедрой факультетской педиатрии поручили профессору П. А. Пономаревой.

Полина Афанасьевна Пономарева (1899–1986) руководила кафедрой в 1952–1966 гг. В тот период ведущим направлением научно-исследовательской работы кафедрального коллектива стали изучение сердечно-сосудистой системы; широко внедрялись в клиническую практику методы электро-, фоно- и векторкардиографии. Изучалась диагностическая значимость других методов исследования сердечно-сосудистой системы у детей: плетизмография, баллистокардиография, метод электрофореза для определения реактивных протеинов и др. Особое внимание уделялось вопросам профилактики заболеваний в детском возрас-

те. Совершенствовалась учебно-методическая работа по преподаванию педиатрии.

В 1966 г. заведующей кафедрой становится одна из учениц Полины Афанасьевны Пономаревой — член-корреспондент АМН СССР (ныне — РАМН), профессор Н. С. Кисляк, которая руководила кафедрой с 1966 по 1994 год.

Наталья Сергеевна Кисляк (1926–2008 гг.) начала свою деятельность на кафедре в 1952 г., проявляя особый интерес к гематологии детского возраста, особенно к вопросам лейкологии. Проблемам острого лейкоза у детей была посвящена ее докторская диссертация и многочисленные диссертационные работы ее учеников. В Морозовской больнице по ее инициативе создали первое в СССР детское гематологическое отделение, открыли консультативный прием амбулаторных больных с заболеваниями крови. При кафедре начала работу научно-исследовательская лаборатория детской гематологии (зав. — докт. биол. наук, профессор Р. В. Ленская), что позволило проводить цитологическую диагностику лейкозов; были изданы уникальные монографии «Клетки крови в норме и патологии», «Атлас клеток крови в норме и при патологии у детей», отмеченные академическими наградами.

По сути дела, на кафедре зародилось и сформировалось новое направление педиатрии — гематология и лейкология детского возраста. В учение о лейкозах у детей Наталья Сергеевна внесла фундаментальные знания, в которых была показана роль нарушений триптофанового обмена в становлении врожденного лейкоза, создана цитологическая классификация лейкозов, разработаны и внедрены методы иммунотерапии лейкоза. Наряду с исследованиями в области детской лейкологии, сотрудники кафедры изучали и другие заболевания системы крови у детей — геморрагический васкулит, гемолитические анемии, нейтропении, тромбоцитопении.

Естественным продолжением этого направления работы кафедры стало создание Научно-исследовательского института детской гематологии МЗ РФ, директором



Кисляк Наталья Сергеевна



Самсыгина Галина Андреевна



Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна

которого стал один из учеников Н.С. Кисляк — член-корреспондент РАМН, профессор А.Г. Румянцев. Кстати, и первоначальный состав сотрудников этого института в значительной мере составили сотрудники и выпускники кафедры и кафедральной лаборатории детской гематологии. Другая часть сотрудников и выпускников кафедры факультетской педиатрии влились в состав НИИ детской онкологии и гематологии РАМН. Таким образом, кафедра во главе с член-корреспондентом РАМН, профессором Н.С. Кисляк стала родоначальником детской гематологии в нашей стране.

За почти три десятилетия своей деятельности Н.С. Кисляк воспитала немалое число талантливых российских ученых: академиков РАМН Л.А. Дурнова, А.Г. Румянцева, профессоров Л.А. Махонину, С.А. Маякову, Н.А. Белоконов, А.И. Кузнецова, Л.Г. Кузьменко, В.М. Чернова, Е.А. Самохатову и многих, многих других, работающих во всех уголках нашей огромной страны.

На протяжении 1970–80-х годов на кафедре стала вновь интенсивно развиваться детская кардиология. Это направление возглавила также одна из учениц Н.С. Кисляк — профессор Н.А. Белоконов. Еще будучи ассистентом, а затем доцентом кафедры, Н.А. Белоконов внесла принципиально новые положения в представления о неревматических кардитах у детей, разработала классификацию недостаточности кровообращения при врожденных пороках сердца. Позже эти исследования легли в основу монографии Н.А. Белоконов «Неревматические кардиты у детей» и 2-томное руководство «Сердечно-сосудистые заболевания у детей».

