

# Педиатрическая фармакология



## Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

### Учредитель

Союз педиатров России

### Главный редактор

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф., член-корр. РАН

### Заместители главного редактора

Рахманина Н., д.м.н., проф.;

Чумакова О.В., д.м.н., проф.

### Научные редакторы

Макинтош Д., проф.;

Петроэлло-Мантовани М., проф.;

Эйгенманн Ф., д.м.н., проф.

### Ответственный секретарь

Маргиева Т.В., к.м.н.

### Секретариат редакции

Куличенко Т.В., д.м.н.,

Вишнёва Е.А., к.м.н.,

Алексеева А.А., к.м.н.

### Дизайн

Архутик А.Б.

### Выпускающий редактор

Пугачёва У.Г.

### Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., 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., акад. РАН

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. РАН

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

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

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Ван Ден Анкер Д. (Вашингтон, США), д.м.н., проф.

Гедике Г. (Берлин, Германия), проф.

Гусаев С.Ф. (Тверь), д.м.н., проф.

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

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

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

Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.

Ильин А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

Караупов А.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

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

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

Кокугаш Ф.Ч. (Стамбул, Турция), проф.

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

Конова С.Р. (Москва), д.м.н.

Константопулос А. (Афины, Греция), 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. (Киев, Украина), д.м.н., проф.

Латышева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Лобзин Ю.В. (Санкт-Петербург), акад. РАН

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Мойя М. (Аликанте, Испания), проф.

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

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. РАН

Печкуров 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. РАН

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

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

Рубино А. (Неаполь, Италия), проф.

Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

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

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

Симонова О.И. (Москва), 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.

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. РАН

Цыгин А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Эрих Й. (Ганновер, Германия)

ЯНГ Я. (Пекин, Китай), д.м.н., проф.

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

1

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ /2014/ ТОМ 11 / № 4

### Издатель

Издательство «Педиатръ»

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 неза-

конным 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 11 / № 4 / 2014

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ</b>	
7	Л.С. Намазова-Баранова
<b>РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ</b>	
8	Н.И. Брико, Ю.В. Лобзин, А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, С.В. Ильина, И.С. Королёва, С.М. Харит, С.В. Сидоренко, В.К. Таточенко, Н.А. Маянский, Т.В. Куличенко, Р.В. Полибин, А.У. Сабитов, О.П. Ковтун, В.В. Романенко
8	<b>ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ: ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ И СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ</b>
<b>ЛЕКЦИЯ</b>	
16	Н.Д. Вашакмадзе, Л.С. Намазова-Баранова, А.К. Геворкян, Л.М. Кузенкова, М.А. Бабайкина, Н.А. Березнева, Т.В. Подклетнова
16	<b>ПАТОЛОГИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ У ДЕТЕЙ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ I ТИПА</b>
23	Е.В. Сибирская, Л.В. Адамян, С.П. Яцык, С.Г. Гераськина
23	<b>БОЛИ В ЖИВОТЕ У ДЕВОЧЕК, СВЯЗАННЫЕ С ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ</b>
<b>ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ</b>	
29	Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, Ю.И. Майер
29	<b>ВНЕДРЕНИЕ РЕГИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ХМАО — ЮГРЕ</b>
35	Т.А. Гречуха, Н.Е. Ткаченко, Д.А. Новикова, А.Г. Гайворонская, Л.С. Намазова-Баранова
35	<b>ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ААКДС-ГЕКСАВАКЦИНЫ НА БАЗЕ ОТДЕЛЕНИЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ДЕТЕЙ С ОТКЛОНЕНИЯМИ В СОСТОЯНИИ ЗДОРОВЬЯ ФГБНУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»</b>
<b>ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
41	А.Н. Сурков
41	<b>РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АНТИБИОТИКОАССОЦИРОВАННОЙ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ</b>
46	Ю.И. Кучеров, Ю.В. Жиркова, М.Г. Рехвиашвили, И.А. Михалев, Л.Н. Москвитина, Д.Л. Шипорев
46	<b>ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОПРАНОЛОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ГЕМАНГИОМЫ У ДЕТЕЙ</b>
51	И.А. Беляева, Т.В. Турти, О.Л. Лукоянова, М.И. Ивардева, Э.О. Тарзян
51	<b>ОБЕСПЕЧЕНИЕ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ</b>
59	Т.В. Куличенко, А.М. Кабалоева, Ю.С. Лашкова, М.А. Лазарева
59	<b>ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ФАРИНГИТА У ДЕТЕЙ</b>
<b>ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ</b>	
67	Ю.А. Прохорова, Е.Е. Зуева, Н.Е. Соколова, Г.Н. Салогуб, В.И. Голубева
67	<b>ВЫЯВЛЕНИЕ И ВЕРИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО СФЕРОЦИТОЗА СРЕДСТВАМИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ</b>
75	О.Б. Челпаченко, К.В. Жердев, А.А. Овчекина
75	<b>ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ К ДЕКОМПРЕССИИ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА У ПАЦИЕНТОВ С КИФОТИЧЕСКИМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ ГРУДНОГО И ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛОВ ПОЗВОНОЧНИКА</b>
<b>РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ</b>	
81	О.А. Клочкова, А.Л. Куренков, А.М. Мамедъяров
81	<b>МЕРОЗИНДЕФИЦИТНАЯ ВРОЖДЕННАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ (ВМД1А): КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ВРОЖДЕННОЙ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ С ВОВЛЕЧЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ</b>
<b>ДИАГНОСТИКА В ПЕДИАТРИИ</b>	
88	М.М. Лохматов
88	<b>РАЗВИТИЕ ЭНТЕРОСКОПИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ</b>
93	А.В. Пашков, Т.А. Полунина, С.А. Косачёва
93	<b>ХАРАКТЕРИСТИКА КОРОТКОЛАТЕНТНЫХ СЛУХОВЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ МОЗГА (ВОЗДУШНОЕ И КОСТНОЕ ЗВУКОПРОВЕДЕНИЕ) У ДЕТЕЙ С НОРМАЛЬНЫМ СЛУХОМ</b>
97	Т.В. Слепцова, Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова, Р.В. Денисова, К.Б. Исаева, Е.Г. Чистякова, А.Н. Фетисова, О.Л. Ломакина
97	<b>ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА КАВАСАКИ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНА НОРМАЛЬНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ</b>
103	Л.А. Балыкова, О.М. Солдатов, Н.В. Щёкина, А.В. Краснопольская, А.Н. Оськина
103	<b>ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ БОЛЕЗНИ И ПОДБОР АДЕКВАТНОЙ ДОЗЫ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ У РЕБЕНКА С ЮВЕНИЛЬНЫМ ПОЛИАРТРИТОМ</b>
109	Е.А. Лигостаева, В.Ю. Авдеенко, И.А. Цыганок, Е.А. Беседина, Н.А. Цурикова, Н.Н. Кобзева
109	<b>ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЮВЕНИЛЬНОГО АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА И ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В</b>
113	<b>РЕБЕНОК С СЫПЬЮ И ЭПИЛЕПСИЕЙ</b>
<b>НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ</b>	
115	Р.Ф. Тепаев
115	<b>КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ С.И. ПОЛЯКОВОЙ, Е.А. РОСЛАВЦЕВОЙ, Р.Ф. ТЕПАЕВА, А.О. АНУШЕНКО «ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КРИЗА ПРИ МЕТИЛМАЛНОНОВОЙ АЦИДЕМИИ»</b>
116	С.И. Полякова, Е.А. Рославцева, Р.Ф. Тепаев, А.О. Анушенко
116	<b>ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КРИЗА ПРИ МЕТИЛМАЛНОНОВОЙ АЦИДЕМИИ</b>
<b>В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА</b>	
120	И.С. Лембрек
120	<b>ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРИМЕБУТИНА МАЛЕАТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ДЕТЕЙ</b>
124	Т.В. Маргиева, О.В. Комарова, И.С. Костюшина, Г.Т. Яхяева, А.М. Мазо, Т.В. Вашуриня, О.А. Зробок
124	<b>ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫДОВЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ</b>
129	Л.Р. Селимзянова, Е.А. Вишнёва, Е.А. Промыслова
129	<b>ТОНЗИЛЛИТЫ У ДЕТЕЙ: ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ВОЗМОЖНОСТИ ФИТОТЕРАПИИ</b>
134	<b>ПО МАТЕРИАЛАМ ЕРА/UNEPSA И IPA</b>
<b>ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ</b>	
156	117-Й КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ ЯПОНИИ



# Pediatric pharmacology



## The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

### Founder

The Union of Pediatricians of Russia

### Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,  
PhD, professor, RAS cor. member

### Deputy editors-in-chief

Rakhmanina N., MD, professor;  
Chumakova O.V., PhD, professor

### Research editors

McIntosh E.D.G., prof.;  
Pettello-Mantovani M., PhD, professor;  
Eigenmann Ph., prof.

### Editorial secretary

Margieva T.V., MD

### Secretaries-general

Kulichenko T.V., MD, PhD,  
Vishneva E.A., MD,  
Alekseeva A.A., MD

### Art director

Arkhutik A.B.

### Publishing editor

Pugacheva U.G.

### Advertising department

Ivanichkina N.Yu., 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**

### Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLC  
2/62, Lomonosovsky pr.,  
Moscow, 119991  
tel./fax: (499) 132-72-04



### Editorial board

Alekseeva E.I. (Moscow), PhD, professor

Aliyev M.D. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS

Astafieva N.G. (Saratov), PhD, professor

Baibarina E.N. (Moscow), PhD, professor

Balabolkin I.I. (Moscow), PhD, professor, RAS cor. member

Baranov A.A. (Moscow), MD, professor, academician of RAS

Bogomilsky M.R. (Moscow), PhD, professor, RAS cor. member

Borovik T.E. (Moscow), PhD, professor

Botvinieva V.V. (Moscow), PhD, professor

Bulatova E.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Cokugras F.C. (Istanbul, Turkey), PhD, professor

Dzhumagaziev A.A. (Astrahan'), PhD, professor

Dulkin L.A. (Chelyabinsk), PhD, professor

Ehrlich J. (Hannover, Germany), prof.

Gaedicke G. (Berlin, Germany), prof.

Gnusaev S.F. (Tver), PhD, professor

Gorelko T.I. (Kishinev, Moldova), MD

Ilyin A.G. (Moscow), PhD, professor

Ilyina N.I. (Moscow), PhD, professor

Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor, RAS cor. member

Kaznacheeva L.F. (Novosibirsk), PhD, professor

Kitarova G.S. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor

Kolbin A.S. (St.Petersburg), PhD, professor

Konova S.R. (Moscow), PhD

Konstantopoulos A. (Athens, Greece), PhD, professor

Korotky N.G. (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. (Kiev, Ukraine), PhD, professor

Latyshsheva T.V. (Moscow), PhD, professor

Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), RAS academician

Maslova O.I. (Moscow), PhD, professor

Moya M. (Alicante, Spain), PhD, professor

Namazova A.A. (Baku, Azerbaijan), PhD, professor, RAS cor. member

Nisevich L.L. (Moscow), PhD, professor

Novik G.A. (St. Petersburg), PhD, professor

Ogorodova L.M. (Tomsk), PhD, professor, RAS cor. member

Pechkurov D.V. (Samara), PhD, professor

Pikuza O.I. (Kazan), PhD, professor

Polyakov V.G. (Moscow), PhD, professor, RAS cor. member

Potapov A.S. (Moscow), PhD, professor

Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor

Rubino A. (Naples, Italy), PhD, professor

Rumiantsev A.G. (Moscow), PhD, professor, RAS member

Samsyigina G.A. (Moscow), PhD, professor

Shabalov N.P. (St.Petersburg), PhD, professor

Simakhdovsky A.S. (St. Petersburg), PhD, professor

Simonova O.I. (Moscow), PhD, professor

Smirnova G.I. (Moscow), PhD, professor

Soldatsky Yu.L. (Moscow), PhD, professor

Tatochenko V.K. (Moscow), PhD, professor

Tsygin A.N. (Moscow), PhD, professor

Uchaikin V.F. (Moscow), PhD, professor, RAS academician

Usonis V. (Vilnius, Lithuania), PhD, professor

Uvarova E.V. (Moscow), PhD, professor

Van Den Anker J. N. (Washington, USA), MD, PhD

Vavilova V.P. (Kemerovo), PhD, professor

Yang Ya. (Beijing, China), prof.

Yatsyik G.V. (Moscow), PhD, professor

Zacharova I.N. (Moscow), PhD, professor

Zyryanov S.K. (Moscow), PhD, professor

### 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, Sevastopol'sky prospect, Moscow, 117342

Circulation 7000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101



# PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2014 volume 11 № 4

## CONTENT

### EDITORIALS

7 L.S. Namazova-Baranova

### AN EDITORIAL ARTICLE

N.I. Briko, Y.V. Lobzin, A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, S.V. Ilyina, I.S. Korolyova, S.M. Kharit, S.V. Sidorenko, V.K. Tatochenko, N.A. Mayanskiy, T.V. Kulichenko, R.V. Polibin, A.U. Sabitov, O.P. Kovtun, V.V. Romanenko

### 8 VACCINATION EFFECTIVENESS ANALYSIS: MAIN APPROACHES AND CONTROVERSIAL ISSUES

#### LECTURE

N.D. Vashakmadze, L.S. Namazova-Baranova, A.K. Gevorkyan, L.M. Kuzenkova, M.A. Babaykina, N.A. Berezneva, T.V. Podkletnova

### 16 CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN CHILDREN WITH TYPE I MUCOPOLYSACCHARIDOSIS

E.V. Sibirskaya, L.V. Adamyan, S.P. Yatsyik, S.G. Geraskina

### 23 ABDOMINAL PAINS IN GIRLS ASSOCIATED WITH A GYNECOLOGICAL PATHOLOGY: FAILURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

#### WORLD NEWS OF VACCINATION

L.D. Belotserkovtseva, L.V. Kovalenko, Y.I. Mayer

### 29 INTRODUCTION OF THE REGIONAL PROGRAM OF VACCINATION AGAINST HPV-ASSOCIATED DISEASES IN THE KHANTY-MANSI AUTONOMOUS OKRUG (YUGRA)

T.A. Grechukha, N.E. Tkachenko, D.A. Novikova, A.G. Gayvoronskaya, L.S. Namazova Baranova

### 35 EXPERIENCE OF USE OF DTAP HEXAVACCINE AT THE VACCINAL PREVENTION UNIT FOR CHILDREN WITH HEALTH DEVIATIONS OF THE SCIENTIFIC CENTER OF CHILDREN'S HEALTH (FEDERAL STATE BUDGETARY SCIENTIFIC INSTITUTION)

#### REVIEW

A.N. Surkov

### 41 ROLE OF PROBIOTICS IN PREVENTION AND TREATMENT OF ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA IN CHILDREN

Y.I. Kucherov, Y.V. Zhirkova, M.G. Rekhviashvili, I.A. Mikhalev, L.N. Moskvitina, D.L. Shiporenko

### 46 USE OF PROPRANOOL FOR TREATING COMPLICATED HEMANGIOMAS IN CHILDREN

I.A. Belyayeva, T.V. Turti, O.L. Lukyanova, M.I. Ivardava, E.O. Tarzyan

### 51 BREAST FEEDING SUPPORT IN PREMATURE INFANTS: PROBLEMS AND SOLUTIONS

T.V. Kulichenko, A.M. Kabaloyeva, Y.S. Lashkova, M.A. Lazareva

### 59 DIAGNOSIS OF ACUTE PHARYNGITIS IN CHILDREN

#### ORIGINAL ARTICLE

Y.A. Prokhorova, E.E. Zuyeva, N.E. Sokolova, G.N. Salogub, V.I. Golubeva

### 67 IDENTIFICATION AND VERIFICATION OF HEREDITARY SPHEROCYTOSIS BY MEANS OF LABORATORY DIAGNOSIS

O.B. Chelpachenko, K.V. Zherdev, A.A. Ovechkina

### 75 IDENTIFICATION OF INDICATIONS TO VERTEBRAL CANAL DECOMPRESSION IN PATIENTS WITH KYPHOTIC DEFORMITIES OF THORACIC AND LUMBAR SPINE

#### RARE DISEASES

O.A. Klochkova, A.L. Kurenkov, A.M. Mamedyarov

### 81 MEROSEN-DEFICIENT CONGENITAL MUSCULAR DYSTROPHY (CMD1A): CLINICAL CASE OF CONGENITAL MUSCULAR DYSTROPHY INVOLVING CENTRAL NERVOUS SYSTEM

#### PEDIATRIC DIAGNOSTICS

M.M. Lokhmatov

### 88 CURRENT DEVELOPMENT OF ENTEROSCOPY

A.V. Pashkov, T.A. Polunina, S.A. Kosachyova

### 93 DESCRIPTION OF BRAINSTEM AUDITORY EVOKED RESPONSES (AIR AND BONE CONDUCTION) IN CHILDREN WITH NORMAL HEARING

T.V. Sleptsova, E.I. Alexeyeva, T.M. Bzarova, R.V. Denisova, K.B. Isayeva, E.G. Chistyakova, A.N. Fetisova, O.L. Lomakina

### 97 EXPERIENCE OF INTRAVENOUS INJECTION OF NORMAL HUMAN IMMUNOGLOBULIN IN A PATIENT WITH KAWASAKI SYNDROME

L.A. Balykova, O.M. Soldatov, N.V. Shchyokina, A.V. Krasnopol'skaya, A.N. Oskina

### 103 FOLLOW-UP OF METHOTREXATE EFFECTIVENESS IN A PATIENT WITH JUVENILE POLYARTHRITIS

E.A. Ligostayeva, V.Y. Avdeyenko, I.A. Tsyganok, E.A. Besedina, N.A. Tsurikova, N.N. Kobzeva

### 109 EXPERIENCE OF ADALIMUMAB ADMINISTRATION TO A PATIENT WITH JUVENILE ANKYLOSING SPONDOLOARTHROSIS AND CHRONIC VIRUS HEPATITIS B

### 113 A CHILD WITH RASH AND EPILEPSY

#### EMERGENCY CONDITIONS IN CHILDREN

R.F. Tepaev

### 115 COMMENTARY TO ARTICLE "ACUTE METABOLIC CRISIS TREATMENT PROTOCOL AT METHYLMALONIC ACIDEMIA" BY S.I. POLYAKOVA, E.A. ROSLAVTSEVA, R.F. TEPAEV AND A.O. ANUSHENKO

S.I. Polyakova, E.A. Roslavlseva, R.F. Tepaev, A.O. Anushenko

### 116 ACUTE METABOLIC CRISIS TREATMENT PROTOCOL AT METHYLMALONIC ACIDEMIA

#### FOR PEDIATRICIANS' PRACTICE

I.S. Lembrik

### 120 EFFECTIVENESS OF TRIMEBUTINE MALEATE FOR COMPREHENSIVE TREATMENT OF CHRONIC PANCREATITIS IN CHILDREN

T.V. Margiyeva, O.V. Komarova, I.S. Kostyushina, G.T. Yakhayeva, A.M. Mazo, T.V. Vashurina, O.A. Zrobok

### 124 URINARY TRACT INFECTION IN CHILDREN

L.R. Selimyanova, E.A. Vishnyova, E.A. Promyslova

### 129 TONSILLITES IN CHILDREN: ISSUES OF PATHOGENESIS AND POTENTIAL OF PHYTOTHERAPY

### 134 MATERIALS OF EPA/UNEPSA AND IPA

#### INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

### 156 117TH CONGRESS OF THE JAPAN PEDIATRIC SOCIETY

## Обращение к читателям



Дорогие друзья, коллеги!

Сегодня, в условиях модернизации здравоохранения, когда в поликлиниках и больницах появляется новая техника, когда буквально каждый день в педиатрии открываются новые возможности диагностики и лечения как широко распространенных, так и довольно редких болезней, особенно актуальным остается вопрос достаточного уровня знаний детских врачей и всех специалистов, работающих с детьми, способных воспользоваться новыми технологическими возможностями. Не секрет, что каждые 5 лет происходит полномасштабное обновление информации в области медицины. Успеваем ли мы за этими нововведениями? Готовы ли мы к ним? И как оценивают наши пациенты, то есть те, ради кого мы работаем, наши знания, наши навыки, вообще нас в целом?

Надо сказать, что картина не очень утешительная. Недавно мне на глаза попался отчет Фонда общественного мнения, озаглавленный «О врачах-педиатрах (насколько профессиональны российские педиатры?)». Причем проводился опрос дважды — в 2007 году и сейчас. Респондентами в этом анкетировании были примерно в равных долях как родители/законные представители детей до 15 лет, так и остальные категории граждан России, именно поэтому ответы на вопросы были разными у тех, у кого есть дети, и у кого — нет. Но об этом — подробнее. Первое, что лично мне, педиатру с 27-летним стажем, бросилось в глаза — это нежелание родителей обращаться к врачам: почти четверть опрошенных (22%) предпочитали лечить ребенка самостоятельно!

Вот это уже звонок неблагополучия в обществе... При этом главными критериями того, чем педиатр должен отличаться от врача для взрослых, люди называли доброту, ласковость, любовь к детям (17%), общительность, умение найти подход к ребенку, знание детской психологии (14%) или, в крайнем случае, внимательность (14%). Непонятно, но факт — профессионализм, специальные знания, высокая квалификация, опыт работы стали серьезным аргументом отлия лишь у 6% (!) респондентов.

Общая оценка того, как в целом обстоят дела в педиатрии, выглядит, в общем-то, неплохо: позитивно оценили ситуацию 56% опрошенных (в 2007 году таких людей было значительно меньше — лишь 40%). На «хорошо» оценили дела в российской педиатрии 13% респондентов (за 5 лет процент тех, кто так считает, увеличился в 1,5 раза — с 8 до 13%); на «удовлетворительно» — 43% (показатель вырос с 32 до 43%).

Больше всего население беспокоит недоукомплектованность детских больниц и поликлиник по мести жительства медицинским оборудованием, необходимым для диагностики и лечения детей. Как недостаточную эту обеспеченность оценили в 2007 г. 65% респондентов, как достаточную — всего лишь 8%, в текущем году — 59 и 16%, соответственно. Разные ответы были по группе вообще и среди тех, у кого есть дети-внуки. Так, ответ «обеспеченность достаточна» дали 16% населения в целом и 19% тех, у кого есть дети и внуки; а вот ответ «недостаточна» дали 59% вообще населения и 68% (!) родителей и бабушек-дедушек.

Однако, самыми неутешительными были ответы на вопрос: «Как вам кажется, каким уровнем квалификации и профессиональных знаний обладает большинство современных российских врачей-педиатров?» 27% отвечавших в текущем году и 23% тех, кто давал ответы 7 лет назад, ответили на вопрос положительно. А вот 41 и 40%, соответственно, увы, отрицательно... К сожалению, единодушие прослеживалось и в ответах счастливых обладателей детей и внуков, и в ответах тех, у кого их нет. Единственное, что радовало, это опять-таки полное единодушие в ответах на вопрос: «Считаете ли вы, что большинство российских врачей-педиатров относятся к своим пациентам внимательно и отзывчиво?» Ответили положительно 39% всей группы и 45% тех, у кого есть дети-внуки. Был отрадным также тот факт, что в целом качеством оказываемой медицинской помощи были довольны 50% опрошенных (недовольны — лишь 33%), и никогда не сталкивались с проблемами в поликлинике также почти половина — 47% (против 39% имевших трудности с амбулаторным наблюдением по мести жительства). Среди трудностей указывались не столько проблемы с записью к врачу (15%), сколько опять же непрофессионализм и низкая квалификация врачей (10%). И хоть почти половина (44%) ответили, что возраст врача не имеет значения, основным аргументом в пользу выбора пожилого врача был ответ: «У них больше знаний и опыта».

Таким образом, знания и опыт становятся краеугольным камнем, на котором строятся взаимоотношения врача и пациента. А значит и работать над повышением уровня знаний, навыков и умений наших коллег-педиатров нам нужно еще интенсивнее и эффективнее... Но это значит и другое! То, что издаем мы наш журнал не зря. И не зря мы в каждый номер вкладываем новую, актуальную и полезную информацию для всех вас, наши дорогие читатели и друзья! Давайте докажем нашим согражданам, что они ошибаются, и что педиатры на самом деле, — профессионалы, знающие, умеющие и очень любящие детей!

С уважением,  
главный редактор журнала, член-корреспондент РАН, профессор,  
заместитель директора по научной работе, директор НИИ  
профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД,  
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,  
Президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA)  
Лейла Сеймурновна Намазова-Баранова

Н.И. Брико<sup>1</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>2</sup>, А.А. Баранов<sup>1, 3</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 3, 6</sup>, С.В. Ильина<sup>4</sup>,  
И.С. Королёва<sup>5</sup>, С.М. Харит<sup>2</sup>, С.В. Сидоренко<sup>2</sup>, В.К. Таточенко<sup>3</sup>, Н.А. Маянский<sup>1, 3</sup>, Т.В. Куличенко<sup>3</sup>,  
Р.В. Полибин<sup>1</sup>, А.У. Сабитов<sup>7</sup>, О.П. Ковтун<sup>7</sup>, В.В. Романенко<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

<sup>2</sup> НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Иркутский государственный медицинский университет, Российская Федерация

<sup>5</sup> ЦНИИ эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

# Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы

### Контактная информация:

Ильина Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских инфекций ИГМУ

Адрес: 664043, Иркутск, ул. Конева, д. 90, e-mail: dr\_ilina@yahoo.com

Статья поступила: 02.05.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

8

Статья посвящена профилактике пневмококковых инфекций, которые являются одними из ведущих в структуре заболеваемости детей раннего возраста. Учитывая включение вакцинации против данной инфекции в российский Национальный календарь профилактических прививок, в свете прогнозирования ожидаемого эффекта массовой иммунизации авторы анализируют международные подходы к оценке результативности вакцинации. Обсуждаются сложности трактовки эпидемиологических, иммунологических и клинических данных при отсутствии исследований по прямому сравнению препаратов. Показана необходимость многокомпонентного подхода к оценке эффективности программ иммунизации, включающего оптимизацию эпидемиологического надзора, утверждение стандартного определения случая, учет результатов предрегистрационных клинических исследований вакцин и пострегистрационного наблюдения в сходных популяциях.

**Ключевые слова:** эффективность вакцинации, эпидемиология, иммуногенность, корреляты защиты, пневмококковая инфекция, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 8–15)

N.I. Briko<sup>1</sup>, Y.V. Lobzin<sup>2</sup>, A.A. Baranov<sup>1, 3</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 3, 6</sup>, S.V. Ilyina<sup>4</sup>, I.S. Korolyova<sup>5</sup>, S.M. Kharit<sup>2</sup>,  
S.V. Sidorenko<sup>2</sup>, V.K. Tatochenko<sup>3</sup>, N.A. Mayanskiy<sup>1, 3</sup>, T.V. Kulichenko<sup>3</sup>, R.V. Polibin<sup>1</sup>, A.U. Sabitov<sup>7</sup>, O.P. Kovtun<sup>7</sup>,  
V.V. Romanenko<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Institute of Pediatric Infections, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Irkutsk State Medical University, Russian Federation

<sup>5</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

# Vaccination Effectiveness Analysis: Main Approaches and Controversial Issues

The article is dedicated to prevention of pneumococcal infections, which remain among the most common diseases in infants. The authors analyze international approaches to vaccination effectiveness assessment in light of predicting the expected effect of cohort immunization, given introduction of vaccination against this infection to the Russian National Immunization Calendar. The article presents a discussion of difficulties in interpreting epidemiological, immunological and clinical data in the absence of studies on direct comparison of drugs. The authors demonstrate the need in multicomponent approach to immunization program effectiveness analysis, which would include optimization of epidemiological vigilance, adoption of the standard definition of a case, registration of results of prelicensure clinical trials of vaccines and postlicensure follow-up in similar groups of patients.

**Key words:** vaccination effectiveness, epidemiology, immunogenicity, protection correlate, pneumococcal infection, children.

(Педиатрическая фармакология — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 8–15)

В современном мире тема эффективности вакцинопрофилактики относится к числу наиболее актуальных. Особую важность этот вопрос приобретает, когда речь идет о вакцинопрофилактике как о массовом мероприятии, поскольку к общепринятым показателям иммунологической или клинической эффективности (efficacy) и показателям эпидемиологической или полевой эффективности (effectiveness) [1] присоединяются еще и вопросы экономичности. Критерии в значительной степени взаимосвязаны: какой бы экономичной не была применяемая вакцина, недостаточная эпидемиологическая эффективность сделает ее неэффективным (в широком понимании этого термина) само прививочное мероприятие.

Вакцинопрофилактика — это предупреждение развития инфекционных болезней с помощью биологических препаратов (вакцин). Однако, в отличие от данного выше определения оценка эффективности вакцинации не является такой же простой и однозначной. В частности, когда мы говорим об эффективности, важно, с каких позиций мы рассматриваем вакцинопрофилактику — как меру создания индивидуальной защиты или же в качестве противоэпидемического мероприятия. В первом случае не учитывается эффект непрямой (популяционной) защиты, достаточно хорошо доказанный для ряда вакцин. В другом — необходима комплексная оценка эффективности, учитывающая и непрямой эффект, и показатель охвата вакцинацией, и влияние вакцинопрофилактики на проявления эпидемического процесса: уменьшение соответствующей заболеваемости и смертности, отсутствие вспышечной заболеваемости, сглаживание многолетней и сезонной цикличности, изменение возрастной структуры больных и структуры клинических форм заболевания.

Вакцинопрофилактика оказывает эффект как на индивидуальном, так и на популяционном уровне. К индивидуальным эффектам относятся формирование иммунного ответа, защита вакцинированного человека от инфицирования или от тяжелых форм болезни, уменьшение степени и/или продолжительности инфицированности. К популяционным — снижение уровня заболеваемости, уменьшение доли тяжелых форм заболевания, прерывание передачи инфекции, непрямой популяционный эффект в отношении непривитого населения, снижение прямых и косвенных расходов общества. Соответственно, при проектировании программ иммунизации необходимо четко определить интересы: индивидуальный или популяционный эффект является конечной целью программы.

Если цель программы — не только уменьшение заболеваемости (или тяжелых форм болезни) в целевых группах, но и прекращение циркуляции возбудителя, снижение заболеваемости среди населения в целом, уменьшение бремени болезни для общества, то необходимо применение вакцины, эффективность которой по этому аспекту доказана в популяционных эпидемиологических исследованиях и на практике.

Следует также отметить, что оценка эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики в значительной степени зависит от используемых методов эпидемиологического надзора, которые в разных странах могут существенно отличаться [2].

Эпидемиологический надзор может быть основан на изучении суммарных или индивидуальных данных о конкретном заболевании. Так называемый рутинный эпиднадзор осуществляется на базе лечебного учреж-

дения — суммируются сведения о числе случаев регистрируемых заболеваний, выявленных сотрудниками лечебно-профилактического учреждения за определенный период.

Эпиднадзор, при котором исходным пунктом является идентификация или выделение в лаборатории конкретного микроорганизма (лабораторный надзор), может иметь контрольно-выборочный (дозорный) характер, когда данные собираются с какой-то определенной территории на базе специализированных центров. Также выделяют надзор за инфекционными болезнями, основанный на результатах серологических исследований — выявление иммунологических маркеров среди различных групп населения.

Согласно Европейскому руководству по оценке клинической эффективности вакцин, в некоторых случаях можно обойтись без предварительных (предрегистрационных) эпидемиологических исследований эффективности, ограничиваясь только данными об иммуногенности, однако эти случаи весьма ограничены [3]. В частности, когда:

- представлены доказательные сведения о корреляции иммуногенности вакцинного препарата и его эпидемиологической эффективности, как, например, для вакцин против дифтерии и столбняка;
- заболевание, для защиты от которого создается вакцина, не регистрируется в настоящее время (оспа), регистрируется редко (брюцеллез, ку-лихорадка) или фиксируется в виде коротких непредсказуемых вспышек (некоторые геморрагические лихорадки).

Если иммуногенность вакцины не имеет доказанной корреляции с защитной эффективностью, и исследования эпидемиологической результативности неисполнимы, то в некоторых случаях допускается заключение о наличии у вакцины защитных свойств на основании сравнения иммуногенности с аналогичными вакцинами, для которых таковые уже доказаны [3–6]. Такие допущения возможны, когда вакцинопрофилактика заболевания используется давно и достаточно успешно (ацеллюлярные коклюшные вакцины).

Таким образом, Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, EMEA) не рекомендует в стандартных случаях ограничиваться только изучением иммуногенности вакцины без представления данных о ее эпидемиологической эффективности. И эта позиция представляется в высшей степени логичной, поскольку иммуногенность вакцинного препарата, то есть его способность вызывать синтез соответствующих антител в высоких концентрациях, далеко не во всех случаях коррелирует с протективной эффективностью [4–6]. Более того, рутинные исследования иммунологической эффективности не в полной мере раскрывают качество иммунного ответа на вакциненный препарат, не учитывая ряд его важных составляющих. Так, например, известно, что первичный иммунный ответ на введение антигена связан в первую очередь с синтезом короткоживущего класса антител (IgM), а также с низкоавидными антителами класса IgG, которые, имея низкое сродство к антигену, не всегда в полной мере могут обеспечить очищение организма от инфекционного агента [7–10].

Известно, что в ответ на любой антиген иммунная система реализует целый комплекс реакций, задействующих клеточное и гуморальное звенья, врожденные и приобретенные механизмы иммунного ответа [7–13]. Именно поэтому крайне важно понимать, что конкретно

подразумевается под выражением «вакцина индуцирует иммунный ответ».

С учетом вышеизложенного, исследования иммунологической эффективности вакцинопрофилактики имеют ряд ограничений, к которым, в частности, относятся перечисленные ниже особенности [7–13]. В ранние сроки после вакцинации (1–4 мес) иммунный ответ связан преимущественно с синтезом антител класса IgM, которые, имея первоначально высокий уровень, достаточно быстро исчезают из циркуляции, не обеспечивая длительной защиты. С другой стороны, отсутствие циркулирующих антител в поздние сроки после вакцинации не свидетельствует об отсутствии защиты, которая реализуется за счет клеток иммунной памяти. Хорошим примером могут служить исследования в популяции лиц, вакцинированных против вирусного гепатита В: даже при отсутствии циркулирующих антител в крови заболеваемость в этой группе населения значительно ниже, чем в невакцинированной популяции [14]. Рутинные исследования иммуногенности не включают изучения влияния вакцинного препарата на систему врожденного иммунитета. Между тем именно эта система является первой линией защиты, препятствующей внедрению в организм инфекционного агента. Косвенно о наличии этой защиты можно судить по влиянию вакцинопрофилактики на частоту носительства возбудителя [15].

Говоря об исследованиях иммуногенности вакцин, следует отметить, что имеется существенное различие в требованиях, предъявляемых к новым препаратам и тем, для которых данные о корреляции иммуногенности с протективными свойствами уже существуют [4–6]. В случае, когда речь идет об аналоге уже известной вакцины, достаточно обычных данных об иммуногенности, тогда как для новой вакцины необходимо изучить большое количество показателей гуморального иммунного ответа, в частности определить не только уровень циркулирующих антител, но и их класс, подкласс и основной эффект (нейтрализация, бактерицидность или опсоническая способность) [4–6, 16]. Необходимо определить, имеется ли корреляция между лабораторными методами, изучающими функциональную активность антител (например, реакция нейтрализации), и нефункциональными методами (такими, как иммуноферментный анализ). Должна быть описана кинетика иммунного ответа: продолжительность лаг-фазы до появления антител, уровень сероконверсии, индукция иммунной памяти, появление антигенспецифических секреторных IgA. Качественное описание образующихся в результате вакцинации антител включает их специфичность и/или способность к распознаванию эпитопов и авидности, а также изменение этих характеристик с течением времени и при введении последующих доз препарата. И, наконец, оценивается возможный потенциал формирования перекрестно-реагирующих антител или иммунных комплексов; изучаются некоторые факторы, способные повлиять на иммунный ответ (например, циркулирующие материнские антитела у ребенка первых месяцев жизни) [4–7]. Не менее важной (а для некоторых вакцин — имеющей решающее значение) является оценка Т-клеточного звена иммунитета: определение количества и качества Th1, Th2, Т регуляторных клеток, Т клеток памяти, а также соответствующих цитокинов [7–13].

В настоящее время существует ряд вакцин, для которых корреляция между иммуногенностью и протективной способностью (эпидемиологической эффективностью) является доказанной, при этом определены уровни антител, обеспечивающие надежную защиту от соответствую-

щей инфекции [4–7]. В случае же, когда данная связь не является хорошо изученной, необходимо дополнять исследования по иммуногенности вакцинного препарата данными о его эпидемиологической эффективности [4–13, 16].

Заключение о действенности вакцины без представления исследований о ее эпидемиологической эффективности и/или корреляции с иммуногенностью возможно в случаях, когда вышеуказанные исследования по объективным причинам не могут быть проведены. Однако, невозможность проведения таких исследований должна быть надежно обоснована. В случае, когда проводится сравнение эффективности различных вакцин (если не проводилось исследований по прямому сравнению эффективности препаратов), важно соблюдать несколько основных принципов:

- 1) сравнивать данные, полученные в сходных популяциях. Учитываются климатические условия проживания, уровень рождаемости (т. е. численность когорты), история предыдущей вакцинации, уровень заболеваемости при одинаковых схемах иммунизации, при этом схемы с 3 или 4 дозами вакцины должны сравниваться попарно в соответствии с количеством доз (3 + 1 с 3 + 1, 2 + 1 с 2 + 1);
- 2) учитывать возраст ребенка на момент начала вакцинации, количество доз в первичной серии и количество ревакцинирующих доз;
- 3) учитывать охват иммунизацией в подлежащей когорте (доля детей, привитых в соответствии с рекомендованной схемой) и соблюдение схемы по возрасту;
- 4) учитывать наличие или отсутствие «догоняющей» вакцинации (вакцинация детей старше 1 года вплоть до 5 лет — для ускорения охвата);
- 5) учитывать срок наступления эффекта и длительность программы иммунизации;
- 6) иметь обоснованные критерии отбора случаев заболевания;
- 7) для отслеживания тенденций естественной флюктуации возбудителей и определения эффекта вакцинации учитывать охват возрастных групп и длительность эпидемиологического надзора до начала программы вакцинопрофилактики. Принимать во внимание покрытие возбудителей, то есть состав и число их разновидностей (штаммов, серотипов) в вакцине.

В качестве примера рассмотрим пневмококковые вакцины, что весьма актуально для Российской Федерации в связи с внесением с 2014 г. в Национальный календарь профилактических прививок иммунизации против пневмококковой инфекции.

Для противопневмококковых вакцин, содержащих либо просто полисахариды (ППВ23) [17–22], либо полисахариды, конъюгированные с белком-носителем (ПКВ) [23–25], показателем наличия иммунного ответа является выработка серотип-специфических антител на полисахаридный компонент. Антильный ответ оценивается с помощью биохимических иммунных реакций методом иммуноферментного анализа (ИФА), в конечном результате рассчитывается средняя геометрическая концентрация антител против конкретного серотипа пневмококка у всех привитых [16–21]. Методики ИФА и пределы чувствительности могут отличаться в разных лабораториях. Помимо количественного определения важна также функциональность антител, то есть их способность действительно стимулировать уничтожение пневмококка, реализующаяся через опсонизацию — присоедине-

ние антител к капсуле микробы, изменение ее физико-химического состояния (размягчение), что необходимо для последующего фагоцитоза пневмококка макрофагом, который поддерживается также с помощью системы комплемента. Методики, которые позволяют оценить этот показатель, основаны на так называемой опсонофагоцитирующей активности (ОФА) — стимулировании фагоцитоза полученными после вакцинации антителами. И ИФА, и ОФА применяются, в первую очередь, для упрощения процесса регистрации новых вакцин и не используются в широкой клинической практике для определения качества защиты от пневмококка в вакцинированных популяциях [4–7, 16–21].

Уровень (концентрация) и титр (функциональность) антител служат лишь коррелятами возможной защиты, определяемыми статистическими методами на основании клинических исследований эффективности вакцин [4–7, 16–21]. Для пневмококковых вакцин в ходе пред-регистрационных клинических исследований 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины были отработаны следующие показатели: 0,2–0,35 мкг/мл — минимально необходимая концентрация серотипспецифических антител для защиты от инвазивных пневмококковых инфекций; 1:8 — минимальный титр (разведение) антител, демонстрирующий, что эти антитела в принципе функциональны [4–7, 16]. Таким образом, традиционно под иммуногенностью пневмококковых вакцин (индукцией иммунного ответа) принято понимать наличие, концентрацию и титры антител.

Однако, до сих пор для пневмококковых вакцин четко не установлены уровни и титры антител, требуемые для возможной защиты от неинвазивных (без попадания пневмококка в кровь или другую исходно стерильную жидкость) заболеваний: отитов, синуситов и носительства в носоглотке. Учитывая этот факт, для заключения об эффективности пневмококковых вакцин важны не только оценка иммуногенности (антителного ответа), но и эпидемиологический надзор — фиксация динамики заболеваемости до и после внедрения той или иной вакцины, а также наблюдение за привитыми и непривитыми контингентами (истинная оценка защиты, обеспечивающей вакциной при ее применении) [26–31].

Несоответствие в вирулентности и клиническом воздействии различных серотипов пневмококка имеет важное значение с точки зрения общественного здравоохранения, так как доступные вакцины являются серотип-специфичными и действуют на ограниченное число серотипов [30, 32–34]. По данным эпидемиологических наблюдений, проведенных в разных странах мира, показано, что пневмококковые вакцины наиболее эффективно защищают от инвазивных заболеваний, вызванных теми серотипами, которые включены

в состав вакцины, и в меньшей степени эффективны в отношении инфекций слизистых оболочек (при отитах, синуситах) и носительства [19–21, 27–31]. В ряде работ было продемонстрировано, что для защиты от неинвазивных инфекций требуются гораздо более высокие титры антител, чем для защиты от инфекций, сопровождающихся наличием возбудителя в крови [7, 21].

Таким образом, исследование иммуногенности вакцин все же важно для оценки потенциальной возможности защиты, но определение антител является лишь одним из методов, который требует дополнения эпидемиологическими данными.

Выбор серотиповой композиции лицензированной в 2000 г. первой конъюгированной 7-валентной пневмококковой вакцины (ПКВ7) был предварен изучением циркуляции различных серотипов *Streptococcus pneumoniae* среди целевых групп населения, а также роли отдельных серотипов в патологии человека. Выбранные серотипы 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F и 23F являлись, согласно результатам исследования, самыми частыми возбудителями инвазивных пневмококковых инфекций у детей [27–29]. Продолжающиеся после начала массовой иммунизации детей первых лет жизни эпидемиологические исследования показали значительное снижение роли серотипов, входящих в ПКВ7 [27–29]: по данным США, с 70% из всех изолятов, полученных от детей ≤ 5 лет в довакцинальный период, до 1,9% в 2011 г. [35].

Однако, при существенном общем снижении пневмококковых инвазивных и неинвазивных заболеваний возросла роль некоторых других серотипов (в первую очередь 19A и 3), что нашло отражение в дальнейших разработках вакцинальных препаратов. В данном контексте огромный интерес представляют данные, опубликованные D.G. McIntosh и соавт., в которых демонстрируется глобальное возрастание роли серотипов 1, 3, 5, 6A, 7F и 19A [28]. При этом авторы указывают, что состав применяемых в настоящее время пневмококковых вакцин имеет достаточно высокий уровень соответствия циркулирующим серотипам — 65–85% для 10-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ10) и 80–90% для 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13), а также рекомендуют проведение постоянного мониторинга циркулирующих серотипов пневмококка. В табл. приведены данные о распространенности вакцинальных серотипов в США в 2010–2011 гг., что отражает влияние массовой иммунизации ПКВ7 с 2000 г. и перехода на ПКВ13 в 2009 г. (адаптировано по [35]).

В 2010 г. в Европейском Союзе была усиlena система надзора за инвазивными пневмококковыми инфекциями, координируемая Европейским центром контроля заболеваний (European Centre for Disease Control, ECDC).

**Таблица.** Распространенность вакцинальных серотипов *S. pneumoniae* в США, 2010–2011 гг.

Возраст	Серотипы, входящие в ПКВ7 (% среди всех изолятов)							
	4	6B	9B	14	18C	19F	23F	Всего
≤ 5 лет	0	0	0	0	0	1,9	0	1,9
Все	0,3	0,6	0,1	0,1	0,2	2,7	0,2	4,1
Дополнительные серотипы ПКВ13 (% среди всех изолятов)								
	1	3	5	6A	7F	19A	Всего	
≤ 5 лет	0	4,1	0	0,3	1,1	34,1	39,5	
Все	0,1	9,3	0,1	0,4	4,9	20	34,8	

По результатам первого года сбора данных был подготовлен отчет, содержащий следующие выводы [36]:

- 10 наиболее часто встречающихся серотипов в возрастных группах младше пяти лет (в порядке убывания частоты): 19A, 1, 7F, 14, 3, 6B, 19F, 22F, 12F, 5;
- 10 наиболее часто встречающихся серотипов в возрастных группах старше 15 лет (в порядке убывания частоты): 1, 19A, 7F, 14, 3, 19F, 12F, 6B, 5, 22F;
- теоретическое покрытие ПКВ7, ПКВ10 и ПКВ13 у детей младше пяти лет составляло 19,2; 46,1 и 73,1%, соответственно;
- теоретическое покрытие ПКВ7, ПКВ10 и ПКВ13 в возрастных группах старше 15 лет составило 17,9; 36,2 и 56,9%, соответственно;
- 22F, 8, 12F, 9N — наиболее часто сообщаемые серотипы, вызывающие инвазивные пневмококковые инфекции, не охваченные существующими конъюгированными вакцинами. Об этих серотипах сообщалось в основном в возрастных группах старше 15 лет, и они теоретически покрываются пневмококковыми полисахаридными вакцинами (PPV23);
- антибиотиками, в отношении которых доля невосприимчивых пневмококков наиболее высока (промежуточная + стойкая резистентность), являются эритромицин (17,6%) и пенициллин (8,9%). О множественной лекарственной устойчивости (определенна как устойчивость к трем или более классам антибиотиков) к пенициллину, эритромицину и цефотаксиму сообщалось для серотипов 1, 14, 19A, 19F, 23F.

Ассоциация отдельных серотипов пневмококка с различными клиническими формами заболевания является хорошо известной [32–34]. Так, серотипы 14, 6B, 18C, 19F, 6A чаще вызывают менингиты; серотипы 1, 3, 19A — эмпиему и тяжелые пневмонии, а менингиты — значительно реже. Причиной острых средних отитов чаще всего становятся серотипы 3, 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F и 23F. Плевропневмонии чаще развиваются при инфицировании серотипами 1, 3, 5, 7F, 14 и 19A, что и обусловило отсутствие значимого снижения и даже повышение частоты эмпием и плевропневмоний после внедрения ПКВ7, так как в ее составе из вышеназванных присутствовал только серотип 14 [28, 29, 32–34]. Таким образом, изучение распространенности серотипов пневмококка в популяции важно не только перед началом массовой вакцинации, но и в период ее проведения.

На сегодняшний день эпидемиологические данные, полученные в разных странах мира (США, Великобритании, Франции, Канаде, Гонконге, Новой Зеландии, Финляндии, Бразилии, Уругвае, Аргентине, Израиле) [27–43], убедительно демонстрируют, что для действительно качественной защиты от пневмококковых инфекций (инвазивных и неинвазивных) требуется наличие конкретного серотипа в составе вакцины, в противном случае предсказать и оценить истинную эффективность вакцинации и точное развитие эпидемической ситуации в отношении этого серотипа не представляется возможным. Исходя из этих соображений, для пневмококковых вакцин указывается точный состав серотипов (не просто количество или серогруппа, а детализация вплоть до подтипа: например, 15B, 9V, 23F и т.д.) [22–25], а Всемирная организация здравоохранения рекомендует получение эпидемиологических данных о распространенности серотипов в стране (как вызывающих заболевания, так и просто циркулирующих у здоровых носителей) как минимум за 2 года до и в течение 5 лет после внедрения программы массовой иммунизации ПКВ [30].

Пневмококковые вакцины, являясь комбинированными (ассоциированными, поливалентными) препаратами, включают антигены возбудителей, имеющих различную распространенность на отдельных территориях, а также в различных возрастных группах. Исходя из этого, данные о доле вакцинных серотипов среди всей популяции микроорганизмов, циркулирующих на конкретной территории, а также среди серотипов, распространенных в целевых группах населения, являются необходимыми для оценки эффективности вакцинопрофилактики как противоэпидемического мероприятия [1, 30, 44]. Наличие того или иного серотипа в циркуляции на какой-либо территории страны, пусть даже и в небольшом проценте случаев инфекции (инвазивной, неинвазивной или при носительстве), определяет необходимость выбора для массовой иммунизации населения вакцины, позволяющей защитить от этого возбудителя.

Как было показано на примере ряда инфекций (дифтерия, коклюш, полиомиелит и корь), эпидемиологическая эффективность в значительной степени зависит от полноты охвата вакцинацией, чтобы создать иммунную прослойку и не допустить распространения инфекции. Существенное снижение уровня охвата прививками неминуемо сказывается на популяционном (коллективном) иммунитете и делает возможным резкое ухудшение эпидемической ситуации. Для пневмококковых вакцин важно, чтобы оптимальный препарат применялся на территории всей страны, так как при одновременном использовании вакцины с меньшим покрытием возбудителей результат программы вакцинации может быть нивелирован за счет потенциального заноса возбудителя с территорий, где применялась вакцина с неоптимальным покрытием и сохраняющейся циркуляцией невакцинированных серотипов. Этому могут способствовать и значимо ускорившиеся в последние десятилетия процессы миграции, более ранняя социальная активность детей первых лет жизни (посещение школ развития, поликлиник, торговых центров, бассейнов и т.д.), скученность проживания (в городах, общежитиях, многодетных семьях). Пример Новой Зеландии подтверждает вышесказанное: после 2 лет использования ПКВ10 принято решение о переходе на ПКВ13 (с июля 2014 г.), в том числе в связи с ростом заболеваемости инфекциями, вызванными серотипами 19A и 7F [45]. Переход с 10-валентной на 13-валентную конъюгированную пневмококковую вакцину был осуществлен также в Гонконге, Канаде (провинции Квебек и Онтарио) [46] и Мексике в связи с отсутствием снижения заболеваемости и распространенности серотипов, не входящих в состав ПКВ10. В Финляндии, где проводится массовая иммунизация детей 10-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной, в старших возрастных группах отмечен рост инвазивных инфекций, вызванных серотипом 19A и 6A, что побудило исследователей рекомендовать вакцинацию ПКВ13 для взрослых пациентов групп риска и лиц старше 65 лет [47, 48]. Таким образом, выбор вакцины с наиболее широким покрытием актуальных возбудителей является обязательным условием максимальной эффективности программы иммунизации [49, 50].

Оценка серотипового пейзажа пневмококков на территории Российской Федерации проводилась в начале 90-х гг. ХХ века и снова активизирована в последние несколько лет [51–71]. С 2006 г. ведется надзор за пневмококковыми менингитами в структуре гнойных бактериальных менингитов [54, 56, 59, 61, 69], с 2010 г. проводят-

ся многоцентровые эпидемиологические исследования инвазивных (менингитов, бактериемии, тяжелых пневмоний) и неинвазивных (пневмоний, острых средних отитов) пневмококковых инфекций и носительства пневмококков в носоглотке у детей и взрослых [57–71]. В России основные лаборатории, осуществляющие серотипирование пневмококков, можно расценивать как дозорные центры: ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва), НЦЗД (Москва), НИИ детских инфекций ФМБА (Санкт-Петербург), НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск). В них накоплен солидный опыт эпидемиологических исследований, который может стать хорошей базой для дальнейшего развития системы эпиднадзора за пневмококками в стране. В ряде регионов (Пермь, Хабаровск, Владивосток, Екатеринбург, Красноярск, Иркутск, Ярославль, Архангельск и др.) в результате обучения и проведения эпидемиологических проектов по пневмококковой инфекции сформирован пул специалистов (микробиологов, педиатров, пульмонологов, инфекционистов), который может быть успешно использован в дальнейшем развитии системы мониторинга эпидемической ситуации после внедрения массовой вакцинации детей первого года жизни в рамках Национального календаря профилактических прививок.

По данным последних эпидемиологических наблюдений (2010–2014 гг.), распространность серотипов в РФ во многом совпадает с таковой в других регионах мира до внедрения массовой иммунизации пневмококковыми коньюгированными вакцинами. Ведущими являются 19F, 23F, 6B, 14 серотипы, однако уже сейчас доля серотипов 3, 6A и 19A составляет до 20–25% при разных формах инфекции [57–71], при этом серотипы 6A и 19A обладают высоким потенциалом антибиотикорезистентности. Как отмечено в Резолюции заседания общественного Координационного совета по пневмококковой инфекции и вакцинации в России, «серотиповой пейзаж пневмококков, вызывающих острые средние отиты у детей первых пяти лет жизни, на 68% соответствует составу 10-валентной вакцины и на 87% — составу 13-валентной вакцины, для инвазивных пневмококковых инфекций (инвазивных пневмоний и менингитов) охват серотипов составляет 67% для 10-валентной и 75% для 13-валентной вакцины, соответственно». Кроме того, для России оказался характерным высокий удельный вес серотипа 3 (обуславливает 11–14% случаев всех пневмококковых инфекций), а также относительно высокий уровень носительства и этиологической значимости серотипа 19A (обуславливает 7% острых средних отитов у детей раннего возраста) [50].

В России в настоящий момент вакцинопрофилактика против пневмококковой инфекции как массовое мероприятие еще не осуществляется, хотя с января 2014 г. она включена в Национальный календарь профилактических прививок. В то же время на отдельных территориях проводится вакцинация групп риска препаратами ПКВ7/ПКВ13 [72, 73]; кроме того, достаточно распространена индивидуальная вакцинация в прививочных кабинетах частных медицинских центров. В связи с этим знание циркулирующих серотипов приобретает особую важность.

Опубликованные В.К. Таточенко и соавт. данные указывают, что в Российской Федерации имеются определенные региональные особенности в распространенности отдельных серотипов (согласно исследованиям, проведенным на различных территориях) [71]. В большей степени эти различия связаны с дизайном исследований (в первую

очередь с различными объектами исследования), но, возможно, в какой-то мере и с приведенными выше сообщениями о влиянии парциальной иммунизации отдельных групп населения в рамках региональных программ иммунизации или же с другими факторами, влияющими на эпидемиологию возбудителя (миграционные процессы, климат, экологическое неблагополучие и т.д.). Однако, на всех территориях имеется схожая тенденция в отношении покрытия циркулирующих серотипов пневмококка существующими вакцинными препаратами: самое низкое совпадение отмечается для ПКВ7 (41–77,5%), очень незначительно отличается ПКВ10 (41–78,5%), наиболее высокий уровень совпадения серотиповой композиции вакцины с циркуляцией отдельных серотипов пневмококка имеется у ПКВ13 (66,2–90,4%) [71]. При этом, как и во всем остальном мире, серотипы 19A и 3 имеют особую значимость в связи с высоким уровнем распространенности и клинической важностью.

Согласно позиции ВОЗ, решение о применении той или иной вакцины должно приниматься с учетом данных эпидемиологического мониторинга, соответствия антигенного состава вакцины серотипам, преобладающим среди целевых групп населения на конкретной территории, возможности снабжения вакциной, а также экономической эффективности вакцинации. В отношении последней, по данным А.В. Рудаковой с соавт., вакцинация 13-валентной пневмококковой вакциной, несомненно, может рассматриваться в качестве экономически высокоэффективного вмешательства [74, 75]. Действенность 13-валентной вакцины в отношении серотипов 3, 6A и 19A, характеризуемых максимальной летальностью, позволяет предполагать снижение летальности от пневмококковых инфекций при массовой вакцинации, что также вносит значительный вклад в экономическую эффективность.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мониторинг эпидемиологических данных по распространенности заболевания (брюма заболевания) до вакцинации, определение иммуногенности предполагаемых к использованию вакцин (оценка уровня и функциональности антител как коррелятов возможной защиты), пост-регистрационное наблюдение результативности вакцинации (действенность вакцины в больших популяциях, отслеженная на основании данных эпидемиологического надзора) являются основными этапами оценки эффективности вакцинации как массового мероприятия.

В России с 2014 г. начинается массовая вакцинация детей первого года жизни против пневмококковой инфекции. Данные по распространенности серотипов при разных формах пневмококковой инфекции в Российской Федерации позволяют считать 13-валентную пневмококковую коньюгированную вакцину препаратом выбора, содержащим актуальные антигены, которые обеспечивают максимальную эффективность иммунизации. Дальнейшее накопление эпидемиологических данных и оценка эффективности вакцинации в условиях реальной практики позволят уточнить клинические и фармакоэкономические преимущества 13-валентной пневмококковой вакцины в российской популяции и подтвердить теоретические подходы, описанные в данной статье.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Брико Н. И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики. *Лечебный врач*. 2012; 10–12. URL: <http://www.lvrach.ru/2012/10/15435557>
- English-Russian Glossary of Key Terms on Vaccinology and Immunization. 2009
- Note for Guidance on the Clinical Evaluation of Vaccines. 2005.
- Plotkin S.A. Immunologic correlates of protection induced by vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20: 63–75.
- Plotkin S.A. Vaccines: correlates of vaccine-induced immunity. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 401–9.
- Plotkin S.A. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol*. 2010; 17: 1055–65.
- Siegrist C.-A. Vaccine immunology. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., eds. *Vaccines*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2012.
- Moser M., Leo O. Key concepts in immunology. *Vaccine*. 2010; 28 (Suppl. 3): C2–13.
- Pulendran B., Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol*. 2011; 12: 509–17.
- Male D., Brostoff J., Roth D. et al. *Immunology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier. 2006.
- Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. et al *Cellular and Molecular Immunology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2007.
- Dieffenbach C.W., Tramont E.C., Plaeger S.F. Innate (general or nonspecific) host defense mechanisms. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier. 2010. P. 37–48.
- Buckley R.H. The T-, B-, and NK-cell systems. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B., eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2004. P. 683–689.
- Chen C.Y., Hsu H.Y., Liu C.C., Chang M.H., Ni Y.H. Stable seroepidemiology of hepatitis B after universal immunization in Taiwan: a 3-year study of national surveillance of primary school students. *Vaccine*. 2010; Iss. 28: 5605–5608.
- Martin C.J. et al. Impact of Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccines on Carriage and Herd Immunity. *J Infect Dis*. 2008; Iss. 197 (5).
- Andrews N.J., Waight P.A., Birbridge P. et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. URL: [www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection). Published online July 18, 2014. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70822-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70822-9)
- Lee L.H., Frasch C.E., Falk L.A., Klein D.L., Deal C.D. Correlates of immunity for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine*. 2003; 21: 2190–6.
- Siber G.R., Chang I., Baker S. et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine*. 2007; 25: 3816–26.
- Cutts F.T., Zaman S.M., Enwere G. et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in the Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 365: 1139–46.
- Saaka M., Okoko B.J., Kohberger R.C. et al. Immunogenicity and serotype-specific efficacy of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-9) determined during an efficacy trial in the Gambia. *Vaccine*. 2008; 26: 3719–26.
- Jokinen J.T., Ahman H., Kilpi T.M., Makela P.H., Kayhty M.H. Concentration of antipneumococcal antibodies as a serological correlate of protection: an application to acute otitis media. *J Infect Dis*. 2004; 190: 545–50.
- Инструкция по применению Пневмо 23 (вакцина пневмококковая поливалентная полисахаридная) от 24.08.2005 № 01-11/165-05.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Превенар 13 от 12.07.2012. ЛП 000798-120712.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Синфорикс ЛП 001412-110112.
- EMEA. Summary of product characteristics Synflorix. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000973/human\\_med\\_001071.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000973/human_med_001071.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. *Medical Microbiology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier. 2009.
- Fitzwater S.P., Chandran A., Santosh M., Johnson H.L. The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31: 501–8.
- Isaacman D.J., McIntosh E.D., Reinert R.R. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis*. 2010; 14: e197–209.
- Dagan R. New insights on pneumococcal disease: What we have learned over the past decade. *Vaccine*. 2009; 27S: C3–5.
- Pneumococcal vaccines WHO position paper 2012. *Weekly epidemiological record*. 2012; 87 (14): 129–144.
- Munoz-Almagro C. et al. Epidemiologic and Clinical Implications of Second-Generation Pneumococcal Conjugate Vaccines. *Current Infectious Disease Reports*. 2013; 15 (2): 184–190.
- Van Hoek A.J. et al. Effect of Serotype on Focus and Mortality of Invasive Pneumococcal Disease: Coverage of Different Vaccines and Insight into Non-Vaccine Serotypes. *PLoS ONE*. URL: [www.plosone.org](http://www.plosone.org). July 2012; 7 (Issue 7).
- Hausdorff W.P., Feikin D.R., Klugman K.P. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5: 83–93.
- Weinberger D.M. et al. Association of Serotype with Risk of Death Due to Pneumococcal Pneumonia: A Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 51 (6): 692–699.
- Richter S.S. et al. Pneumococcal Serotypes before and after Introduction of Conjugate Vaccines, United States, 1999–2011. *Emerging Infectious Diseases*. URL: [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid). July 2013; 19 (7).
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Europe, 2010. Stockholm: ECDC. 2012. Doi 10.2900/65655.
- Служба здравоохранения Великобритании НРА. URL: <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal/EpidemiologicalDataPneumococcal/CurrentEpidemiologyPneumococcal/InPrevenar13NotInPrevenarPCV7>
- Steens A., Riise Bergsaker M.A. et al. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine*. 2013. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.032>
- Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. URL: [www.thelancet.com/respiratory](http://www.thelancet.com/respiratory) Published online April 10, 2014. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70060-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70060-8)
- Hortal M. et al. Hospitalized children with pneumonia in Uruguay: Pre and post introduction of 7 and 13-valent pneumococcal conjugated vaccines into the National Immunization Program. *Vaccine*. 2012; 30 (33): 4934–4938.
- Palmu A.A., Jokinen J. et al. Effect of pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10)

on outpatient antimicrobial purchases: a double-blind, cluster randomised phase 3–4 trial. URL: [www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection) Published online November 26, 2013. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70338-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70338-4)

42. Van den Bergh M.R., Spijkerman J., Swinnen K.M., Francois N.A., Pascal T.G., Borys D. et al. Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2013; 56 (3): 30–39.

43. Rinta-Kokko et al. ISPPD 2014. Abstract 0560.

44. Резолюция заседания Общественного координационного совета по пневмококковой инфекции в России. *Вопросы современной педиатрии.* 2012; 11 (4): 68–69.

45. PHARMAC. URL: <http://www.pharmac.health.nz/news/item/national-immunisation-schedule>

46. Qauch C. Вакцинация против пневмококковой инфекции в Канаде. *Педиатрическая фармакология.* 2014; 11 (1): 16–19.

47. Nuorti P. et al. OP-239. ISPPD 2014.

48. Data from Finland The National Institute for Health and Welfare (THL) Last update: 06.06.2013; 22: 24. URL: <http://www3.thl.fi/stat/>

49. Ковтун О.П., Романенко В.В. Эффективность пневмококковых конъюгированных вакцин следующего поколения в разных регионах мира. *Вопросы современной педиатрии.* 2014; 13 (1): 18–25.

50. Резолюция заседания общественного Координационного совета по пневмококковой инфекции и вакцинации в России. *Педиатрическая фармакология.* 2013; 10 (6): 98–100.

51. Катосова Л.К. Клинико-биологическая оценка пневмоторной флоры при острых и хронических бронхолегочных болезнях у детей. Автoref. ... дис. докт. биол. наук. Москва. 1990. 43 с.

52. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПeГAC-I). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2002; 4 (3): 267–277.

53. Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. Смоленск. 2005.

54. Белошицкий Г.В., Королева И.С. Лекарственная устойчивость пневмококков, выделенных из спинномозговой жидкости и крови больных менингитами. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2006; 3: 32–36.

55. Мартынова А.В., Туркуютов В.Б. Эпидемиологический анализ заболеваемости инвазивными и неинвазивными формами пневмококковых инфекций в различных группах населения. *Вестник Российской АМН.* 2007; 9: 12–16.

56. Белошицкий Г.В., Королёва И.С., Кошкина Н.А. Пневмококковые менингиты в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2009; 2 (45): 21–26.

57. Королёва И.С., Харит С.М., Руслева А.А. с соавт. Пневмококковая инфекция в России — эпидемиологическая ситуация. *Педиатрическая фармакология.* 2010; 7 (4).

58. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Катосова Л.К. с соавт. Определение капсулльных серотипов пневмококка методом мультиплексной ПЦР. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2010; 2 (6): 6–10.

59. Миронов К.О., Платонов А.Е., Козлов Р.С. Идентификация и серотипирование российских штаммов *Streptococcus pneumoniae* с применением методик, основанных на ПЦР. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2011; 13 (4): 304–313.

60. Сидоренко С.В., Савинова Т.А., Ильина Е.И. с соавт. Популяционная структура пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину и преспективы антипневмококковой вакцинации для снижения распространения антибактериальной резистентности. *Антибиотики и химиотерапия.* 2011; 5 (6): 2–10.

61. Королёва И.С., Белошицкий Г.В. Эпидемиологическая характеристика пневмококкового менингита у детей в возрасте до 6 лет в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2012; 1: 18–21.

62. Alyabyeva N.M., Mayanskiy N.A. et al. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children with acute otitis media in Russia, in ESPID 2012. *Thessaloniki, Greece.* 2012.

63. Mayanskiy N.A., Alyabyeva N.M., Lazareva A.V., Ponomarenko O., Katosova L.G., Ivanenko A.I., Kulichenko T.V., Namazova-Baranova L.S. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute bacterial infection in Russia, in ESPID 2012. *Thessaloniki, Greece.* 2012.

64. Соматова Е.В., Друй А.У., Цаур Г.А., Боронина Л.Г. Серотипирование штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей на среднем Урале, методом мультиплексной ПЦР. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2012; 5: 25–30.

65. Лобзин Ю.В., Сидоренко С.В., Харит С.М. с соавт. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающие ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций. *Журнал инфектологии.* 2013; 5 (4): 35–41.

66. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Маянский Н.А., Куличенко Т.В., Полунина Т.А., Лазарева А.В. и соавт. Роль *Streptococcus pneumoniae* в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011–2012 гг. *Педиатрическая фармакология.* 2013; 10 (5): 1–10.

67. Козлов Р.С., Крекшина О.И., Муравьёв А.А., Миронов К.О., Платонов А.Е., Дунаева Е.А., Таточенко В.К. и соавт. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2013; 15 (4): 246–257.

68. Фельдблум И.В., Семериков В.В., Голоднова С.О. с соавт. Результаты серотипирования штаммов *S. pneumoniae*, циркулирующих на территории г. Перми. *Здоровье семьи — 21-й век.* Электронное периодическое издание. 2013; 2. URL: <http://www.fl-21.perm.ru/download/2013-2-15.pdf>

69. Белошицкий Г.В., Королёва И.С. Серотиповая характеристика штаммов *S. pneumoniae* в Москве. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2014; 1 (74): 90–96.

70. Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O., Lazareva A., Katosova L., Ivanenko A., Kulichenko T., Namazova-Baranova L., Baranov A. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. *Int J Infect Dis.* 2014; 20: 58–62.

71. Tatochenko V. et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution in children in the Russian Federation before the introduction of pneumococcal conjugate vaccines into the National Immunization Program. *ERV.* 2014; 13 (2): 257–264.

72. Ильина С.В., Белецкая О.А., Сабитов А.У. Результаты оценки эффективности и безопасности применения конъюгированных пневмококковых вакцин в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2013; 6: 55–59.

73. Сабитов А.У., Харитонов А.Н., Будалина С.В., Рожкова Л.В. От вакцинации пневмококковой инфекции детей групп риска к вакцинации универсальной. *Журнал инфектологии.* 2012; 4 (4): 35–36.

74. Рудакова А.В., Усков А.Н., Харит С.М., Сидоренко С.В. Фармацеекономические аспекты пневмококковой вакцинации детей в России. *Журнал инфектологии.* 2011; 3 (4): 78–83.

75. Рудакова А.В., Баранов А.А., Лобзин Ю.В. с соавт. Фармацеекономические аспекты вакцинации детей 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной в Российской Федерации. *Вопросы современной педиатрии.* 2014; 1: 34–411.

Н.Д. Вашакмадзе<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, А.К. Геворкян<sup>1, 2</sup>, Л.М. Кузенкова<sup>1, 2</sup>,  
М.А. Бабайкина<sup>1</sup>, Н.А. Березнева<sup>1</sup>, Т.В. Подклетнова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Патология сердца и сосудов у детей с мукополисахаридозом I типа

## Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, заведующая отделением восстановительного лечения детей с болезнями сердечно-сосудистой системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2, тел.: +7 (499) 134-08-15, e-mail: nato-nato@yandex.ru

Статья поступила: 26.04.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

В статье представлены современные литературные данные о частоте встречаемости, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении жизнеугрожающих поражений сердечно-сосудистой системы при мукополисахаридозе (МПС) I типа. Мукополисахаридоз — редкое генетически детерминированное заболевание, имеющее хроническое прогрессирующее течение с широким спектром клинических проявлений. Особая актуальность болезни обусловлена ее тяжелым инвалидизирующим течением, развитием большого числа осложнений со стороны разных органов и систем (вплоть до их недостаточности), трудностями диагностики, а также высоким риском летального исхода еще в детском возрасте. Распространенность и тяжесть сердечно-сосудистых нарушений у таких пациентов очень высока. В настоящее время существуют два метода лечения пациентов с МПС, основанных на патофизиологии данного заболевания: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, применяемая только у определенных пациентов, и ферментозаместительная терапия. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение позволяют улучшить состояние больных, облегчить течение заболевания, в том числе приостановить прогрессирование кардиологических нарушений.

**Ключевые слова:** мукополисахаридоз, кардиомиопатия, клапанный аппарат сердца, ферментозаместительная терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 16–22)

## ВВЕДЕНИЕ

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) относится к лизосомным болезням накопления (МКБ-10: E76.0 Мукополисахаридоз I типа). Дефицит фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы определяет хроническое прогрессирующее течение заболевания с различными клиническими проявлениями: задержкой роста, умственной отсталостью,

поражением нервной системы, сердечно-легочными нарушениями, гепатосplenомегалией, множественными дистозами, помутнением роговицы. Все вышеперечисленные признаки приводят к инвалидизации, а при тяжелом течении болезни — к летальному исходу [1].

В 1919 г. немецкий педиатр Гертруда Гурлер по рекомендации своего наставника — крупнейшего ученого

N.D. Vashakmadze<sup>1</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, A.K. Gevorkyan<sup>1, 2</sup>, L.M. Kuzenkova<sup>1, 2</sup>, M.A. Babaykina<sup>1</sup>,  
N.A. Berezneva<sup>1</sup>, T.V. Podkletnova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

# Cardiovascular Pathology in Children with Type I Mucopolysaccharidosis

The article present current published data on the incidence rate, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of life-threatening conditions of the cardiovascular system at type I mucopolysaccharidosis (MPS). Mucopolysaccharidosis is a rare genetically determined disease with chronic progressive course and wide range of clinical manifestations. Specific relevance of the disease is justified by its severe incapacitating potential, development of a large number of complications of various organs and systems (up to failure), difficulty diagnosing and high risk of fatal outcomes as early as in childhood. Prevalence and severity of cardiovascular disorders in such patients is very high. Currently, there are two methods of treating MPS patients based on pathophysiology of this disease: transplantation of hemopoietic stem cells, which is used only in certain patients, and enzyme-replacement therapy. Early diagnosis and timely launched treatment help to improve condition of patients, attenuate the disease course, including termination of progression of cardiac disorders.

**Key words:** mucopolysaccharidosis, cardiomyopathy, valvular heart apparatus, enzyme replacement therapy, transplantation of hemopoietic bone marrow stem cells, children.

(Pediatriccheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 16–22)

Мейнхарда фон Пфаундлера (Meinhard von Pfaundler) описала несколько пациентов с определенным типом «множественных абартов», преимущественно в области скелетной системы. Она же обратила внимание на психическую отсталость и помутнение роговицы у этих пациентов. В дальнейшем этот тип дизостоза получил название «Синдром Пфаундлера–Гурлер». Имеются данные, что подобное заболевание было описано в 1917 г. английским врачом Гунтером [2].

Синдром Пфаундлера–Гурлер имеет и второе название — гаргоилизм. Термин предложен в 1936 г. английским ученым Р. Эллисом (R. Ellis), отметившим внешнее сходство лица больных с горгульями (фантастические фигуры которых в готической архитектуре украшали крыши домов и обычно служили водостоками; наиболее известны горгульи, установленные на Соборе Парижской Богоматери).

В 1962 г. консультант-офтальмолог Шейе (Scheie) описал пациентов, которые имели менее выраженный фенотип заболевания.

В настоящее время известно более 90 мутаций в гене, кодирующем лизосомный фермент  $\alpha$ -L-идуронидазу. Фермент участвует в катаболизме двух гликозаминогликанов (ГАГ) — дерматансульфата и гепарансульфата: именно эти вещества накапливаются в лизосомах при дефиците  $\alpha$ -L-идуронидазы, что приводит к развитию различных фенотипов болезни [3–5].

### КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА I ТИПА

В настоящее время выделяют три фенотипа болезни:

- синдром Гурлер (мукополисахаридоз IH — тяжелая форма);
- синдром Шейе (мукополисахаридоз IS — легкая форма);
- синдром Гурлер–Шейе (мукополисахаридоз IH/S — промежуточная форма).

Ген  $\alpha$ -L-идуронидазы (IDUA) локализован в сегменте 4р16.3. В Европейской популяции наиболее часто встречаются две мутации — Q70X и W402X.

Мукополисахаридоз относится к группе редких заболеваний [4, 5]. Это панэтническое заболевание с частотой встречаемости в популяции в среднем 1 на 90 000 живых новорожденных.

В 2008 г. D. Moore с соавт. опубликовали анализ по распространенности и выживаемости пациентов с МПС I в Великобритании за период с 1981 по 2003 г. Исследователями выявлена частота 1,07 на 100 000 населения [6].

Результаты некоторых наблюдений свидетельствуют о том, что показатели распространенности могут быть

занизены. В Тайване при скрининге 35 285 новорожденных снижение активности фермента и характерные мутации были выявлены у 1 на 17 643 новорожденных [7].

Частота синдрома Гурлер–Шейе в Португалии составляет 1,33, в Нидерландах — 1,19, в Австралии — 1,14 на 100 000 живых новорожденных. Реже отмечается встречаемость синдромов Гурлер и Шейе: соответственно, 1,05 и 0,28 на 100 000 детей [8]. В Германии распространенность синдрома Гурлер составляет примерно 0,69 случаев на 100 000 новорожденных. При этом средняя частота встречаемости всех пациентов с МПС составляет 3,4–4,5 на 100 000 [9].

Из трех клинических вариантов наиболее тяжелой формой является **синдром Гурлер** (рис. 1), для которого характерно прогрессирующее течение, приводящее к летальному исходу на первом десятилетии жизни в результате сердечно-легочных и неврологических нарушений.

Для основных проявлений заболевания характерны грубые черты лица, умственная отсталость, помутнение роговицы, тугоподвижность суставов. Начальные признаки болезни появляются уже на первом году жизни. При низком росте у детей отмечается пропорциональное телосложение, короткая шея, скафо-, макроцефалия, грубые черты лица, пухлые губы, широкие ноздри, запавшая переносица, гипертелоризм глаз, маленькие редкие зубы, макроглоссия (фенотип Гурлер). Кроме того, отмечается гипертрихоз, гепатосplenомегалия, нарушение слуха, пупочная и/или паховая грыжа. На поздних стадиях выявляют глухоту, слепоту и глубокую деменцию, уменьшение подвижности в крупных суставах, развитие обструктивного апноэ и сердечной недостаточности.

**Синдром Шейе** имеет более мягкую клиническую картину (рис. 2). Болезнь манифестирует в возрасте 3–5 лет. Пациенты имеют гиперстеническое телосложение с сильно развитой мускулатурой, черты лица грубые; характерен широкий рот с пухлыми губами, нижняя prognатия, утолщение и натяжение кожи на пальцах. Постепенно развивается ограничение движений в суставах верхних конечностей. Наиболее выраженными все симптомы

**Рис. 1.** Пациент К., 6 лет 10 мес. Синдром Гурлер



**Рис. 2. А —** Пациентка А., 6 лет, синдром Шейе. **Б —** Пациентка З., 11 лет, синдром Шейе. Рука в форме «когтистой лапы»

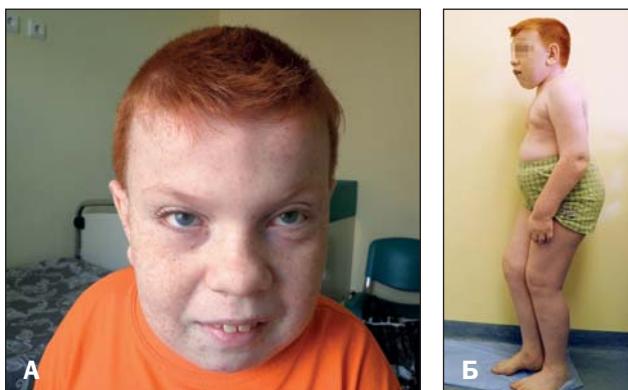


А



Б

**Рис. 3 А, Б.** Внешний вид пациента 7 лет с синдромом Гурлер–Шейе



болезни становятся к периоду полового созревания. Возможно повышенное оволосение, короткая шея.

Мукополисахаридоз тип ИН/С, так называемая промежуточная форма (**синдром Гурлер–Шейе**), характеризуется тугоподвижностью суставов, низкорослостью, помутнением роговицы (рис. 3).

Первые симптомы болезни появляются к возрасту 3–8 лет, после чего темпы роста ребенка снижаются, обусловливая низкорослость. Телосложение пациентов диспропорциональное. Умеренно снижена подвижность в суставах, определяются дизостозы, килевидная грудная клетка, кифосколиоз, скафо- и макроцефалия. Характерны частые респираторные инфекции в виде ринитов, отитов, а также обструкции дыхательных путей. Выражена задержка темпов психоречевого развития; позже появляется глубокая деменция, туннельный синдром (синдром запястного канала), сообщающаяся гидроцефалия, гепатосplenомегалия, пахово-мошоночные и пупочные грыжи [4, 10, 11].

### СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Поражение сердечно-сосудистой системы имеет место при всех типах мукополисахаридозов, но особенно часто при МПС I (а также II и VI типов).

Распространенность тяжелой сердечно-сосудистой патологии у пациентов с МПС высока и составляет от 60 до 100%. Наиболее частой причиной преждевременной смерти детей с МПС, не получающих лечение, являются респираторные и кардиологические осложнения, в том числе остановка сердца, внезапная смерть от аритмии (включая полную атриовентрикулярную блокаду и тромбоз коронарных сосудов [12, 13]. Кроме того, причиной преждевременной смерти может стать развитие сердечной недостаточности [14–18].

Интересен тот факт, что патологические изменения сердечно-сосудистой системы не были описаны в докладах Хантера и Гурлер [2, 19]. Только в 1965 г. Виктор Маккьюсик, выдающийся медицинский генетик, создал классификацию МПС и обратил внимание на кардиологические нарушения при метаболических болезнях накопления [12, 13].

В основе патогенеза изменений сердечно-сосудистой системы лежит инфильтрация тканей и структур сердца гликозаминогликанами (ГАГ) в области клапанного аппарата (створки, фиброзное кольцо, сухожильные хорды), эндокарда, миокарда, стенок коронарных артерий, аорты.

Гепаран-, дерматан-, хондроитин- и кератан-сульфатированные ГАГ являются естественными составляю-

щими клапанов сердца и магистральных сосудов. Последние исследования выявили изменения в метаболизме ГАГ при таких патологических процессах, как миксоматоз митральных клапанов [20], аневризма аорты и атеросклеротическое изменение сосудистой сети. Дерматан-сульфатированные ГАГ являются компонентом нормальной ткани клапанов сердца [21], что объясняет поражение клапанов сердца в случае МПС I вследствие высокой тропности дерматан-сульфатированных ГАГ к тканям и структурам клапанов [16].

Механизмы, посредством которых накопленные гепаран-сульфатированные протеогликаны и сопутствующие интерстициальные клетки сосудов влияют на сосудистую сеть магистральных сосудов и коронарных артерий при МПС I (изменения при МПС, связанные с гепаран-сульфатированными отложениями), остаются неизвестными. По одной из гипотез, роль ГАГ в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы обусловлена инициацией воспалительного процесса путем активации Toll-подобного рецептора 4, ведущей к повышению активности протеаз [21–23].

Накопление частично деградированных гликозаминон-гликанов приводит к утолщению и дисфункции клапанов сердца, гипертрофии, нарушению проводимости, поражению коронарных артерий и других сосудов.

У детей с синдромом Гурлер происходит отложение ГАГ в ткани сердца, что часто служит причиной их смерти в первые десять лет жизни. Поражение сердца у пациентов с синдромами Гурлер–Шейе и Шейе, как правило, протекает легче, и они доживают до взрослого возраста.

Клапаны сердца (чаще митральный и аортальный) утолщаются из-за отложений ГАГ, в результате возникает либо регургитация на клапане, либо препятствие току крови (клапанный стеноз). Вследствие отложений ГАГ происходит гипертрофия самой мышечной ткани сердца и уменьшение ее эластичности по сравнению с нормальной тканью сердца. Важно, что накопление ГАГ приводит к диффузному сужению просвета коронарных артерий — сосудов, питающих непосредственно саму ткань сердца. Сужение коронарных артерий от средней до тяжелой степени может начаться в течение первого года жизни, а к 5 годам возможно развитие полной обструкции коронарных артерий. Внезапная смерть от обструкции коронарной артерии может произойти как во время эпизода острой респираторной инфекции, так и во время колебаний артериального давления.

Наиболее тяжело сердечно-сосудистая система поражается при синдроме Гурлер. Характерна острая кардиомиопатия, связанная с эндокардиальным фиброзом, которая может стать причиной смерти. Часто наблюдаются изменения клапанов сердца, миокарда, эндокарда, крупных артерий и коронарных артерий; выявляется кардиомегалия, необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия; клинически диагностируется артериальная гипертензия вследствие поражения магистральных сосудов.

Менее выраженные изменения отмечаются при синдроме Гурлер–Шейе — характерно среднетяжелое поражение клапанного аппарата в сочетании с застойной сердечной недостаточностью.

Для синдрома Шейе также характерно среднетяжелое течение заболевания: отмечаются изменения клапанов сердца, миокарда, эндокарда, крупных артерий и коронарных артерий, кардиомегалия без признаков застойной сердечной недостаточности [24, 25].

У пациентов с быстро прогрессирующим тяжелым течением МПС I (синдром Гурлер) поражение сердечно-сосудистой системы обычно развивается в более раннем возрасте, а при медленно прогрессирующих формах (синдромы Гурлер–Шейе и Шейе) может проявиться позднее. Тем не менее поражение сердца носит характер равномерно нарастающего процесса, при котором частота и тяжесть заболевания увеличиваются с течением времени [14, 16, 17, 26].

Прогрессирующее утолщение створок клапанов приводит к появлению митральной и аортальной регургитации, которая может стать гемодинамически значимой на более поздних стадиях болезни. Регургитация на митральном клапане чаще всего встречается у больных тяжелой формой МПС I [10]. В связи с продолжающимся накоплением субстрата в сердце могут развиваться кардиомиопатия, внезапная смерть от аритмии, поражение коронарных артерий, внезапная остановка сердца. У небольшой группы людей с тяжелым течением МПС I отмечается раннее начало фатального эндокардиофиброзаэластоза.