С середины 70-х годов на кафедре сформировалось новое направление научных исследований — неонатология. Это направление разрабатывала и возглавляла также ученица Н.С. Кисляк — профессор Г.А. Самсыгина. Ее научные исследования, посвященные изучению этиологии, характера иммунного ответа организма новорожденных, гемостазиологических и эндокринных изменений при сепсисе и других гнойно-воспалительных заболеваниях у новорожденных детей, легли в основу ее докторской диссертации и не утратили актуальности

до настоящего времени. Г.А. Самсыгина разработала и внедрила в практику детских стационаров новые методы диагностики и лечения сепсиса, менингита и других гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей.

В 1987 г., в связи с введением нового учебного плана, кафедра факультетской педиатрии стала именоваться «кафедрой детских болезней № 1», в то время как кафедра госпитальной педиатрии — «кафедрой детских болезней № 2». При этом одна половина студентов 4, 5 и 6-х курсов полностью проходила программу обучения по педиатрии на кафедре детских болезней № 1, а вторая половина — на кафедре № 2, изучая как факультетскую, так и госпитальную педиатрию, после чего студенты сдавали Государственный экзамен по педиатрии. Начиная с этого времени, сдача Государственного экзамена также стала проходить на кафедре детских болезней № 1 (в аудитории Морозовской больницы). Таким образом, кафедра стала одной из выпускающих кафедр вуза.

Со времени своего основания и до настоящего времени кафедра в основном базируется в Морозовской детской городской клинической больнице (ДГКБ). Однако, в тот период, когда шло обучение студентов 4–6-х курсов, клиническая база кафедры заметно расширилась: ее базами стали 3 отделения ДКБ № 38, детские отделения двух родильных домов г. Москвы, кардиологическое отделение НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ. Это создало прочную основу для достаточного обеспечения учебного процесса необходимым коучным фондом.

В 1994 г. Н.С. Кисляк переходит на место Почетного заведующего кафедрой и работает в этой должности до 2007 г., передав заведование кафедрой одной из своих учениц — Г.А. Самсыгиной.

Галина Андреевна Самсыгина — заслуженный врач РФ, профессор, возглавляла кафедру с 1994 по 2010 г. Несмотря на то, что основное направление ее научных исследований — проблемы неонатологии и патологии детей раннего возраста, на кафедре ее многочисленные

ученики по-прежнему разрабатывали вопросы детской кардиологии, железодефицитных состояний, рациональной антибиотикотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний, факторов риска развития и предикторов метаболического синдрома у детей и подростков, рационального вскармливания грудных детей, а также ряд других актуальных проблем педиатрии.

Получили развитие новые направления исследований — детская пульмонология, в частности изучение бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей; изучение и коррекция состояния здоровья детей из социально неблагополучных семей; изучение факторов риска раннего развития атеросклероза в детской популяции; большое внимание уделялось разработке рациональной лекарственной терапии в педиатрии.

На кафедре при непосредственном участии Г.А. Самсыгиной ее учениками велось изучение характера микробной интранатальной контаминации и колонизации доношенных новорожденных детей, особенно такими микроорганизмами, как грибы, хламидии, микоплазмы; изучалась их роль в формировании различных патологических состояний в раннем детском возрасте. Проводились исследования ряда аспектов, связанных с влиянием на здоровье детей хронической внутриутробной гипоксии плода, врожденных инфекций, иммуноконфликтной беременности и дефицитных анемий раннего возраста.

Наряду с этим Г.А. Самсыгина огромное внимание уделяла совершенствованию педагогического процесса. Регулярно перерабатывались и обновлялись лекции и практические занятия. Создавались новые методические разработки для врачей и студентов. Кафедра приняла непосредственное участие в создании нового учебного плана подготовки педиатров, новой учебной программы по педиатрии для студентов педиатрических факультетов медицинских вузов, в разработке тестовых заданий и билетной программы для проведения Государственного междисциплинарного экзамена и т.д. Большое внимание уделялось подготовке интернов, клинических ординаторов. Программа их обучения пересматривалась и совершенствовалась практически ежегодно.

За 16 лет своей деятельности Г.А. Самсыгина воспитала немало талантливых ученых: профессоров Г.Н. Буслаева, Т.В. Казюкову, О.В. Зайцеву, М.Ю. Щербакову, О.Ф. Выхристюк, Е.В. Мурашко, В.С. Минасяна и многих других.

В 2010 г. кафедра детских болезней № 1 снова стала кафедрой факультетской педиатрии, обучая студентов 4 и 5-х курсов необходимым знаниям по клинической факультетской педиатрии. В 2010 г. Г.А. Самсыгина переходит в отдел социальной педиатрии Научного центра здоровья детей (НЦЗД) РАМН, а кафедру с этого времени возглавляет ее выпускница — профессор Л.С. Намазова-Баранова.

Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова, продолжая лучшие традиции, заложенные прежними руководителями кафедры, вносит собственные новаторские идеи

в развитие коллектива. Ею провозглашается идея о том, что наибольшей эффективности можно добиться, лишь соединяя энергию и приверженность новым технологиям молодости и мудрость старших поколений. В связи с этим наработанный десятилетиями бесценный педагогический опыт сотрудники кафедры стали перекладывать на новую технологическую платформу. За короткое время были обновлены методические материалы, внедрены новаторские электронные девайсы, созданы новые образовательные модели. Научная деятельность сотрудников кафедры продолжает развиваться как по ставшим традиционным направлениям (детская кардиология, неонатология, гематология), так и по вновь появившимся векторам — аллергологии и иммунологии, иммунопрофилактике и иммунотерапии, редким болезням, поиску предикторов развития социально значимых болезней. С момента прихода Л.С. Намазовой-Барановой стало возможным расширение клинической базы кафедры за счет большого числа клинических и параклинических подразделений Научного центра здоровья детей РАМН, где будущие педиатры могут своими глазами увидеть тех пациентов, о которых им рассказывают на своих лекциях и семинарских занятиях преподаватели кафедры факультетской педиатрии. Переход на новые критерии живорождения ВОЗ привел к расширению направлений неонатологии за счет привлечения на преподавательскую работу таких известных московских неонатологов, как профессора А.А. Степанова и Н.Д. Одинаевой, имеющих богатый опыт выхаживания недоношенных детей. А правильность выбранного курса на создание новых элективов по аллергологии и иммунологии подтвердили первые же полностью заполненные записи студентов. Вновь созданные модули пользуются первоочередным спросом у старшекурсников.

Мы живем в начале XXI века, когда страна справилась, наконец, с экономическими трудностями и политическими неурядицами прошлого и готова вновь обрести статус государства с самой совершенной системой детского здравоохранения, максимально ориентированной на нужды молодого поколения страны. И мы, российские педиатры, отвечающие за подготовку сегодняшних и завтрашних детских докторов, в полной мере осознаем свою ответственность. Мы с уверенностью смотрим в завтрашний день, потому что знаем — охрана здоровья детей и подготовки педиатрических кадров лежат в плоскости ответственности государства: так было и в период создания кафедры, и особенно ярко демонстрируется в современной России. И в наших силах бережно хранить традиции прошлого, дополняя их достижениями современности.

С Юбилеем, дорогая Кафедра!

Приглашаем всех желающих на наш юбилей, который состоится на Конгрессе педиатров России в Москве 24–27 февраля 2012 г. (подробная информация на сайтах: pediatr-russia.ru, www.nczd.ru).

ПЛАН РАБОТЫ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ПО РЕАЛИЗАЦИИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ (ДПО) НА 2012 г.

Адрес деканата: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62		
Телефоны для справок, факс: 8(499)132-31-78, e-mail: gorchakovama@nczd.ru, surninalv@nczd.ru		
Декан	д.м.н., профессор Алексеева Екатерина Иосифовна	8 (499) 134-02-97
Зам. декана	к.м.н., доцент Чистякова Евгения Геннадьевна	8 (499) 134-02-98
Сотрудники деканата	Горчакова Марина Алексеевна, Сурнина Людмила Владимировна	8 (499) 132-31-78

КАФЕДРА АЛЛЕРГОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62		
Телефоны для справок, факс: 8 (499) 134-03-92, e-mail: oszt@nczd.ru		
Зав. кафедрой	член-корр. РАМН, профессор Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна	8 (495) 967-14-14
Зав. учебной частью	к.м.н. Левина Юлия Григорьевна	8 (499) 134-03-92
Обучение проводится по специальности	Аллергология и клиническая иммунология	
Обучение проводится на базе ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН		