Приблизительно у 88% пациентов с более легким течением МПС I поражение сердца происходит в среднем в возрасте 11,7 лет [27]. Для него характерно прогрессирующее поражение митрального и аортального клапанов с регургитацией и/или стенозом, при которых может потребоваться замена клапана. Поражение аортального клапана чаще всего встречается при более легком течении МПС I, чем при тяжелом, однако у некоторых пациентов поражаются все клапаны [10].

По данным большинства исследований, недостаточность клапанов сердца встречается чаще, чем стеноз, а митральный клапан поражается чаще, чем аортальный. В основном клапаны левой половины сердца (митральный и аортальный) поражаются серьезнее, чем клапаны правой половины сердца (трикуспидальный и легочный) [14, 16, 27].

При поражении митрального клапана его створки значительно утолщаются, преимущественно по краям, и приобретают плотность, как у хрящей. В подклапанном аппарате митрального клапана происходит укорочение сухожильных хорд и утолщение папиллярных мышц, что приводит к изменению размеров, формы и плохой подвижности створок клапана. Часто в области митрального кольца происходит отложение кальцификатов [28]. Сходную картину прогрессирующего утолщения и дисфункции имеет аортальный клапан. Стеноз или недостаточность клапана может привести к перегрузке левого предсердия и/или левого желудочка, дилатации левого желудочка, гипертрофии левого желудочка и в результате к систолической и диастолической дисфункции, возникающей в старшем возрасте на поздних стадиях болезни. По данным литературы, утолщение клапанов сердца в сочетании с их дисфункцией отмечается более чем у 80% пациентов с МПС I (включая медленно прогрессирующие формы) [27, 28].

При МПС I часто встречается сужение и/или окклюзия коронарных артерий [28, 29]. Достаточно рано может произойти диффузное отложение ГАГ в интиме больших эпикардиальных коронарных артерий, особенно при быстро прогрессирующих формах болезни, приводя к значительному сужению сосудов [30]. У 30% пациентов с МПС I описано диффузное сужение грудного и брюшного отделов аорты [30, 31]. Сужение может произойти в области перешейка аорты — наиболее типичной для коарктации, поэтому может потребоваться хирургическое вмешательство.

В связи с сужением артерий у таких пациентов клиническим симптомом является артериальная гипертензия [30].

При МПС I отмечается расширение восходящей части аорты и значительное уменьшение эластичности стенок аорты. Это приводит к негативному воздействию гликозаминогликанов на синтез тропоэластина, что в свою очередь ведет к уменьшению синтеза эластина и изменению его структуры [30, 31].

По данным отдельных исследователей, сердечная недостаточность наблюдается в течение первых недель жизни у пациентов с синдромом Гурлер, хотя у большинства детей не отмечается никакой кардиальной симптоматики. При физикальном обследовании выявляются сердечные шумы, однако их отсутствие не исключает поражения сердца. При сужении аорты на определенном участке (например, в грудном отделе) вследствие характерных отложений в ее стенках отмечается повышение артериального давления в сосудах головы и шеи при нормальных значениях на нижних конечностях [31].

По мере взросления пациентов камеры сердца становятся больше, прогрессирует недостаточность и/или стеноз клапанов, что приводит к нарушению функции сердца. Сердечная недостаточность может развиться по причине избыточной работы сердца, связанной с регургитацией на клапане или недостаточным кровоснабжением органа через суженные коронарные артерии. Инфильтрация гликозаминогликанами проводящей системы сердца может стать причиной развития потенциально летальной аритмии (полной блокады сердца) и потребовать установки постоянного пейсмейкера [25, 32].

## ДИАГНОСТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Своевременная диагностика патологии сердечно-сосудистой системы пациентов с МПС может быть затруднена по разным причинам. Надо отметить, что физикальный осмотр бывает осложнен особенностями возраста, физических данных (множественные дизостозы и контрактуры в конечностях затрудняют измерение артериального давления и частоты пульса; короткая шея препятствует оценке шума над сосудами шеи), а также снижением интеллекта. Аускультация сердца затруднена из-за выраженных дыхательных нарушений.

Из неинвазивных методов обследования приоритетными являются эхо- и электрокардиографическое (ЭхоКГ, ЭКГ). Эти универсальные, достаточно простые в использовании и экономически эффективные инструментальные методы дают возможность оценить анатомические и функциональные особенности сердца, выявить нарушения со стороны проводящей системы. Использование допплеровского сканирования при ЭхоКГ позволяет оценить параметры гемодинамики. Проводить исследования необходимо не реже 1 раза в 12 мес.

Магнитно-резонансная и компьютерная томография (КТ) не используются в плановом порядке у детей. Применение ограничено из-за необходимости седации и противопоказано при наличии имплантированных устройств. Метод КТ-ангиографии имеет относительно высокий уровень облучения, а также неоптимален в оценке морфологии и гемодинамики клапанного аппарата сердца.

## ЛЕЧЕНИЕ МПС

На сегодняшний день используются два патогенетических метода лечения пациентов с МПС: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, имеющая определен-

ные ограничения применения, и ферментозаместительная терапия (ФЗТ).

- Трансплантация костного мозга проводится до достижения пациентами возраста 2,5 лет; ведет к уменьшению размеров печени и селезенки, улучшению функций дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

Успешное использование данного метода в ряде случаев предотвращает прогрессирование заболевания и является оптимальным при условии выполнения в раннем детстве. Донорские клетки продуцируют дефицитный энзим в кровь, тем самым приостанавливая дальнейшее развитие болезни. Аллогенная трансплантация костного мозга от сиблинга или альтернативного донора при МПС частично улучшает и стабилизирует состояние больных, продлевая жизнь [33]. Метод успешно применяется для метаболической коррекции нарушений МПС в течение последних 30 лет [26] и имеет наиболее благоприятный эффект при быстро прогрессирующем течении болезни, в частности при синдроме Гурлер, значительно увеличивая выживаемость и сдерживая темпы развития заболевания [34].

По данным Е.А. Brauulin с соавт., через 1 год после лечения отмечается положительная динамика таких кардиологических нарушений, как тахикардия, сердечная недостаточность; постепенно улучшается функция миокарда, проходимость коронарных артерий. Однако, клапанный аппарат сердца остается интактным к лечению, и проявления могут прогрессировать [29, 35].

G. Malm с соавт. описали клиническую картину 6 детей с тяжелым течением синдрома Гурлер, которым была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в Швеции, за 10-летний период. Средний возраст детей во время трансплантации составил 11 мес. При динамическом наблюдении у пациентов не отмечалось умственных нарушений, однако поражения клапанов сердца постепенно прогрессировали, а в дальнейшем понадобились ортопедические операции на позвоночнике, тазобедренном суставе [36].

- Ферментозаместительная терапия проводится ларонидазой (Альдуразим; код ATX A16AB05) — рекомбинантной формой человеческой альфа-Л-идуронидазы, производимой с использованием технологии рекомбинантной ДНК в клеточной культуре китайских хомячков. ФЗТ предназначена для восстановления уровня ферментной активности, достаточной для гидролиза накопленных гликозаминогликанов, и предотвращения их дальнейшего отложения в тканях. После введения ларонидазы препарат быстро выводится из системного кровотока и поглощается клетками, поступая в лизосомы через маннозо-6-фосфатные рецепторы. Рекомендованный режим дозирования: еженедельное введение по 100 ЕД/кг в виде внутривенной инфузии. Препарат необходимо использовать перед трансплантацией костного мозга, непосредственно после нее, а также после трансплантации от гетерозиготного донора при неполном вытеснении клеток реципиента донорскими клетками.

В нескольких исследованиях зафиксирован эффект ФЗТ на измененную структуру сердца и его функции у пациентов с МПС [17, 22]. Долговременная ФЗТ сохраняет, а в некоторых случаях может улучшить систолическую функцию левого желудочка и приостановить прогрессирование гипертрофии в нем у взрослых и детей с МПС I и II типа [22, 37].

Тем не менее ФЗТ не влияет на степень утолщения и функцию сердечного клапана (стеноз, регургитация)

у пациентов с МПС I, II и VI типа. Была отмечена стабилизация поражения клапанов у отдельных пациентов в течение ограниченного периода исследования [17, 22, 37].

Результаты последней работы О. Gabrielli с соавт. позволили сформулировать предположение, что раннее использование ФЗТ может предотвращать и/или смягчать патологию сердца в виде утолщения клапанов и их дисфункции [38]. В клиническом примере показано, как лечение, примененное в раннем возрасте, существенно повлияло на задержку прогрессирования клинических симптомов заболевания. Диагноз МПС I был поставлен мальчику в 3-дневном возрасте; ФЗТ начата с 5-месячного возраста. В то же время старшая сестра пациента начала получать препарат лишь в возрасте 5 лет. При сравнении клинико-лабораторных и инструментальных данных описываемого пациента в 5-летнем возрасте с данными его сестры в этом же возрасте обнаружено, что у ребенка росто-весовые показатели были в пределах нормы; спленогепатомегалия, скелетные аномалии и поражение сердечно-сосудистой системы отсутствовали. Отмечалось умеренное огрубение черт лица. Единственным признаком МПС I было легкое помутнение роговицы, впервые выявленное у него в возрасте 12 мес [38].

Клинические исследования среди пациентов с МПС I показали, что ларонидаза является безопасным и эффективным препаратом, улучшает функцию дыхания, подвижность суставов, способность ходить; повышает качество жизни. К сожалению, не все нарушения со стороны сердечно-сосудистой, центральной нервной и костно-суставной системы полностью купируются.

Полиморфная клиническая картина у пациентов с МПС обусловливает необходимость комплексного подхода к лечению и широкое использование симптоматической терапии. Для ее проведения применяются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики.

Коррекция сердечно-сосудистой недостаточности, артериальной гипертензии проводится с использованием рекомендованных методов лечения детской кардиологии. По показаниям решается вопрос о необходимости хирургической коррекции. Частые респираторные инфекции обусловливают целесообразность проведения вакцинации пациентов против пневмококковой и гемофильной инфекции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Редкая лизосомная болезнь накопления — мукополисахаридоз — характеризуется хроническим прогрессирующим течением с различными клиническими проявлениями, приводящими к инвалидизации, и зачастую сопровождается патологическими изменениями сердца и сосудов.

В большинстве случаев при синдроме Гурлер уже в раннем возрасте отмечаются изменения клапанов сердца, миокарда, эндокарда, крупных и коронарных артерий; выявляется кардиомегалия, необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия; клинически диагностируется артериальная гипертензия вследствие поражения магистральных сосудов.

Синдром Гурлер–Шейе обычно отличается более мягким течением, однако при нем также выявляются поражения клапанного аппарата.

При синдроме Шейе наблюдаются изменения клапанов сердца, миокарда, эндокарда, крупных артерий и коронарных артерий, кардиомегалия.

Серьезное  
заболевание  
может играть  
в прятки

10  
9  
8  
7

**МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ I ТИПА**

**КИСТЕВОЙ ТУННЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ**

**СКОВАННОСТЬ В СУСТАВАХ**

**ДЕФОРМАЦИИ СКЕЛЕТА**

**ГРЫЖИ**

**Каждый день имеет значение**

Ранняя диагностика болезни и своевременное начало специфической терапии позволяют избежать формирования пороков сердца и кардиомиопатии.

Все дети с мукополисахаридозами должны находиться под постоянным наблюдением специалиста-кардиолога. При наличии признаков недостаточности кровообращения показано назначение симптоматического лечения. В случае интеркуррентных заболеваний необходима

профилактика инфекционного эндокардита. При наличии показаний проводится оперативное лечение порока сердца.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Muenzer J., Wraith J. E., Clarke L. A. International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. *Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. Pediatrics.* 2009; 123 (1): 19–29.
2. Hurler G. Über einen Typ multipler Abartungen, vorwiegend am Skelettsystem. *Zeitschrift für Kinderheilkunde.* 1919; 24: 220.
3. Beesley C. E., Meaney C. A., Greenland G., Adams V., Vellodi A., Young E. P., Winchester B. G. Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I families: frequency of known mutations, identification of 17 novel mutations and in vitro expression of missense mutations. *Hum Genet.* 2001; 109: 503–511.
4. Атлас редких болезней. Под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой. М.: Педиатръ. 2013. 304 с.
5. Stenson P. D., Ball E. V., Mort M., Phillips A. D., Shiel J. A., Thomas N. S., Abeysinghe S., Krawczak M., Cooper D. N. Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. *Hum Mutat.* 2003; 21: 577–581.
6. Moore D., Connock M. J., Lavery Ch. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler–Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3: 24.
7. Lin S.-P., Lin H.-Y., Wang T.-J. A pilot newborn screening program for Mucopolysaccharidosis type I in Taiwan. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2013; 8 (1): 147.
8. Pinto R., Caseiro C., Lemos M. et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *European Journal of Human Genetics.* 2004; 12: 87–92.
9. Baehner F. I., Schmiedeskamp C., Kampmann C., Beck M. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *Inherit Metab Dis.* 2005; 28 (6): 1011–1017.
10. Neufeld E. F., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease.* 38th Berkshire. England: McGraw-Hill Co Inc. 2001. P. 3421–3452.
11. Neufeld E. F., Muenzer J. In The metabolic and molecular bases of inherited diseases. 8th ed. New York: McGraw-Hill. 2001. P. 3421.
12. McKusick V. A. The nosology of the mucopolysaccharidoses. *Am J Med.* 1969; 47: 730–747.
13. McKusick V. A., Kaplan D., Wise D. et al. The genetic mucopolysaccharidoses. *Medicine (Baltimore).* 1965; 44: 445–483.
14. Chen M. R., Lin S. P., Hwang H. K., Yu C. H. Cardiovascular changes in mucopolysaccharidoses in Taiwan. *Acta Cardiol.* 2005; 60: 51–53.
15. Donaldson M. D. C., Pennock C. A. et al. Hurler syndrome with cardiomyopathy in infancy. *J Pediatr.* 1989; 114: 430.
16. Dangel J. H. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders — clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur J Pediatr.* 1998; 157: 534–538.
17. Fesslova V., Corti P., Sersale G. et al. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. *Cardiol Young.* 2009; 19: 170–178.
18. Wippermann C. F., Beck M., Schranz D., Huth R., Michel-Behnke I., Jungst B. K. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. *Eur J Pediatr.* 1995; 154: 98–101.
19. Hunter C. A rare disease in two brothers. *Proc R Soc Med.* 1917; 10 (Sect Study Dis Child): 104–116.
20. Grande-Allen K. J., Griffin B. P., Ratliff N. B., Cosgrove D. M., Vesely I. Glycosaminoglycan profiles of myxomatous mitral leaflets and chordae parallel the severity of mechanical alterations. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 271–277.
21. Latif N., Sarathchandra P., Taylor P. M., Antoniw J., Yacoub M. H. Localization and pattern of expression of extracellular matrix components in human heart valves. *J Heart Valve Dis.* 2005; 14: 218–227.
22. Braunlin E. A., Berry J. M., Whitley C. B. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. *Am J Cardiol.* 2006; 98: 416–418.
23. Simonaro C. M. Cartilage and chondrocyte pathology in the mucopolysaccharidoses: the role of glycosaminoglycan-mediated inflammation. *J Pediatr Rehabil Med.* 2010; 3: 85–88.
24. Butman S. M., Karl L., Copelands J. G. Combined aortic and mitral valve replacement in an adult with Scheie's disease. *Chest.* 1989; 96: 209.
25. Chen Jing. Shanghai Jiao Tong Univ, Shanghai Childrens Med Ctr, Sch Med, Shanghai 200127, Major Concepts: Pharmacology; Metabolism; Medical Genetics (Allied Medical Sciences). Peoples R China ISSN: 1003–9406.
26. Kravit W., Pierpont M. E., Ayaz K. et al. Bone-marrow transplantation in the Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis type VI). Biochemical and clinical status 24 months after transplantation. *N Engl J Med.* 1984; 311: 1606–1611.
27. Thomas J. A., Beck M., Clarke J. T. R., Cox G. F. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inher Metab Dis.* 2002; 33: 421–427.
28. Renteria V. G., Ferrans V. J., Roberts W. C. The heart in the Hurler syndrome. Gross, histologic and ultrastructural observations in five necropsy cases. *Am J Cardiol.* 1976; 38: 487–501.
29. Braunlin E. A., Rose A. G., Hopwood J. J., Candel R. D., Kravit W. Coronary artery patency following long-term successful engraftment 14 years after bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 1075–1077.
30. Wraith J. E. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child.* 1995; 72: 263–267.
31. Hinek A., Wilson S. E. Impaired elastogenesis in Hurler disease. Dermatan sulfate accumulation linked to deficiency in elastinbinding protein and elastic fiber assembly. *Am J Pathol.* 2000; 156: 925–938.
32. Dilber E., Celiker A., Karagoz T., Kalkanoglu H. S. Permanent transfemoral pacemaker implantation in a child with Maroteaux Lamy syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002; 25: 1784–1785.
33. Fleming D. R., Hensee-Downey P. J., Ciocci G. et al. The use of partially HLA-mismatched donors for allogeneic transplantation in patients with mucopolysaccharidosis 1. *Pediatric Transplantation.* 1998; 2 (4): 299–304.
34. Orchard P. J., Blazar B. R., Wagner J., Charnas L., Kravit W., Tolar J. Hematopoietic cell therapy for metabolic disease. *J Pediatr.* 2007; 151: 340–346.
35. Braunlin E. A., Stauffer N. R., Peters C. H. et al. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 882–886.
36. Malm G., Gustafsson B., Berglund G. et al. Outcome in six children with mucopolysaccharidosis type IH, Hurler syndrome, after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Acta Paediatr.* 2008; 97: 1108–1112.
37. Okuyama T., Tanaka A., Suzuki Y. et al. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab.* 2010; 99: 18–25.
38. Gabrielli O., Clarke L. A., Bruni S., Coppa G. V. Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up. *Pediatrics.* 2010; 125: e183–e187.

Е.В. Сибирская<sup>1, 2, 3</sup>, Л.В. Адамян<sup>2</sup>, С.П. Яцык<sup>1</sup>, С.Г. Гераськина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения, Москва, Российская Федерация

# Боли в животе у девочек, связанные с гинекологической патологией: ошибки диагностики и лечения

## Контактная информация:

Сибирская Елена Викторовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ, главный научный сотрудник отделения репродуктивного здоровья НИИ детской хирургии Научного центра здоровья детей, врач гинекологического отделения Морозовской ДГКБ, главный внештатный гинеколог детского возраста ЦО РФ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2 стр. 1, тел.: +7 (499) 132-31-41, e-mail: elsibirskaya@yandex.com

Статья поступила: 14.02.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

Абдоминальные боли являются наиболее частым проявлением функциональной или органической патологии желудочно-кишечного тракта, однако у девочек нередко они возникают в связи с различными болезнями органов малого таза. В статье представлены основные нозологические формы гинекологических заболеваний у девочек и девушек, при которых основным симптомом являются боли в животе. Рассматриваются методы дифференциальной диагностики. Показано, что причиной диагностических ошибок и ошибок в выборе тактики ведения и лечения являются недостаточно глубокие знания анатомии и физиологии репродуктивной системы, пренебрежение гинекологическим анамнезом; несвоевременная диагностика апоплексий яичника, осложненных функциональных кист; отсутствие онкологической настороженности при выявлении опухолей и опухолевидных образований яичников.

**Ключевые слова:** абдоминальные боли у девочек, гинекологическая патология, дифференциальная диагностика.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 23–28)

## ВВЕДЕНИЕ

Абдоминальные боли у девочек-подростков — распространенное явление, часто служащее причиной госпитализации в стационар [1–7].

На боли в животе дети жалуются значительно чаще, чем взрослые [8–11]. По данным N. Reim (1998, 2004), у 90% детей с абдоминальной болью не удается выявить какую-либо органическую причину.

Тщательно собранный анамнез и полное физикальное обследование способствуют своевременной диаг-

ностике и лечению болезни, вызвавшей абдоминальную боль. У девушек-подростков необходимо уточнять сведения о менструальной функции, наличии половой жизни, использовании средств контрацепции [2, 12–16].

При возникновении болей в нижней части живота у девочек и девушек для правильной диагностики возникшего состояния следует учитывать основные положения доказательной медицины с категорией доказательности A, относящиеся к данному симптомо-комплексу [3, 8, 9]:

Е.В. Sibirskaya<sup>1, 2, 3</sup>, L.V. Adamyan<sup>2</sup>, S.P. Yatsyik<sup>1</sup>, S.G. Geraskina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Morozov Municipal Pediatric Clinical Hospital of the Department of Health, Moscow, Russian Federation

# Abdominal Pains in Girls Associated with a Gynecological Pathology: Failures of Diagnosis and Treatment

Abdominal pains are the most common manifestation of functional or organic pathology of the gastrointestinal tract; however, in girls they are often caused by various diseases of pelvic organs. The article presents the main nosological forms of gynecological diseases in female children and adolescents, the main symptom whereof is abdominal pains. The authors discuss methods of differential diagnosis and demonstrate that failures of diagnosis and management and treatment tactics are caused by insufficient knowledge of anatomy and physiology of the reproductive system, neglect of gynecological anamnesis, untimely diagnosis of apoplexies of ovaries and complicated functional cysts, lack of oncological suspicion when encountering tumors and tumor-like ovarian neoplasms.

**Key words:** abdominal pains in girls, gynecological pathology, differential diagnosis.

(Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 23–28)

- боли в нижней части живота у девочек, девушек и женщин чаще связаны с патологией кишечника, а не с гинекологическими заболеваниями;
- циклические боли, кровянистые выделения или выделения из половых путей с неприятным запахом обычно свидетельствуют о заболеваниях половой сферы;
- болевой синдром при гинекологических заболеваниях возникает чаще у девочек старшего школьного возраста и связан с менструальной функцией, воспалительными процессами, пороками развития и новообразованиями половых органов.

Основные нозологические формы гинекологических заболеваний у девочек и девушек, при которых основным симптомом являются боли в животе, следующие [12, 14, 17–19]:

- апоплексия яичника;
- овуляторный синдром;
- опухоли и опухолевидные образования яичников, осложненное течение;
- воспалительные заболевания внутренних половых органов;
- перекрут неизмененных придатков матки;
- первичная дисменорея;
- внематочная беременность;
- угроза прерывания маточной беременности, аборт в ходу;
- некоторые формы врожденных аномалий развития половых органов;
- ранения сводов влагалища, проникающие ранения брюшной полости.

Вопросы диагностики причин возникновения абдоминальных болей чрезвычайно важны как в практике педиатра, так и детского хирурга и гинеколога. По нашему мнению, всех девочек с абдоминальным синдромом должен осматривать гинеколог. Это способствует своевременной диагностике и лечению, а также сохранению и улучшению репродуктивного потенциала подрастающего поколения.

Обследование органов малого таза обязательно должно включать пальпацию живота, ректоабдоминальное исследование; при подозрении на беременность у подростка необходимо провести тест на наличие в моче или крови ХГЧ (хорионический гонадотропин человека) — маркера беременности. Обязательно проведение уль-

тразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, что способствует значительно более точной диагностике заболеваний органов малого таза [4–6, 12, 14, 16, 20].

Дифференциальный диагноз при остром абдоминальном синдроме у девочек и девушек необходимо проводить между хирургической, гинекологической и патологией мочевыделительной системы (табл.). Чаще всего приходится проводить дифференциальный диагноз между гинекологической патологией и острым аппендицитом.

## АБДОМИНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ АПОПЛЕКСИИ ЯИЧНИКА

Апоплексия яичника — внезапно наступившее кровоизлияние в яичник, сопровождающееся нарушением целостности его ткани с возможным кровотечением в брюшную полость. Чаще происходит во 2-й фазе менструального цикла. Синонимы: гематома яичника, кровотечение из яичника, разрыв кисты желтого тела, инфаркт яичника, разрыв яичника. В 85% случаев происходит апоплексия правого яичника [4, 5, 13, 14, 20–23].

### МКБ-10

N83.0 Геморрагическая фолликулярная киста яичника  
N83.1 Геморрагическая киста желтого тела

### Классификация апоплексии яичника

В зависимости от клинической картины различают следующие формы апоплексии яичника:

- анемическая — ведущим симптомом является внутрибрюшное кровотечение;
- болевая — характерен выраженный болевой синдром, сопровождающийся тошнотой с возможным повышением температуры;
- смешанная — симптомы двух предыдущих форм выражены в равной степени.

### Причины, которые могут привести к апоплексии яичника:

- овуляция;
- выраженная васкуляризация желтого тела;
- перенесенные воспалительные процессы;
- склеротические изменения сосудов и тканей яичника;
- застойная гиперемия и варикозное расширение вен малого таза;

**Таблица.** Наиболее частые причины абдоминального синдрома у девочек и девушек

Хирургическая патология	Аппендицит Меккелев дивертикул Мезентериальный аденит Кишечная непроходимость
Гинекологическая патология	Воспалительные заболевания придатков матки Разрыв кисты яичника Апоплексия яичника Перекрут придатков матки Овуляторный синдром Внематочная беременность (у живущих половой жизнью девушек) Врожденные аномалии половых органов Опухоли внутренних половых органов Эндометриоз
Патология мочевыделительной системы	Инфекции мочевыводящих путей Мочекаменная болезнь

- эндокринные нарушения;
- болезни крови с нарушением ее свертывания;
- длительный прием антикоагулянтов;
- травма;
- физическое напряжение;
- половой акт.

#### **Клиническая картина:**

- острые боли внизу живота;
- тошнота, рвота;
- слабость, головокружение, холодный пот;
- обморочное состояние;
- температура тела нормальная;
- болезненность при пальпации в нижних отделах живота;
- незначительное напряжение мышц в подвздошных областях;
- умеренно выраженные симптомы раздражения брюшины на стороне поражения;
- матка обычных размеров и консистенции;
- может пальпироваться увеличенный, болезненный яичник;
- выделения из половых путей светлые.

#### **При выраженному внутрибрюшном кровотечении болевой синдром может сопровождаться следующими признаками:**

- бледность кожных покровов и слизистых оболочек;
- тахикардия;
- гипотония;
- перкуторное определение жидкости в брюшной полости;
- нависание заднего и/или бокового сводов влагалища;
- признаки нарастающей анемии при динамическом исследовании гемограммы.

#### **УЗ-картина**

Один из яичников увеличен в размерах, в одном из полюсов — зона пониженной эхогенности; определяется свободная жидкость в брюшной полости при анемической форме апоплексии яичника [24, 25].

При сочетании усугубления клинических симптомов и увеличения количества свободной жидкости в брюшной полости и полости малого таза при УЗ-исследовании необходимо экстренное оперативное лечение [6, 13, 26].

#### **АБДОМИНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ ПРИ ОПУХОЛЯХ И ОПУХОЛЕВИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ ЯИЧНИКОВ**

Функциональные неосложненные кисты яичников чаще всего сами регрессируют и не требуют оперативного лечения.

Параовариальные кисты представляют собой ретенционные образования, располагающиеся между листками широкой связки матки; развиваются из остатков мезонефральных протоков; обычно протекают бессимптомно; во избежание осложнений требуют удаления [12, 21, 23, 27].

Большое разнообразие опухолей обусловлено тем, что их источником могут являться все ткани яичников, а также имеющиеся недифференцированные эмбриональные эле-

менты. При этом опухоли могут быть как доброкачественными, так и злокачественными. У детей в 90% случаев образования являются доброкачественными [2, 12, 15, 19], но при этом не следует забывать об онкологической настороженности. Всем девочкам с подозрением на опухоли или опухолевидные образования яичников показано обследование крови на онкомаркеры [ХГЧ, альфа-фетопротеин (АФП), опухолеассоциированный антиген (СА-125)]. Важной особенностью течения опухолей яичников в детском возрасте является отсутствие специфической картины. Боли в животе возникают в связи с появлением осложнений в виде перекрута придатков матки, кровоизлияния в полость функциональной кисты, разрыва капсулы объемного образования, распространения опухолевого процесса за пределы яичника [6, 21, 26, 27].

При перекруте кист возникает острый болевой синдром, связанный с нарушением трофики тканей. Диагноз перекрута кисты яичника или придатков матки требует срочного оперативного лечения, при этом чем раньше по времени будет проведена операция, тем больше вероятность сохранить репродуктивные органы, пока в них не произойдет некроз тканей [1, 4–6, 12, 14–17].

#### **МКБ-10**

N83.5 Перекручивание яичника, ножки яичника и маточной трубы

#### **Классификация перекрута ножки опухоли яичника:**

- частичный перекрут — перекрут на 180°;
- полный перекрут — перекрут на 360°, 720°

#### **Причины, которые могут привести к перекруту кист яичников или придатков матки у детей:**

- более длинный связочный аппарат, чем у взрослых;
- особенности расположения яичников у детей: чем меньше ребенок, тем более высоко в брюшной полости расположены яичники;
- резкие движения тела;
- перемена положения тела;
- физические нагрузки;
- запоры;
- переедание.

#### **Клиническая картина:**

- внезапная интенсивная коликообразная боль в нижних отделах живота;
- напряжение передней брюшной стенки;
- положительные перитонеальные симптомы;
- тошнота, рвота;
- небольшое повышение температуры тела;
- парез кишечника, задержка стула;
- бледность кожных покровов;
- холодный пот;
- тахикардия;
- пальпация болезненного образования в проекции придатков матки;
- при попытке смещения образования — резкая болезненность;
- лейкоцитарная реакция в первые часы заболевания не выражена.

Диагностические сложности возникают, если болевой синдром локализуется в левой подвздошной области. Речь идет о самой сложной для диагностики ситуации — перекрутке нормальных левых придатков. На ранних этапах болевой синдром очень выражен, что связано с нарушение венозного оттока. Если прекращается артериальный кровоток, болевой синдром уменьшается, что ошибочно принимается за улучшение состояния, приводит к поздней диагностике этого состояния и, соответственно, потере нормального органа.

### УЗ-картина

Эхографическая картина является неспецифичной, так как зависит от степени перекрута и наличия или отсутствия сопутствующей патологии яичника. На эхограммах, прежде всего, определяется увеличение яичника с выраженным изменением его внутреннего строения. В ряде случаев яичник может иметь вид комплексного образования с перегородками и эхопозитивной взвесью.

Эффективным диагностическим методом оценки этого состояния является цветовая допплерография, позволяющая обнаружить отсутствие или наличие кровотока. Отсутствие кровотока — плохой прогностический признак, свидетельствующий о уже произошедшем некрозе [24, 25].

## АБДОМИНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

У девочек, не живущих половой жизнью, в допубертатном периоде воспаление придатков матки является казуистическим явлением [1, 2, 14, 15, 19, 21]. В большинстве случаев воспаление придатков носит вторичный характер, то есть происходит передача инфекции гематогенным или лимфогенным путем от пораженного воспалительным процессом органа к маточным трубам и яичникам.

При наличии в анамнезе половой жизни, частой смене половых партнеров, инфицировании наружных половых путей (специфические и неспецифические кольпиты) инфекция может быть внесена в малый таз восходящим путем. Могут развиваться острые сальпингиты, сальпингоофориты, которые при отсутствии лечения и снижении иммунитета, могут осложниться тубоовариальными образованиями придатков матки [6, 7, 15, 26, 28].

### МКБ-10

- N70.0 Острый сальпингит и оофорит
- N71.0 Острые воспалительные болезни матки
- N73.3 Острый тазовый перитонит у женщин

### Классификация острых воспалительных заболеваний придатков матки:

- острый катаральный сальпингит;
- острый гнойный сальпингит;
- острый сальпингоофорит с формированием тубоовариальных образований;
- острый гнойный сальпингит и пельвиоперитонит.

### Клиническая картина:

- боли внизу живота или тазовые боли в течение нескольких дней или недель до поступления в стационар;
- генерализованная боль по всему животу при попадании гноя в брюшную полость;
- иррадиация боли в правый верхний квадрант живота и поясницу;
- усиление болевого синдрома при движении;
- озноб;
- потеря аппетита;
- общее недомогание, слабость;
- тошнота, рвота, понос;
- гнойные выделения из влагалища;
- лихорадка, температура тела 38,2–40,2°C;
- выраженная тахикардия (несоответствие пульса температуре тела появляется при микроперфорации гноиника в брюшную полость);
- положительные симптомы раздражения брюшины, особенно при попадании гноя в брюшную полость;
- усиление боли при смещении шейки матки у девушек, живущих половой жизнью;
- матка нормальных размеров, но часто болезненна;
- пальпируемое опухолевидное образование с одной или обеих сторон от матки, болезненное, с нечеткими контурами, неравномерной консистенции.

### УЗ-картина

Ультразвуковое обследование у большинства больных с воспалением придатков помогает поставить правильный диагноз. Исключение составляет только хронический оофорит, лишенный специфических ультразвуковых признаков.

При остром оофорите на эхограммах отмечается значительное увеличение яичников. При этом их форма и размеры могут быть изменены до такой степени, что создается впечатление появления опухоли. Дальнейшее развитие инфекционного процесса может привести к возникновению пиовара — гнойного расплавления яичника. Эхографическая картина такого образования может напоминать один из вариантов изображения кисты желтого тела [24]. Воспалительные изменения придатков имеют широкий спектр вариантов изображения — от правильной формы образований с четкими внутренними контурами до бесформенных, плохо очерчиваемых конгломератов [24, 25].

При ультразвуковом исследовании тубоовариальный абсцесс характеризуется наличием придаткового образования сложной эхоструктуры с преобладанием кистозного компонента. При трансабдоминальной эхографии контуры абсцесса выглядят размытыми, нередко яичник четко не идентифицируется [25].

Дифференциальный диагноз следует проводить с аппендикулярным абсцессом, опухолями яичников сложного строения и прервавшейся внематочной беременностью у сексуально активных подростков.

## АБДОМИНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ВНЕМАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Учитывая раннее начало половой жизни у подростков, считаем необходимым отразить в данной статье клиничес-

ские и ультразвуковые признаки внематочной беременности. При поступлении девушки в стационар с острой абдоминальной болью необходимо уточнить, живет ли она половой жизнью, и при положительном ответе следует помнить о возможности эктопической беременности.

При эктопической (внематочной) беременности оплодотворенная яйцеклетка развивается вне полости матки [6, 13, 14, 21, 26].

#### **МКБ-10**

000 Внематочная (эктопическая) беременность  
000.0 Абдоминальная (брюшная) беременность  
000.1 Трубная беременность  
000.2 Яичниковая беременность  
000.8 Другие формы внематочной беременности  
000.9 Внематочная беременность неуточненная

#### **Классификация форм внематочной беременности:**

- трубная (ампулярная, интерстициальная, истмическая);
- яичниковая;
- брюшная;
- вrudиментарном роге матки;
- межсвязочная беременность;
- шеечная беременность;
- многоплодная беременность (беременность, развивающаяся в полости матки, и эктопическая беременность).

#### **Клиническая картина:**

- ведущий симптом — боли в нижних отделах живота, которые могут иррадиировать в задний проход, лопатку, ключицу;
- amenорея 6–8 нед;
- наличие субъективных признаков беременности;
- цианоз или бледность экзоцервика;
- матка грушевидной формы, размягчена;
- величина матки меньше предполагаемого срока беременности;
- односторонний аднекстумор;
- боли при смещении шейки матки;
- мажущие кровянистые выделения;
- общие нарушения (ухудшение общего состояния, тошнота, жидкий стул, метеоризм).

#### **УЗ-картина**

Внематочная беременность характеризуется аномальной имплантацией плодного яйца за пределами полости матки. В подавляющем большинстве случаев (95–98%) отмечается трубная беременность [6, 9, 13, 26, 28]. Чаще всего плодное яйцо имплантируется в ампулярном отделе маточной трубы [6, 21].

Для диагностики внематочной беременности наиболее информативной является трансвагинальная эхография [6, 21, 24, 25]. Трансабдоминальное сканирование позволяет исключить только маточную беременность ранних сроков и в отдельных случаях идентифицировать прогрессирующую трубную беременность или констатировать факт объемного придаткового образования и/или свободной жидкости в позадиматочном пространстве. Поэтому

практически все авторы указывают на существенные преимущества трансвагинальной эхографии в диагностике внематочной беременности [6, 14, 21, 24–26].

Несмотря на выраженный полиморфизм эхографической картины при внематочной беременности, следует выделить три основных варианта течения заболевания: прогрессирующая внематочная беременность, прервавшаяся (нарушенная) внематочная беременность, неразвивающаяся внематочная беременность [25].

Для прогрессирующей внематочной беременности характерны абсолютные эхографические признаки, позволяющие практически в 100% случаев поставить правильный диагноз. Один из них — выявление эктопически расположенного плодного яйца с живым эмбрионом [24, 25].

Ультразвуковые признаки прервавшейся внематочной беременности: умеренное увеличение размеров матки, гравидарная гиперплазия эндометрия, ложное плодное яйцо в полости матки, свободная жидкость в позадиматочном пространстве, придатковое образование. Диагностическая ценность каждого из этих признаков в отдельности невелика, поэтому необходимо учитывать совокупность всех эхографических критериев [24, 25].

Высокая диагностическая информативность достигается при использовании цветного допплеровского картирования. Точность обнаружения внематочной беременности с помощью этого метода составляет 92% [21, 25].

#### **АБДОМИНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ОВУЛЯТОРНОМ СИНДРОМЕ**

Овулаторный синдром — это болевые ощущения, возникающие у девушки в середине менструального цикла. Боль связана с выходом зрелой яйцеклетки из яичника [4, 5, 17, 12, 15, 20, 27].

#### **АБДОМИНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ДИСМЕНОРЕЕ**

Дисменорея (альгодисменорея) характеризуется возникновение схваткообразной боли внизу живота во время менструации [2, 4, 5, 12, 14, 15, 18, 21].

#### **МКБ-10**

N94.4 Первичная дисменорея  
N94.5 Вторичная дисменорея  
N94.6 Дисменорея неуточненная

Дисменорею разделяют на первичную (функциональную) и вторичную (обусловленную органическими заболеваниями). У молодых девушек дисменорея в большинстве случаев носит функциональный характер. Боль появляется в начале менструации и длится от 8 до 72 ч. По данным системного обзора за 1996 г., посвященного распространенности хронической боли внизу живота, где были обобщены данные об амбулаторных и стационарных больных, распространенность дисменореи колеблется от 45 до 95% [3].

#### **БОЛИ В ЖИВОТЕ ПРИ ТРАВМАХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ**

Абдоминальный болевой синдром при травме половых органов возникает при ранении сводов с образованием забрюшинной гематомы, проникающем ранении брюшной полости, ранении мочевого пузыря [12, 27]. Даже при

минимальных повреждениях наружных половых органов с подозрением на ранение сводов влагалища обязательно проведение вагиноскопии, катетеризации мочевого пузыря, осмотра прямой кишки и диагностической лапароскопии, так как возможно ранение сводов тонким острым предметом, не наносящим повреждений ткани вульвы [12, 22, 23].

### **ПРИЧИНЫ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ОШИБОК И ОШИБОК В ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ**

1. Недостаточно глубокие знания анатомии и физиологии репродуктивной системы.
2. Пренебрежение гинекологическим анамнезом. Своевременная диагностика апоплексий яичника, осложненных функциональных кист во многом связана с определенным днем менструального цикла.
3. Не всегда проводится ректоабдоминальное исследование после очистительной клизмы.
4. Отсутствие дооперационного УЗ-мониторинга органов малого таза.
5. Отсутствие ревизии органов малого таза при аппендиэктомии.
6. Неправильная оценка интраоперационной ситуации.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адамян Л.В., Богданова Е.А. Оперативная гинекология детей и подростков. М.: ЭллинКом. 2004. 206 с.
2. Богданова Е.А., Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Глыбина Т.М. Гинекологическая патология у детей и подростков как причина абдоминального синдрома. Проблемы репродукции. 2011; 1: 28–35.
3. Доказательная медицина (ежегодный справочник). Часть 4. М.: Медиа Сфера. 2003. С. 1277–1294.
4. Кобозева Н.В., Кузнецова М.Н., Гуркин Ю.А. Гинекология детей и подростков. М. 1998.
5. Коколина В.Ф. Детская и подростковая гинекология. М.: Медпрактика. 2006. С. 436–441.
6. Хачкурузов С.Г. УЗИ в гинекологии. Симптоматика, диагностические трудности и ошибки. СПб.: ЭЛБИ. 2000. 661 с.
7. Ziadeh S. Arch Gynecology Obstetric. 2001; 261 (1): 26–35.
8. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера. 2001. 392 с.
9. Клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине. Под ред. И.Н. Денисова, В.И. Кулакова, Р.М. Хайтова. М.: ГЭОТАР-Мед. 2001. С. 751–753.
10. Найхус Л.М., Вителло Д.М. Кондерн Р.Э. Боль в животе. М.: Бионом. 2000. 320 с.
11. Бронштейн А.С., Ривкин В.Л. Изучение и лечение боли (обзор литературы и постановка задач). Международный медицинский журнал. 2002; 3: 267–271.
12. Гарден А.С. Детская и подростковая гинекология. М.: Медицина. 2001. 428 с.
13. Гаспаров А.С., Кулаков В.И. Экстренная хирургическая помощь в гинекологии. Практическое руководство. М. 2000.
14. Руководство по охране репродуктивного здоровья. Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. М.: Триада-Х. 2001. 565 с.
15. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Богданова Е.А., Поддубный И.В., Глыбина Т.М. Острый живот в практике детского гинеколога. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013; 4: 75–76.
16. Miller F.C. J Pediatrics Adolescent Gynecology. 2000; 13 (1): 5–8.
17. Вольф А.С., Миттаг Ю.Э. Атлас детской и подростковой гинекологии. Под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2004. 304 с.
18. Bailley P.E., Bruno Z.V., Bezerra M.F. et al. J Adolescent Health. 2001; 29 (3): 223.
19. Emans S.J.H., Laufer M.R., Goldstein D.P. Pediatric and Adolescent Gynecology. 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2005.
20. Kleinhaus S., Hein K., Sheran M., Boley S.J. Laparoscopy for diagnosis and treatment of abdominal pain in adolescent girls. Arch Surg. 1977; 112: 1178–1179.
21. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. 1037 с.
22. Kadar N. Atlas of Laparoscopic Pelvis Surgery. Cambridge: Blackwell Scientific. 1995.
23. Sutton C. Endoscopic Surgery for Gynecology. London: Saunders. 2004.
24. Демидов В.Н., Гус А.И., Адамян Л.В. Эхография органов малого таза у женщин: Практическое пособие. М. 1999.
25. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология. М.: Литтерра. 2009. 375 с.
26. Кулаков В.И., Селезнёва Н.Д., Белоглазова С.Е. Руководство по оперативной гинекологии. М.: МИА. 2006.
27. Altchek A., Deligdisch L. Pediatric, Adolescent and Young Adult Gynecology. New York. 2009. 500 р.
28. Гинекологические заболевания. Под ред. В.Н. Серова. М.: Литтерра. 2008. 176 с.