146

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжительность обучения в часах	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей
1.	Избранные вопросы аллергологии и клинической иммунологии		10.01–06.02	144	Очная	Врачи-педиатры, аллергологи	15
2.	Основы аллергологии и клинической иммунологии		07.02–06.03	144	Очная	Врачи-педиатры, пульмонологи, врачи других лечебных специальностей	15
3.	Основы аллергологии и клинической иммунологии		09.03–05.04	144	Очная	Врачи-педиатры, пульмонологи, врачи других лечебных специальностей	20
4.	Избранные вопросы аллергологии и клинической иммунологии		03.04–30.04	144	Очная	Врачи-педиатры, аллергологи	20
5.	Основы аллергологии и клинической иммунологии		10.05–06.06	144	Очная	Врачи-педиатры, пульмонологи, врачи других лечебных специальностей	15
6.	Избранные вопросы аллергологии и клинической иммунологии		01.06–29.06	144	Очная	Врачи-педиатры, аллергологи	20
7.	Избранные вопросы аллергологии и клинической иммунологии		01.09–28.09	144	Очная	Врачи-педиатры, аллергологи	15
8.	Основы аллергологии и клинической иммунологии		29.09–26.10	144	Очная	Врачи-педиатры, пульмонологи, врачи других лечебных специальностей	15
9.	Аллергология и иммунология	С	27.10–24.11	144	Очная	Врачи-аллергологи	10
10.	Избранные вопросы аллергологии и клинической иммунологии		27.11–24.12	144	Очная	Врачи-педиатры, аллергологи	15

КАФЕДРА ГИГИЕНЫ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Адрес: 105064, Москва, пер. Малый казенный, д. 5 стр. 5		
Телефоны для справок, факс: 8 (495) 917-77-87 e-mail: n.yamshikova@mail.ru		
Зав. кафедрой	член-корр. РАМН, профессор Кучма Владислав Ремирович	8 (495) 917-48-31
Зав. учебной частью	к.м.н., доцент Ямщикова Наталия Львовна	8 (495) 917-77-87
Обучение проводится по специальностям	1. Гигиена детей и подростков	
	2. Гигиена и санитария	
	3. Сестринское дело в педиатрии	
Обучение проводится на базе НИИ гигиены и охраны здоровья ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН		

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжительность обучения в часах	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей
1.	Охрана здоровья детей и подростков		11.01–07.02	144	Очная	Медицинские сестры отд.ОМПДиП в ОУ ЛПУ	40
2.	Охрана здоровья детей и подростков		09.02–09.03	144	Очная	Врачи отд. ОМПДиП в ОУ ЛПУ	20
3.	Охрана здоровья детей и подростков	С	12.03–07.05	288	Очная	Медицинские сестры отд. ОМПДиП в ОУ ЛПУ	20
4.	Гигиена детей и подростков	С	11.05–07.06	144	Очная	Зав. отд., специалисты и врачи ГДиП Роспотребнадзора, ФГУЗ Ц ГиЭ	20
5.	Гигиена детей и подростков	С	05.09–02.10	144	Очная	Зав. отд., специалисты и врачи ГДиП Роспотребнадзора, ФГУЗ Ц ГиЭ	20
6.	Гигиена и санитария	С	04.10–30.10	144	Очная	Специалисты и помощники врача по ГДиП Роспотребнадзора, ФГУЗ Ц ГиЭ	10
7.	Охрана здоровья детей и подростков	С	31.10–25.12	288	Очная	Медицинские сестры отд. ОМПДиП в ОУ ЛПУ	20
8.	Охрана здоровья детей и подростков		24.11–21.12	144	Очная	Врачи отд. ОМПДиП в ОУ ЛПУ	10

КАФЕДРА ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62		
Телефоны для справок, факс: 8 (499) 134-02-08, e-mail: yakimova-sviv@yandex.ru		
Зав. кафедрой	д.м.н., профессор Киргизов Игорь Витальевич	8 (499) 134-13-17
Зав. учебной частью	к.м.н., доцент Шишкин Илья Александрович	8 (499) 134-02-08
Обучение проводится по специальности	Детская хирургия	
Обучение проводится на базе ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН		

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжительность обучения в часах	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей
1.	Избранные вопросы детской хирургии: диагностика urgentных заболеваний у детей	–	12.01–08.02	144	Очная	Врачи-педиатры, детские хирурги, врачи скорой помощи, неонатологи	15
2.	Хирургические болезни детского возраста	–	13.02–13.03	144	Очная	Врачи хирургических специальностей, врачи-педиатры, врачи скорой помощи	30
3.	Хирургические болезни детского возраста	–	01.03–29.03	144	Очная	Врачи хирургических специальностей, врачи-педиатры, врачи скорой помощи	30
4.	Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии в детской хирургии	–	02.04–28.04	144	Очная	Врачи хирургических специальностей, врачи анестезиологи-реаниматологи, педиатры	15
5.	Детская хирургия	С	10.05–06.06	144	Очная	Врачи детские хирурги	10
6.	Актуальные вопросы детской хирургической эндоскопии	–	28.05–25.06	144	Очная	Врачи хирургических специальностей, педиатры	20
7.	Актуальные вопросы детской уроандрологии	–	01.09–28.09	144	Очная	Врачи хирургических специальностей, врачи-педиатры	15
8.	Хирургические болезни детского возраста	–	01.10–27.10	144	Очная	Врачи хирургических специальностей, врачи-педиатры, врачи скорой помощи	10
9.	Детская хирургия	С	29.10–26.11	144	Очная	Врачи детские хирурги	5
10.	Актуальные вопросы детской хирургической эндоскопии	–	23.11–20.12	144	Очная	Врачи хирургических специальностей, врачи-педиатры	10

КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ И ДИАБЕТОЛОГИИ

Адрес: 117036, Москва, Дмитрия Ульянова, д. 11		
Телефоны для справок: 8 (499) 124-02-66, 124-45-40		
Зав. кафедрой	член-корр РАМН, профессор Шестакова Марина Владимировна	8 (499) 124-45-00
Зав. учебной частью	д.м.н., профессор Волеводз Наталья Никитична	8 (499) 641-04-64
Обучение проводится по специальностям	1. Детская эндокринология	
	2. Диабетология	
	3. Эндокринология	
Обучение проводится на базе ФГУ Эндокринологический научный центр		

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжительность обучения в часах	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей
1.	Диабетология	С	11.01–19.04	504	Очная	Врачи эндокринологи, диабетологи	26
2.	Детская эндокринология	С	17.04–16.05	144	Очная	Детские эндокринологи	26
3.	Эндокринология	С	11.05–22.06	216	Очная	Эндокринологи	26
4.	Детская эндокринология	С	06.09–31.10	288	Очная	Детские эндокринологи	26
5.	Эндокринология	С	29.10–24.12	288	Очная	Эндокринологи	26

КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ

Адрес: 123317, Москва, Шмитовский проезд, д. 2		
Телефон для справок: 8 (499) 256-55-97, e-mail: vladivita@mail.ru		
Зав. кафедрой	д.м.н., профессор Ботвиньев Олег Константинович	8 (499) 256-60-26
Зав. учебной частью	к.м.н., доцент Иванова Юлия Витальевна	8 (499) 256-55-97
Обучение проводится по специальности	Педиатрия	
Обучение проводится на базе 9 ДГКБ им. Г. Н. Сперанского, корпуса № 4 и № 6		

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжительность обучения в часах	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей
1.	Педиатрия	С	16.01–27.02	216	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	44
2.	Педиатрия	С	28.02–10.04	216	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	44
3.	Педиатрия	С	16.04–29.05	216	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	44
4	Педиатрия	С	30.05–27.06	144	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	40
5	Педиатрия	С	05.09–02.10	144	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	40
6	Педиатрия	С	03.10–14.11	216	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	44

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжительность обучения в часах	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей
7	Педиатрия	С	15.11–26.12	216	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	44
8	Избранные вопросы детской гастроэнтерологии и нефрологии		22.11–05.12	72	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	20

КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект д. 2/62		
Телефоны для справок, факс: 8 (499) 134-02-98, e-mail: chistyakova@nczd.ru		
Зав. кафедрой	академик РАМН, профессор Баранов Александр Александрович	8 (499) 134-30-83
Зав. учебной частью	к.м.н., доцент Чистякова Евгения Геннадьевна	8 (499) 134-02-98
Обучение проводится по специальности	Педиатрия	
Обучение проводится на базе ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН		

149

№ п/п	Наименование цикла	Сертификат специалиста	Сроки проведения	Продолжительность обучения в часах	Форма проведения цикла	Контингент слушателей	Число слушателей
1.	Педиатрия	С	31.01–28.02	144	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	57
2.	Педиатрия	С	02.03–11.06	504	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	16
3.	Педиатрия	С	03.04–08.06	144	Очно-прерывистая	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	59
4.	Биологическая терапия в детской ревматологии		02.05–16.05	72	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые, врачи других лечебных специальностей	40
5.	Биологическая терапия в детской ревматологии		18.05–31.05	72	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые, врачи других лечебных специальностей	40
6.	Биологическая терапия в детской ревматологии		01.06–15.06	72	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые, врачи других лечебных специальностей	40
7.	Биологическая терапия в детской ревматологии		14.09–27.09	72	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые, врачи других лечебных специальностей	40
8.	Биологическая терапия в детской ревматологии		28.09–11.10	72	Очная	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые, врачи других лечебных специальностей	40
9.	Педиатрия	С	09.10–14.12	144	Очно-прерывистая	Врачи-педиатры, врачи-педиатры участковые	59
10.	Основы детской ревматологии		16.11–13.12	144	Очная	Врачи-педиатры, врачи других лечебных специальностей	59

Правила оформления публикаций

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственность за достоверность собственных клинических исследований авторов статей. Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются. В редакцию по электронной почте направляется рукопись вместе с отсканированным направляющим письмом учреждения, заверенным ответственным лицом, на имя главного редактора журнала.