7. Неадекватный объем оперативного лечения.
8. Отсутствие онкологической настороженности при выявлении опухолей и опухолевидных образований яичников.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, спектр гинекологических причин абдоминальных болей у девочек и девушек широк. В то же время необходимо помнить, что чаще абдоминальные вызывают другие патологические состояния, и этот список также большой. Знание особенностей клинических проявлений патологии половых органов позволит на раннем этапе провести дифференциальный диагноз между гинекологической патологией и другими причинами абдоминальных болей. Следующим этапом, применяя современные методы диагностики, необходимо уточнить, какая именно болезнь привела к появлению данной симптоматики. Это позволит избежать ошибок, своевременно поставить диагноз и назначить адекватное лечение.

### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Л.Д. Белоцерковцева<sup>1, 2</sup>, Л.В. Коваленко<sup>1</sup>, Ю.И. Майер<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> Сургутский государственный университет ХМАО — Югры, Российская Федерация

<sup>2</sup> Сургутский клинический перинатальный центр ХМАО — Югры, Российская Федерация

<sup>3</sup> Департамент здравоохранения ХМАО — Югры, Ханты-Мансийск, Российская Федерация

# Внедрение региональной программы вакцинации против ВПЧ-ассоциированных заболеваний в ХМАО — Югре

## Контактная информация:

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО — Югры», главный врач БУ «Сургутский клинический перинатальный центр» ХМАО — Югры

Адрес: 628400, ХМАО — Югра, Сургут, ул. Губкина, д. 1, тел.: +7 (3462) 529-731

Статья поступила: 17.04.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

Распространенность заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), велика. Бремя данной инфекции настолько тяжело во всем мире, что ВОЗ рекомендовала всем странам включить вакцинацию против ВПЧ в национальные календари иммунизации. В статье представлены данные о распространенности ВПЧ в РФ в целом и ХМАО — Югре в частности, а также о мерах своевременного выявления данной инфекции и профилактики развития рака шейки матки. В 2014 г. в Югре активно начала работу программа школьной вакцинации девочек-подростков в возрасте 12 лет. Автор подчеркивает необходимость продолжения данной программы и внедрения вакцинации мальчиков-подростков. По данным авторов, внедрение профилактической вакцинации населения против ВПЧ в региональный и национальный календари прививок снизит популяционный онкологический риск и уменьшит риск развития рака шейки матки и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, рак шейки матки, инфекции, передающиеся половым путем, распространенность, профилактика, региональная программа вакцинации, вакцинация подростков, квадривалентная вакцина против ВПЧ.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 29–34)

## ВВЕДЕНИЕ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) — самая распространенная инфекция, передаваемая половым путем. Существуют более 100 видов ВПЧ, но лишь часть

из них, инфицируя аногенитальную область, ответственна за развитие рака шейки матки, анального рака, предраковых поражений шейки матки, вульвы, влагалища, полового члена, а также аногенитальных

Л.Д. Belotserkovtseva<sup>1, 2</sup>, Л.В. Kovalenko<sup>1</sup>, Ю.И. Mayer<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> Surgut State University of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug (Yugra), Russian Federation

<sup>2</sup> Surgut Clinical Perinatal Center of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug (Yugra), Russian Federation

<sup>3</sup> Department of Health of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug (Yugra), Khanty-Mansiysk Russian Federation

# Introduction of the Regional Program of Vaccination Against HPV-Associated Diseases in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug (Yugra)

Prevalence of diseases associated with human papilloma virus (HPV) is high. The burden of this infection is so heavy all over the world, that the WHO recommended all countries to introduce vaccination against HPV into National Immunization Calendars. The article presents data on HPV prevalence in the Russian Federation in whole and the Khanty-Mansi Autonomous Okrug (Yugra) in particular, measures of timely identification of this disease and prevention of cervical cancer development. The program of school vaccination of female adolescent aged 12 years started operation in 2014 in Yugra. The author emphasizes the need in continuing with this program and introducing vaccination for male adolescents. According to the authors, introduction of preventive cohort vaccination against HPV into the regional and the National Calendars will reduce risk of development of oncological pathologies, such as cervical cancer and other HPV associated diseases, among the population.

**Key words:** human papilloma virus, cervical cancer, sexually transmitted infections, prevalence, prevention, regional vaccination program, vaccination for adolescents, quadrivalent HPV vaccine.

(Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 29–34)

кондилом [1–4]. В 2008 г. за доказательство прямой связи рака шейки матки с ВПЧ немецкому ученому Гарольду цур Хаузену была присуждена Нобелевская премия по медицине.

Доказано, что ВПЧ 16-го и 18-го типов ответственны не только за предраковые поражения, но и за развитие рака шейки матки в 70% случаев, анального рака — в 80%, а также предраковые поражения анального канала, вульвы и влагалища. Вирусы 6-го и 11-го типов ответственны за развитие рака вульвы и влагалища ( $\approx 10\%$ ) и аногенитальных кондилом ( $> 90\%$ ) [1, 4, 5].

### **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ХАНТЫ-МАНСИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ (ХМАО)**

Биологическая восприимчивость к ВПЧ и структурная незрелость шейки матки в подростковом периоде, высокая частота эктопии цилиндрического эпителия, активация процессов плоскоклеточной метаплазии создают оптимальные условия для внедрения и репликации вируса папилломы человека, что делает подростковую популяцию чрезвычайно уязвимой в отношении развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) [6, 7].

Основную роль в раннем инфицировании ВПЧ и повышенном риске CIN у подростков играют промискуитет и неустойчивые партнерские отношения на фоне высокой заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем (ИППП). Исследования, проведенные в 2005–2013 гг. кафедрой акушерства и гинекологии медицинского института СурГУ, показали, что средний возраст начала половой жизни у современных подростков составляет 15,8 лет: с 13 лет — у 17% подростков, с 14 лет — у 19%, с 15 лет — у 20%, с 16 лет — у 21%, с 17 лет — у 23%; таким образом, к 14 годам сексуальные отношения имеют 11,3% девушек, к 15 — 28,3%, к 16 — 35,8%, к 17 — 44,5%. На одну девушку в среднем приходится по 2,4 половых партнера.

До 75% подростков для предотвращения нежелательной беременности используют презервативы, однако барьерные методы контрацепции применяются ими нерегулярно. Только 44% в возрасте 15–17 лет использовали какие-либо методы и средства контрацепции при первом половом контакте. У сексуально активных девочек воспаление гениталий выявляется в 45,2% случаев, тогда как у их сверстниц, не живущих половой жизнью, — в 15,1%. Патология шейки матки в возрасте до 18 лет зарегистрирована уже у 33,4% девушек. По результатам обследования на генитальные инфекции сексуально активных подростков, явившихся на прием к ювенологу для дообследования, ИППП выявлены в 77,8% случаев, микст-инфекции — в 51,4%, *Mycoplasma genitalium* — в 18,4%, *Chlamydia trachomatis* — в 6,2%. ВПЧ обнаружен у 52,7% подростков, из них 34,7% инфицированы онкогенными типами вируса.

В Российской Федерации (РФ) рак шейки матки (РШМ) занимает 2-е место по распространенности среди злокачественных новообразований у женщин в воз-

расте до 45 лет и 1-е — по количеству потерянных лет жизни (продолжительность жизни заболевших женщин снижается в среднем на 26 лет). В 2012 г. в РФ зарегистрирован 15 051 случай РШМ, 9546 из которых выявлены впервые. Ежегодно более 6000 женщин в России умирают от РШМ, а заболеваемость постоянно растет и за 10 лет (с 2002 по 2012 г.) увеличилась на 30% [8]. В 2011 г. было зарегистрировано 1772 впервые выявленного случая рака вульвы и 418 случаев рака влагалища [9]. Заболеваемость и смертность от анального рака в РФ не регистрируются, тем не менее в мире ежегодно отмечаются более 100 тыс. случаев анального рака, из них 2/3 приходится на женщин [1]. Уровень официальной регистрации аногенитальных бородавок в России существенно отличается от истинной распространенности ВПЧ-ассоциированных генитальных кондилом [10].

### **БРЕМЯ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ В ХМАО**

Возникновение рака шейки матки у молодых женщин — серьезная социальная проблема, обусловливающая ухудшение качества здоровья, инвалидизацию и снижение fertильной функции. ВПЧ-ассоциированные заболевания — значительное бремя для здравоохранения Югры. Инфицированность ВПЧ среди девушек в возрасте 14–18 лет достигает 40%, а среди девушек в возрасте 17–18 лет — 60%. Показатель заболеваемости РШМ в ХМАО выше, чем в среднем по РФ: 21,0 на 100 тыс. населения в 2012 г. Ежегодно в Югре регистрируется около 150–165 впервые выявленных случаев РШМ (при этом каждая третья пациентка имеет 3–4-ю стадию заболевания), 22 случая рака вульвы и влагалища, 30 случаев анального рака.

Смертность от РШМ в ХМАО в 2012 г. составила 6,0 на 100 тыс. населения (в среднем ежегодно умирает более 40 женщин). Рак шейки матки занимает 2-е место в структуре новообразований у женщин и 1-е — в возрастной категории до 30 лет. За последние годы отмечается рост заболеваемости РШМ у молодых женщин (до 45 лет), причем у каждой третьей пациентки выявляют запущенные III–IV стадии заболевания. Летальность на первом году установления диагноза в 2013 г. составила 31% (табл.).

Предраковых поражений шейки матки выявляется более 2 тыс., а дисплазий — более 6 тыс. Заболеваемость раком вульвы в 2012 г. составила 2,2 на 100 тыс. женского населения. До 15% молодых женщин в ХМАО имеют аногенитальные кондиломы.

Экономический ущерб от заболеваний, связанных с ВПЧ, в ХМАО велик: затраты на рак шейки матки (прямые и непрямые) превышают 28 млн рублей, на предраковые поражения — более 120 млн рублей, на дисплазии шейки матки — 154 млн рублей.

### **ПРОФИЛАКТИКА БОЛЕЗНЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА**

В ХМАО — Югре внедрены две стратегии профилактики РШМ.

1. Стратегия первичной профилактики РШМ: вакцинация 4-валентной вакциной против ВПЧ-инфекции.

**Таблица.** Показатели онкологической службы ХМАО в 2009–2013 гг.

Показатель	2009	2010	2011	2012	2013	Динамика
Состояло на учете с диагнозом РШМ, чел.	1401	1509	1578	1662	1719	+22%
Впервые выявлено в текущем году, чел.	168	159	147	167	125	-25%
I–II стадия, (%)	99 (59)	111 (70)	100 (68)	116 (69)	82 (66)	-11,8%
III–IV стадия, (%)	69 (41)	48 (30)	47 (32)	51 (31)	43 (34)	+13%
Возраст пациенток с РШМ до 30 лет, (%)	31 (19)	33 (22)	14 (9,5)	11 (7)	11 (9)	-52,6%
Возраст пациенток с РШМ до 45 лет, (%)	64 (38)	73 (48)	76 (52)	84 (50)	63 (50)	+31,5%
Умерло в текущем году, чел.	47	44	50	40	48	+2,1%
Летальность на первом году установления, % диагноза	Нет данных	Нет данных	13	11	31	-

Примечание. РШМ — рак шейки матки.

2. Стратегия ранней диагностики РШМ: жидкостная цитология цервикальных мазков и тестирование на онкогенные типы ВПЧ с определением вирусной нагрузки.

Для централизованного проведения обследования открыты специализированные лаборатории на базе Окружного онкодиспансера в Ханты-Мансийске и Сургутского клинического перинатального центра. Разработан и внедряется алгоритм забора материала для первичного звена медико-санитарной помощи.

В отличие от других злокачественных новообразований только для РШМ доказана вирусная этиология всех случаев заболевания. Данное обстоятельство создает уникальные возможности для профилактики этой локализации рака путем вакцинации против ВПЧ. В условиях недостаточного количества программ скрининга РШМ вакцинация против ВПЧ имеет принципиальное значение. Внедрение профилактической вакцинации населения против ВПЧ в повседневную клиническую практику снизит популяционный онкологический риск и уменьшит вероятность раннего возникновения РШМ и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний [1, 11–13].

В 2009 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила документ по своей официальной позиции в отношении вакцинации против ВПЧ, где рекомендовала включить плановую вакцинацию против ВПЧ в национальные программы иммунизации [4]. В Докладе секретариата ВОЗ по Концепции и стратегии глобальной иммунизации вакцинация против ВПЧ была признана одной из 3 приоритетных программ наряду с вакцинацией против пневмококковой и ротавирусной инфекции [14]. Мировое медицинское сообщество признало создание вакцины против ВПЧ одним из самых значимых достижений медицины первого десятилетия XXI века.

Квадривалентная рекомбинантная вакцина против ВПЧ зарегистрирована в 132 странах мира и входит в национальные календари прививок 62 стран, при этом в США, Канаде, Мексике, Австралии, Новой Зеландии, 27 странах Европы, странах Африки и Азиатско-Тихоокеанского региона включена в вакцинацию мальчиков. Опыт использования на сегодняшний день составляет более 100 млн доз во всем мире [13, 15–23].

Для плановой иммунизации подростков в ХМАО квадривалентная вакцина была выбрана из-за более широкого спектра показаний, так как в ее состав входит большее количество типов ВПЧ [24].

Средний возраст развития РШМ и других ВПЧ-ассоциированных видов рака составляет 45 лет, но следует понимать, что раку шейки матки, вульвы, влагалища, анального канала предшествуют предраковые поражения, а именно: CIN 1, 2, 3-й степени, аденокарцинома *in situ* (AIS), вульварная и вагинальная внутриэпителиальная неоплазия (VIN, VaIN), анальная внутриэпителиальная неоплазия (AIN), которые встречаются в более молодом возрасте. Время, необходимое до развития рака шейки матки, вульвы, влагалища, анального рака из CIN, VIN, VaIN, AIN, может занять 9–15 лет [1, 3, 4]. Международные эксперты, в том числе эксперты ВОЗ, сходятся во мнении, что этические и временные рамки обусловливают необходимость использования в качестве конечной точки эффективности вакцинации против ВПЧ не рак, а предраковые поражения. Способность препарата эффективно снижать предраковые поражения аногенитальной области у мужчин и женщин предполагает отсутствие рака аногенитальной области в дальнейшем. Таким образом, основным маркером для оценки краткосрочной и среднесрочной эффективности вакцинации против ВПЧ признано снижение случаев предраковых поражений аногенитальной области и развития генитальных кондилом у женщин и мужчин.

Квадривалентная вакцина доказала свою эффективность и безопасность в многочисленных клинических исследованиях с участием более 25 000 женщин и мужчин. Ниже, по данным клинических исследований, приведены важнейшие результаты эффективности квадривалентной рекомбинантной вакцины [24–26]:

- снижение случаев CIN 1, 2, 3-й степени и AIS, связанных с ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов, на 96%;
- снижение случаев VIN и VaIN 2-й и 3-й степени на 100%;
- снижение случаев AIN 2-й и 3-й степени на 75%;
- снижение случаев аногенитальных кондилом, связанных с ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов, на 99%.

Убедительные результаты по снижению случаев развития CIN 1, 2, 3-й степени, AIN 2-й, 3-й степени, VIN и VaIN 2-й, 3-й степени, а также аногенитальных кондилом в реальной популяции демонстрируют отчеты стран, включивших вакцинацию против ВПЧ в национальные календари прививок (Австралия, Новая Зеландия, США и др.) [13, 16, 18, 19, 21–23, 27–32].

Не менее важным вопросом до принятия решения по использованию квадривалентной вакцины в ХМАО стало изучение ее безопасности. Данные по безопасности и переносимости квадривалентной вакцины, основанные на результатах пред- и пострегистрационных исследований и базах мировых надзорных органов и систем по оценке безопасности лекарственных средств и вакцин против ВПЧ (FDA, CDC, ECDC, VAERS, WHO, EMA, ATGA и др.) в реальной популяции, позволяют рекомендовать квадривалентную вакцину для массовой иммунизации населения против ВПЧ-ассоциированных заболеваний [11, 15, 24, 26, 30, 33–38]. Во всем мире на государственном уровне наблюдается четкая тенденция в сторону профилактики и предотвращения заболеваний, а не лечения последствий. Именно на это направлены национальные и региональные программы иммунизации, скрининговые и оздоровительные программы.

Необходимость профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний связана не только с риском развития рака шейки матки, вульвы и влагалища, но и с целым рядом проблем, таких как высокая частота генитальных кондилом, восходящее инфицирование во время беременности, внутриутробное и интранатальное инфицирование плода, риск развития ларингеального папилломатоза гортани новорожденного (повышающий риск младенческой и детской смертности и требующий повторных оперативных вмешательств), увеличение процента кесаревых сечений и количества оперативных вмешательств на шейке матки по поводу тяжелых дисплазий у молодых женщин с последующими осложнениями беременности (самопроизвольные abortionы, преждевременные роды).

В 2014 г. в Югре активно начала работу Программа школьной вакцинации девочек-подростков 12 лет против ВПЧ-инфекции. В преддверии старта указанной программы кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии медицинского института ГОУ ВПО «Сургутский государственный медицинский университет» были проведены следующие мероприятия.

1. Разработаны обоснования внедрения программы вакцинации против ВПЧ-инфекции и выступления с докладами для Губернатора ХМАО — Югры, Окружной Думы и Департамента здравоохранения ХМАО.
2. Информационное обеспечение медицинского сообщества — врачей акушеров-гинекологов и педиатров:
  - заседание Совета экспертов с участием руководителя отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «НИИДИ» ФМБА России профессора С. М. Харит; президента Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем, докт. мед. наук, профессора М. А. Гомберга; главного специалиста по инфекционным болезням

у детей МЗ РФ, академика РАМН, профессора, докт. мед. наук Ю. В. Лобзина;

- пресс-конференция для средств массовой информации (СМИ: прессы, телевидение, информационные порталы, Интернет);
- окружная научно-практическая конференция, в рамках которой обсуждались современные методы диагностики и возможности профилактики РШМ и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний. По итогам выступлений состоялся Круглый стол с участием СМИ, посвященный старту региональной школьной программы ВПЧ-вакцинации в ХМАО — Югре: план и особенности реализации в 2014 году, мнения экспертов». Информация для населения также была представлена в прессе, телерадиовещании, в сети Интернет.
- 3. Подготовлены лекции-презентации для медицинских работников и родителей, создан фильм о вакцинации, разработаны и изданы буклеты, плакаты и листовки для населения, поскольку в процессе внедрения программы вакцинации мы столкнулись с рядом трудностей и возражений, которые касались в основном недостаточной информированности врачей-педиатров и родителей, большого количества мифов и негативных отзывов в сети Интернет и СМИ.
- 4. С начала 2014 г. проводились встречи с родителями, педагогами и медицинскими работниками в школах города и детских поликлиниках, которые были организованы при содействии Департамента образования. На собрания приглашались родители не только тех девочек, которые подлежали вакцинации в этом году (родителям таких детей были розданы персональные приглашения), но и все желающие.
- 5. Разработан текст добровольного информированного согласия для родителей, который включает всю необходимую информацию о риске ВПЧ-ассоциированных заболеваний, программе вакцинации и эффективности иммунизации с отметкой о противопоказаниях и возможных постvakцинальных реакциях. Внедрение данного документа позволило повысить комплаентность медицинских работников и родителей к вакцинации и снизить частоту отказов.
- 6. В ХМАО в 2014 г. вакцинации подлежали девочки в возрасте 12 лет в количестве 3471 человека. По итогам уже первого квартала 2014 г. всего вакцинировано 2527 человек, что составило 72,8% плана. Число отказов в группе 12-летних составило 1280 (36,9%), в связи с чем привито 712 девочек других возрастов до 18 лет (28,2% общего числа вакцинированных).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день необходимо продолжение работы по обеспечению населения округа надежной и объективной информацией о вакцинации. Требуется проведение дальнейших мероприятий с привлечением службы педиатрической помощи в рамках программы иммунизации. Специалисты округа готовы к выездным встречам с родителями, представителями

**ROTATEK® – первая и единственная пятивалентная, живая вакцина для перорального приема, которая защищает от 5-и наиболее распространенных в России серотипов ротавируса<sup>\*1,2</sup>**

школ и детских поликлиник и продолжают активно работать в этом направлении.

Кроме этого, ведется работа по созданию и внедрению в лечебную сеть Единого регистра вакцинированных девочек с последующим мониторированием каждого подростка по следующему протоколу: наличие побочных эффектов и поствакцинальных реакций (если такие имели место), случаи возникновения ВПЧ-ассоциированных заболеваний в поствакцинальном периоде.

Требуется продолжить работу по обеспечению населения округа надежной и объективной информацией о вакцинации. Имеется необходимость в проведении дальнейших мероприятий с привлечением службы педиатрической помощи, телевидения и радиовещания в рамках программы иммунизации; проведение выездных встреч с родителями, представителями школ и детских поликлиник.

Планируется продолжение программы вакцинации в ХМАО — Югре, в последующие годы — с включением в программу иммунизации мальчиков 12–14 лет.

Внедрение профилактической вакцинации населения против ВПЧ-инфекции в повседневную клиническую практику снизит популяционный онкологический риск и уменьшит вероятность раннего возникновения РШМ и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Human Papillomavirus and Related Diseases Report World. Version posted on [www.hpvcenter.net](http://www.hpvcenter.net) in March 17, 2014.
2. Kyrgiou M., Koliopoulos G., Martin-Hirsch P., Arbyn M., Prendiville W., Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006. P. 489–498.
3. Munoz N., Castellsague X., de Gonzalez A. B., Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006; 24S3: S3/1–S3/10.
4. The WHO Position Paper on Vaccines against Human Papillomavirus. 2009. URL: [http://www.who.int/immunization/documents/HPV\\_position\\_paper\\_summary.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/documents/HPV_position_paper_summary.pdf?ua=1)
5. GLOBOCAN. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in World. Summary. Accessed on 09/09/2012. URL: [www.who.int/hpvcentre](http://www.who.int/hpvcentre)
6. Бычкова О.С., Коколина В.Ф. Современные представления о папилломавирусной инфекции у детей и подростков. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2010; 1: 43–51.
7. Кумыкова З.Х., Уварова Е.В. Распространенность и естественное течение ВПЧ-инфекции и ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки у девочек-подростков. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2009; 5: 35–46.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова В.Г. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 г. *Москва: МНИОИ им. Герцена.* 2013.
9. Чиссов В.И. и соавт. Злокачественные новообразования в России в 2011. Заболеваемость и смертность. *Москва.* 2013.

- ROTATEK® – 3-х дозовая схема вакцинации обеспечивает защиту от тяжелых, средних и легких форм ротавирусного гастроэнтерита<sup>2</sup>
- ROTATEK® совместим с другими вакцинами в рекомендованной схеме: 2 - 3 - 4,5 месяца<sup>2</sup>
- Безопасность подтверждена в одном из крупнейших в истории вакцин исследовании REST (68 038 пациентов)<sup>3</sup>



(Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пятивалентная, живая, оральная)



#### **Показания к применению:**

Активная иммунизация детей в возрасте от 6 до 32 недель с целью профилактики гастроэнтерита, вызываемого ротавирусами серотипов G1, G2, G3, G4 и серотипов G, содержащими Р1A[8] (например, G9). Курс вакцинации состоит из трех готовых к употреблению доз вакцины RotaTek®, которые должны вводиться орально.

Первая доза вакцины RotaTek® должна вводиться в возрасте от 6 до 12 недель, последующие дозы должны вводиться с интервалом от 4 до 10 недель.

**Избранная информация по безопасности вакцины RotaTek®**

#### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к любому компоненту вакцины RotaTek®, а также на введение вакцины RotaTek® в анамнезе.

Инвагинация кишечника в анамнезе.

Врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, предрасполагающие к инвагинации кишечника. Иммунодефицит, подозрение на иммунодефицит или ВИЧ-носительство. Острые воспалительные процессы, сопровождающиеся высокой температурой (в этих случаях вакцинацию проводят после выздоровления или в стадии ремиссии). Инфекционное заболевание легкой степени тяжести не должно служить причиной отказа от вакцинации. Острава форм диареи или рвоты (в этих случаях вакцинацию проводят на стадии ремиссии).

Непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозо-галактозного комплекса, недостаточность ферментов сахараши и/или изомальтазы. Вакцина RotaTek® не должна вводиться лицам с тяжелым комбинированным иммунодефицитом. Случай гастроэнтерита, вызванные вакциным вирусом отме-

чались у детей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом в пост-маркетинговых исследованиях.

#### **С осторожностью**

• При активных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, включая хроническую диарею (отсутствие клинических данных).

• При задержке развития (отсутствие клинических данных), VACC-1054389-0011 (12.2012)

• При иммунопротивированном состоянии (например, в результате злокачественных новообразований или иммунодепрессивной терапии).

• При трансфузии крови или продуктов крови, включая иммуноглобулины, менее чем за 42 дня до назначения вакцинации.

• Как при любой другой иммунизации, вакцина RotaTek® может вызвать полную защиту не у всех вакцинированных.

#### **Побочное действие**

Вакцина обычно хорошо переносится.

Наиболее частыми нежелательными явлениями после введения вакцины RotaTek® (частота >1/10) являлись: инфекции верхних дыхательных путей, диарея, рвота, лихорадка, срдчный стит, возбудимость и кашель.

Следующие нежелательные явления были спонтанно сообщены после регистрации вакцины RotaTek® (сообщения поступали от населения неизвестного количественного состава, поэтому невозможно определить частоту или установить причинно-следственную связь с вакцинацией): поражения кожи или подкожных тканей, сыпь, кровоподтек, нарушения желудочно-кишечного тракта, гастроэнтерит с выделением вакцинального вируса у детей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, иммунные системные нарушения – анафилактические реакции.

\* На 01.10.2012 – единственная зарегистрированная вакцина для профилактики ротавирусной инфекции в России

1. Podkolzin A.T., Petukhov D. N., Veselova O.A. EPMG Report: Rotavirus gr A surveillance and genotype distribution in Russian Federation in season 2011-2012

2. Инструкция по применению RotaTek®

3. Vesikari T et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания МСД не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению



ООО «МСД Фармасьютикалс» Россия, 115093,

г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1,

Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94, [www.merck.com](http://www.merck.com)

VACC-1084314-0000 (05.2013)

10. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Чернова Н.И., Исаева С.Г. Генитальные бородавки: эффективные методы лечения. *Медицинский вестник*. 2010; 5 (6): 10–12.
11. Галицкая М.Г., Намазова-Баранова Л.С., Ткаченко Н.Е., Гайворонская А.Г. Вакцинация против папилломавирусной инфекции: безопасное решение глобальной проблемы. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (4).
12. Минкина Г.Н. Квадривалентная вакцина Гардасил в профилактике рака шейки матки и генитальных кондилом. Материалы научно-практической конф. «Здоровье будущих поколений: новые технологии и новые возможности медицины». М. 2007. С. 12–17.
13. Tabrizi S.N., Brotherton J.M., Kaldor J.M., Skinner S.R., Cummins E., Liu B., Bateson D., McNamee K., Garefalakis M., Garland S.M. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis*. 2012; 206 (11): 1645–1651.
14. Концепция и стратегия глобальной иммунизации. Доклад секретариата. ВОЗ 25 ноября 2010 года. URL: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB128/B128\\_9-ru.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB128/B128_9-ru.pdf)
15. Australia Therapeutic Goods Administration. Australia Government. URL: <http://agencysearch.australia.gov.au/s/search.html?query=gardasil&collection=agencies&profile=tga>
16. Baandrup L., Blomberg M., Dehlendorff C., Sand C., Andersen K.K., Kjaer S.K. Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis*. 2013; 40: 130–135.
17. Brotherton J., Fridman M., May C., Chappell G., Saville M., Gertig D. Early effect of the HPV vaccination program on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet*. 2011; 377 (2085): 92.
18. Canada Communicable Diseases Report: Update On Human Papillomavirus (HPV) Vaccines. An Advisory Committee Statement (ACS). NACI. 2012 Jan; 38. URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/12vol38/acs-dcc-1/>
19. Donovan B., Franklin N., Guy R., Grulich A., Regan D., Ali H., Wand H., Fairley Ch. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet*. 2011; 11: 39–44.
20. Introduction of HPV vaccines in European Union countries—un update. 2012. URL: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/20120905\\_gui\\_hpv\\_vaccine\\_update](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/20120905_gui_hpv_vaccine_update)
21. Markowitz L.E., Hariri S., Lin C., Dunne E.F., Steinau M., McQuillan G., Unger E.R. Reduction in Human Papillomavirus (HPV) Prevalence Among Young Women Following HPV Vaccine Introduction in the United States. National Health and Nutrition Examination Surveys, 2003–2010. *J Infect Dis*. Advance Access published. 2013, June 19.
22. Read T.R., Hocking J.S., Chen M.Y., Donovan B., Bradshaw C.S., Fairley C.K. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect*. 2011.
23. Recommendations on the Use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Males. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2011. URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6050a3.htm>
24. Clinical Review of Biologics License Application for Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 L1 Virus Like Particle Vaccine. URL: <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm111287.pdf>
25. FUTURE I/II Study Group. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010. P. 340–349.
26. Stan L., Block M. et al. Clinical Trial and Post-Licensure Safety Profile of a Prophylactic Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29 (2).
27. Ali H., Guy R., Wand H., Read T., Regan D., Grulich A., Fairley Ch., Donovan B. Decline in In-Patient Treatments of Genital Warts Among Young Australians Following the National HPV Vaccination Program. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 140.
28. Bresse X., Cassel T., Adam M. Universal vaccination against 6/11/16/18 HPV-related diseases in Sweden: towards HPV disease control. EUROGIN 2013, European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia 2013, International Multidisciplinary Congress. Florence, Italy. 2013. [Abstract P 3–3].
29. Bresse X., Goergen C., Prager B., Joura E. Universal vaccination with the quadrivalent HPV vaccine in Austria: Impact on virus circulation, public health and cost-effectiveness analysis. *Expert Rev. Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014, Early Online, Jan 22. 2014.
30. Harris T., Williams D.M., Fediurek J., Scott T., Deeks S.L. Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. *Vaccine*. 2014; 32 (9): 1061.
31. Kothari S., Nwankwo C., Pillsbury M. The Health and Economic Impact of a Quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/16/18) in Columbia: A Transmis. Dyn. Model-Based Evaluation. *Value Health*, A713. Abstr. PIN11. 2013, Nov 2; 16 (7).
32. Prymula R., Anca I., Andre F., Bakir M. Central European Vaccination Advisory Group (CEVAG) guidance statement on recommendations for the introduction of HPV vaccines. *Eur J Pediatr*. 2009; 168 (9): 1031–1035.
33. Concept paper for a guideline on the conduct of pharmacovigilance for vaccines. European Medicines Agency. 2013. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline)
34. Dana A., Buchanan K.M., Goss M.A., Seminack M.M., Shields K.E., Korn S. Pregnancy outcomes from the pregnancy registry of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine. *Obstet Gynecol*. 2009; 114 (6): 1170–8. [CrossRef Medline].
35. Goss M.A., Lievano F., Seminack M., Buchanan K., Dana A. No adverse signals observed after exposure to human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine during pregnancy: 5 year pregnancy registry data. Human Papillomavirus, Cervical Other Human Diseases. EUROGIN-2012. 2012, July 8–11. P. 123. [Abstr. SS 8–3].
36. Klein N.P., Hansen J., Chao C., Velicer C., Emery M., Slezak J., Lewis N., Deosaransingh K., Sy L., Ackerson B., Cheetham T.C., Liaw K.-L., Takhar H., Jacobsen S.J. Safety of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Administered Routinely to Females. *American Medical Association*. 2012. URL: [www.archpediatrics.com](http://www.archpediatrics.com)
37. Slade B.A., Leidel L., Vellozzi C., Woo E.J., Hua W., Sutherland A., Izurieta H.S., Ball R., Miller N., Braun M.M., Markowitz L.E., Iskander J. Post licensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*. 2009; 7: 750–757.
38. Garland S.M., Ault K.A., Gall S.A., Paavonen J., Sings H.L., Ciprero K.L., Saah A., Marino D., Ryan D., Radley D., Zhou H., Haupt R.M., Garner E.I. Pregnancy and Infant Outcomes in the Clinical Trials of a Human Papillomavirus Type 6/11/16/18 Vaccine. A Combined Analysis of Five Randomized Controlled Trials. *Obst and Gynecol*. 2009; 6: 1179–1188.

Т.А. Гречуха, Н.Е. Ткаченко, Д.А. Новикова, А.Г. Гайворонская, Л.С. Намазова-Баранова

Научный центр здоровья детей, Москва, Российской Федерации

# Опыт применения АaКДС-гексавакцины на базе отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»

## Контактная информация:

Гречуха Татьяна Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья ФГБНУ «НЦЗД»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2, тел.: +7 (499) 134-20-92

Статья поступила: 09.04.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

В современном мире родители настороженно относятся к вакцинации, опасаясь как побочных эффектов от прививки, так и большого количества инъекций. С созданием комбинированных вакцин необходимость в единовременном осуществлении 4–5 инъекций отпала, увеличился охват иммунизацией детского населения, возросло доверие пациента к вакцинации в целом. В статье описывается опыт применения гексавакцины на базе отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», а также опыт применения сочетанной иммунизации детей гексавакциной с 10-валентной вакциной против пневмококковой инфекции. Показано, что иммунизация комбинированными вакцинами безопасна, в том числе, для недоношенных новорожденных, и целесообразна для детей при нарушении графика вакцинации. Кроме того, снижаются расходы государства на иммунизацию. В связи с уменьшением числа инъекций ребенку и отсутствием побочных реакций повышается приверженность родителей к вакцинации.

**Ключевые слова:** АaКДС, гексавакцина, иммунизация, комбинированные вакцины, переносимость, безопасность, сочетанная вакцинация, иммунизация недоношенных детей.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 35–40)

## ВВЕДЕНИЕ

В современном мире родители настороженно относятся к вакцинации, с трудом соглашаются прививать ребенка. Но если раньше родителей больше беспокоила переносимость вакцинации, то сейчас возникает вопрос, как уменьшить количество инъекций и визитов в клинику.

Необходимо отметить, что Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации включает в себя защиту от 12 инфекций, включая пневмококковую инфекцию, которая вошла в календарь с января 2014 г. [1], и сезонную вакцинацию от гриппа. В первые 6 мес жизни пациента необходимо защитить от 7 инфекций. Возникает ситуация, когда за одно посе-

Т.А. Grechukha, Н.Е. Tkachenko, Д.А. Novikova, А.Г. Gayvoronskaya, Л.С. Namazova Baranova

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

# Experience of Use of DtaP Hexavaccine at the Vaccinal Prevention Unit for Children with Health Deviations of the Scientific Center of Children's Health (Federal State Budgetary Scientific Institution)

Nowadays, parents are anxious about vaccination, as they fear both side effects of vaccines and large numbers of injections. The need in simultaneous administration of 4–5 injections became irrelevant due to development of combined vaccines; it resulted in improved vaccination coverage of children and higher trust of patients in vaccination in whole. The article presents experience of using a hexavaccine at the vaccinal prevention unit for children with health deviations of the Scientific Center of Children's Health, as well as experience of concurrent immunization of children with a hexavaccine and a 10-valent vaccine against pneumococcal infection. The authors demonstrate that immunization with combined vaccines is safe for children, including premature infants, and reasonable when vaccination schedule has been broken. Moreover, it helps to reduce governmental expenses on immunization. Parents become more loyal vaccination due to the smaller number of injections and absence of adverse reactions.

**Key words:** DtaP, hexavaccine, immunization, combined vaccines, tolerance, safety, concurrent vaccination, immunization of premature infants.

(Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 35–40)

щение необходимо введение 4–5 вакцин, что травмирует ребенка и негативно сказывается на его состоянии: он становится возбудимым, плаксивым, и родители могут отказаться от последующих посещений клиники. Оптимальным решением этой проблемы является применение в педиатрической практике комбинированных вакцин на основе ацеллюлярных АаКДС, позволяющих обеспечить доверие родителей к вакцинации. Следует отметить, что применение таких комбинированных вакцин — глобальная тенденция в практике современной вакцинопрофилактики.

С 2000-х гг. берет свое начало эра комбинированных вакцин. С целью снижения инъекционной нагрузки были созданы вакцины, защищающие от 5 инфекций (пента-вакцины) — коклюша (ацеллюлярная), дифтерии, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции тип b, а позже — от 6 инфекций (гексавакцины), содержащие в своем составе, кроме вышеперечисленных компонентов, вакцину против гепатита B.

### ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНИРОВАННЫХ ВАКЦИН

Введение комбинированных вакцин в педиатрическую практику обеспечивает ряд преимуществ:

- уменьшается количество визитов к врачу и, соответственно, риск заражения ребенка интеркуррентными инфекциями в поликлиниках и центрах вакцинопрофилактики;
- снижается инъекционная нагрузка на ребенка, что оказывает благоприятное влияние на родителей и детей в психологическом плане и приводит к увеличению охвата вакцинацией детского населения;
- снижается бремя финансовых затрат, связанных с расходами на транспортировку и хранение вакцин, зарплату администраторам и медицинскому персоналу;
- при внедрении комбинированных вакцин снижается частота реакций в поствакцинальном периоде [2];
- как следствие, повышается доверие пациента к вакцинации.

### ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ААКДС-ГЕКСАВАКЦИНЫ В ОТДЕЛЕНИИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ДЕТЕЙ С ОТКЛОНЕНИЯМИ В СОСТОЯНИИ ЗДОРОВЬЯ ФГБНУ «НЦЗД»

Отделение вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения входит в состав

ФГБНУ «Научный центр здоровья детей». Большинство пациентов, обращающихся в наш Центр, — дети с отклонениями в состоянии здоровья. Наиболее часто встречающиеся патологии — последствия перинатального поражения центральной нервной системы, анемия, атопический дерматит, врожденные пороки развития (сердца, бронхолегочной системы и др.), инфекция мочевыводящих путей. Эти пациенты имеют либо нарушенный график вакцинации, либо ранее не прививались вообще. Учитывая особый контингент больных, прививаемых в нашем отделении, в качестве защиты от коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гепатита B успешно применяются комбинированные пента- и гексавакцины.

Ниже представлено (рис. 1, 2) процентное соотношение пациентов, вакцинированных против вирусного гепатита B, а также против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита, по стандартной схеме и с нарушенным графиком прививок на базе отделения вакцинопрофилактики ФГБНУ «НЦЗД» за последний год.

Как видно из представленных рисунков, примерно в 70% случаев иммунизация проходит с отставанием от графика, что связано с медицинскими отводами у детей с хронической патологией. Для таких пациентов крайне необходимо сделать вакцинацию более удобной, безопасной, сократить количество инъекций и, соответственно, визитов в клинику. С появлением АаКДС-гексавакцины это стало возможным.

С февраля 2013 г. вакцина Инфанрикс Гекса (ООО «СмитКляйнБиочем Биомед», Россия), защищающая от 6 инфекций, появилась и в Центре вакцинопрофилактики. В период с февраля 2013 по июнь 2014 г. включительно переносимость вакцины оценивалась у 1080 детей.

Все пациенты были разделены на 3 группы:

- I ( $n = 130$ ) — пациенты, получившие 3 дозы вакцины;
- II ( $n = 410$ ) — пациенты, получившие первые 2 дозы вакцины;
- III ( $n = 540$ ) — пациенты, получившие только первую дозу вакцины.

В ходе исследования оценивались нежелательные явления, связанные с проведенной иммунизацией: местные реакции (болезненность, покраснение, уплотнение), а также общие (температура, вялость, капризность, нарушение сна, нарушение аппетита) в течение трех дней с момента введения вакцины.

Рис. 1. Вакцинация против вирусного гепатита B

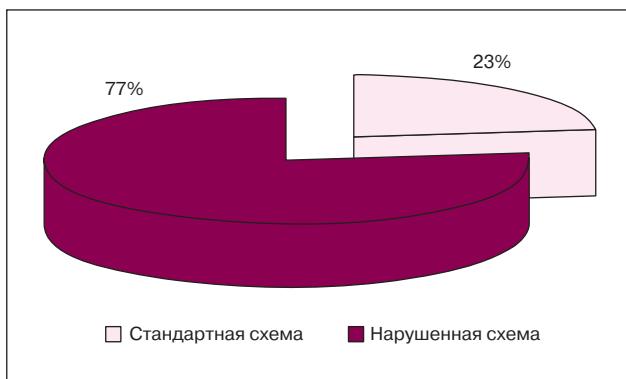
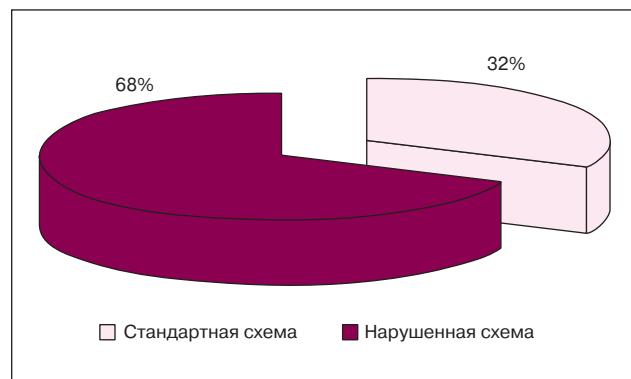


Рис. 2. Вакцинация ААКДС + ИПВ



При оценке местных реакций в группе I болезненность и уплотнение в месте введения наблюдались в 9,2% случаев, покраснение — в 18,5%; гипертермия — в 45,4%, повышение температуры до 37,5–38,5°C — в 80% (сопровождало все 3 введения), нарушение аппетита — в 17,7%, капризность — в 26,9%. Неблагоприятных событий в течение 1 мес от момента прививки выявлено не было.

Учитывая схожую выборку пациентов в нашем наблюдении и в исследованиях, проводимых в США [3], мы решили сравнить 2 группы по частоте нежелательных реакций (табл. 1).

Процентное соотношение нежелательных явлений между группами II и III представлено в табл. 2.

В ходе проводимого наблюдения во всех трех группах местные и общие побочные реакции носили ожидаемый характер и встречались гораздо реже в сравнении с пред- и постлицензионными исследованиями по данной вакцине.

При проведении вакцинации 6-валентной вакциной у недоношенных детей в нашем отделении мы получили следующие данные: из общего количества пациентов, получивших вакцину ( $n = 67$ ), только у 15,7% отмечалась гиперемия в месте введения, у 13,5% — уплотнение в месте введения; а также общие реакции: у 5,6% — небольшая возбудимость, у 19,2% — температурные реакции до 38°C и выше (табл. 3).

Небольшой опыт сочетанного применения АакДС-гексавакцины с 10-валентной пневмококковой полисахаридной коньюгированной вакциной (ППКВ-10) на базе нашего Центра дал следующие результаты:

- при одновременной вакцинации ( $n = 25$ ) нежелательных явлений свыше трех дней не наблюдалось;
- температурные реакции отмечались примерно в 20% случаев (повышение температуры до 38°C и выше), местные реакции (отек, покраснение) — до 10% случаев;
- вялости/сонливости, нарушений сна и аппетита, возбудимости, плаксивости не отмечалось (см. табл. 3).

**Таблица 1.** Нежелательные явления от применения гексавакцины при трехдозовом графике введения в ФГБНУ «НЦЗД» в сравнении с исследованиями, проводимыми в США, в %

Нежелательные явления	Исследования, проводимые в НЦЗД ( $n = 130$ )	Исследования, проводимые в США ( $n = 134$ )
<b>Местные явления</b>		
Болезненность**	9,2	42,54
Покраснение	18,5	48,51
Уплотнение	9,2	35,82
<b>Общие явления</b>		
Температура*	45,4	55,97
Нарушение аппетита**	17,7	49,25
Капризность**	26,9	42,54
Вялость, сонливость**	-	62,69
Нарушение сна**	-	50,75

Примечание. \* — оценивалось повышение температуры до 38°C и выше; \*\* — оценивалась умеренная степень симптомов (болезненность, нарушение аппетита, вялость, нарушение сна).

**Таблица 2.** Нежелательные явления при применении гексавакцины при двукратном и однократном введении вакцины, в %

Нежелательные явления	II группа ( $n = 410$ )	III группа ( $n = 540$ )
<b>Местные явления</b>		
Болезненность**	11,2	16,7
Покраснение	13,7	10,3
Уплотнение	17,6	7,4
Отек	5,6	-
<b>Общие явления</b>		
Температура*	25,1	16,1
Нарушение аппетита**	-	-
Капризность**	6,6	11,5
Вялость, сонливость**	8,5	16,7
Нарушение сна**	-	-

Примечание. \* — оценивалось повышение температуры до 38°C и выше; \*\* — оценивалась умеренная степень симптомов (болезненность, нарушение аппетита, вялость, нарушение сна).

**Таблица 3.** Нежелательные явления при применении гексавакцины у недоношенных, а также при сочетанной вакцинации, в %

Нежелательные явления	Недоношенные дети	Сочетанная вакцинация
<b>Местные явления</b>		
Болезненность	-	-
Покраснение	15,7	9,6
Уплотнение	13,5	-
Отек	-	8,2
<b>Общие явления</b>		
Температура*	19,2	22
Капризность**	5,6	-
Вялость, сонливость**	-	-
Нарушение сна**	-	-

Примечание. \* — оценивалось повышение температуры до 38°C и выше; \*\* — оценивалась умеренная степень симптомов (болезненность, нарушение аппетита, вялость, нарушение сна).

Таким образом, наши данные демонстрируют хорошую переносимость сочетанного применения АаКДС-гексавакцины с 10-валентной ППКВ, что подтверждается зарубежными данными [4–6].

Более объективно проанализировать переносимость 6-валентной вакцины, а также сочетанной (гексавакцина и 10-валентная ППКВ) позволяют примеры иммунизации пациентов нашего Центра вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья.

Приводим клинические примеры.

#### **Клинический пример 1.**

Девочка, 2 года 2 мес. В анамнезе гемолитическая болезнь новорожденных (несовместимость по Rh-фактору, АВО-системе). До 1 года наблюдалась у гематолога по поводу анемии раннего детского возраста, легкой степени. Прививается с 10 мес.

Вакцинальный статус:

- 10 мес — V1 АаКДС, V1 ИПВ;
- 1 год — V2 гексавакцина (V1 против гепатита В, V1 ХИБ);
- 1 год 2 мес — V3 гексавакцина (V2 против гепатита В, без ХИБ — по схеме);
- 1 год 3 мес — V1 корь, краснуха, паротит;
- 2 год 2 мес — RV1 гексавакцина (V3 против гепатита В).

На первую вакцинацию (в возрасте 10 мес), так же, как и на второе введение, нежелательных явлений не выявлено. В 1 год 2 мес при третьем введении гексавакцины отмечалась местная реакция в виде покраснения в месте введения размером 3 см; общих реакций не отмечалось. Ревакцинация в возрасте 2 лет 2 мес местных и общих нежелательных симптомов не выявила.

#### **Клинический пример 2.**

Мальчик, 1 год 2 мес. До 6 мес наблюдался у диетолога по поводу атопического дерматита, среднетяжелое течение.

Вакцинальный статус:

- родильный дом — БЦЖ-М;
- родильный дом — гепатит В;

- 6 мес — V1 гексавакцина (V2 против гепатита В);
- 7,5 мес — V2 гексавакцина (V3 против гепатита В);
- 10 мес — V3 пентавакцина.

Течение постvakцинального периода: на первое и второе введение гексавакцины отмечалась субфебрильная температура (до 38°C), местных реакций не выявлено.

#### **Клинический пример 3.**

Мальчик, 5,5 мес. Наблюдается у кардиолога по поводу врожденного порока сердца (открытое овальное окно).

Вакцинальный статус:

- родильный дом — БЦЖ-М;
- 3 мес — V1 гексавакцина + V1 10-валентная пневмококковая вакцина + V1 вакцина против ротавирусной инфекции;
- 4,5 мес — V2 гексавакцина + V2 10-валентная пневмококковая вакцина + V2 вакцина против ротавирусной инфекции.

Течение постvakцинального периода удовлетворительное. Местные и общие реакции на прививку отсутствовали.

#### **Клинический пример 4.**

Девочка, 10 мес. Родилась недоношенной на 33-й нед гестации. Наблюдается у невролога по поводу последствий перинатального поражения центральной нервной системы, синдрома мышечной дистонии, задержки темпового развития. До 6 мес не прививалась.

Вакцинальный статус:

- 6 мес — V1 гексавакцина;
- 8 мес — V2 гексавакцина.

Течение постvakцинального периода протекало удовлетворительно. На второе введение вакцины (в возрасте 8 мес) отмечалась гиперемия в месте введения размером 5 см в течение 3 дней.

Итак, приведенные клинические примеры по вакцинации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья АаКДС-гексавакциной доказывают ее безопасность, хорошую переносимость и низкую реактогенность, что свидетельствует о возможности ее широкого применения

# Инфанрикс® Гекса

Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплексе с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип в коньюгированной, адсорбированной\*



## ДЕТЬЯМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ 6 КАЛЕНДАРНЫХ ИНФЕКЦИЙ<sup>1</sup>

В 4 РАЗА МЕНЬШЕ ИНЬЕКЦИЙ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ,  
В ТОМ ЧИСЛЕ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ<sup>3</sup>

ПО ГРАФИКУ АКДС/ИПВ/ХИБ<sup>1</sup> И НАВЕРСТЫВАЮЩЕЙ ВАКЦИНАЦИИ  
ПРОТИВ ГЕПАТИТА В<sup>2</sup>, В/М В ОДНОМ ШПРИЦЕ<sup>3</sup>

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ - БОЛЕЕ 14 ЛЕТ В 100 СТРАНАХ МИРА,  
ИСПОЛЬЗОВАНО 103 МЛН. ДОЗ<sup>4</sup>



Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, стр. 3. Тел.: (495) 777-89-00, факс: (495) 777-89-01. [www.glaxosmithkline.ru](http://www.glaxosmithkline.ru)

Информация, содержащаяся в данной рекламе, предназначена исключительно для медицинских работников. За дополнительной информацией обращайтесь в компанию «ГлаксоСмитКляйн»

Инструкция по применению вакцины ИНФАНРИКС® ГЕКСА / INFANRIX® HEXA (Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплексе с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип в коньюгированной, адсорбированной) (в сокращении). Регистрационный номер: ЛП 000877-181011. Состав: Активные вещества: Анатоксин дифтерийный - не менее 30 МЕ; Анатоксин столбнячный - не менее 40 МЕ; Анатоксин коклюшный - 25 мкг; Гемагглютинин филаментозный - 25 мкг; Пертактин - 8 мкг; Антиген поверхностный комбинированный вируса гепатита В (HBsAg) - 10 мкг; Вирус полиомиелита тип 1 инактивированный - 40 ЕД D-антитела; Вирус полиомиелита тип 2 инактивированный - 8 ЕД D-антитела; Вирус полиомиелита тип 3 инактивированный - 32 ЕД D-антитела. Капсулный полисахарид *Haemophilus influenzae* тип в коньюгированной со столбнячным анатоксином - 10 мкг ≈ 25 мкг. Вакцина не содержит консервантов. Назначение: Первичная вакцинация и ревакцинация детей против дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В, полиомиелита и инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип в. Противопоказания: Гиперчувствительность по отношению к действующим веществам вакцины или к любому из компонентов вакцины, а также к неоимидзу и полимисину. Гиперчувствительность по отношению к предыдущему введению дифтерийной, столбнячной, коклюшной вакцины, вакцины против гепатита В, полиомиелита или инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип в. Инцефалопатия нейрональной этиологии, развивающаяся в течение 7 дней после предшествующего введения вакцины, содержащей коллоидный компонент. Применение при беременности и лактации: нет данных о влиянии препарата на течение беременности и кормление грудью. Схемы и способ введения: Разовая доза вакцины составляет 0,5 мл. Первичная вакцинация: Согласно Национальному календарю профилактических прививок Российской Федерации курс первичной вакцинации состоит из трех доз вакцины, вводимых в 3, 4,5 и 6 месяцев (например 2-3-4 месяца, 3-4-5 месяцев, 2-4-6 месяцев и двудозовой (например, 3-5 месяцев) первичной вакцинации. Необходимо соблюдать интервал между дозами не менее 1 месяца. Ревакцинация: Согласно Национальному календарю профилактических прививок Российской Федерации. Рекомендуемое место введения: Инфанрикс® Гекса - средняя треть переделательной поверхности бедра. Вакцина следует вводить глубоко внутримышечно, чередуя стороны при последующих инъекциях. Инфанрикс® Гекса ни при каких обстоятельствах нельзя вводить внутривенно или внутримышечно. Побочное действие: Общие реакции: Очень часто (>1/10); беспокойство, необычный плач, раздражительность, потеря аппетита, лихорадка ≥ 38°C, утомляемость; Часто (>1/100 и <1/10); возбудимость, лихорадка ≥ 39,5°C; Нечасто (>1/1 000 и <1/100); сонливость; Очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи); судороги (с лихорадкой или без нее). Со стороны дыхательной системы: Часто: инфекция верхних дыхательных путей, кашель; Редко (>1/10 000 и <1/1 000); бронхит. Со стороны желудочно-кишечного тракта: Часто: рвота, диарея. Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: Часто: зуд; Редко: сыпь; Очень редко: дерматит, крапивница. Реакции в месте введения: Очень часто: болезненность, покраснение, отек в месте инъекции (<50 мм); Часто: отек в месте инъекции (>50 мм), уплотнение в месте инъекции; Нечасто: диффузный отек конечности, в которую была произведена инъекция, иногда с вовлечением прилежащего сустава. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: Нет рекомендаций в отношении одновременного применения вакцины Инфанрикс® Гекса и вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи из-за недостатка данных об эффективности и безопасности. Применение Инфанрикс® Гекса с адсорбированной коньюгированной пневмококковой вакциной показано отсутствие клинически значимого изменения в выработке антител при их назначении в виде трехдозовой схемы первичной вакцинации. Вакцину Инфанрикс® Гекса нельзя смешивать с другими вакцинами в одном шприце. Форма выпуска: по 0,5 мл (1 доза) в шприц, по 1 доза во флякон. Производитель: ГлаксоСмитКляйн Байоподкапикал с.р.л., Бельгия. Упаковщик и выпускающий контроль качества - ООО "СмитКляйн Бион-Бигмод", Россия. Полную информацию о препарате и полную версию инструкции по применению вакцины Инфанрикс® Гекса можно получить по запросу в ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трайдинг».

\* Инфанрикс® Гекса - вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплексе с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип в коньюгированной - зарегистрированная торговая марка компании ГлаксоСмитКляйн Байоподкапикал, с.р.л.

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям" (для групп риска - вакцинация против гепатита В, полиомиелита и гемофильной инфекции), [http://www.garant.ru/federal/540503\\_2](http://www.garant.ru/folder/federal/540503_2). 2. Информационный Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 18 мая 2007 г. №6100/5137-07-32 Приложение № 2 «Таблица иммунизации при удлинении интервалов между прививками против гепатита В» [http://www.roszdravnadzor.ru/documents/ros/1022/2\\_3](http://www.roszdravnadzor.ru/documents/ros/1022/2_3). 3. Инструкция по применению лекарственного препарата «Инфанрикс Гекса» от 18.10.2011. 4. Собственные данные производителя

**Таблица 4.** Возможные схемы вакцинации гексавакциной, в том числе при отставании в графике вакцинации в рамках Национального календаря прививок РФ

Новорожденные	1 мес	3 мес	4,5 мес	6 мес	9 мес	12 мес	18 мес
ВГВ	ВГВ	Пента	Пента	Гекса	-	ККП	Пента
ВГВ	-	Гекса	Пента	Гекса	-	ККП	Пента
-	-	Гекса	Гекса	-	Гекса	ККП	Пента
-	-	Гекса	Гекса	-	-	Гекса	-
-	-	-	-	Гекса	Гекса	Гекса	-
-	-	Гекса	Гекса	Гекса	-	-	Гекса

как среди здоровых, так и среди детей с отклонениями в состоянии здоровья.

С практической точки зрения, многих родителей и врачей интересует вопрос: как применять данный комбинированный препарат при нарушенном графике прививок в рамках существующего Календаря. Предлагаем возможные варианты схемы применения гекса-АаКДС в рамках Национального календаря прививок РФ (табл. 4) [7].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АаКДС-гексавакцина впервые зарегистрирована за рубежом в 2000 г., опыт ее применения составляет более 13 лет, а в Российской Федерации вакцина доступна уже более 2,5 лет.

Опыт по оценке переносимости препарата, проведенный на базе нашего Центра, позволил сделать следующие выводы.

1. Широкое внедрение АаКДС-гексавакцины открывает новые возможности иммунизации здоровых детей, пациентов с сопутствующей патологией и нарушенным графиком вакцинации.
2. Шестикомпонентная вакцина зарекомендовала себя как низкореактогенная, удобная комбинация АаКДС в применении как для здоровых детей, так и для пациентов с хронической патологией.
3. Минимальное количество инъекций позволяет снять психологический дискомфорт у родителей в период принятия решения о вакцинации. Одновременное (в один день) введение 6 обязательных антигенов и пневмококковой конъюгированной вакцины, используя всего 2 инъекции, позволяет избежать

дополнительных визитов по поводу иммунизации, повышает своевременность введения пневмококковой вакцины и, следовательно, защищенность ребенка в период, когда он особенно в этом нуждается.

4. Иммунизация недоношенных детей гексавакциной показала высокий профиль эффективности и безопасности, а также хорошую переносимость у данной группы пациентов.
5. Применение вакцины от шести инфекций целесообразно и удобно для детей с нарушенным графиком вакцинации против вирусного гепатита В и АКДС, позволяет достичь высокого охвата и защищенности детей в максимально короткие сроки. Немаловажным является возможность одновременной защиты и от гемофильтрной инфекции тип б.
6. Широкое применение АаКДС-гексавакцины позволяет максимально уменьшить количество инъекций и визитов в клинику, что повысит доверие к вакцинации, уменьшит количество отказов родителей и увеличит охват прививками, повысив, тем самым, защищенность детского населения.
7. Убедительные преимущества данной комбинированной вакцины над остальными дают основание рекомендовать ее введение в обязательный календарь прививок Российской Федерации.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральный закон о внесении изменения в ст. 9 Федерального закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» от 21.12.2013 года № 368-ФЗ.
2. Вакцина АаКДС-Геп В-ИПВ/Хиб (Инфанрикс Гекса): обзор основных свойств и перспективы применения в Российской Федерации. *Elsevier*. Сентябрь 2013. Выпуск 2: 1–16.
3. Product Monograph. Infanrix Hexa. Adsorbed Hib reconstituted with PEDIARIX. 2014.
4. Tichmann-Schumann I., Soemantri P., Behre U. et al. Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Jan; 24 (1): 70–7.
5. Knuf M., Habermehl P., Cimino C. et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine*. 2006 May 29; 24 (22): 4727–36.
6. Chevallier B., Vesikari T., Brzostek J. et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Apr; 28 (4 Suppl.): S109–18.
7. Таточенко В. К. Комбинированные вакцины в практике педиатра: когда коклюшная прививка в радость! *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (4).

А.Н. Сурков

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Роль пробиотиков в профилактике и лечении антибиотикоассоциированной диареи у детей

## Контактная информация:

Сурков Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-гастроэнтеролог отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 134-02-76, e-mail: surkov@nczd.ru

Статья поступила: 22.04.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

Во многих научных исследованиях была доказана важная роль микробиоты в поддержании адекватного функционирования макроорганизма и освещены разнообразные проблемы, связанные с нарушениями ее постоянства. Так, одной из наиболее частых причин возникновения кишечного дисбиоза у детей является антибиотикотерапия, на фоне которой может развиваться антибиотикоассоциированная диарея (AAD), связанная, в частности, с патологическим действием продуктов жизнедеятельности *Clostridium difficile*: энтеротоксина (токсина A), цитотоксина (токсин B) и белка, угнетающего перистальтику кишечника. Тем не менее сведения о распространенности AAD у детей в мире представлены в научной литературе весьма скучно, что не позволяет оценить весь масштаб данной проблемы. Именно поэтому очевидна необходимость постоянного совершенствования представлений врачей разного профиля о роли нормальной микробиоты, этиологических факторах, приводящих к ее патологическим изменениям, подходах к коррекции дисбиотических расстройств. При анализе современной научной литературы установлено, что распространенность AAD у детей в разных странах варьирует от 6,2 до 80%. При этом наибольшая частота (23%) ее возникновения связана с приемом амоксициллина/claveulanата. Кроме того, существуют данные, что риск развития AAD повышается еще больше у детей в возрасте младше 2 лет. В то же время имеются сведения о протективном влиянии на микробиоту кишечника пробиотиков, особенно комплексных препаратов, содержащих сбалансированную комбинацию бифидо- и лактобактерий.

**Ключевые слова:** антибиотикоассоциированная диарея, *Clostridium difficile*, пробиотики, лечение, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 41–45)

41

## МИКРОБИОТА КАК КОМПЛЕКСНАЯ ЭКОСИСТЕМА

Важная роль микробиоты в обеспечении нормального функционирования организма человека доказана во многих мировых исследованиях. Современная практическая медицина ежегодно пополняется новыми данными о функциях различных штаммов микроорганизмов, патологических явлениях, происходящих

в результате изменения микробиоценоза. В связи с этим вполне закономерно, что на фармацевтическом рынке появляются новые препараты, действие которых направлено на коррекцию дисбиотических нарушений. Именно поэтому необходимость постоянного совершенствования представлений врачей разного профиля о роли нормальной микробиоты, причинах развития ее

A.N. Surkov

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

# Role of Probiotics in Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children

Numerous scientific studies have proved an important role of microbiota in maintaining adequate functioning of the macroorganism and thrown light upon the various issues associated with functional disturbances. Thus, one of the most common causes of intestinal dysbiosis in children is antibiotic therapy, in the setting whereof antibiotic-associated diarrhea (AAD) associated with, but not limited to, pathological activity of *Clostridium difficile* byproducts — enterotoxin (toxin A), cytotoxin (toxin B) and intestinal peristalsis-inhibiting protein — may develop. However, there are only few published research data on AAD prevalence in children all over the world, which is why it appears impossible to assess the large scale of the problem. That is why it is absolutely necessary to continuously upgrade perception of the role of normal microbiota, etiological factors inducing pathological alterations thereof and approaches to correction of dysbiotic disorders by various medical specialists. Analysis of the current scientific literature demonstrated that AAD prevalence in children varies from 6.2 to 80% depending on the country. The most common (23%) cause of AAD is associated with amoxicillin/clavulanate intake. Moreover, there are data indicating that the AAD development risk is the highest in under-2 children. At the same time, there are data on the protective effect of probiotics, especially of the complex drugs containing a balanced combination of bifidus and lactic bacteria, on microbiota.

**Key words:** antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*, probiotics, treatment, children.

(Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 41–45)

изменений, подходах к коррекции дисбиотических расстройств очевидна.

Лекарственные средства, инфекции и ксенобиотики относятся к числу наиболее существенных факторов, обуславливающих микроэкологические нарушения у человека, особенно у ребенка. Также изменению качественного и количественного состава микробной флоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) способствуют голодание, либо переход на новый пищевой рацион (например, парентеральное питание), либо использование элементных диет с преобладанием аминокислот, липидных фракций. Отражаются на состоянии микробной флоры кишечника и оперативные вмешательства на органах брюшной полости, желудочно-кишечные кровотечения, сопровождающиеся даже незначительной по степени кровопотерей. Гормональные изменения, стресс, радиация также могут усугублять нарушения микробиоценоза [1, 2].

С современных позиций нормальную микробиоту рассматривают как комплексную, динамически сбалансированную экосистему, характеризующуюся определенным составом в зависимости от занимаемой ею ниши в организме человека. Под действием различных эндогенных и экзогенных факторов качественный и количественный состав микробиоты может изменяться. Выраженные изменения микробной флоры влекут за собой возникновение различных нарушений обменных процессов, играющих большое значение в патогенезе многих заболеваний, в частности патологии ЖКТ [1–3]. При нормальном состоянии макроорганизма микробиоценоз представляет собой сложную ассоциацию микроорганизмов, влияющих на жизнедеятельность друг друга и находящихся в постоянной взаимосвязи с организмом хозяина, сохраняя его здоровье путем поддержания биохимического, метаболического и иммунологического баланса [4–6]. Возможность осуществления такой важнейшей и многофункциональной функции осуществляется кишечной микробиотой в первую очередь за счет формирования колонизационной резистентности, которая обеспечивается конкуренцией с экзогенными бактериями за рецепторы связывания и факторы питания. Низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микробиоты, такие как пропионовая, масляная, уксусная, муравьиная, молочная кислоты, оказывают бактериостатическое действие на дизентерийных шигелл, сальмонелл, многие грибы и др. Эти же биологически активные соединения участвуют в регуляции водного, кислотно-основного и электролитного балансов, липидного и углеводного метаболизма в печени и других тканях [7]. Нормальная микробиота стимулирует перистальтику толстой и тонкой кишки, обеспечивая своевременное опорожнение ЖКТ. Также кишечные бактерии усиливают гидролиз белков, сбраживают углеводы, омыляют жиры, обладают амилазной и казеинолитической активностью, участвуют в метаболизме желчных кислот, холестерина и ксенобиотиков окружающей среды. Индигенная микробиота может синтезировать многие необходимые для макроорганизма витамины, а также играет роль в регуляции сорбции и экскреции многих ионов и катионов [2, 7].

Как уже говорилось, различные лекарственные средства могут вызывать выраженные микроэкологические нарушения ЖКТ. В их числе лидируют различные антибактериальные средства (АС), которые чрезвычайно часто и широко используются в лечении большого спектра заболеваний у детей. Однако, оказывая свое специфическое действие на патогенный возбудитель, АС параллельно действуют на индигенную флору, приводя к дисбактериозу с возможным развитием антибиотикоассоциирован-

ной диареи (ААД), под которой принято понимать необъяснимые другими причинами два или более эпизодов жидкого стула в течение двух последовательных суток, которые возникли в течение 2 ч от начала антибиотикотерапии и продолжаются вплоть до двух месяцев от этого момента [1, 8–11].

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ В МИРЕ

К сожалению, в мировой литературе сведения о распространенности ААД у пациентов детского возраста представлены лишь небольшим количеством серьезных научных работ (табл.) [12–20]. В исследовании, проведенном P. Jirapinyo и соавт. в Таиланде, показано, что ААД отмечалась у 6,2% из 225 детей, получавших амоксициллин и клоксациллин. При этом наблюдалась тенденция к более высокой встречаемости ААД при применении амоксициллина/клавуланата (16,7%) по сравнению с пациентами, применявшими амоксициллин (6,9%) или эритромицин (11,1%), хотя разница не была статистически значимой [15].

Недавнее исследование, проведенное D. Turke и соавт. в США, показало, что ААД развилась у 11% (71 из 650) детей, применявших АС. Интересно, что симптоматика прогрессировала непосредственно во время курса антибиотикотерапии более чем у 2/3 пациентов и только в 15% случаев — в течение 1 нед после прекращения лечения антибактериальными средствами. У 17% детей, развивших диарею в момент проведения антибиотикотерапии, симптомы продолжались и после ее отмены. Авторы обнаружили, что ААД в среднем возникала на 5-й ( $5,3 \pm 3,5$ ) день от начала применения АС и длилась  $4,0 \pm 3,0$  сут, в связи с чем госпитализация в стационар таких пациентов не требовалась. Наибольшая заболеваемость ААД приходилась на детей в возрасте от 2 мес до 2 лет (18%), а наибольшая ее частота отмечалась у детей, принимавших такие антибиотики, как амоксициллин/клавуланат (23%), эритромицин (16%), пенициллин G и V (3%), пенициллины A и M (11%), цефалоспорины (9%), макролиды (8%), триметоприм/сульфаметоксазол (6%). При этом ААД развивалась достоверно быстрее при применении амоксициллина/клавуланата по сравнению с другими антибиотиками, но не зависела от пути введения препарата (парентерально или перорально). Относительный риск возникновения ААД у ребенка, принимающего амоксициллин/клавуланат, составлял 2,43 (диапазон — 1,4–4,21) и повышался до 3,5 (1,89–6,46), если ребенок имел возраст младше 2 лет [16].

Несколько публикаций, где также представлены сведения о распространенности ААД, являются клиническими исследованиями, в которых оценивалась эффективность пробиотической терапии. Так, J. A. Vanderhoof и соавт. выявили признаки ААД у 26 из 95 детей, получавших плацебо [13]. В других аналогичных работах указывается более высокая частота развития ААД. Такой результат, очевидно, связан с тем, что анализ проводился на малых выборках пациентов [14, 15, 17, 18] или же в группе больных, получавших исключительно амоксициллин/клавуланат [12]. В некоторых из указанных исследований авторами использовалась нестандартная дефиниция ААД, что отразилось на ее более частом выявлении [15, 17, 18].

Согласно данным двух рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в Польше, 17% детей в группе, получавших плацебо, развили симптоматику ААД, однако количество пациентов этой группы

**Таблица.** Распространенность антибиотикоассоциированной диареи (ААД) у детей в мире

Авторы	Место проведения исследования	Тип исследования	Определение ААД	Распространенность ААД	Возраст обследуемых	Группа антибиотика	Амбулаторные или стационарные пациенты
Mitchell и соавт. [12]	США	Изучение распространенности	Верное	22 из 76 (28,9%)	12–47 мес	Амоксициллин/клавуланат	Амбулаторные
Vanderhoof и соавт. [13]	США	РКИ	Верное	25 из 95 (26%)	От 6 мес до 10 лет	Все	Амбулаторные
Arvola и соавт. [14]	Финляндия	РКИ	Верное	9 из 58 (16%)	От 2 нед до 12,8 года	Все, но 38 из 58 получали амоксициллин	Амбулаторные
Jirapinyo и соавт. [15]	Таиланд	КИ	Неизвестно	8 из 10 (80%)	1–36 мес	Все	Стационарные
Turke и соавт. [16]	США	Изучение распространенности	Верное	71 из 650 (11%)	От 1 мес до 15,4 лет	Все	Амбулаторные
La Rosa и соавт. [17]	Италия	КИ	Неверное	31 из 50 (62%)	Средний возраст — 6,6 года	Все	Амбулаторные
Sekhi и соавт. [18]	Япония	КИ	Не известно	16 из 27 (59%)	Не указан	Все	Амбулаторные
Kotowska и соавт. [19]	Польша	РКИ	Верное	22 из 127 (17,3%)	От 5 мес до 15 лет	Все	Амбулаторные и стационарные
Damrongmanee и соавт. [8]	Таиланд	Изучение распространенности	Верное	14 из 225 (6,2%)	От 3 мес до 14,5 лет	Все	Амбулаторные
Ruszczynski и соавт. [20]	Польша	РКИ	Верное	20 из 120 (17%)	От 3 мес до 14 лет	Все	Амбулаторные и стационарные

Примечание. РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; КИ — клиническое исследование.

было небольшим, что не позволяет адекватно оценить истинную распространенность заболевания [19, 20]. M. S. Kramer и соавт., оценивая характер и распространенность побочных эффектов со стороны ЖКТ в когорте из 2714 детей, получавших лечение антибиотиками, сообщали о том, что диарея развивалась в 3,6% случаев, но конкретное определение ААД не обозначалось. Относительный риск развития диареи колебался от 3 до 5 для пенициллинов V, амоксициллина и нистатина; составлял 6,5 для цефалоспиронов I поколения и 10,2 — для клоксациллина [21].

### РОЛЬ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* В РАЗВИТИИ АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

Среди разнообразия этиологических факторов ААД наибольшее значение придается *C. difficile* — грамположительной аэробной спорообразующей бактерии, обладающей устойчивостью к большинству АС. В составе нормальной микробиоты кишечника популяция *C. difficile* не превышает 0,001–0,01%, но в случае приема антибиотиков она может возрастать до 15–40% [22, 23]. Однако, вопрос об истинной распространенности *C. difficile* у детей с ААД продолжает оставаться дискуссионным. Так, например, по данным L. J. F. Pinto и соавт., лишь у 6 (11,7%) из 51 стационарного пациента и 2 (6,6%) из 30 амбулаторных, имевших клинические признаки ААД, была выявлена *C. difficile* [24]. В то же время при проведении ретроспективного когортного исследования на базе Детского медицинского центра в США за период 2001–2006 гг. было выявлено 513 детей, имевших *C. difficile*. При этом доля таких пациентов в возрасте старше 2 лет увеличи-

лась с 46 до 64%. Заболеваемость значительно возросла у амбулаторных пациентов, особенно у тех, кто обращался в отделение скорой медицинской помощи (1,18 против 2,47 случаев на 1000 визитов;  $p = 0,02$ ). Напротив, доля стационарных больных с *C. difficile* за исследуемый период заметно снизилась (1,024 против 0,680 случаев на 1000 койко-дней;  $p = 0,004$ ) [25]. По данным A. Gogate и соавт., если еще 10 лет назад заболеваемость *C. difficile* у детей с ААД в Индии не превышала 3,6%, то в последние годы она резко возросла до 18% в возрастной группе пациентов от 5 до 12 лет [26].

Свое патологическое действие *C. difficile* оказывает путем продукции в просвете кишечника различных патологических веществ: энтеротоксина (токсин А), цитоксина (токсин Б) и белка, угнетающего перистальтику кишечника. Их патологическое действие на кишечную слизистую оболочку способствует возникновению воспалительных изменений. Стимулируя гуанилаткиназу, энтеротоксин оказывает провоспалительное и просекреторное действие, приводя к повышенной секреции жидкости в просвет кишки и вызывая диарею. Цитоксин, обладая выраженным цитотоксическим действием, ингибирует синтез белка в клетках тонкого и толстого кишечника и повреждает мембранны энтеро- и колоноцитов. В свою очередь, это обуславливает переход ионов калия из клеток во внеклеточное пространство с последующим развитием электролитных нарушений [22, 27]. Возникновение ААД может быть связано не только с *C. difficile*, но и другими микрорганизмами, а именно: *Clostridium perfringens* (тип А), *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella oxytoca*, грибы рода *Candida*.

Одним из механизмов развития диарейного синдрома на фоне приема антибиотиков может являться и развитие дисбиоза пищеварительного тракта, когда происходит подавление роста индигенной и усиление роста условно-патогенной микробной флоры. Это отражается на метаболизме углеводов, нарушает образование молочной кислоты и короткоцепочечных монокарбоновых жирных кислот, что приводит к развитию осмотической диареи с потерей больших объемов жидкости. При этом нарушается энтерогепатическая рециркуляция холевой и дезоксихолевой желчных кислот, что усугубляет диарею вследствие стимуляции секреции хлоридов и воды (секреторная диарея). Среди причин развития ААД следует учитывать и побочные действия самих АС, патологически влияющих на моторику и функцию ЖКТ. Так, например, входящие в состав некоторых антибиотиков пенициллинового ряда клавулановая кислота и продукты ее метаболизма усиливают перистальтическую активность тонкого кишечника (гиперкинетический характер диареи). Также повышение моторной функции толстой кишки могут вызывать макролиды. При применении АС из группы цефалоспоринов может развиваться диарея, связанная с неполным всасыванием препарата из просвета кишечника (гиперосмолярный тип диареи) [22, 27].

Лабораторная диагностика микробиологических нарушений кишечника предусматривает копрологический, биохимический анализ кишечного содержимого, культуральное исследование соскоба слизистой оболочки кишечника, анализ кала на флору, применение дыхательного теста и анализ кала на дисбактериоз [28–30].

### ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ АНТИБИОТИКОАССОЦИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

Одним из основополагающих принципов идиопатической терапии является отмена АС. При этом всегда необходимо проведение мер, направленных на предотвращение обезвоживания и нормализацию электролитного баланса. Актуальным является применение энтеросорбентов. При терапии ААД, причина которой связана с *C. difficile*, эффективны метронидазол, ванкомицин и рифаксимин. Сохранение и коррекция микроэкологии кишечника требует назначение пробиотиков, цитомукопротекторов, метаболитов бактерий-симбионтов и продуктов функционального питания на основе молочнонекислых бактерий и др. [31–35].

В настоящее время доказана взаимосвязь характера питания и микробной флоры ЖКТ, поэтому большое значение в профилактике нарушений микробиоты кишечника придается пробиотикам, которые оказывают селективное действие на индигенную микробиоту без усиления роста и размножения токсигенпродуцирующих клоstrидий, токсигенных штаммов кишечной палочки и бактериоидов. К пробиотикам относятся неперевариваемые компоненты пищи — низкомолекулярные углеводы (фруктозо- и галактоолигосахариды, инулин, лактулоза, лактитол). Они не могут быть подвергнуты гидролизу пищеварительными энзимами человека, не абсорбируются в верхних отделах пищеварительного тракта и являются субстратом для избирательной стимуляции роста, а также метаболической активности бактерий (например, бифидо- и лактобактерий), заселяющих толстый кишечник. Эти вещества содержатся в больших количествах в молочных продуктах, крупах, хлебе, кукурузных хлопьях, луке репчатом, чесноке, горохе, фасоли, артишоках, бананах и др. Также существуют и лекарственные препараты, которые относятся к пробиотикам (например, лактулоза) [36–40].

Хорошим эффектом в профилактике ААД обладают пробиотики, причем наиболее удачными по соотношению эффективности, хорошей переносимости и невысокой номинальной цены являются мультиштаммовые (мультивидовые) пробиотики, к которым, например, относятся пробиотические комплексы Риофлора Баланс Нео и Риофлора Иммуно Нео (Никомед, Россия), разработанные для взрослых и детей старше 3 лет [41].

Риофлора Баланс Нео — пробиотик, включающий сбалансированную комбинацию из восьми пробиотических микроорганизмов: *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus acidophilus* W55, *Lactobacillus paracasei* W20, *Lactobacillus plantarum* W62, *Lactobacillus rhamnosus* W71, *Lactobacillus salivarius* W24. Каждая капсула содержит не менее 500 млн ( $5 \times 10^8$  КОЕ/капсула) пробиотических микроорганизмов.

В исследованиях ряда авторов было доказано положительное влияние данного пробиотика на метаболизм микробиоценоза кишечника. Его применение сопровождалось повышением активности представителей нормальной микробиоты, снижением активности протеолитической микробиоты, а также увеличением синтеза бутиратов, играющего важную роль в процессе пролиферации эпителия крипт и регуляции моторики толстой кишки. При одновременном назначении с антихеликобактерной терапией пробиотик оказывал протективное действие на микробиоту кишечника, снижал проявления диспепсии, препятствовал развитию дисбиоза, то есть демонстрировал эффективность при купировании развившихся дисбиотических изменений: успешно ликвидировал связанные с ними симптомы диспепсии и восстановил нормальную метаболическую активность микробиоты кишечника [42]. Препарат рекомендован в качестве биологически активной добавки к пище — источника пробиотических микроорганизмов (бифидо- и лактобактерий). Взрослым и детям старше 3 лет назначают по 2 капсулы 2 раза в день, желательно натощак (утром и перед сном). Возможно растворение содержимого капсулы в теплой воде, молоке или йогурте (при невозможности проглотить целую капсулу). Продолжительность приема 10–14 дней. При необходимости курс можно повторить. Во время курса антибиотикотерапии рекомендуется прием препарата с временным интервалом 2 ч до или после перорального приема антибиотика, а если антибиотик назначен в инъекционной форме, то капсулы могут назначаться перорально 2 раза в сут независимо от времени инъекций [43].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ современной научной литературы показал, что распространенность ААД у детей в разных странах сильно варьирует и колеблется от 6,2 до 80%, что в ряде случаев связано с малой выборкой пациентов или неверной дефиницией ААД. Тем не менее наибольшая частота (23%) ее возникновения связана с приемом амоксициллина/клавуланата. Кроме того, обнаружены данные о том, что риск развития ААД еще больше повышается, если ребенок имеет возраст младше 2 лет. В то же время имеются сведения о протективном влиянии на микробиоту кишечника пробиотиков, особенно комплексных препаратов, содержащих сбалансированную комбинацию бифидо- и лактобактерий.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Микробная флора кишечника и пробиотики. *Москва: Педиатрия*. 1999. 48 с.
2. Сурков А.Н. Тактика лечения острых кишечных инфекций у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (6): 141–47.
3. Микробиота пищеварительного тракта. Под ред. А.И. Хавкина. *Москва: Фонд социальной педиатрии*. 2006. 416 с.
4. Хавкин А.И. Нарушения микрозоологии кишечника. Принципы коррекции. Методические рекомендации. *Москва*. 2004. 40 с.
5. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашин В.Т. Физиологическое значение кишечной микробиоты. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2011; 2: 75–8.
6. Урсова Н.И. Нарушения микробиоты и дисфункции билиарного тракта у детей. Под ред. проф. Г.В. Римарчук. *Москва*. 2005. 218 с.
7. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Зверков И.В., Чичерин И.Ю. Дисбактериоз кишечника (понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции). Современные возможности пребиотической терапии. *Москва*. 2010. 50 с.
8. Damrongmanee A., Ukarapol N. Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting. *J Med Asso Thai*. 2007; 90: 513–7.
9. Авдеева Т.Г., Рябухин Ю.В., Парменова Л.П., Крутикова Н.Ю., Жлобницкая Л.А. Детская гастроэнтерология: руководство. *Москва: ГЭОТАР-Медиа*. 2011. 192 с.
10. Урсова Н.И., Римарчук Г.В., Щеплягина Л.А., Савицкая К.И. Современные методы коррекции дисбиоза кишечника у детей. Учебное пособие. *Москва: МОНИКИ*. 2000. 48 с.
11. Alam S., Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children. *Indian Pediatrics*. 2009; 46: 491–96.
12. Mitchell D.K., Van R.D., Mason E.H., Norris D.M., Pickering L.K. Prospective study of toxicigenic Clostridium difficile in children given amoxicillin/clavulanate for otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15: 514–9.
13. Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L., Hanner T.L., Lupo J.V., Young R.J. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr*. 1999; 135: 564–8.
14. Arvola T., Laiho K., Torkkeli S., Mykkonen H., Salminen S., Maunula L. et al. Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics*. 1999; 104: e 64.
15. Jirapinyo P., Densupsoontorn N., Thamonsiri N., Wongarn R. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants by probiotics. *J Med Assoc Thai*. 2002; 85 (Suppl. 2): S739–42.
16. Turke D., Bernet J.P., Marx J., Kempf H., Giard P., Welbaum O., Lacombe A., Rembert F., Tournel F., Bernasconi P., Gottrand F., McFarland L.V., Bloch K. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37: 22–6.
17. La Rosa M., Bottaro G., Gulino N., Gambuzza F., Di Forti F., Ingi G. et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with Lactobacillus sporogens and fructo-oligosaccharides in children: a multicentric double-blind vs. placebo study. *Minerva Pediatr*. 2003; 55: 447–52.
18. Seki H., Shiohara M., Matsumura T., Miyagawa N., Tanaka M., Komiyama A. et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in children by Clostridium butyricum MIYAIRI. *Pediatr Int*. 2003; 45: 86–90.
19. Kotowska M., Albrecht P., Szajewska H. *Saccaromyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized double-blind placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21: 583–90.
20. Ruszczynski M., Radzikowski A., Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of Lactobacillus rhamnosus (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Alimentary Pharmacol Therap*. 2008; 28: 154–61.
21. Kramer M.S., Hutchinson T.A., Naimark L., Contardi R., Flegel K.M., Leduc D.G. Antibiotic-associated gastrointestinal symptoms in general pediatric outpatients. *Pediatrics*. 1985; 76: 365–70.
22. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей. Под ред. проф. Н.П. Шабалова. *Москва: МЕДпресс-информ*. 2011. 736 с.
23. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101 (4): 812–22.
24. Pinto L.J.F., Alcides A.P.P., Ferreira E.O., Avelar K.E.S., Sabra A., Domingues R.M.C.P. et al. Incidence and importance of Clostridium difficile in paediatric diarrhoea in Brazil. *J Med Microbiol*. 2003; 52: 1095–9.
25. Benson L., Song X., Campos J., Singh N. Changing epidemiology of Clostridium difficile-associated disease in children. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28: 1233–5.
26. Gogate A., De A., Nanivadekar R., Mathur M., Saraswathi K., Jog A. et al. Diagnostic role of stool culture and toxin detection in antibiotic associated diarrhea due to Clostridium difficile in children. *Indian J Med Res*. 2005; 122: 518–24.
27. Болезни кишечника у детей. Под общей редакцией А.М. Запруднова. *Москва: Анахарис*. 2009. 280 с.
28. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения. *Терапевтический архив*. 2001; 2: 67–72.
29. Максимов В.А., Далидович К.К., Чернышев А.Л., Мельников В.Л. Диагностические тесты при заболеваниях органов пищеварения. *Ленза: Информационно-издательский ПГУ*. 2005. 228 с.
30. Римарчук Г.В., Щеплягина Л.А., Круглова И.В., Тюрина Т.К. Нарушение микробиоты кишечника у детей (клиническое значение, диагностика, факторы риска, новые технологии в лечении). *Москва*. 2009. 32 с.
31. Казначеева Л.Ф., Ишкова Н.С., Казначеев К.С., Молохеев А.В. Методы коррекции дисбиотических нарушений кишечника у детей. Под ред. Л.Ф. Казначеевой. *Новосибирск*. 2006. 48 с.
32. Kale-Pradhan P.B., Jassal H.K., Wilhelm S.M. Role of Lactobacillus in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2010; 30 (2): 119–26.
33. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. *Int J Antimicrob Agents*. 2000; 16 (4): 521–6.
34. Doron S.I., Hibberd P.L., Gorbach S.L. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42 (Suppl. 2): S58–63.
35. Szajewska H., Ruszczynski M., Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2006; 149 (3): 367–72.
36. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. *Москва: ГРАНТЬ*. 1998. Т. 1. 288 с.
37. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И., Эйберман А.С. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Рекомендации и комментарии. *Москва*. 2006. 44 с.
38. Татьянина О.Ф. Современные антибактериальные препараты: новые возможности в профилактике дисбиотических нарушений. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (6): 77–82.
39. Сурков А.Н. Возможности пробиотической терапии в комплексном лечении антибиотикоассоциированной диареи у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (2): 132–6.
40. Сурков А.Н. Возможности коррекции и профилактики нарушений микробиоценоза кишечника у часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (2): 59–65.
41. Урсова Н.И. Антибиотикоассоциированная диарея: выбор пробиотика с позиций медицины, основанной на доказательствах. *Трудный пациент*. 2013; 11 (2–3): 22–8.
42. Ли И.А., Сильвестрова С.Ю., Дроздов В.Н. Пробиотик Риофлора Баланс Нео и антихеликобактерная терапия — повышение эффективности лечения за счет снижения нежелательных явлений. *Медицинский совет*. 2013; 10: 100–3.
43. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотикоассоциированную диарею. *Трудный пациент*. 2012; 10 (6): 16–24.