ПРИ ОФОРМЛЕНИИ СТАТЕЙ НЕОБХОДИМО ПРИДЕРЖИВАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИХ ПРАВИЛ:

1. Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см. Запрещается использование автоматических переносов. Внизу справа ставится нумерация страниц.
2. В текст статьи не включаются иллюстрации (таблицы и рисунки) или кадровые рамки для указания места их размещения в тексте.
3. Титульная страница: *название статьи* (не допускается употребление сокращений, а также торговых названий препаратов, продуктов питания и биодобавок); *инициалы и фамилия(и) автора(ов)*; *полное официальное название учреждений, на базе которых выполнено исследование, город, страна* (если учреждение находится за пределами РФ); *принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению* указывается цифрами, надстрочным индексом в порядке упоминания; *аннотация статьи* (не более 150 слов) имеет следующую структуру: краткое вступление, отражающее актуальность проблемы, материалы и методы исследования, результаты исследования и выводы; *перечень ключевых слов статьи*; *данные «Для корреспонденции»* одного из авторов статьи (фамилия, имя и отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание, а также рабочий адрес с почтовым индексом, номерами контактных телефонов, факса, e-mail).
4. Объем статей: не более 15 страниц — для оригинальной, 20 — для лекции или обзора литературы, 7 — для описания клинического наблюдения. Оригинальная статья должна иметь следующие разделы: введение, пациенты и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводы (заключение). При описании клинического наблюдения приводятся результаты только тех исследований, которые имеют дифференциально-диагностическую и диагностическую ценность для описываемого случая.
5. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения. Употребление в статье общепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Сокращение слов и названий, кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках.
6. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Использование в тексте статьи торгового наименования одного препарата должно встречаться не чаще трех раз. В остальных случаях используется МНН. Способ применения, дозы и формы используемых лекарственных препаратов и биодобавок должны учитывать возраст пациентов и соответствовать официальным предписаниям. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок и средств по уходу за детьми должны обязательно включать информацию о регистрации и

разрешении к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

7. При упоминании использованной в ходе выполнения работы лечебно-диагностической аппаратуры необходимо в скобках указать название фирмы и страну производства аппаратуры. Описание данных, полученных при использовании оригинальной, разработанной в данном учреждении, лечебно-диагностической аппаратуры требует указания номера авторского свидетельства и лицензии на внедрение этой аппаратуры, а также разрешения на ее использование у детей.

8. При применении авторами инвазивных исследований и процедур должно быть приведено исчерпывающее обоснование их проведения. В отдельных случаях, до публикации материала, редакция оставляет за собой право потребовать у авторов предоставления разрешения этического комитета учреждения.

9. Все латинские названия пишутся курсивом. Первое упоминание микроорганизма должно включать полностью родовое и видовое названия, даже если микроорганизм широко известен. В дальнейшем пишется сокращенное родовое и полное видовое название.

10. Иллюстративный материал с подписями располагается в файле после текста статьи и списка литературы и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word. Необходимо указывать цифровое значение каждого элемента диаграммы (столбик, сектор) или каждой точки графика; на осях должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 ppi, и ширину объекта не менее 100 мм.

11. Список использованной в статье литературы прилагается в порядке цитирования источников. Библиографические ссылки даются в квадратных скобках через запятую в строгом соответствии со списком использованной литературы. В оригинальных статьях допускается цитирование не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 60. В списке литературы указывается:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в педиатрии. — М., Союз педиатров России, 2010. — 272 с.
2. Godlee F., Jefferson T. Peer Review in Health Sciences. London: BMJ Books; 1999.
3. Yank V., Rennie D. Disclosure of researcher contributions: a study of original research articles in The Lancet // Ann Intern Med. 1999; 130(8): 661–70.
4. Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С. Пневмококковая инфекция: реальная угроза для детей. Как от нее защититься? // Педиатрическая фармакология. — 2010; 1: 114–117.

Статьи присылать по адресу:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62
тел.: (499) 132-72-04
тел./факс: (499) 132-30-43
e-mail: pedpharm@nczd.ru