Ю.И. Кучеров<sup>1, 2</sup>, Ю.В. Жиркова<sup>1, 2</sup>, М.Г. Рехвиашвили<sup>1</sup>, И.А. Михалев<sup>1</sup>, Л.Н. Москвитина<sup>1</sup>,  
Д.Л. Шипорев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Использование пропранолола для лечения осложненных форм гемангиомы у детей

## Контактная информация:

Кучеров Юрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением хирургии и реанимации новорожденных НИИ детской хирургии НЦЗД, профессор кафедры детской хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-09-08, e-mail: ykucherov@mail.ru

Статья поступила: 21.05.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

Инфантильные гемангиомы (ИГ) — наиболее распространенные опухоли, обнаруживаемые в раннем детстве, в том числе у 5–10% новорожденных. Несмотря на то, что при неосложненном течении болезни характерна спонтанная инволюция, ИГ требуют терапии с целью предотвращения обезображенности, функциональных нарушений или изъязвления. В 2008 г. был описан эффективный опыт лечения ИГ неселективным  $\beta$ -блокатором пропранололом. С этого момента было опубликовано более 200 статей, посвященных эффективности и безопасности  $\beta$ -блокаторов при лечении ИГ, а также оценке потенциальных побочных эффектов. В статье представлены литературные данные по оценке эффективности лечения гемангиом сложной локализации пропранололом на основании современных стандартов оказания медицинской помощи. Особое внимание уделено побочным эффектам, развивающимся при введении этого препарата. На основании результатов опубликованных научных работ  $\beta$ -блокаторы представляются весьма эффективными в лечении ИГ и имеют хороший профиль безопасности. Однако, для окончательного подтверждения данного мнения необходимо продолжить проведение клинических исследований, создать достаточную доказательную базу.

**Ключевые слова:** гемангиома, классификация, лечение, пропранолол,  $\beta$ -блокаторы, эффективность, безопасность, побочные эффекты, новорожденные.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 46–50)

## ВВЕДЕНИЕ

Гемангиомы — наиболее распространенные доброкачественные сосудистые опухоли, встречающиеся у 1,5–3% новорожденных и 10–12% детей первого года жизни [1–6]. Для гемангиом характерен быстрый рост в период новорожденности с последующим его замедлением и дальнейшей инволюцией после одного

года жизни [1, 3, 4, 6]. Гемангиомы особенно быстро растут в первые 3 мес жизни ребенка, причем у недоношенных — в 2–3 раза быстрее, чем у доношенных. При регрессии яркость гемангиомы уменьшается, на ней появляются участки беловатого цвета, прекращается периферический рост. Через 6–8 мес ангиома представляет гладкое невозвышающееся над кожей

Y.I. Kucherov<sup>1, 2</sup>, Y.V. Zhirkova<sup>1, 2</sup>, M.G. Rekhviashvili<sup>1</sup>, I.A. Mikhalev<sup>1</sup>, L.N. Moskvitina<sup>1</sup>, D.L. Shiporev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

# Use of Propranolol for Treating Complicated Hemangiomas in Children

Infantile hemangiomas (IHs) are the most common tumors detectable in infants, including 5–10% of the neonates. Despite the spontaneous involution characteristic of the uncomplicated course of the disease, IHs require therapy in order to prevent disfigurement, functional disorders and cankering. Effective experience of treating IHs with non-selective  $\beta$ -blocker propranolol was described in 2008. More than 200 articles on effectiveness and safety of  $\beta$ -blockers for IH treatment and assessment of potential side effects have been published since then. The article presents published data on the assessment of effectiveness of treating difficult to access hemangiomas with propranolol on the basis of the applicable standards of medical care rendering. Special attention is given to the side effects induced by administration of this drug. According to the results of the published scientific works,  $\beta$ -blockers appear to be rather effective for IH treatment and feature a high safety profile. However, it is necessary to continue clinical research and establish a sufficient evidence basis in order to definitively confirm this hypothesis.

**Key words:** hemangioma, classification, treatment, propranolol,  $\beta$ -blockers, effectiveness, safety, side effects, neonates.

(Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 46–50)

беловато-розовое пятно, кожа над которым подвергается атрофии, а к 3–4-му году жизни остается небольшой дипигментированный участок кожи [1–6].

Наиболее частой локализацией гемангиом является область головы и шеи, в связи с чем обуславливается выраженный косметический дефект, несмотря на небольшой процент занимаемой площади поверхности тела новорожденного. Кроме того, иногда ИГ склонны к дальнейшему росту. Гемангиомы в дальнейшем, по мере взросления ребенка, оказывают негативное влияние на его психоэмоциональное состояние, что негативно оказывается на социальной адаптации, особенно если в патологический процесс вовлечены глаза, нос, уши и рот [1, 2, 4, 6–11]. При локализации гемангиом в области туловища, что встречается в 15% случаев, наибольший интерес для практических врачей представляет их расположение в области грудной железы и промежности. Примерно в 1% случаев ангиомы локализуются в области промежности и наружных половых органов. Особенностью течения гемангиом при данной локализации является их склонность к частому изъязвлению с сопутствующим воспалительным процессом.

### КЛАССИФИКАЦИЯ

Термин «ангиома» был впервые употреблен Р. Вирховым в XIX веке. Он описал гистологические характеристики сосудистых образований и на основе микроскопической картины капилляров сформулировал их классификацию: простые, кавернозные и рацемозные [12]. Однако, в клинической практике врача использование классификации, построенной исключительно на гистопатологической характеристики, не способствует правильной диагностике и выбору адекватного лечения детей с сосудистыми аномалиями.

В зарубежной литературе приводится классификация, основанная на физических характеристиках и клеточном строении, согласно которой сосудистые аномалии подразделяются на сосудистые опухоли, сосудистые мальформации с медленным потоком (капиллярные, венозные, лимфатические мальформации), сосудистые мальформации с быстрым потоком (артериовенозные fistулы, артериовенозные мальформации) и комбинированные сосудистые мальформации (синдром Клиппеля–Треноне, синдром Паркса–Вебера) [13].

Зарубежные авторы используют классификацию, предложенную Mulliken в 1996 г. и утвержденную Международным обществом по изучению сосудистых аномалий (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA) (табл. 1). В этой классификации сосудистые аномалии делятся на опухоли и мальформации по клеточным характеристикам и клиническому течению [14].

В нашей стране в клинической практике используется классификация, предложенная С.Д. Терновским в 1959 г., которая, по нашему мнению, является наиболее

рациональной и не утерявшей практической значимости. В ней выделяют простые (находятся на поверхности кожи), кавернозные (располагаются под кожей), комбинированные (имеют кожную и подкожную части) и смешанные (состоят из различных тканей) гемангиомы.

Простые гемангиомы составляют до 71% их общего числа, кавернозные — до 7%, комбинированные — до 20%, смешанные — до 2%.

В современной литературе описаны различные методики лечения гемангиом, такие как химиотерапия с использованием препаратов винкристин и циклофосфамида [12–14], ингибиторов ангиогенеза (интерферон альфа2а [9, 15–17]), стероидов [15, 17], радио- [12, 18, 19] или криотерапии [13, 16, 20–22], терапевтической эмболизации [9, 16, 18, 23]; применение лазеров [5, 16]; радикальное хирургическое лечение [22, 24].

### СТЕРОИДНАЯ ТЕРАПИЯ

Методом лечения гемангиом сложной локализации до настоящего времени являлась гормональная терапия. При подборе больных для кортикоидной терапии используют следующие критерии: сложная локализация, обширность поражения, быстрый рост гемангиомы и сочетанное поражение опухолью различных анатомических областей [10, 11]. Используют преднизолон в дозе 5–10 мг/кг в сут. Суточную дозу преднизолона в таблетках делят на 2 приема: в 6 ч утра ребенок получает 2/3 дозы, в 9 утра — 1/3 дозы. Лечение проводят по альтернирующей схеме, при которой препарат принимают через день без снижения дозировки. Продолжительность курса лечения — 28 дней. При необходимости через 6–8 нед курс лечения повторяют по той же методике [8, 12, 13].

Гормонотерапия является высокоеффективным методом (98%), однако желаемого косметического результата достичь практически невозможно. Только у 2% детей удается полностью вылечить ангиомы с помощью гормонотерапии [12, 13].

По опыту многих авторов, до применения пропранолола стероиды были терапией первой линии, но стероидная терапия имеет значительные побочные эффекты, развивая в первую очередь синдром гиперкортицизма, в том числе увеличение массы тела, гипертонию, угнетение функции надпочечников, гипергликемию, а также иммуносупрессию (что многих врачей заставляет необоснованно переносить даты отвода от плановой иммунизации), поведенческие изменения и задержку роста [8, 9, 12, 13, 15, 16, 18, 25–29].

### ПРИМЕНЕНИЕ ПРОПРАНОЛОЛА

Свойство пропранолола угнетать рост гемангиом было открыто французским врачом Leaute-Labreze с коллегами из Детского госпиталя Бордо (Франция) в 2008 г. [30].

Данный эффект пропранолола был обнаружен у ребенка с ИГ на лице, получавшего стандартную на тот момент

**Таблица 1.** Классификация сосудистых аномалий по ISSVA

Сосудистые опухоли	Сосудистые мальформации
Инфантильные гемангиомы	Капиллярные
Врожденные гемангиомы	Венозные
«Пучковые» ангиомы	Лимфатические
Капошиформные гемангиоэндотелиомы	Артериовенозные
Веретеноклеточные гемангиоэндотелиомы	Смешанные формы

**Таблица 2.** Схема лечения пропранололом (модифицировано по Leaute-Labreze и соавт., 2008; Sans и соавт., 2009)

Начало лечения в стационарных условиях (3–4 дня) с текущим контролем	
Предварительные исследования:	
<ul style="list-style-type: none"><li>• ЭКГ, ТСГ, эхокардиография;</li><li>• при подкожных гемангиомах — допплеровская сонография;</li><li>• у детей с сегментарными гемангиомами лица/PHACE-синдромом — МРТ черепа</li></ul>	
Схема дозировки:	
<ul style="list-style-type: none"><li>• 1-й день — по 0,5 мг/кг веса в день;</li><li>• 2-й день — по 1,0 мг/кг веса в день;</li><li>• 3-й день — по 2,0 мг/кг веса в день (окончательная доза)</li></ul>	
Прием разделить на 3 равные дозы, принимать после еды	
В фазе постепенного увеличения дозы после каждого приема тщательный контроль:	
<ul style="list-style-type: none"><li>• артериального давления;</li><li>• частоты сердечных сокращений;</li><li>• глюкозы крови</li></ul>	
Исследования в процессе терапии	
В первые 4 нед — еженедельно, затем каждые 2 нед — контроль сердечных сокращений и артериального давления	
Каждые 4 нед — фотодокументация картины заболевания, при подкожных гемангиомах — допплеровская сонография	
Каждые 4 нед — корректировка дозы в соответствии с массой тела	
Завершение терапии	
Продолжительность лечения — 6 мес, затем плавное окончание с еженедельным снижением приема вначале до двух доз, а затем до одной дозы в день	

Примечание. ЭКГ — электрокардиограмма, ТСГ — тироксинсвязывающий глобулин, МРТ — магнитно-резонансная томография.

гормональную терапию, на фоне которой развилось осложнение на сердце — обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, после чего был назначен неселективный  $\beta$ -адреноблокатор пропранолол. На следующий день после начала терапии гемангиома изменила цвет от интенсивного красного до фиолетового и стала более мягкой на ощупь. Курс лечения пропранололом составил 10 дней, на фоне которого ИГ практически полностью исчезла. Результаты наблюдений были опубликованы в *The New England Journal of Medicine* (табл. 2). По результатам применения пропранолола французскими врачами было констатировано четкое уменьшение сосудистого образования уже через 24 ч с дальнейшим регрессом в течение нескольких месяцев [30].

Описанный случай инициировал проведение ряда клинических исследований, результаты которых продемонстрировали высокую эффективность пропранолола в лечении гемангиом — быструю и значительную регрессию опухоли с минимальными побочными эффектами [6, 11, 19, 28–66].

На сегодняшний день существует несколько теорий, объясняющих механизм действия пропранолола. Предварительные исследования Storch и соавт. показали, что пропранолол препятствует нормальной работе эндотелиальных клеток, ингибирует процессы поддержания сосудистого тонуса, ангиогенеза и апоптоза [40]. Кроме того, эффект пропранолола при лечении гемангиом достигается за счет трех его фармакологических действий: вазоконстрикции, ингибиции ангиогенеза, индукции апоптоза [28, 31, 32, 41, 52].

Показаниями к назначению пропранолола являются гемангиомы, локализующиеся на лице; крупные сегментные гемангиомы на туловище и конечностях; гемангиомы внутренних органов, лечение которых следует начинать еще в фазе пролиферации [6, 11, 28, 31, 33, 41, 44, 52, 58].

Пропранолол противопоказан недоношенным новорожденным в течение первых двух недель жизни; детям с врожденными пороками сердца, имеющим противопо-

казания к терапии  $\beta$ -блокаторами; новорожденным с эпизодами обструктивного бронхита и нарушением функции почек [28, 59]. Перед началом лечения ребенок должен пройти клиническое обследование, включающее эхоДКГ, электрокардиографию, 48-часовой мониторинг витальных функций, уровня гликемии крови [6, 31, 33, 52].

Согласно действующим международным протоколам, стартовая доза пропранолола составляет от 0,5 до 3 мг/кг в сут, разделенных на 2 или 3 приема; в течение следующих 2 нед доза корректируется для достижения индивидуальной терапевтической дозы [6, 11, 28, 31, 33, 41]. В зависимости от возраста ребенка терапия пропранололом продолжается от 4 до 8 мес или до конца фазы пролиферации, то есть до полного разрешения патологического процесса [28, 33, 41, 52] (см. табл. 2).

На фоне приема пропранолола могут развиваться брадикардия, артериальная гипотензия, а также такие побочные эффекты, как бронхоспазм, свистящее дыхание, гипогликемия и электролитные нарушения [6, 11, 28, 33, 37, 40, 41, 52]. Возможны и неспецифичные побочные эффекты, такие как нарушения сна, желудочно-кишечный дискомфорт [52]. В педиатрической практике известны факты случайного приема запредельных доз пропранолола. Так, прием 70 мг препарата двухлетним ребенком привел к сонливости, АВ-блокаде II степени и гипогликемии [66]. Прием 100 мг пропранолола 5-летним ребенком сопровождался сонливостью с бредом и галлюцинациями [67]. В то же время передозировка пропранолола 17-летней девушкой повлекла за собой остановку сердца, что потребовало 2-часовой сердечно-легочной реанимации и последующей баллонной внутриаортальной контрапульсацией для восстановления гемодинамики [68].

Помимо эффективности в лечении инфантильных гемангиом пропранолол показал минимальное токсическое действие, которое даже вызвало «парадигмы» в лечении гемангиом во всем мире. Однако мы должны учитывать тот факт, что, несмотря на многочисленные медицинские публикации в текстовой базе данных

PubMed по лечению пропранололом, препарат до сих пор используется в повседневной клинической практике без учета каких-либо стандартов медицинской помощи или четких рекомендаций [6, 28, 64]. Это означает, что на самом деле пропранолол еще находится в стадии клинических исследований и официально не прошел одобрение этического комитета как метод лечения гемангиом [11, 28, 39, 42, 47, 59, 64, 66, 69, 70].

Несмотря на то, что пропранолол зарекомендовал себя как препарат выбора для лечения гемангиом сложной локализации у детей, в настоящее время нет пропективных, контролируемых исследований, описывающих оптимальную дозу вводимого препарата и сведение к минимуму побочных эффектов [34]. Применение пропранолола у детей с различными синдромами, например PHACE, увеличивает риск развития сердечно-легочных осложнений, таких как брадикардия, гипотония или бронхоспазм. Также группами пациентов с повышенным риском развития серьезных осложнений терапии пропранололом являются новорожденные с низкой массой тела; дети пониженного питания; дети, страдающие сахарным диабетом и электролитными нарушениями [29, 34, 40]. Массовое использование пропранолола в педиатрии непрофильными специалистами требует тщательного мониторинга. Возникает необходимость создания чет-

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kimmer M., Bettex M., Genton N., Stockmann M. Haut und Weichteile, Hamangiome, in Kinderchirurgie Diagnostik, Indikation, Therapie, Prognose, Begr undet von M. Grob. Georg Thieme. New York, NY, USA. 1982; ch. 9.4–9.7.
2. Finn M.C., Glowacki J., Mulliken B. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *Journal of Pediatric Surgery*. 1983; 18 (6): 894–900.
3. Schaarschmidt K., Willital H., Lehmann R.R. Tumorchirurgie, Hamangiome, in Chirurgie im Kindesalter, Spitta, Balingen, Germany. 2000. P. 956–965.
4. Puri P., Nemeth L., Prem P. Hemangiomas and vascular malformations, in Newborn Surgery, ch. 71. Arnold Publisher, London, UK. 2nd ed. 2003.
5. Poetke M., Berlien H.P. Laser treatment in hemangiomas and vascular malformations. *Medical Laser Application*. 2005; 20 (2): 95–102.
6. Hochman M., Adams D.M., Reeves T.D. Current knowledge and management of vascular anomalies I: Hemangiomas. *Facial Plastic Surgery*. JAMA. 2011; 13 (3): 145–151.
7. Dieterich-Miller C.A., Safford P.L. Psychosocial development of children with hemangiomas: home, school, health care collaboration. *Children's Health Care*. 1992; 21 (2): 84–89.
8. Achauer B.M., Chang C.J., Vander Kam V.M. Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1997; 99 (5): 1301–1308.
9. Zide B.M., Glat P.M., Stile F.L., Longaker M.T. Vascular lip enlargement, part I: hemangiomas — tenets of therapy. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1997; 100 (7): 1664–1673.
10. Tanner J.L., Dechert M.P., Frieden I.J. Growing up with a facial hemangioma: Parent and child coping and adaptation. *Pediatrics*. 1998; 101 (3): 446–452.
11. Restrepo R., Palani R., Cervantes L.F., Duarte A.M., Amjad I., Altman N.R. Hemangiomas revisited: the useful, the unusual and the new; part 2: Endangering hemangiomas and treatment. *Pediatric Radiology*. 2011; 41 (7): 905–915.
12. Grosfeld J.L., O'Neill J.A., Fonkalsrud J.E.W., Coran A.G. Pediatric surgery. In 2 v. Ed. by Jay L. Grossfeld. 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier. 2006; 2: 1141–2146.
13. Holcomb G.W. Ashkraft's Pediatric Surgery. George Whitfield Holcomb III, J. Patrick Murphy. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2010. 1101 p.
14. O'Neill J.A., Grosfeld J.L., Fonkalsrud J.E.W., Coran A.G. Pediatric surgery. Philadelphia: Mosby Elsevier. 2006; 2.
15. Schweiger-Kabesch A., Deml M., Kurnik K., Kammer B., Schmidt H., Hamangiome. Glukokortikoid und Interferontherapie. *Monatsschr Kinderheilk*. 2004; 152: 29–37.
16. Ulrich H., Baumler W., Hohenleutner U., Landthaler M. Neodymium-YAG laser for hemangiomas and vascular malformations — long term results. *Journal of the German Society of Dermatology*. 2005; 3 (6): 436–440.
17. Roganovic J. An update on the treatment of high-risk haemangiomas in infants. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2007; 17 (2): 147.
18. Enjolras O., Riche M.C., Merland J.J., Escande J.P. Management of alarming hemangiomas in infancy: A review of 25 cases. *Pediatrics*. 1990; 85 (4): 491–498.
19. Leaute-Labreze C., Prey S., Ezzedine K. Infantile hemangioma: part II: Risks, complications and treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011; 25: 1254–1260.
20. Cremer H., Djawari D. Zur Frühtherapie der planen und planotuberösen Hamangiome mittels Kontaktkryochirurgie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 1995; 143: 365–368.
21. Bause H. Kryotherapie lokalisierter klassischer Hamangiome. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2004; 152: 16–22.
22. Grantzow R. Chirurgische Therapie von Hamangiomen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2004; 152: 23–28.
23. Longacre J.J., Benton C., Unterthiner R.A. Treatment of facial hemangioma by intravascular embolization with silicone spheres. Case report. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1972; 50 (6): 618–621.
24. Wolff K.D., Holzle F., Eufinger H. Indikationen zur primären operativen Therapie von Gefäßanomalien im Sauglingsalter. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. 2002; 6 (5): 303–308.
25. Brown S.H., Neerhout R.C., Fonkalsrud E.W. Prednisone therapy in the management of large hemangiomas in infants and children. *Surgery*. 1972; 71 (2): 168–173.
26. Apfelberg D.B., Maser M.R., White D.N., Lash H. A preliminary study of the combined effect of neodymium: YAG laser photoacogulation and direct steroid instillation in the treatment of capillary/cavernous hemangiomas of infancy. *Annals of Plastic Surgery*. 1989; 22 (2): 94–104.
27. Sadan N., Wolach B. Treatment of hemangiomas of infants with high doses of prednisone. *Journal of Pediatrics*. 1996; 128 (1): 141–146.
28. Weibel L. Propranolol — eine neue Therapie für infantile Hamangiome. *Paediatrica*. 2009; 20 (2): 27–29.

кого алгоритма наблюдения пациентов детским кардиологом для сведения к минимуму вероятности побочных эффектов препарата [34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом большинство авторов приводят положительные результаты по лечению гемангиом с использованием пропранолола с низким процентом побочных эффектов. Пропранолол и другие  $\beta$ -блокаторы произвели революцию в лечении ИГ; изучение механизмов его действия привело к новому пониманию патофизиологии и лечения этого заболевания. Однако, несмотря на широкое использование пропранолола, нет общепринятых стандартов диагностики и профилактики осложнений, вызванных применением препарата у новорожденных с врожденными пороками сердечно-сосудистой системы и синдромом PHACE. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить механизм его действия, определить и подтвердить оптимальную дозировку, продолжительность терапии, а также оценить риски и процент возникновения возможных осложнений.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

29. Bertrand J., McCuaig C., Dubois J., Hatami A., Ondreichak S., Powell J. Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: A retrospective comparative study. *Pediatric Dermatology*. 2011; 28 (6): 649–654.

30. Leaute-Labreze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T. et al. Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358 (24): 2649–2651.

31. Leaute-Labreze C., Dumas de la Roque E., Taieb A. More on propranolol for hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359: 2846–2847.

32. Sans V., de la Roque E.D., Berge J. et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: Follow-up report. *Pediatrics*. 2009; 124 (3): 423–431.

33. Lawley L.P., Siegfried E., Todd J.L. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: Risks and recommendations. *Pediatric Dermatology*. 2009; 26 (5): 610–614.

34. Siegfried E.C., Keenan W.J., Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359 (26): 2846.

35. Buckmiller L.M., Munson P.D., Dyamenahalli U., Dai Y., Richter G.T. Propranolol for infantile hemangiomas: Early experience at a tertiary vascular anomalies center. *Laryngoscope*. 2010; 120 (4): 676–681.

36. Holland K.E., Frieden I.J., Frommelt P.C., Mancini A.J., Wyatt D.B., Drolet A. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma. *Archives of Dermatology*. 2010; 146 (7): 775–778.

37. Manunza F., Syed S., Laguda B. et al. Propranolol for complicated infantile haemangiomas: A case series of 30 infants. *British Journal of Dermatology*. 2010; 162 (2): 466–468.

38. Naouri M., Schill T., Maruani A., Bross F., Lorette G., Rossler J. Successful treatment of ulcerated haemangioma with propranolol. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010; 24 (9): 1109–1112.

39. Pavlakovic H., Kietz S., Lauerer P., Zutt M., Lakomek M. Hyperkalemia complicating propranolol treatment of an infantile hemangioma. *Pediatrics*. 2010; 126 (6): 1589–1593.

40. Storch C.H., Hoeger P.H. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *British Journal of Dermatology*. 2010; 163 (2): 269–274.

41. Zimmermann A.P., Wiegand S., Werner J.A., Eivazi B. Propranolol therapy for infantile hemangiomas: Review of the literature. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2010; 74 (4): 338–342.

42. Bagazgoitia L., Torrelo A., Lopez Gutierrez J.C. et al. Propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatric Dermatology*. 2011; 28 (2): 108–114.

43. Leaute-Labreze C., Prey S., Ezzidine K. Infantile haemangioma: part I: Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011; 25: 1245–1253.

44. deGraaf M., Breu J.M. P.Jr., Raphael M.F., Vos M., Breugem C.C., Pasman S.G. M. A. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: A case series of 28 infants. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011; 65 (2): 320–327.

45. Eivazi B., Cremer H.J., Mangold C., Teymoortash A., Wiegand S., Werner J.A. Hemangiomas of the nasal tip: an approach to a therapeutic challenge. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2011; 75 (3): 368–375.

46. Fuchsmann C., Quintal M.C., Giguere C. et al. Propranolol as first-line treatment of head and neck hemangiomas. *Archives of Otolaryngology. Head & Neck Surgery*. 2011; 137 (5): 471–478.

47. Love J.N., Sikka N. Are 1–2 tablets dangerous? Beta-blocker exposure in toddlers. *Journal of Emergency Medicine*. 2004; 26 (3): 309–314.

48. Janmohamed S.R., Madern G.C., de Laat P.C.J., Oranje A.P. Haemangioma of infancy: Two case reports with an overdose of propranolol. *Case Reports in Dermatology*. 2011; 3 (1): 18–21.

49. Kim L.H.C., Hogeling M., Wargon O., Jiwane A., Adams S. Propranolol: useful therapeutic agent for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011; 46 (4): 759–763.

50. Missot T.G., Lueder G.T., Gilbertson K., Bayliss S.J. Oral propranolol for treatment of periocular infantile hemangiomas. *Archives of Ophthalmology*. 2011; 129 (7): 899–903.

51. Ni N., Guo S., Langer P. Current concepts in the management of periocular infantile (capillary) hemangioma. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2011; 22: 419–425.

52. Peridis S., Pilgrim G., Athanasopoulos I., Parpounas K. A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2011; 75 (4): 455–460.

53. Shayan Y.R., Prendiville J.S., Goldman R.D. Use of propranolol in treating hemangiomas. *Canadian Family Physician*. 2011; 57 (3): 302–303.

54. Schupp C.J., Kleber J.B., Gunther P., Holland-Cunz S. Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: dosage, duration, adverse effects, and outcome. *Pediatric Dermatology*. 2011; 28 (6): 640–644.

55. Tan S.T., Itinteanga T., Leadbitter P. Low-dose propranolol for infantile haemangioma. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2011; 64 (3): 292–299.

56. Zaher H., Rasheed H., Hegazy R.A., Abdelhalim D.M., Gawdat H.I. Oral propranolol: An effective, safe treatment for infantile hemangiomas. *European Journal of Dermatology*. 2011; 21 (4): 558–563.

57. Zvulunov A., McCuaig C., Frieden I.J. et al. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: A multicenter retrospective study. *Pediatric Dermatology*. 2011; 28 (2): 94–98.

58. AWMF online: Leitlinien Register: 006/100, Entwicklungsstufe S 2 k aktueller Stand, Hamangiome im Sauglings und Kleinkindsalter, Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie, der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie, und der Deutschen Gesellschaft für Mund, Kiefer, Gesichtschirurgie. 2012.

59. Bettloch-Mas I., Martinez-Miravete M.T., Lucas-Costa A., de Lara A.M., Selva-Otalaurruchi J. Outpatient treatment of infantile hemangiomas with propranolol: A prospective study. *Actas Dermosifiliográficas*. 2012; 103: 806–815.

60. Georgountzou A., Karavatikis E., Klimentopoulou A., Xaidara A., Kakourou T. Propranolol treatment for severe infantile hemangiomas: A single centre 3-year experience. *Acta Paediatrica*. 2012; 101 (10): 469–474.

61. Hsu T.C., Wang J.D., Chen C.H. et al. Treatment with propranolol for infantile hemangioma in 13 Taiwanese newborns and young infants. *Pediatrics and Neonatology*. 2012; 53: 125–132.

62. Pierre Fabre Dermatology: Randomized controlled multidose multicentre adaptive phase II/III study in infants. Clinical trials gov. identifier: NCT01056341. 2012.

63. Vlastarakos P.V., Papacharalampous G.X., Chrysostomou M. et al. Review article: Propranolol is an effective treatment for airway hemangiomas: A critical analysis and meta-analysis of published interventional studies. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2012; 32: 213–221.

64. Chen T.S., Eichenfield L.F., Friedlander S.F. Infantile hemangiomas: An update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics*. 2013; 131: 99–108.

65. Drolet B.A., Frommelt P.C., Chamlin S.L. et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: Report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013; 131 (1): 128–140.

66. Hesse B., Pedersen J.T. Hypoglycaemia after propranolol in children. *Acta Med Scand*. 1973; 193: 551–2.

67. Eibs H.G., Oberdisse U., Brambach U. Intoxication by beta-blockers in children and adolescents (authors transl). *Monatschr Kinderheilkd*. 1982; 130 (5): 292–5.

68. Lane A.S., Woodward A.C., Goldman M.R. Massive propranolol overdose poorly responsive to pharmacologic therapy: use of the intra-aortic balloon pump. *Ann Emerg Med*. 1987; 16 (12): 1381–3.

69. Поляев Ю.А., Постников С.С., Мыльников А.А., Гарбузов Р.В., Нарбутов А.Г., Шимановский Н.Л. Новые возможности в лечении инфантильных гемангиом с помощью пропранолола. *Международный медицинский журнал*. 2012; 2: 94–103.

70. Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Гетман А.Н., Ивлева С.А., Рехвиашвили М.Г. Клинический случай лечения пропранололом гемангиомы печени у новорожденного. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014; 5–6: 81–85.

И.А. Беляева, Т.В. Турти, О.Л. Лукоянова, М.И. Ивардава, Э.О. Тарзян

Научный центр здоровья детей, Москва, Российской Федерации

# Обеспечение грудного вскармливания у недоношенных детей: проблемы и пути решения

## Контактная информация:

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением для недоношенных детей Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-15-19, e-mail: irinaneo@mail.ru

Статья поступила: 07.06.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

Обеспечение продолжительного грудного вскармливания является актуальной проблемой неонатологии. Как известно, уникальный состав материнского молока за счет содержания всех необходимых пищевых веществ в достаточном количестве и оптимального их соотношения обеспечивает правильное физическое и нервно-психическое развитие грудного ребенка. Авторы уделили особое внимание обеспечению грудным молоком детей, родившихся недоношенными, в том числе с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Однако, именно у этой категории пациентов наиболее трудно своевременно начать и сохранить грудное вскармливание. Существует много причин, препятствующих адекватному обеспечению грудным молоком недоношенного ребенка. Со стороны матери основной проблемой является гипогалактия, причинами которой могут быть стресс после преждевременных родов, отсутствие уверенности в успешной лактации, временные медицинские противопоказания и, как следствие, отклонения в формировании доминанты лактации, мотивации на длительное грудное вскармливание и др. Со стороны ребенка: тяжелое состояние, отсутствие или слабость сосательного рефлекса, нередко длительное парентеральное и зондовое кормление, необходимость докорма смесью. В статье приводятся данные литературы о различных методах поддержки грудного вскармливания на этапе выхаживания недоношенного ребенка в стационаре, а также представлен опыт поддержки грудного вскармливания, накопленный в Научном центре здоровья детей, который доказывает, что для рационального и продолжительного вскармливания недоношенных детей грудным молоком и обеспечения их нормального роста и развития необходимы одновременная поддержка и сопровождение матери, ребенка и семьи в целом несколькими специалистами (неонатологом/педиатром, психологом, маммологом, диетологом, реабилитологом) не только на этапах родов и выхаживания, но и при выписке из стационара.

**Ключевые слова:** естественное вскармливание, грудное молоко, новорожденные, недоношенные дети, доминанта лактации, гипогалактия, поддержка грудного вскармливания, образовательные программы, специальные медицинские изделия (бутылочки, соски).

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 51–58)

## ВВЕДЕНИЕ

Успешное выхаживание недоношенных детей — одна из важнейших задач неонатологии на современном этапе [1]. В последние годы в Российской Федерации

отмечается увеличение количества преждевременно родившихся детей, в том числе с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ, ЭНМТ). К числу обусловивших причин относятся ухудшение состояния

I.A. Belyayeva, T.V. Turti, O.L. Lukoyanova, M.I. Ivardava, E.O. Tarzyan

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

# Breast Feeding Support in Premature Infants: Problems and Solutions

*Support of long-term breast feeding is a pressing issue of neonatology. It is known that the unique composition of breast milk ensures proper physical and neuropsychic development of infants, as it contains all the necessary nutrients in the sufficient amount and optimal proportion. The authors gave specific attention to provision of premature infants, especially with very low and extremely low birth weight, with breast milk. However, it is very difficult to launch and maintain breast feeding in this very category of patients. There are many reasons impeding adequate provision of premature infants with breast milk. The main problem on the part of the mother is hypogalactia, which may be caused by preterm labor stress, lack of confidence in successful lactation, temporary medical contraindications and, therefore, deviant formation of the lactation dominant, motivation towards prolonged breast feeding etc. On the part of the child: severe condition, no or weak sucking reflex, often — prolonged parenteral and tube feeding, need in supplementary feeding. The article presents published data on various methods of maintaining breast feeding at the stage of hospital developmental care of premature infants and experience of breast feeding support accumulated at the Scientific Center of Children's Health, which proves that simultaneous support and follow-up of the child's mother and her family in whole by several specialists (neonatologist/pediatrician, psychologist, breast physician, dietician and recreation therapist) not only at the stages of labor and development care, but also after discharge from hospital are required to ensure rational and prolonged breast feeding of premature infants and normal growth and development thereof.*

**Key words:** natural feeding, breast milk, neonates, premature infants, lactation dominant, hypogalactia, breast feeding support, educational programs, special medical devices (bottles, pacifiers).

(Педиатрическая фармакология — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 51–58)

здравья населения в целом, применение вспомогательных репродуктивных технологий, а также успехи перинатальной медицины [2].

В системе выхаживания недоношенных новорожденных наряду с проведением лечебных мероприятий и созданием оптимальных условий среды важная роль принадлежит адекватному питанию [3]. Обеспечение полноценным питанием является принципиальным для дальнейшего адекватного роста и развития недоношенных детей. Согласно заключению Американской академии педиатрии (2008), «питание играет главную роль в формировании отдаленного хорошего самочувствия возрастающего числа выживающих недоношенных младенцев, в связи с чем становится ясно, что коррекция питания на ранних этапах может иметь долгосрочные последствия» [4].

### ПРЕИМУЩЕСТВА ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ ДЛЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Оптимальный продукт для энтерального питания детей, родившихся преждевременно, — грудное молоко. Состав материнского молока уникален. Оно содержит все необходимые пищевые вещества в достаточном количестве и правильном соотношении для обеспечения гармоничного физического и нервно-психического развития грудного ребенка. Надежно защищает его от различных заболеваний, способствует хорошему эмоциональному состоянию и спокойному поведению младенца. Кормление грудью создает условия для более тесного контакта матери и ребенка, формирует более близкие их связи, сохраняющиеся на долгие годы [5–7].

В последние годы накоплено достаточно данных о преимуществах грудного молока для здоровья недоношенных детей. Многочисленными исследованиями доказано, что при вскармливании грудным молоком у недоношенного ребенка:

- значительно снижается заболеваемость [8–10];
- уменьшается риск развития некротического энтероколита [8, 11];
- улучшается пищевая толерантность [12, 13];
- уменьшается поздняя септициемия [8, 10];
- сокращается продолжительность пребывания в стационаре [14];
- улучшаются неврологические исходы [15–21].

Отмечен и более высокий уровень интеллектуального развития по сравнению с детьми, получающими молочные смеси. Продемонстрирован дозозависимый эффект грудного молока: так, каждые 10 мл грудного молока, потребляемые на 1 кг массы тела в сутки, увеличивали показатель индекса психомоторного развития по шкале Бейли на 0,53 пункта при достижении детьми 18–22 мес постконцептуального возраста [21, 22].

Женское молоко после преждевременных родов имеет особый состав [23–28], который в большей степени соответствует потребностям недоношенных детей в пищевых веществах. По сравнению с молоком женщин, родивших в срок, в нем содержится больше белка (2,2–1,5 г в 100 мл), особенно в переходном молоке и молоке на первом месяце лактации (табл. 1). Особенностью является факт, что женское молоко после преждевременных родов содержит больше среднечепочечных триглицеридов, чем после срочных родов.

**Таблица 1.** Макро- и микронутриентный состав переходного и зрелого молока преждевременно родивших женщин в сравнении со зрелым молоком женщин, родивших в срок [27]

Макро- и микронутриентный состав	Переходное молоко преждевременно родивших женщин (6–10-й дни после родов)	Зрелое молоко преждевременно родивших женщин (22–30-й дни после родов)	Зрелое молоко женщин, родивших в срок (> 30 дней после родов)
<b>Макронутриенты</b>			
Энергия, ккал/л	660 ± 60	690 ± 50	640 ± 80
Белок, г/л	19 ± 0,5	15 ± 1	12 ± 1,5
Жир, г/л	34 ± 6	36 ± 7	34 ± 4
Углеводы, г/л	63 ± 5	67 ± 4	67 ± 5
<b>Микронутриенты</b>			
Кальций, ммоль/л	8,0 ± 1,8	7,2 ± 1,3	6,5 ± 1,5
Фосфор, ммоль/л	4,9 ± 1,4	3,0 ± 0,8	4,8 ± 0,8
Магний, ммоль/л	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,3	1,3 ± 0,3
Натрий, ммоль/л	11,6 ± 6,0	8,8 ± 2,0	9,0 ± 4,1
Хлор, ммоль/л	21,3 ± 3,5	14,8 ± 2,1	12,8 ± 1,5
Калий, ммоль/л	13,5 ± 2,2	12,5 ± 3,2	13,9 ± 2,0
Железо, ммоль/л	23	22	22
Железо, мг/л	0,4	0,4	0,4
Цинк, мкмоль/л	58 ± 13	33 ± 14	15–46
Медь, мкмоль/л	9,2 ± 2,1	8,0 ± 3,1	3,2–6,3
Магний, нмоль/кг	6 ± 8,9	7,3 ± 6,6	3–6
Йод, мкмоль/л	-	1,25	-

Известно также, что жирнокислотный состав грудного молока характеризуется высоким содержанием незаменимых длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот — арахидоновой, докозагексаеновой и эйкозапентаеновой, которые являются структурными элементами всех клеточных мембран и необходимы для миелинизации нервных волокон, формирования сетчатки глаза и становления иммунитета.

В недавнем исследовании приводятся данные о более высокой концентрации олигосахаридов в грудном молоке после преждевременных родов по сравнению с молоком женщин, родивших в срок. Исследования последнего времени показали, что олигосахариды способны непосредственно предотвращать адгезию патогенов к слизистой оболочке кишечника, они снижают риск развития инфекции и модулируют эпителиальный и иммунный ответ клеток [29]. Это подчеркивает важную роль грудного вскармливания для недоношенных детей, которые имеют более высокий риск инфекционных заболеваний в силу незрелости их иммунной системы. Однако, молоко преждевременно родивших женщин способно удовлетворить потребности в пищевых веществах недоношенных детей с относительно большой массой тела (более 1800–2000 г). Недоношенные дети с меньшей массой тела после окончания раннего неонатального периода постепенно начинают испытывать дефицит в ряде нутриентов (особенно белка), а также некоторых минералах (кальции, фосфоре, магнии, натрии, меди, цинке) и витаминах (B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, C, D, E, K, фолиевой кислоте) [30].

Сохранить основные преимущества грудного вскармливания и в то же время обеспечить высокие потребности недоношенного ребенка в пищевых веществах становится возможным при использовании обогатителей грудного молока, которые представляют собой специализированные белково-витаминно-минеральные добавки. Внесение обогатителей в свежесцеженное или пастеризованное женское молоко позволяет компенсировать дефицит пищевых веществ в рационах преждевременно родившихся детей [30].

Однако, более половины женщин после преждевременных родов страдают гипогалактией. Существенную роль в возникновении недостаточности лактации играют сочетанные осложнения беременности и родов, частые для незрелого ребенка слабость или отсутствие сосательного рефлекса, невозможность или позднее прикладывания к груди, раздельное пребывание матери и недоношенного ребенка в условиях стационара.

## ВОЗМОЖНОСТИ СТАЦИОНАРА «МАТЬ И ДИТЯ» В ПОДДЕРЖКЕ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

В настоящее время в Российской Федерации в подавляющем большинстве отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных мать редко допускается к своему ребенку, особенно крайне незрелому; в стационарах II этапа выхаживания редко госпитализируется вместе с ребенком, а лишь допускается на отдельные кормления младенца в дневное время, что не позволяет полноценно обеспечить ребенка материнским молоком и препятствует становлению и поддержанию лактации у кормящей женщины. В то же время известно, что

совместное пребывание матери и ребенка в одной палате способствует формированию доминанты лактации, обеспечивает лучшую выработку пролактина (через стимуляцию зрительных, тактильных, обонятельных, слуховых рецепторов). Таким образом, совместное пребывание обеспечивает физиологическое становление лактации [31–33].

Следуя рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), а также инициативам ВОЗ/ЮНИСЕФ по поддержке грудного вскармливания, отделение для недоношенных детей Научного центра здоровья детей с 2003 г. работает по принципу «мать и дитя», то есть подавляющее большинство пациентов госпитализируются вместе с матерями, что позволяет повышать эффективность терапии сочетанной перинатальной патологии как у доношенных, так и недоношенных пациентов, в том числе за счет активного включения матери в процесс выхаживания больного ребенка, а также за счет соблюдения принципов медицинской этики и деонтологии, гуманизации процесса лечения и выхаживания, этапности и преемственности в оказании помощи новорожденным детям, прежде всего недоношенным.

Матери, госпитализированные совместно с ребенком, овладевают навыками ухода за кожей новорожденного, смены подгузников, контроля температуры тела, взвешивания. Кормление ребенка осуществляется непосредственно матерью (при отсутствии медицинских противопоказаний ребенок прикладывается к груди). Круглосуточное совместное пребывание матери и ребенка позволяет осуществлять рекомендуемый ВОЗ принцип грудного вскармливания «по требованию», что благоприятствует становлению лактации у кормящей женщины и положительно оказывается на продолжительности грудного вскармливания. При невозможности прикладывания к груди больному ребенку может быть предоставлено свежесцеженное (нативное) материнское молоко, что особенно важно для тяжелобольных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями (пневмонией, сепсисом, некротизирующим энтероколитом), а также для наиболее уязвимой категории пациентов — недоношенных детей, в том числе крайне маловесных [30, 34]. Новорожденным пациентам с гемолитической болезнью используют для кормления пастеризованное при температуре 62,5°C в течение 30 мин грудное молоко собственной матери. Таким образом, совместное пребывание матери с ребенком позволяет проводить оптимальное грудное вскармливание даже при невозможности прикладывания ребенка к груди.

### Поддержка грудного вскармливания в стационаре «Мать и дитя» обеспечивает:

- возможность кормления ребенка по требованию, что является одним из принципиальных физиологических условий становления нормальной лактации;
- значительное уменьшение риска осложнений у матери (патологическое огрубение молочных желез, лактостаз, мастит);
- установление тесного контакта матери и ребенка, формирование и закрепление психоэмоциональной связи, социализация ребенка;

- усвоение матерью навыков по уходу за ребенком и кормлению грудью, что помогает ей после выписки из стационара преодолевать трудности, связанные с грудным вскармливанием и материнскими обязанностями в целом.

**Вскрмливание недоношенных детей грудным молоком в стационаре «Мать и дитя» предполагает возможность:**

- совместного размещения с матерью (нативное сцеженное материнское молоко);
- лечения и выхаживания в палате интенсивной терапии (пастеризованное грудное молоко собственной матери);
- использования донорского грудного молока для вскармливания недоношенных детей (при отсутствии грудного молока у матери).

Обеспечение достаточного грудного вскармливания в стационаре во многом зависит от состояния здоровья кормящей женщины и ее психологического статуса после родов. Именно поэтому в работу по поддержке грудного вскармливания в отделении включены маммолог и психолог, что способствует формированию доминанты лактации у кормящих матерей и преодолению временных трудностей при прикладывании к груди. Только при отсутствии грудного молока для вскармливания новорожденных используют адаптированные молочные смеси, при необходимости лечебного характера. Постоянное присутствие, деятельное участие и эмоционально-психологическое воздействие матери особенно важно в процессе начальной реабилитации детей с перинатальной патологией.

В отделении в полной мере осуществляются принципы NIDCAP (Neonatal Individualized Developmental Care Assessment Program), или терапии среды, включающие:

- профилактику нозокомиальных инфекций (совместное пребывание матери и ребенка);
- ход с использованием метода «кенгуру»;
- профилактику боли (использование глюкозы, непитательного сосания или грудного молока с целью обезболивания);
- психолого-педагогическое сопровождение семьи (психоэмоциональная поддержка матери, обучение мягкой сенсорной стимуляции и уходу за недоношенным ребенком);
- современную фармако- и диетотерапию (рациональная антибиотикотерапия на основе микробиологического мониторинга, ингаляционные стероиды, пассивная иммунизация паливизумабом, оптимизация вскармливания).

Особое внимание в стационаре «Мать и дитя» уделяется психологической поддержке семьи и работе коррекционного педагога. Это обусловлено тем, что рождение больного ребенка создает ситуацию острого психологического стресса у матери, искажает формирование материнской привязанности, затрудняет активное участие семьи

в процессе реабилитации ребенка с перинатальной патологией. Для оптимизации лечебно-диагностического процесса в отделении проводится постоянная консультативная работа психолога (психотерапевта), способствующая созданию в стационаре «Мать и дитя» психологического климата взаимного доверия между медицинским персоналом и родителями. Это позволяет обучать матерей приемам ухода за больным ребенком, активно включать их в начальную реабилитацию и создавать особый благоприятный контакт в диаде мать–ребенок.

Одним из основных итогов работы отделения по принципу «мать и дитя» является увеличение доли новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, при выписке из стационара (табл. 2).

### ПОДДЕРЖКА ЛАКТАЦИИ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Важной причиной нарушений становления лактации, отказа от грудного вскармливания служит отсутствие у женщины после преждевременных родов доминанты лактации, которая должна вырабатываться в ходе беременности и после родов [35, 36].

Рождение недоношенного или больного ребенка может быть отнесено к жизненной ситуации, оказывающей негативное влияние на психологическое состояние матери. Такие женщины переживают острый стресс, находятся в состоянии шока от случившегося, испытывают страх, чувство вины. Чаще всего у матерей недоношенных новорожденных состояние эмоционального напряжения сохраняется достаточно долго, может длиться несколько недель, а иногда и месяцев, в зависимости от их личностных особенностей, что негативно влияет на формирование доминанты лактации.

В проведенном в ФГБНУ НЦЗД исследовании показано, что психологическая поддержка матери является важной неотъемлемой составляющей формирования доминанты лактации у женщины и поддержки грудного вскармливания для детей, родившихся недоношенными [37].

Как известно, важным фактором становления лактации является раннее прикладывание к груди матери в родильном зале — в первые 20–30 мин, что способствует функциональной активации гипоталамо-гипофизарной системы организма [38–40]. Известно, что лакто- и галактопоэз сильно зависят от тактильно-механического раздражения периферических рецепторов, расположенных в соске матери. Длительность лактации, ее выраженность существенным образом зависят от частоты, интенсивности и длительности сосания [41, 42]. Недоношенные дети нередко прикладываются к груди значительно позже. Причиной этому служат тяжелое состояние при рождении, необходимость проведения первичной реанимации, длительная депривация сосания. Позднее прикладывание к груди может стать причиной гипогалактии. Так,

**Таблица 2.** Результаты комплексного подхода к поддержке грудного вскармливания (2013 г.), % на момент выписки

Дети	Исключительно грудное вскармливание	Преимущественно грудное вскармливание
Доношенные новорожденные, %	75,3	81,5
Недоношенные новорожденные, %	54,3	74,9

по данным Т.К. Тихоновой, у 39% женщин при позднем прикладывании ребенка к груди имелись признаки гипогалактии, а продолжительность лактации, как правило, не превышала 3–4 мес [43].

Недоношенные дети часто вяло сосут [30]: это приводит к недостаточному рефлекторному раздражению области соска и ареолы, что может стать причиной недостаточной продукции пролактина и, как следствие, гипогалактии. Высокая распространенность гипогалактии, особенно среди женщин, родивших преждевременно, заставляет искать все новые подходы к ее лечению. При этом основными задачами лечения гипогалактии, принятыми в здравоохранении, являются восстановление микроциркуляции, стимуляция процессов кровообращения и лимфообмена в молочной железе, функциональная активация гипоталамо-гипофизарной системы организма [44, 45]. Несмотря на наличие большого количества медикаментозных методов лечения, до настоящего времени эта проблема остается нерешенной; кроме того, большинство фармакологических препаратов оказывают нежелательные побочные действия на организм женщины, способны накапливаться в грудном молоке, тем самым негативно воздействуя на ребенка [46]. Все это заставляет ученых искать выход в использовании немедикаментозных методов стимуляции лактации [44, 45, 47, 48], а также целебных свойств природы.

Поэтому наиболее распространенным методом стимуляции лактации является сегодня применение различных лекарственных фитосборов, обладающих молокогонным и спазмолитическим действием, повышающих лактацию и успокаивающих центральную нервную систему, к тому же содержащих витамины и микроэлементы [49].

Одним из серьезных факторов прекращения грудного вскармливания с первых дней жизни является решение медицинского персонала в учреждениях родовспоможения, второго этапа выхаживания о докорме больного ребенка молочной смесью или полном переводе на искусственное вскармливание. Сложной и серьезной проблемой выглядит вроде бы обоснованный перевод на искусственное вскармливание недоношенных детей, родившихся с отклонениями в состоянии здоровья вследствие перенесенной хронической (внутриутробной) гипоксии и/или острой (интранатальной) асфиксии, инфекционно-воспалительной патологии. Эти дети больше всего нуждаются в материнском грудном молоке, но нередко не могут получить его по ряду причин, связанных с собственным тяжелым состоянием после рождения [30].

Одним из важных способов решения проблемы необоснованного перевода новорожденного ребенка на вскармливание молочной смесью является внедрение организационных мероприятий, изложенных в инструктивно-методическом письме «Охрана, поощрение и поддержка грудного вскармливания: развитие совместной Декларации ВОЗ/Детского фонда ООН» (1996). К ним относятся обучение медицинского персонала навыкам естественного вскармливания, работа с матерями с целью формирования у них четких представлений о безусловном преимуществе грудного вскармливания и выработки твердого психологического настроя на грудное вскармливание будущего ребенка, проведение индивидуальной работы с каждой беременной.

Важной задачей является обеспечение грудным молоком детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ. Практически все недоношенные новорожденные с ОНМТ и ЭНМТ, особенно в первые дни жизни, нуждаются в полном парентеральном питании. Однако, при отсутствии энтерального питания более 5–7 дней у недоношенных детей, родившихся в тяжелом состоянии, происходят значительные нарушения моторики кишечника, развивается атрофия слизистой оболочки (снижение объема слизистой, уменьшение продукции клеток, снижение высоты ворсинок), повышается проницаемость кишечной стенки, нарушается всасывание аминокислот и снижается уровень гормонов и ферментов кишечника [7, 30].

При отсутствии противопоказаний энтеральное питание начинают в первые 24–48 ч жизни, желательно через 2–6 ч после рождения ребенка. Трофическое питание в объеме 5–10 мл/кг в сут не несет существенной питательной ценности, но способствует более быстрому становлению функциональной активности кишечника, повышая уровень гастроинтестинальных гормонов (энтоглюкагон, гастрин, гастроингибиторный пептид, мотилин, инсулин, панкреатический полипептид, нейротензин) [30]. Предпочтительно использование грудного молока, поскольку оно оказывает пребиотический, противоинфекционный и противовоспалительный эффект, снижает риск развития инфекционно-воспалительных осложнений, в том числе некротизирующего энтероколита [30, 11].

Применение трофического питания существенно уменьшает время, необходимое для перевода недоношенного ребенка на полное энтеральное питание, и сокращает продолжительность госпитализации [50, 51]. По данным R. Donovan с соавт. (2006), энтеральное питание детей с массой менее 1250 г можно начинать с конца первых–начала вторых суток жизни с достижением полного объема энтерального питания уже к концу второй недели жизни. Кроме того, необходимость использования для энтерального трофического питания грудного молока служит хорошей мотивацией для матери по сохранению лактации.

Серьезной проблемой остается вскармливание материнским молоком недоношенных детей, вынужденных длительно находиться на зондовом питании. Выходом в этом случае может служить кормление сцеженным пастеризованным молоком, пробные прикладывания к груди. Важным в данный период является возможность общения с матерью методом «кенгуру», что имеет важный психологический аспект: усиливает привязанность матери к ребенку, способствует формированию взаимосвязи между ними, убеждает мать в том, что она вовлечена в заботу о ребенке [30, 34, 52, 53].

Перевод ребенка от зондового к кормлению из груди не всегда бывает гладким, нередко требует переходного периода с кормлением из бутылочки. Связано это со слабостью сосательного рефлекса, невозможностью в силу тяжелого состояния получить необходимый объем молока из груди матери. В настоящее время существующие рекомендации не предполагают использования средств, имитирующих материнскую грудь. Но данные рекомендации направлены на детей, родившихся здоровыми и не имеющих противопоказаний для прикладывания к груди. Новорожденные, особенно недоношенные

дети, с перинатальной патологией по тем или иным причинам часто бывают вынужденно отлучены от грудного вскармливания. Однако, по мере стабилизации состояния ребенка, при появлении первых признаков восстановления/созревания сосательного рефлекса усилия медицинского персонала должны быть направлены на подготовку ребенка к сосанию из груди. В этом случае возможно использование современных сосок и бутылочек, разработанных на основе тщательного и длительного изучения механизмов сосания, воспроизводящих естественный механизм сосания из груди. Опыт отделения для недоношенных детей ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» показал, что при использовании данного подхода 88% больных новорожденных, в том числе глубоконедоношенные дети, были благополучно приложены к груди матери и выписаны домой на исключительно или преимущественно грудном вскармливании [37]. Кроме того, обучение недоношенного ребенка с использованием современных высокотехнологичных сосок полноценному сосанию позволило сократить продолжительность пребывания пациента в стационаре.

Важнейшим элементом социального благополучия семьи является санитарно-гигиеническая грамотность родителей в организации рационального вскармливания и ухода за новорожденным и грудным ребенком [19, 46]. Так, исследования, посвященные изучению уровня санитарной культуры путем анкетирования родителей с последующим собеседованием с ними с целью определения уровня медицинских знаний по профилактике заболеваний у детей, показали завышенную самооценку анкетируемых при недостаточном объеме знаний у них. Для большинства семей (84,3%) ведущим источником знаний являются средства массовой информации (телевидение, газеты, журналы, радио), только для 15,7% — это лекции и беседы медицинских работников, а 8,7% родителей предпочитают прислушиваться к мнению родителей, знакомых, родственников [54–57].

Недостаточная информированность матерей и семьи в целом по вопросам грудного вскармливания была подтверждена и на саммите Глобальной инициативы по грудному вскармливанию (The Global Breastfeeding Initiative),

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Байбарина Е.Н., Дегтярёв Д.Н. Достижения и перспективы выхаживания детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Материалы научно-практической конференции «Современные подходы к выхаживанию недоношенных детей». М. 2010. С. 5.
2. Байбарина Е.Н., Сорокина З.Х. Исходы беременности в сроки 22–27 недель в медицинских учреждениях Российской Федерации. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10 (1): 17–20.
3. Беляева И.А., Яцык Г.В., Боровик Т.Э. и др. Рациональное вскармливание недоношенных детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2010; 89 (3): 92–98.
4. AAP-CON 2008: American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. *Pediatric Nutrition Handbook*. 6th ed. 2008.
5. Абольян Л.В., Новикова С. В. Современные аспекты грудного вскармливания. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2011; 90 (1): 80–83.
6. Котлуков В.К., Кузьменко Л.Г., Антилова Н. В. Биологически активные компоненты нативного материнского молока: некоторые иммунологические аспекты. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2011; 90 (6): 55–58.
7. Фатеева Е.М., Конь И.Я. Отдаленное влияние грудного вскармливания на здоровье и качество жизни человека. Вопросы детской диетологии. 2005; 3 (4): 34–37.
8. Groh-Wargo S., Sapsford A. Enteral nutrition support of the preterm infant in the neonatal intensive care unit. *Nutrition in Clinical Practice*. 2009; 24 (3): 363–376.
9. Morales Y., Schanler R.J. Human milk and clinical outcomes in VLBW infants: how compelling is the evidence of benefit? *Seminars in Perinatology*. 2007; 31 (2): 83–88.
10. Schanler R.J. Outcomes of human milk-fed premature infants. *Seminars in Perinatology*. 2011; 35 (1): 29–33.
11. Schurr P., Perkins E. M. The relationship between feeding and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Neonatal Network*. 2008; 27 (6): 397–407.
12. Agostoni C., Braegger C., Decsi T. et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Breast-feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009; 49 (1): 112–125.
13. Sisk P.M., Lovelady C.A., Grube K.J. et al. Human milk consumption and full enteral feeding among infants who weigh < 1250 grams. *Pediatrics*. 2008; 121 (6): 1528–1533.

прошедшем в Мадриде в 2012 г., где по результатам опроса 2266 медицинских работников были представлены наиболее частые причины отказа матерей от грудного вскармливания: возвращение матери на работу и недостаточные знания по вопросам сохранения продолжительного грудного вскармливания.

В исследовании, проведенном в ФГБНУ НЦЗД, при первичном тестировании матерей в отношении знаний о преимуществах грудного вскармливания как для ребенка, так и для матери, лактационных кризах, а также становлении лактации правильно ответили лишь 40,4% матерей. После проведения курса лекций, раздачи учебного материала для подкрепления новой информации уровень знаний, в сравнении с начальным, достоверно увеличился — до 72,6% (в группе сравнения (матерей, не посещавших образовательные занятия) — без изменений). Причем знания по теме грудного вскармливания хорошо сохранялись и через 6 мес [58]. Полученные данные убедительно говорят о необходимости проведения образовательных программ по вопросам начала и сохранения грудного вскармливания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, биологическая ценность грудного молока и лечебно-профилактические преимущества грудного вскармливания определяют необходимость его широкого использования для наиболее уязвимой категории пациентов — недоношенных новорожденных, в том числе родившихся крайне маловесными. Обеспечение рационального и продолжительного вскармливания недоношенных детей грудным молоком становится возможным при одновременной поддержке и сопровождении диады мать–дитя и семьи в целом рядом специалистов (неонатологом/педиатром, психологом, маммологом, диетологом, реабилитологом) не только на этапе госпитализации, но и при выписке из стационара.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.



ИНИЦИАТИВА СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

Сохраним ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ —

Сохраним ЗДОРОВЬЕ МАЛЫША

Мы поддерживаем грудное вскармливание вашего ребенка с помощью передовых японских технологий. Мы сделаем все, чтобы вы всегда могли дарить своему малышу молоко, наполненное любовью и всеми питательными веществами.

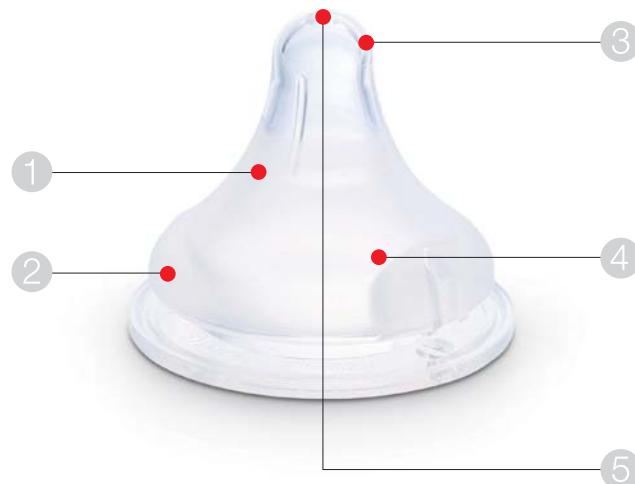
## Прогресс в исследовании сосания

За 50 лет «Pigeon» добился огромного прогресса в исследовании трех ключевых этапов процесса сосания: Захвата, Перистальтических движений и Глотания.

Эти 3 механизма взаимосвязаны и служат для того, чтобы малыш без труда получал грудное молоко. Только появившись на свет, младенец уже умеет сосать грудь.

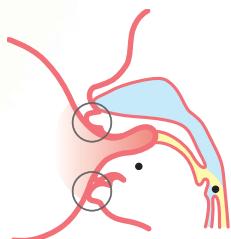
Продукция «Peristaltic PLUS™» разработана с учетом трех ключевых этапов сосания груди младенцами: Захвата, Перистальтических движений и Глотания, и является результатом новейших исследований и более глубокого понимания этого процесса.

С грудным молоком Ваш малыш получает все необходимое. Естественное вскармливание и материнское молоко — идеальное питание и самое ценное для Вашего малыша!



Но когда существует острая необходимость покормить малыша сцеженным молоком из бутылочки или когда естественное вскармливание невозможно, необходимо особо тщательно подойти к выбору соски, чтобы позже можно было без труда вернуться к кормлению грудью. Выбирайте лучшее для своего ребенка!

Продукция не содержит Бисфенол-А



### 1 Поверхность с текстурой для более удобного захвата

Силиконовая поверхность соски имеет точечную текстуру для того, чтобы малышу было проще присосаться к ней и выпустить ее изо рта.

### 2 Более широкое основание соски для улучшения сосания

Основание соски расширено, чтобы ваш малыш не захватывал вместе с соской часть бутылочки. Губы младенца гораздо плотнее присасываются к силикону, а это помогает более эффективному сосанию.

### 3 Радиус соски, соответствующий размеру сосательной ямки

Радиус соски «Peristaltic PLUS™» - 12 мм для размера S, 13 мм для размеров S, M, L, специально сделан, чтобы соответствовать полости в верхней части рта, известной как сосательная ямка.

### 4 Плотный, но очень мягкий силикон

Созданный по уникальной технологии силикон для «Peristaltic PLUS™» не мешает перистальтическим движениям языка во время сосания.

Мы выпускаем соски трех степеней жесткости, и вы можете подобрать ту, что будет идеально соответствовать возрасту малыша и благоприятно влиять на перистальтические движения.

### 5 Размеры сосок, подходящие разным этапам развития малыша

Для предотвращения заглатывания новорожденным слишком большого количества молока, мы разработали соски размером S с минимальным отверстием.

Соски размером M и L имеют крестообразные прорези вместо круглого отверстия, что делает их более прочными и способными пропускать большее количество жидкости.

Силиконовая поверхность соски имеет точечную текстуру для того, чтобы ребенку было проще захватить и выпустить соску.

14. Schanler R.J. Suitability of human milk for the low-birthweight infant. *Clinics in perinatology*. 1995; 22 (1): 207–222.

15. Легонькова Т.И., Матвеева Е.В. Влияние различных видов вскармливания на физическое и нервно-психическое развитие детей первого года жизни: результаты 12-месячного наблюдения. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (1): 22–27.

16. Нетребенко О.К. Влияние питания на развитие мозга. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2007; 87 (3): 96–103.

17. Horwood L.J., Darlow B.A., Mogridge N. Breast milk feeding and cognitive ability at 7–8 years. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 2001; 84 (1): 23–27.

18. Lucas A., Morley R., Cole T.J. et al. A randomized multicentre study on human milk versus formula and later development in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 1994; 70: 141–146.

19. Lucas A., Morley R., Cole T.J. et al. Early diet in preterm babies and developmental status in 18 months. *Lancet*. 1990; 335 (8704): 1477–1481.

20. Mortensen E.L., Michaelsen K.F., Sanders S.A. et al. The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. *Journal of the American Medical Association*. 2002; 287 (18): 2365–2371.

21. Vohr B.R., Poindexter B.B., Dusick A.M. et al. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics*. 2006; 118 (1): 115–123.

22. Вайнштейн Н.П., Шумилов П.В. Нутритивные аспекты выживания глубоконедоношенных новорожденных детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2012; 7 (2): 52–57.

23. Детское питание. Руководство для врачей. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М.: Медицинское информационное агентство. 2009. 968 с.

24. Ладодо К.С. Рациональное питание детей раннего возраста. М.: Миклод. 2009. 320 с.

25. Руденко Н.В., Бенисова С.Н., Горелик Н.В. и др. Питательная ценность грудного молока у женщин, родивших преждевременно. Материалы VII Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество». М. 2012. С. 37.

26. Станкевич С.С., Кондратьева Е.И., Барабаш Н.А. Элементный состав грудного молока кормящих женщин. *Вопросы детской диетологии*. 2011; 9 (2): 5–9.

27. Anderson G.H., Atkinson S.A., Bryan M.H. Energy and macronutrient content of human milk during early lactation from mothers giving birth prematurely and at term. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1981; 34 (2): 258–265.

28. Hamosh M. Bioactive substances in human milk. *Pediatric Clinics of North America*. 2001; 48: 69–86.

29. Гмошинская М.В. Поддержка грудного вскармливания: системный подход. *Вопросы детской диетологии*. 2012; 10 (5): 57–63.

30. Рациональное вскармливание недоношенных детей. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Российская акад. мед. наук, ФГБУ «Научный центр здоровья детей», ФГУ «НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России, Союз педиатров России. М.: Союз педиатров России. 2012. 72 с.

31. Гмошинская М.В. Актуальные вопросы поддержки грудного вскармливания в Российской Федерации. *Вопросы детской диетологии*. 2008; 6 (1): 16–26.

32. Абольян Л.В. Российская национальная школа и «десять принципов успешного грудного вскармливания». Инициатива ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница, доброжелательная к ребенку». *Вопросы детской диетологии*. 2009; 6: 14–22.

33. Гмошинская М.В. Оценка эффективности разработанной системы поддержки грудного вскармливания детей первого года в Российской Федерации. *Вопросы детской диетологии*. 2009; 1: 26–36.

34. Грибакин С.Г., Давыдовская А.А. Грудное молоко для недоношенных детей: клубок противоречий. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012; 91 (1): 89–95.

35. Гмошинская М.В., Фандеева Т.А., Конь И.Я. Условия формирования и роль доминантной лактации в повышении длительности грудного вскармливания. *Вопросы детской диетологии*. 2003; 1 (2): 35–37.

36. Шеенко И.А., Кощеева Н.А., Королёва И.П. Доминанта лактации у современных женщин. *Медицинская сестра*. 2010; 8: 14–16.

37. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Беляева И.А., Зимина Е.П., Лазуренко С.Б., Митиш М.Д., Бакович Е.А., Ртищева М.С., Савватеева Н.Ю. Современные возможности сохранения естественного вскармливания у детей первых месяцев жизни, имеющих нарушения в состоянии здоровья. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (1): 6–14.

38. Конь И.Я., Абольян Л.В., Фатеева Е.М., Гмошинская М.В. Организация работы по охране и поддержке грудного вскармливания в лечебно-профилактических учреждениях родовспоможения и детства. Пособие для врачей. *Вопросы детской диетологии*. 2007; 5 (4): 44–57.

39. Гутикова Л.В. Гормональная регуляция лактации у родильниц, перенесших гестоз. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2010; 1 (29): 68–69.

40. Тутельян В.А., Конь И.Я. Научные основы разработки принципов питания здорового и больного ребенка. *Вопросы детской диетологии*. 2005; 3 (3): 5–8.

41. Захарова О.В. Физиология и патология лактации. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005; 4 (2): 47–51.

42. Фатеева Е.М. Первые капли молозива сразу после родов — залог здоровья ребенка и успешной лактации. *Вопросы детской диетологии*. 2007; 5 (2): 47–51.

43. Тихонова Т.К. Профилактика и лечение гипогалактии у родильниц с поздним прикладыванием ребенка к груди. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург. 1996.

44. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Есартия М.А., Салов В.В. Становление лактации у женщин с плацентарной недостаточностью и новые подходы к лечению гипогалактии. *Уральский медицинский журнал*. 2010; 3: 42–48.

45. Гутикова Л.В. Эффективность лечения гипогалактии у родильниц, перенесших гестоз. *Российский вестник акушерства и гинекологии*. 2007; 7 (1): 39–43.

46. Бабанов С.А., Агаркова И.А. Фармакотерапия при беременности и лактации. *Трудный пациент*. 2009; 7 (12): 27–30.

47. Давыдкин Н.Ф., Тыщенко Е.Г. Методы физиотерапевтического лечения гипогалактии. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2005; 2: 37–39.

48. Макаров Ю.П. Точечный массаж при гипогалактии. ЛФК и массаж. *Спортивная медицина*. 2006; 7: 22–25.

49. Гмошинская М.В., Алёшина И.В., Макарова Е.В., Коновалова Л.С., Конь И.Я. Оценка использования травяного БИО чая «Дания» для кормящих матерей. *Вопросы детской диетологии*. 2008; 6 (2): 52–54.

50. Вайнштейн Н.П., Шумилов П.В. Нутритивные аспекты выживания глубоконедоношенных новорожденных детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2012; 7 (2): 52–57.

51. Tyson J.E., Kennedy K.A. Trophic feedings for parenteral fed infants. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2005; 20 (3). CD000504.

52. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Беляева И.А., Фурцев В.И. Возможности организации грудного вскармливания детям с перинатальной патологией центральной нервной системы. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (1): 83–90.

53. Лукоянова О.Л. Сцеженное материнское молоко: за и против. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; 9 (2): 70–73.

54. Значение медицинской активности семьи ребенка с хронической патологией органов пищеварения. Пособие для врачей. Н. Новгород. 1998. С. 59.

55. Молчанова Л.Ф. Влияние образа жизни семьи на здоровье детей. *Педиатрия*. 1990; 3: 72–77.

56. Сердюковская Г.Н., Серенко А.Ф. Биологические и социальные факторы в развитии ребенка. *Вестник АМН СССР*. 1981; 1: 26.

57. Альбицкий В.Ю. и др. Часто болеющие дети. Нижний: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии. 2003. 180 с.

58. Ивардava M.I. Влияние образовательных программ для родителей детей первого года жизни на качество жизни ребенка. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7 (2): 52–58.

Т.В. Куличенко, А.М. Кабалоева, Ю.С. Лашкова, М.А. Лазарева

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Диагностика острого фарингита у детей

### Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна, заведующая отделением неотложной педиатрии с группой анестезиологии-реанимации  
ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-39, e-mail: Tkulichenko@yandex.ru

Статья поступила: 16.06.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

Обзор литературы посвящен проблеме клинической и лабораторной диагностики острого фарингита у детей и подростков. Актуальность темы обусловлена повсеместным (до 70% пациентов с острым фарингитом) необоснованным назначением антибактериальных препаратов. Дифференциальная диагностика острого фарингита предполагает выявление больных с инфекцией, вызванной  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А, которым требуется антибиотическая терапия. В статье представлены современные рекомендации по микробиологической диагностике стрептококкового фарингита, раскрыты возможности применения экспресс-тестов для быстрой верификации диагноза.

**Ключевые слова:** фарингит, этиология,  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А, клиническое течение, диагностика, экспресс-тесты, чувствительность, специфичность, лечение, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 59–66)

### ВВЕДЕНИЕ

Фарингит — вызванное различными вирусными и бактериальными агентами воспаление слизистой оболочки и подслизистых структур глотки. Острый фарингит является одним из наиболее частых заболеваний у детей во всех странах и ежегодно обуславливает более 7 млн обращений к врачу [1]. Фарингит может предстать единственным проявлением болезни или быть одним из проявлений в структуре других симптомов общего заболевания (табл. 1), часто сочетается с тонзиллитом.

Большинство случаев фарингита (в практике педиатра — это пациенты с «красным горлом») обусловлены вирусами, протекают доброкачественно и не требуют специфического лечения, что позволяет их отнести к саморазрешающимся болезням. Среди возможных бактериальных возбудителей острого фарингита абсолютным лидером является  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*, БГСА). Диагностика острого фарингита, таким образом, направлена на дифференцирование вирусной инфекции и БГСА. Антибиотическая терапия при вирусном фарингите не принесет пациенту выздоровления, но может быть полезна при фарингите, обусловленном БГСА. Точность этиологической диагностики крайне важна и для предупреждения необоснованного применения антибактериальных препаратов у детей.

### ЭТИОЛОГИЯ ОСТРОГО ФАРИНГИТА

Респираторные вирусы, такие как вирус гриппа, парагриппа, риновирус, коронавирус, адено-вирус и респираторный синцитиальный вирус, являются наиболее частым этиологическим фактором острого фарингита у детей (см. табл. 1). Высокая частота этих вирусных инфекций, для которых дети являются «основным резервуаром», обычно регистрируется в холодные месяцы. Вирусное заболевание, протекающее с симптомом «красного горла» у ребенка, нередко могут вызывать вирусы Коксаки (*Coxsackie*) и ЕЧО (*Enteric Cytopathic Human Orphan*), вирус простого герпеса. Вирус Эпштейна–Барр часто ассоциируется с проявлениями тонзиллофарингита и картиной инфекционного мононуклеоза (спленомегалия, лимфаденопатия). Фарингит может отмечаться также в структуре краснухи, кори и инфекции, вызываемой цитомегаловирусом. БГСА является причиной 5–15% случаев острого фарингита у взрослых пациентов и 20–30% — у детей [4, 5]. Особенно часто болезни, ассоциирующиеся с БГСА, возникают в возрасте 5–15 лет. В странах с умеренным климатом пик распространения БГСА приходится на зимние и весенние месяцы.

Массовая иммунизация от дифтерии привела к значительному снижению частоты этой болезни в последние годы. Гонококковый фарингит встречается редко: обычно

Т.В. Kulichenko, А.М. Kabaloyeva, Ю.С. Lashkova, М.А. Lazareva

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

## Diagnosis of Acute Pharyngitis in Children

*This literature review is dedicated to the issue of clinical and laboratory diagnosis of acute pharyngitis in children and adolescents. Relevance of the topic is justified by omnipresent (up to 70% of patients with acute pharyngitis) unreasonable prescription of antibacterial drugs. Differential diagnosis of acute pharyngitis is aimed at identifying patients with the infection induced by group A  $\beta$ -hemolytic streptococcus requiring antimicrobial therapy. The article presents current recommendations on microbial diagnosis of streptococcal tonsillitis and a potential of using express tests for rapid diagnosis verification.*

**Key words:** pharyngitis, etiology, group A  $\beta$ -hemolytic streptococcus, clinical course, diagnosis, express tests, sensitivity, treatment, children.

(Педиатрическая фармакология — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 59–66)

**Таблица 1.** Этиология и клинические проявления острого фарингита (цит. по [2, 3])

Этиология острого фарингита	Болезнь / Клинические проявления
<b>Бактериальная</b> <i>Streptococci</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Группа А</li><li>• Группы С и G</li></ul> Анаэробы <i>Fusobacterium necrophorum</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Yersinia pestis</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Скарлатина, тонзиллит Ангина Венсана Синдром Лемьера, перитонзиллярный абсцесс Дифтерия Скарлатиноподобная сыпь Энтероколит Чума Туляремия (орофарингеальная форма)
<b>Вирусная</b> Риновирус Коронавирус Аденовирус Вирус простого герпеса 1 и 2-го типа Вирус парагриппа Вирус Коксаки А Вирус Эпштейна–Барр Цитомегаловирус Вирус иммунодефицита человека Вирусы гриппа А и В	«Обычная» простуда, ринит, ОРВИ «Обычная» простуда, ринит, ОРВИ Конъюнктивит, лихорадка, ринит, ОРВИ Гингивит, стоматит «Обычная» простуда, ринит, синдром крупы, ОРВИ Герпангина, синдром рот–кость–стопа Инфекционный мононуклеоз Цитомегаловирусный мононуклеоз Первичная ВИЧ-инфекция (СПИД) Грипп
<b>Микоплазменная</b> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Острое респираторное заболевание, пневмония
<b>Хламидийная</b> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Острое респираторное заболевание, пневмония Пневмония

Примечание. ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, СПИД — синдром приобретенного иммунного дефицита.

развивается у старших подростков и молодых взрослых, связан с орогенитальным сексуальным контактом с инфицированным партнером. Необходимо предполагать сексуальное насилие, если *Neisseria gonorrhoeae* обнаруживается при обследовании ребенка препубертатного возраста.

Бета-гемолитические стрептококки групп С и G могут вызывать острый фарингит, клинически сходный с инфекцией БГСА. Фарингит, обусловленный β-гемолитическим стрептококком группы С относительно часто встречается у студентов вузов и колледжей, у взрослых людей [6]. С инфицированием стрептококками этой группы связывают эпидемический фарингит (вспышки в семьях, коллективах), распространяемый при употреблении контактированных продуктов, например непастеризованного молока [7]. Зарегистрированы вспышки пищевой инфекции и стрептококками группы G, но роль их в развитии эндемичного острого фарингита до конца не ясна. В литературе представлены факты возможного эпидемического распространения в детской популяции фарингита, обусловленного стрептококками группы G. Например, в одном из детских амбулаторных центров США в один сезон этот вид патогенов был выявлен у 25% обратившихся по поводу фарингита и тонзиллита детей, причем у большинства из них при ДНК-типировании зарегистрирован один и тот же штамм [8]. Роль стрептококков группы G в развитии фарингита недооценивается по разным причинам. Прежде всего, для выявления этих микроорганизмов требуется анаэробная инкубация биоматериала, чего многие лаборатории не применяют рутинно для

исследования образцов из глотки. Кроме того, стрептококки групп С и G резистентны к бацилларину, а лаборатории обычно сообщают только о бацилларинчувствительных стрептококках (подразумевая БГСА). Наконец, многие клиницисты в последние годы крайне редко направляют биоматериал из глотки для культурального исследования, полностью полагаясь на результаты экспресс-тестов на БГСА, но стрептококки групп С и G при этом не идентифицируются [2].

*Arcanobacterium haemolyticum* является редкой причиной фарингита, обычно встречается у подростков. Еще реже фарингит вызывают другие бактерии, такие как *Francisella tularensis* и *Yersinia enterocolitica*, микст-инфекции анаэробными бактериями. Инфекции *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* могут быть причиной острого фарингита у взрослых людей.

В последние годы появляется все больше сообщений о выделении *Fusobacterium necrophorum* в биоматериале из глотки у подростков и молодых взрослых с не斯特рептококковым фарингитом [9–12]. В ряде исследований предполагается этиологическая роль *F. necrophorum* в случаях рецидивирующего или персистирующего фарингита (с/без бактериемии или синдрома Лемьера) [11]. *F. necrophorum* рассматривается как причинный агент в большинстве случаев синдрома Лемьера<sup>1</sup>, требующего незамедлительной антибактериальной терапии [11, 13]. Вместе с тем в настоящее время значение этого микроорганизма как первичного патогена в развитии острого фарингита остается лишь предположением.

<sup>1</sup> Синдром Лемьера — редкое, но тяжелое осложнение ангины, постангинальный анаэробный сепсис; характеризуется наличием 4 признаков: первичный очаг инфекции в ротоглотке; септицемия, подтвержденная положительным культуральным исследованием; клинические или рентгенографические признаки тромбоза внутренней яремной вены и не менее одного метастатического очага. В литературе описано несколько сотен случаев заболевания. На долю больных младше 18 лет приходится менее 20% случаев. Заболеваемость составляет 1 на 1 млн населения в год.

Такие микробы, как *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, нередко высыпаются в мазках из зева у здоровых детей и пациентов с острым фарингитом, однако их этиологическая роль при этом заболевании не доказана и не требует назначения антибактериальных препаратов.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ФАРИНГИТА

**Острый БГСА-фарингит** характеризуется определенной клинической картиной (табл. 2). Болезнь обычно манифестирует болью в горле, как правило, начинаясь внезапно. Характерны лихорадка, интоксикация, боль при глотании, головная боль, иногда тошнота, рвота и боли в животе. При осмотре в типичных случаях выявляются яркая эритема небных миндалин и задней стенки глотки («пылающий зев»), нередко с экссудативными наложениями на миндалинах, а также увеличение подчелюстных лимфоузлов. Реже могут отмечаться яркая гиперемия, отек увулы, петехии на твердом небе, скарлатиноподобная сыпь. Ни один из этих симптомов не является патогномоничным для БГСА-фарингита. У многих больных стрептококковый фарингит протекает с умеренно выраженными проявлениями, то есть легче, чем представлено в «классическом» описании болезни. Необходимо также помнить, что выявление БГСА возможно не только у больного стрептококковым фарингитом, но и у носителя БГСА, обратившегося по поводу интеркуррентной вирусной инфекции.

**Скарлатина** представляет собой инфекцию верхних дыхательных путей в сочетании с характерной сыпью, обусловленной продукцией стрептококком группы А пирогенного экзотоксина (эритрогененный токсин) у лиц, не имеющих антитоксических антител. Скарлатина встречается реже и в последние годы менее контагиозна; вместе с тем вспышки цикличны, зависят от преобладания токсинпродуцирующих штаммов и иммунного статуса популяции. Распространение скарлатины, ее эпидемиологические особенности и возрастной контингент сходны с таковыми при БГСА-фарингите. Сыпь при скарлатине возникает в течение 24–48 ч от начала болезни или может быть первым ее проявлением. Часто высыпания проявляются на шее и распространяются на туловище и конечности; представлены диффузными красными папулезными элементами с высокой интенсивностью в кожных складках (в подмышечных зонах, в паху). Сыпь обычно мелкоточечная, по типу «манной крупы» или «гусиной кожи»; при пальпации возникает ощущение шероховатости кожи. На лице сыпи меньше: характерны белый носогубный треугольник и яркая эритема на щеках. Спустя 3–4 дня

сыпь начинает разрешаться, при этом возникает шелушение кожи: сначала на лице, постепенно спускается на все туловище и конечности, что может быть похоже на последствия умеренного солнечного ожога кожи. Шелушение кожи может ограничиваться только лишь ладонями и стопами. Симптомы ангины аналогичны таким при БГСА-фарингите. Может отмечаться отечность сосочек языка («земляничный язык»).

**Аденовирусный фарингит** может ассоциироваться с конъюнктивитом и сопровождаться фарингоконъюнктивальной лихорадкой. Симптомы фарингита и лихорадки обычно сохраняются в течение 7 дней, конъюнктивит может продолжаться до 2 нед. Для этого заболевания характерны эпидемические вспышки, хотя встречаются и спорадические случаи; возможно заражение в бассейнах.

Отсутствие лихорадки или наличие таких клинических симптомов, как конъюнктивит, кашель, осиплость голоса, стридор, стоматит, внезапная экзантема и диарея, свидетельствуют о низкой вероятности инфекции БГСА. Для острого фарингита, обусловленного аденоинфекцией, типичны лихорадка, эритема задней стенки глотки, увеличение небных миндалин и появление на них экссудативных наложений, увеличение шейных лимфоузлов.

Энтеровирусы могут вызывать **острый фарингит**, особенно летом и ранней осенью. При этом отмечается яркая гиперемия задней стенки глотки, иногда с микровезикулами на небных дужках, однако экссудат на миндалинах и лимфаденопатия не характерны. Болезнь протекает обычно с высокой лихорадкой в течение нескольких дней. **Герпангина** является специфическим проявлением инфекции вирусами Коксаки А, В или ЕСНО и характеризуется лихорадкой, болезненными серовато-белыми папуло-везикулярными элементами на небных дужках и задней стенке глотки на фоне ее гиперемии. Эти высыпания разрешаются в течение 1 нед. **Синдром рот-кисть-стопа** вызывают вирусы Коксаки А16. При этом возникают болезненные везикулы и язвочки в ротоглотке, а также везикулы на ладонях и стопах, иногда распространяющиеся на конечности. Эта сыпь, как правило, сохраняется в течение 7 дней.

**Первичная герпетическая инфекция, вызванная *Herpes simplex* 1-го и 2-го типов**, обычно развивается у детей младшего возраста и протекает в форме гингивостоматита с афтозными и везикулярными элементами на слизистой оболочке рта и губ, но не на задней стенке глотки. Гингивостоматит может сохраняться в течение 2 нед и часто ассоциируется с фарингитом и фебрильной лихорадкой. Боль при этом может быть настолько интенсивной, что ребенок отказывается от еды и питья, нуждается в регидратации. У подростков и взрослых

**Таблица 2.** Дифференциальная диагностика вирусного и β-гемолитического стрептококка группы А (БГСА) фарингита

Симптомы БГСА-фарингита	Симптомы вирусной инфекции, протекающей с фарингитом
Внезапное появление боли в горле Возраст 5–15 лет Лихорадка > 38°C Головная боль, тошнота, рвота, боль в животе Яркая гиперемия небных миндалин, задней стенки глотки, небных дужек Неровные наложения на миндалинах Петехии на твердом и мягким небе Подчелюстной лимфаденит Скарлатинозная сыпь Сезонность: зима и ранняя весна Контакт с больным стрептококковой ангиной	Ринит Конъюнктивит Осиплость голоса Кашель Внезапная экзантема Стоматит и гингивит

вирус простого герпеса может вызывать легкий фарингит, не всегда сопровождающийся типичными везикулярными элементами на коже и слизистых оболочках.

Острый фарингит нередко выявляется у детей, а особенно у подростков и молодых взрослых с инфекционным мононуклеозом, обусловленным вирусом Эпштейна–Барр. При инфекционном мононуклеозе фарингит может иметь проявления, идентичные БГСА-инфекции. Дифференцировать эти два заболевания позволяют генерализованная лимфаденопатия, продолжительная лихорадка (1–3 нед), гепатосplenомегалия, свойственные мононуклеозу. Лабораторные исследования выявляют атипичные мононуклеары, гетерофильные антитела и специфические антитела к вирусу Эпштейна–Барр.

**Острый фарингит, обусловленный *A. haemolyticum*,** может иметь клиническую картину, идентичную БГСА-инфекции, включая скарлатиноподобную сыпь. Крайне редко *A. haemolyticum* вызывает мембранный фарингит, сходный по внешнему виду с дифтерийным.

**Дифтерия глотки** характеризуется серовато-коричневыми фибринозными пленчатыми налетами, которые ограничиваются только небными миндалинами или распространяются на увулу, мягкое небо, заднюю стенку глотки, гортань, слизистую оболочку носа и трахеобронхиального дерева. Поражение нижних дыхательных путей может приводить к жизниугрожающей обструкции респираторного тракта. Отек мягких тканей шеи и лимфаденопатия обуславливают развитие симптома бычьей шеи.

Несмотря на представленное разнообразие симптомов различных этиологических форм, дифференциальная диагностика этиологии фарингита и тонзиллита только на основании клинической картины не всегда возможна [5, 14]: для точного диагноза требуется бактериологическое подтверждение.

### Лабораторная диагностика острого стрептококкового фарингита

Решение о проведении микробиологического исследования у пациента с острым фарингитом принимается на основании клинической и эпидемиологической характеристики болезни (см. табл. 2). Контакт с больным фарингитом, обусловленным БГСА, высокая распространенность в популяции инфекции БГСА на момент обращения могут быть высоко значимы для диагностики. Микробиологическое исследование обычно не требуется у тех пациентов, у которых вероятность БГСА на основании клинической картины и эпидемиологического анамнеза крайне мала. Избирательность в использовании тестов на БГСА не только повышает долю положительных результатов, но и увеличивает качество диагностики, то есть способствует выявлению действительно больных острым стрептококковым тонзиллофарингитом, но не носителей БГСА. Именно с целью оценки вероятности стрептококкового фарингита и тонзиллита были разработаны специальные клинические шкалы [15–17]: они позволяют идентифицировать пациентов с низким риском инфекции БГСА, которым не требуется проведение культурального исследования или экспресс-теста на БГСА. Клинические руководства в разных странах рекомендуют микробиологическое подтверждение БГСА-фарингита (культуральным методом или при помощи экспресс-теста) [18]. Обоснованием такой рекомендации является необходимость назначения антибактеральной терапии именно в случаях острого стрептококкового фарингита, а также значительное уменьшение необоснованной антимикробной терапии у лиц с отрицательным результатом микробиологических исследований, то есть при вирусном фарингите [14].

### Культуральное микробиологическое исследование

Получение культуры на кровяном агаре при исследовании мазков из ротоглотки служит стандартом для выявления БГСА в глотке и подтверждает клинический диагноз острого стрептококкового фарингита [19–21]. При правильном техническом выполнении всех этапов культурального метода чувствительность его достигает 90–95% при наличии инфекции БГСА [21]. На результат исследования оказывают влияние различные факторы. Одним из наиболее значимых является способ получения биоматериала [21–24]. Мазок необходимо брать с поверхности обеих небных миндалин (или из лакун), а также с задней стенки глотки; не следует касаться при этом слизистой оболочки других участков ротовой полости. При сборе биоматериала у плохо сотрудничающего (сопротивляющегося) пациента при отсутствии иммобилизации шеи можно получить неадекватные образцы. Кроме того, ложноотрицательный результат может быть обусловлен предшествующим приемом антибиотика.

Использование анаэробной инкубации способствует положительному результату [23]. Важное значение имеет и продолжительность инкубации: оптимальным является промежуток времени от 18 до 24 ч при температуре 35–37°C. Дополнительная инкубация при комнатной температуре увеличивает вероятность получения положительного результата культурального исследования. Таким образом, при отрицательном результате посева биоматериала из глотки через 24 ч рекомендуется его ревизия через 48 ч [25].

Клиническая значимость числа колоний БГСА в образце биоматериала из ротоглотки является сомнительной, хотя у пациентов с острым стрептококковым фарингитом обычно она выше, чем у носителей БГСА. Этот параметр, тем не менее, не является дифференцирующим [21].

### Экспресс-тесты для выявления БГСА

Основным недостатком культурального метода является отсрочка в получении результата как минимум на 1 сут. Для незамедлительной диагностики инфекции БГСА непосредственно при обращении пациента были разработаны различные экспресс-тесты для выявления стрептококка группы А. Быстрая идентификация и назначение соответствующего лечения пациенту с фарингитом, обусловленным БГСА, способствуют уменьшению распространения инфекции, а также скорейшему возвращению больного к обычной жизни, к учебе или работе [26, 27]. Использование экспресс-тестов у пациентов в отделениях неотложной помощи и амбулаториях привело к значимому росту адекватности лечебных мероприятий при остром стрептококковом фарингите по сравнению с использованием культурального метода [12].

В основе первых экспресс-тестов лежал метод латекс-агглютинации, обладавший относительно низкой чувствительностью. Новые тесты на основе иммуноферментного анализа выгодно отличаются значительно более высокой чувствительностью и низкой частотой ложноположительных результатов. Совсем недавно появились экспресс-тесты, идентифицирующие БГСА посредством хемилюминесцентных ДНК-проб и оптического иммуноферментного анализа. В последние годы в нашей стране используется преимущественно иммунохроматографический Стрептатест (Dectra Pharm, Франция). В зависимости от метода, используемого для экспресс-диагностики, валидность различных тестов может различаться [5, 27, 28].

### Валидность экспресс-тестов для выявления инфекции БГСА

Для назначения любого диагностического исследования должны быть специфические показания. Чтобы соответствовать этим показаниям, исследования должны быть достаточно точными. Кроме того, они должны быть как можно менее дорогостоящими и/или наименее опасными из всех возможных в данном случае тестов. Нет абсолютно точных диагностических методов, и врачу часто бывает трудно интерпретировать их результаты. При обсуждении валидности (и, следовательно, целесообразности применения) любого диагностического теста прежде всего следует учитывать такие его характеристики, как чувствительность и специфичность.

Чувствительность — это доля действительно болеющих людей в обследованной популяции, которые по результатам теста выявляются как больные. Чувствительность теста — это мера вероятности того, что любой случай болезни будет идентифицирован с помощью теста. В клинике тест с высокой чувствительностью полезен для исключения диагноза, если результат отрицателен.

Специфичность — это доля всех людей, не имеющих болезни, то есть у которых тест отрицателен. Это мера вероятности правильной идентификации людей, не имеющих болезни, с помощью теста. В клинике тест с высокой специфичностью полезен для постановки диагноза в случае положительного результата.

Таким образом, чем выше чувствительность диагностического теста, тем меньше ложноотрицательных результатов; чем выше специфичность, тем меньше ложноположительных данных тестирования.

Специфичность экспресс-тестов достигает 95% при сопоставлении с исследованием биоматериала стандартным способом [22, 27–36]. Ложноположительные результаты при этом редки, следовательно, решение о терапевтической тактике может основываться только при положительном экспресс-тесте на БГСА [27–29]. К сожалению, следует признать, что чувствительность экспресс-тестов значительно ниже, чем культурального

метода, и составляет, по данным разных исследователей, 70–97% [27, 28, 30–36].

В табл. 3 представлены результаты исследований, оценивавших валидность экспресс-тестов.

### Общие принципы лабораторной диагностики острого стрептококкового фарингита

Следует помнить, что ни культуральное исследование, ни экспресс-тесты не позволяют дифференцировать больных острым стрептококковым фарингитом от бессимптомных носителей БГСА с интеркуррентной вирусной инфекцией. Вместе с тем оба метода позволяют врачу воздержаться от назначения антибактериальной терапии у пациентов с отрицательными результатами микробиологических исследований. Именно в этом и заключается особая значимость лабораторной диагностики острой стрептококковой инфекции, поскольку в клинической практике не менее 70% пациентов с болью в горле получают антимикробные препараты [37, 38], хотя болезнь обусловлена БГСА лишь в 20–30% случаев [4, 19].

И результаты культурального исследования, и результаты экспресс-теста могутискажаться при действии различных факторов, прежде всего в зависимости от техники взятия биоматериала. Важно, что чувствительность обоих методов возрастает при высокой претестовой вероятности БГСА-фарингита [28]. В связи с тем, что чувствительность экспресс-тестов у детей и подростков, по данным большинства исследований, не превышает 90%, а именно в этой возрастной группе частота инфекции БГСА особенно высока (20–30%), при отрицательном результате экспресс-теста возможно проведение повторного тестирования и при необходимости выполнить и культуральное исследование. У взрослых этого обычно не требуется в связи со значительно меньшей вероятностью острого стрептококкового фарингита [5, 14].

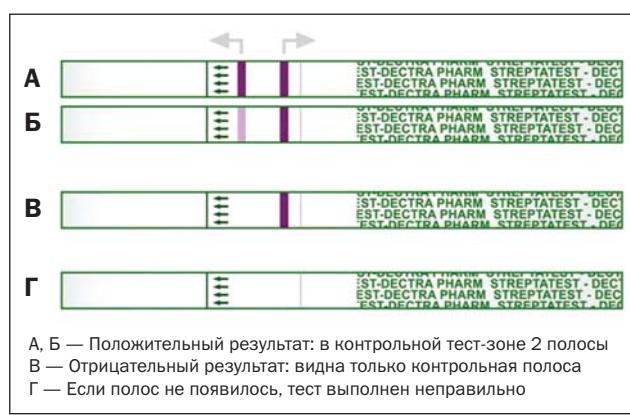
Антистрептококковые антитела выявляются у пациентов, перенесших стрептококковую инфекцию ранее (табл. 4). Определение титра антистрептококковых антител (АСЛ-О) рекомендуется лишь при развитии негнойных

**Таблица 3.** Чувствительность и специфичность различных экспресс-тестов для выявления  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А у пациентов с симптомами острого фарингита и тонзиллита по сравнению с культуральным исследованием.

Анализ данных литературы по результатам поиска в базе данных Pubmed за 1980–2014 гг.

Автор и год публикации результатов	Число и возраст пациентов в исследовании	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	Дополнительные комментарии
Soyletir G. и соавт., 1988 [30]	Нет данных	92	98	-
Dagnelie C.F. и соавт., 1998 [31]	$n = 558$ (4–60 лет)	65	96	При наличии > 3 клинических признаков Se = 75%
Lindbaek M. и соавт., 2004 [32]	$n = 306$ (дети и взрослые)	97	95	-
Stingu C.S. и соавт., 2005 [33]	$n = 168$ (дети и взрослые)	62,3	78,3	-
Tanz R.R. и соавт., 2009 [28]	$n = 1848$ (дети 3–18 лет)	70	98	Для культурального исследования Se = 81%, Sp = 97%
Sarikaya S. и соавт., 2010 [34]	$n = 100$ (взрослые)	68,2	89,7	-
Flores Mateo G. и соавт., 2010 [35]	$n = 211$ (дети 1–14 лет)	90,3	78,4	Ложноотрицательный результат у 9,7%; ложноположительный — у 21,6%
Cohen J.F. и соавт., 2013 [36]	$n = 1482$ (дети)	89	-	Большое влияние техники выполнения теста, в разных центрах Se 56–96%; в стационаре Se выше: OR 3,4 [1,9–6,3]

**Рис.** Интерпретация результатов экспресс-теста для диагностики острого БГСА фарингита и тонзиллита



Примечание. БГСА —  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А.

осложнений инфекции БГСА, таких как ревматическая лихорадка или острый гломерулонефрит [39]. Для диагностики острого стрептококкового фарингита серологические тесты не используются, поскольку титр антистрептококковых антител может не достигать максимума даже в течение 3–8 нед после острой инфекции БГСА, а также может оставаться очень высоким в течение нескольких месяцев после перенесенной острой стрептококковой инфекции [40].

#### **Выполнение иммунохроматографического теста для экспресс-диагностики ангины, вызванной БГСА (Стрептатест)**

Для взятия микробиологического материала, как и в случае проведения стандартного культурального исследования, необходимо использовать шпатель и специальный ватный тампон. Мазок берется непосредственно с миндалин, задней стенки глотки, небных дужек, то есть со всех воспаленных, язвенных или экссудативных зон. Рекомендуется выполнять тест сразу же после взятия мазка. Если такой возможности нет, то следует хранить тампон с биоматериалом не более 4 ч при комнатной температуре в сухом, стерильном и герметично закрытом контейнере, или не более 1 сут в холодильнике.

Непосредственно перед проведением теста необходимо приготовить тест-полоску. В имеющуюся в тестовом наборе экстракционную пробирку следует налить 4 капли реагента А, затем 4 капли реагента В. При перемешивании раствор поменяет цвет с розового на бесцветный. Тампон с биоматериалом необходимо опустить в при-

готовленную в пробирке смесь реагентов, повернув его в растворе около 10 раз и оставив в пробирке на 1 мин. Затем тампон следует отжать о стенки пробирки и можно выбросить. Тест-полоска помещается в экстракционную пробирку с биоматериалом и реагентами в том положении, как указывают на ней стрелки. Тест-полоска может быть оставлена в пробирке до окончания теста. Результат оценивается через 5 мин. Если концентрация возбудителя инфекции высока, то результат может появиться в первую же минуту. Для того чтобы удостовериться в отрицательном результате, необходимо подождать 5 мин. Результаты, полученные после 10 мин экспозиции тест-полоски в растворе, не следует принимать во внимание.

Оценка результата основывается на появлении или отсутствии фиолетовой полосы в тестовой зоне тест-полоски (рис.). Появление полосы в этой зоне означает положительный результат вне зависимости от интенсивности ее окрашивания. Отсутствие полосы в тестовой зоне при наличии ее в зоне контроля оценивается как отрицательный результат при правильно выполненном teste. Отсутствие полос в обеих зонах при проведении теста свидетельствует о неадекватном его выполнении и непригодности его для диагностики.

Безусловно, качество теста зависит от качества взятого образца. Ложноотрицательный результат может являться следствием плохого образца или ненадлежащего хранения мазка. Отрицательный результат может быть получен также у пациентов на начальном этапе заболевания и имеющих недостаточную концентрацию антигена. Таким образом, при наличии клинических данных в пользу БГСА-инфекции и получении отрицательного результата экспресс-теста необходимо взять новый мазок и протестировать его в культуральном исследовании.

Экспресс-тест не позволяет проводить количественную оценку концентрации БГСА. В редких случаях образцы с большим количеством *S. aureus* могут давать ложно-положительные результаты.

#### **Кому проводить экспресс-тест и культуральное исследование на БГСА?**

Риск развития острого БГСА фарингита и тонзиллита среди взрослых выше в случае наличия у них детей школьного возраста [41, 42]. Развитие первой ревматической атаки во взрослом возрасте имеет крайне низкую вероятность, даже при недиагностированном и нелеченом остром стрептококковом фарингите. При клинической картине острой БГСА-инфекции у взрослых использование экспресс-диагностики позволяет принять

**Таблица 4.** Особенности оценки уровня антистрептолизина-О (АСЛ-О) в сыворотке у пациентов со стрептококковой инфекцией

Норма АСЛ-О < 200 ЕД
Повышение АСЛ-О: недавно перенесенная или текущая инфекция БГСА группы А, С и G
Подтверждает диагноз осложнений БГСА-инфекции (гломерулонефрит, ревматическая лихорадка, синдром PANDAS) при их проявлениях
Положителен у 80% больных с осложнениями БГСА-инфекции
Быстрое назначение антибиотика может повлиять на АСЛ-О
Негативный тест не исключает диагноза БГСА-инфекции
При необходимости подтверждения диагноза стрептококковой инфекции (или ее осложнения), когда уровень АСЛ-О низкий при первичном исследовании, следует повторить анализ через 10 дней
АСЛ-О снижается в течение 6–12 мес после БГСА-инфекции

Примечание. БГСА —  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А; синдром PANDAS — детские аутоиммунные нервно-психические расстройства, ассоциированные со стрептококковыми инфекциями (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections).

обоснованное решение о целесообразности антибактериальной терапии [21]. Именно в этой возрастной группе, как это ни странно, имеет место избыточное использование антибиотиков при боли в горле [43].

Следует отметить, что у детей в возрасте до 3 лет острый БГСА фарингит и тонзиллит нередко ассоциируются с лихорадкой, слизисто-гнойным ринитом и лимфаденопатией, тогда как экссудативные элементы на небных миндалинах встречаются крайне редко. БГСА фарингит и тонзиллит обычно развиваются у детей школьного возраста (до 37%); у детей до 5 лет его частота ниже (до 24%), что подтверждает необходимость проведения экспресс-диагностики и культуральных исследований в этих возрастных группах больных [44]. Распространенность острой БГСА-инфекции верхних дыхательных путей у детей до 3 лет оценивается в 10–14%, а по некоторым данным, не превышает 6% [45, 46]. Кроме того, развитие острой ревматической лихорадки не свойственно детям в этом возрасте [47]. Среди всех случаев острой ревматической лихорадки в этом исследовании дети до 5 лет составили 5% больных, причем средний возраст заболевших равнялся 4 годам. Вероятно, это связано с необходимостью повторных контактов со стрептококковой инфекцией для развития аутоиммунной болезни [48].

Таким образом, тестирование этиологии острого фарингита у детей младше 3 лет без особых показаний не рекомендуется. К таким особым показаниям следует отнести наличие контактных лиц с острым БГСА-фарингитом в семье. Вероятность заражения другого члена семьи составляет в таком случае 25%, при этом речь идет лишь о клинически проявляющемся остром заболевании, а не о носительстве инфекции [49].

### Целесообразность повторного тестирования на БГСА

При назначении антибактериальной терапии пациенту с верифицированным острым БГСА фарингитом или тонзиллитом клинический ответ обычно развивается в течение первых 24–48 ч лечения. Даже в случае отсутствия антимикробной терапии стрептококковый тонзиллофарингит является саморазрешающимся заболеванием в течение нескольких дней [50, 51]. Персистирование симптомов дольше означает развитие гнойных осложнений или хроническое носительство БГСА. В связи с этим обычно повторное тестирование (как экспресс-тестом, так и культуральным методом) на БГСА пациентов, которым была назначена адекватная антибактериальная терапия, нецелесообразно. Исключение составляют лишь пациенты с высоким риском развития острой ревматической атаки или больные с рецидивирующими эпизодами острого БГСА фарингита и тонзиллита. До 7–37% детей, получавших обоснованную и правильную антибактериальную терапию, имеют положительный экспресс-тест (или результат культурального исследования) после проведения курса лечения [52]. В большинстве случаев неудачная терапия связана с носительством БГСА у этих пациентов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Initiative for Vaccine Research (IVR). Bacterial infections. Group A Streptococcus. World Health Organization. URL: [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/soa\\_bacterial/en/index3.html](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_bacterial/en/index3.html). Accessed March 20, 2013.
2. Gerber M. A. Diagnosis and Treatment of Pharyngitis in Children. *Pediatr Clin N Am.* 2005; 52: 29–747.
3. Bisno A. L., Gerber M. A., Gwaltney J. M., Kaplan E. L., Schwartz R. H. Practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis.* 2002; 35: 113–25.
4. Ebell M. H., Smith M. A., Barry H. C., Ives K., Carey M. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? *JAMA.* 2000; 284: 2912–8.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно обобщить рекомендации по диагностике острого БГСА фарингита и тонзиллита [5, 14, 53].

1. Поскольку только клиническая картина не всегда позволяет однозначно различить БГСА и вирусную инфекции, необходимо проведение экспресс-теста для выявления БГСА в мазках из зева и/или культуральное исследование.
2. Вирусная этиология фарингита более вероятна в случае сопутствующих симптомов ринореи, кашля, микровезикул на небных дужках, афт на слизистых оболочках ротовой полости и осиплости голоса.
3. У детей и подростков в случае отрицательного результата экспресс-теста необходимо брать мазок для культурального микробиологического исследования (A)<sup>2</sup>.
4. Положительный результат экспресс-теста не требует проведения микробиологического исследования, поскольку является высокоспецифичным для БГСА-инфекции (A).
5. Рутинное исследование мазков из зева культуральным методом у взрослых с отрицательным результатом экспресс-теста на БГСА обычно не требуется, так как риск развития БГСА фарингита или тонзиллита у взрослых невысок, а вероятность развития ревматической лихорадки исключительно мала (B).
6. Исследование антистрептококковых антител (АСЛ-О) для диагностики БГСА фарингита и тонзиллита не рекомендуется, поскольку не отражает острую ситуацию в данный момент (A). Также не требуется исследования С-реактивного белка и лейкоцитарной формулы для дифференциальной диагностики острого БГСА фарингита и тонзиллита.
7. Диагностические тесты на БГСА-инфекцию обычно не рекомендуются у детей до 3 лет, поскольку для них не характерно развитие ревматической лихорадки, а частота стрептококкового фарингита и тонзиллита в этой возрастной группе очень низка. Тестирование на БГСА детей младше 3 лет может быть обоснованным при наличии у них таких факторов повышенного риска, как, например, наличие старших братьев и сестер с БГСА-инфекцией (B).
8. Рутинное использование экспресс-теста или культурального исследования после проведения антибактериального лечения не рекомендуется, однако может быть показано при определенных обстоятельствах (A).
9. Диагностическое тестирование или эмпирическая антибактериальная терапия у бессимптомных контактных лиц пациента с острым БГСА фарингитом или тонзиллитом не рекомендуется (B).

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Обзор литературы написан при поддержке компании Dectra Pharma.

<sup>2</sup> В скобках представлен уровень доказательности.

5. Shulman S., Bisno A., Clegg H. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clinical Infectious Diseases*. Sept, 2012.
6. Meier F.A., Centor R.M., Graham Jr.I. et al. Clinical and microbiological evidence for endemic pharyngitis among adults due to group C streptococci. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 825–9.
7. Ardit M., Shulman S.T., Davis A.T. et al. Group C beta-hemolytic streptococcal infections in children: nine pediatric cases and review. *Rev Infect Dis*. 1989; 11: 34–45.
8. Gerber M.A., Randolph M.F., Martin N.J. et al. Community wide outbreak of group G streptococcal pharyngitis. *Pediatrics*. 1991; 87: 598–606.
9. Amess J.A., O'Neill W., Giolliariabhaigh C.N., Dytrych J.K. A six-month audit of the isolation of *Fusobacterium necrophorum* from patients with sore throat in a district general hospital. *Br J Biomed Sci*. 2007; 64: 63–5.
10. Jensen A., Hagelskaer K.L., Prag J. Detection of *Fusobacterium necrophorum* subsp. *funduliforme* in tonsillitis in young adults by real-time PCR. *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13: 695–701.
11. Batty A., Wren M.W., Gal M. *Fusobacterium necrophorum* as the cause of recurrent sore throat: comparison of isolates from persistent sore throat syndrome and Lemierre's disease. *J Infect*. 2005; 51: 299–306.
12. Centor R.M., Geiger P., Waites K.B. *Fusobacterium necrophorum* bacteremic tonsillitis: 2 cases and a review of the literature. *Anaerobe*. 2010; 16: 626–8.
13. Riordan T. Human infection with *Fusobacterium necrophorum* (Necrobacillosis), with a focus on Lemierre's syndrome. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20: 622–59.
14. McIsaac W.J., Kellner J.D., Aufricht P., Vanjaka A., Low D.E. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA*. 2004; 291: 1587–95.
15. Centor R.M., Witherspoon J.M., Dalton H.P., Brody C.E., Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*. 1981; 1: 239–46.
16. Wald E.R., Green M.D., Schwartz B., Barbadora K. A streptococcal score card revisited. *Pediatr Emerg Care*. 1998; 14: 109–11.
17. Attia M.W., Zaoutis T., Klein J.D., Meier F.A. Performance of a predictive model for streptococcal pharyngitis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001; 155: 687–91.
18. Linder J.A., Chan J.C., Bates D.W. Evaluation and treatment of pharyngitis in primary care practice: the difference between guidelines is largely academic. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1374–9.
19. Bisno A.L. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics*. 1996; 97: 949–54.
20. Snow V., Mottur-Pilson C., Cooper R.J., Hoffman J.R. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 506–8.
21. Gerber M.A. Diagnosis of pharyngitis: methodology of throat cultures. In: Shulman S.T., ed. Pharyngitis: management in an era of declining rheumatic fever. New York: Praeger. 1984. P. 61–72.
22. Gerber M.A. Comparison of throat cultures and rapid strep tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1989; 8: 820–4.
23. Schwartz R.H., Gerber M.A., McCoy P. Effect of atmosphere of incubation on the isolation of group A streptococci from throat cultures. *J Lab Clin Med*. 1985; 106: 88–92.
24. Brien J.H., Bass J.W. Streptococcal pharyngitis: optimal site for throat culture. *J Pediatr*. 1985; 106: 781–3.
25. Kellogg J.A. Suitability of throat culture procedures for detection of group A streptococci and as reference standards for evaluation of streptococcal antigen detection kits. *J Clin Microbiol*. 1990; 28: 165–9.
26. Randolph M.F., Gerber M.A., DeMeo K.K., Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr*. 1985; 106: 870–5.
27. Gerber M.A., Shulman S.T. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev*. 2004; 17: 571–80.
28. Tanz R.R., Gerber M.A., Kabat W., Rippe J., Seshadri R., Shulman S.T. Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. *Pediatrics*. 2009; 123: 437–44.
29. Johnson D.R., Kaplan E.L. False-positive rapid antigen detection test results: reduced specificity in the absence of group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Infect Dis*. 2001; 183: 1135–7.
30. Soyleti G., Ener B., Basaran M. et al. Direct antigen detection for group A streptococcal pharyngitis: comparison of throat cultures and the direct antigen test. *Mikrobiol Bul*. 1988; 22 (4): 322–6.
31. Dagnelie C.F., Bartelink M.L., van der Graaf Y. et al. Towards a better diagnosis of throat infections (with group A beta-haemolytic streptococcus) in general practice. *Br J Gen Pract*. 1998 Feb; 48 (427): 959–62.
32. Lindbaek M., Hoiby E.A., Lermark G. et al. Which is the best method to trace group A streptococci in sore throat patients: culture or GAS antigen test? *Scand J Prim Health Care*. 2004 Dec; 22 (4): 233–8.
33. Stingu C.S., Turcu T., Dimitriu S., Dimitriu D. The impact of a sore throat score on clinical management of streptococcal angina. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2005 Jan-Mar; 109 (1): 136–9.
34. Sarikaya S., Aktas C., Ay D., Cetin A., Celikmen F. Sensitivity and specificity of rapid antigen detection testing for diagnosing pharyngitis in the emergency department. *Ear Nose Throat J*. 2010 Apr; 89 (4): 180–2.
35. Flores M.G., Conejero J., Grenzner Martinel E. et al. Early diagnosis of streptococcal pharyngitis in paediatric practice: Validity of a rapid antigen detection test. *Aten Primaria*. 2010 Jul; 42 (7): 356–61. Doi: 10.1016/j.aprim.2010.01.011. Epub 2010 Mar 26.
36. Cohen J.F., Chalumeau M., Levy C. et al. Effect of clinical spectrum, inoculum size and physician characteristics on sensitivity of a rapid antigen detection test for group A streptococcal pharyngitis. 1007/s10096-012-1809-1. Epub 2013 Jan 23.
37. Linder J.A., Stafford R.S. Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians. *JAMA*. 2001; 286: 1181–6.
38. Козлов С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А. Фармакотерапия острого тонзиллита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Тер. архив*. 2004; 76 (5): 45–51.
39. Shet A., Kaplan E.L. Clinical use and interpretation of group A streptococcal antibody tests: a practical approach for the pediatrician or primary care physician. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 420–6; quiz 27–30.
40. Johnson D.R., Kurlan R., Leckman J., Kaplan E.L. The human immune response to streptococcal extracellular antigens: clinical, diagnostic, and potential pathogenetic implications. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 481–90.
41. Komaroff A.L., Pass T.M., Aronson M.D. et al. The prediction of streptococcal pharyngitis in adults. *J Gen Intern Med*. 1986; 1: 1–7.
42. Cooper R.J., Hoffman J.R., Bartlett J.G. et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 509–17.
43. Linder J.A., Chan J.C., Bates D.W. Evaluation and treatment of pharyngitis in primary care practice: the difference between guidelines is largely academic. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 1374–9.
44. Shaikh N., Leonard E., Martin J.M. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010; 126: e557–64.
45. Nussinovitch M., Finkelstein Y., Amir J., Varsano I. Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in preschool children aged 3 months to 5 years. *Clin Pediatr (Phila)*. 1999; 38: 357–60.
46. Rimoin A.W., Hamza H.S., Vince A. et al. Evaluation of the WHO clinical decision rule for streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child*. 2005; 90: 1066–70.
47. Tani L.Y., Veasy L.G., Minich L.L., Shaddy R.E. Rheumatic fever in children younger than 5 years: is the presentation different? *Pediatrics*. 2003; 112: 1065–8.
48. Ellis N.M., Kurahara D.K., Vohra H. et al. Priming the immune system for heart disease: a perspective on group A streptococci. *J Infect Dis*. 2010; 202: 1059–67.
49. Lindbaek M., Francis N., Cannings-John R., Butler C.C., Hjortdahl P. Clinical course of suspected viral sore throat in young adults: cohort study. *Scand J Prim Health Care*. 2006; 24: 93–7.
50. Zwart S., Rovers M.M., de Melker R.A., Hoes A.W. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *BMJ*. 2003; 327: 1324.
51. Del Mar C.B., Glasziou P.P., Spinks A.B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006. CD000023.
52. Kaplan E.L., Gooch I.W., Notario G.F., Craft J.C. Macrolide therapy of group A streptococcal pharyngitis: 10 days of macrolide therapy (clarithromycin) is more effective in streptococcal eradication than 5 days (azithromycin). *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 1798–802.
53. Chiappini E., Regoli M., Bonsignori F. et al. Analysis of Different Recommendations From International Guidelines for the Management of Acute Pharyngitis in Adults and Children. *Clin Ther*. 2011; 33 (1): 48–58.

Ю.А. Прохорова<sup>1</sup>, Е.Е. Зуева<sup>1, 2</sup>, Н.Е. Соколова<sup>3</sup>, Г.Н. Салогуб<sup>1</sup>, В.И. Голубева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Российская Федерация

<sup>2</sup> Ариэльский университет, Израиль

<sup>3</sup> Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург, Российская Федерация

# Выявление и верификация наследственного сфероцитоза средствами лабораторной диагностики

## Контактная информация:

Прохорова Юлия Александровна, биолог лаборатории клинической иммунологии и молекулярной диагностики отделения лабораторной диагностики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, тел.: +7 (812) 234-34-07, e-mail: j.a.prohorova@gmail.com

Статья поступила: 26.04.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

**Введение.** Дифференциальная диагностика наследственного сфероцитоза (НС) до последнего времени во многом опирается на использование нестандартизированных лабораторных методик, не позволяющих проводить контроль качества исследования. **Цель исследования:** разработка метода верификации наследственного сфероцитоза.

**Пациенты и методы.** В исследование включены образцы крови 13 взрослых и 42 детей с верифицированным диагнозом НС и 311 взрослых и 42 детей с доказанным отсутствием гематологических нарушений. Диагноз НС в исследовании подтвержден методом проточной цитометрии (тест на связывание эозин-5 малеимида), методом оценки осмотической резистентности эритроцитов по Дейчи и методом электрофореза белков мембран эритроцитов в полиакриламидном геле по Лэммли. Проведена оценка диагностической ценности гематологических параметров для выявления степени расстройства эритропозза при НС на стадии созревания ретикулоцитов и оценка значимости расчетных показателей RET/IRF, MCV-MSCV для первичной диагностики НС. **Результаты.** Выявлены статистически значимые различия между группами контроля и пациентами с НС по величине расчетного показателя MCV-MSCV. Для стандартизации результатов разработан расчетный коэффициент S для 6 контрольных образцов (средняя интенсивность флюоресценции эозин-5 малеимида исследуемого образца/ $X_{mean}$  средней интенсивности флюоресценции эозин-5 малеимида), установлена точка отсечки S < 0,84 для положительных случаев НС ( $p = 0,0001$ ; специфичность теста 98,2%, чувствительность 99,2%, площадь под ROC-кривой 0,99). **Выводы.** В качестве скринингового теста для выявления НС может быть рекомендована оценка расчетных ретикулоцитарных показателей MCV-MSCV и RET/IRF с использованием данных автоматизированного гематологического анализатора. В качестве теста верификации диагноза НС наиболее информативен высокоспецифичный и чувствительный метод проточной цитометрии с применением красителя эозин-5 малеимида. Для уточнения молекулярного дефекта, лежащего в основе исследуемого материала, может быть рекомендован электрофорез мембранных белков эритроцитов.

**Ключевые слова:** наследственный сфероцитоз, мембранопатия, цитоскелет эритроцитов, средняя интенсивность флюоресценции, эозин-5 малеимида, проточная цитометрия, автоматизированный гематологический анализатор, параметры ретикулоцитов, скрининг наследственного сфероцитоза.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 67–74)

Y.A. Prokhorova<sup>1</sup>, E.E. Zuyeva<sup>1, 2</sup>, N.E. Sokolova<sup>3</sup>, G.N. Salogub<sup>1</sup>, V.I. Golubeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Academician Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russian Federation

<sup>2</sup> Ariel University, Israel

<sup>3</sup> Pediatric Clinical Hospital No. 1, Saint Petersburg, Russian Federation

# Identification and Verification of Hereditary Spherocytosis by Means of Laboratory Diagnosis

**Introduction.** Differential diagnosis of hereditary spherocytosis (HS) has been largely based upon the use of non-standardized laboratory methods, which do not provide means to control quality of the study. **The study was aimed at** developing a method of verification of hereditary spherocytosis. **Patients and methods.** The study involved blood samples of 13 adults and 42 children with verified diagnosis of HS and of 311 adults and 42 children with confirmed absence of hematological disorders. In this study, diagnosis of HS was confirmed by means of flow cytometry (eosin-5 maleimide binding test), erythrocyte osmotic resistance test and erythrocyte membrane protein electrophoresis in polyacrylamide gel. The authors assessed diagnostic value of hematological parameters for identifying degree of erythropoietic disorder at HS at the stage of reticulocyte maturation and significance of estimates of such parameters as RET/IRF, MCV-MSCV for primary diagnosis of HS. **Results.** The authors revealed statistically significant differences between the control group and the group of HS patients in terms of estimated parameter MCV-MSCV. The authors developed coefficient S for 6 control samples in order to standardize results (mean eosin-5 maleimide fluorescence intensity of the analyzed sample/ $X_{mean}$  of the mean eosin-5 maleimide fluorescence intensity) and established a cutoff point S < 0.84 for positive HS cases ( $p = 0.0001$ ; test specificity — 98.2%, sensitivity — 99.2%, area under ROC — 0.99). **Conclusion.** Assessment of estimated reticulocyte parameters MCV-MSCV and RET/IRF using data of an automatic blood analyzer may be recommended as a screening test for identifying HS. A highly specific and sensitive method of flow cytometry with coloring material eosin-5 maleimide features the highest informative value as an HS diagnosis verification test. Erythrocyte membrane protein electrophoresis may be recommended for specifying the molecular defect underlying the matter under study.

**Key words:** hereditary spherocytosis, membranopathy, erythrocyte cytoskeleton, mean eosin-5 maleimide fluorescence intensity, flow cytometry, automatic blood analyzer, reticulocyte parameters, hereditary spherocytosis screening.

(Педиатрическая фармакология — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 67–74)

## ВВЕДЕНИЕ

Дефекты белков цитоскелета при наследственном сфероцитозе (НС) приводят к тому, что мембрана эритроцитов утрачивает стабильность, и ее участки отщепляются. Эритроцит превращается в микросферацит, не способный к деформации. Микросферациты не могут пройти через щели в стенах синусов красной пульпы селезенки. Лишившись возможности поддерживать метаболизм из-за гипоксии, микросферациты теряют еще часть мембраны. В результате в крови появляется субпопуляция совершенно круглых эритроцитов — микросферацитов [1].

Предшествующие исследования показали, что механизмы, ведущие к сокращению площади поверхности клетки при наследственных мембранопатиях и аутоиммунных гемолитических анемиях, различны: при наследственном сфероцитозе сокращение клеточной поверхности происходит уже на стадии циркулирующих ретикулоцитов, в то время как при аутоиммунных гемолитических анемиях ретикулоциты не затронуты [2]. Таким образом, оценка ретикулоцитарных показателей может представлять значительный интерес для диагностики наследственного сфероцитоза.

В настоящее время для верификации диагноза НС проводится комплексная оценка результатов традиционных лабораторных тестов: определение осмотической резистентности эритроцитов, определение в мазке крови морфологически различных типов эритроцитов, оценка неспецифических для НС изменений расчетных показателей клинического анализа крови (МНС, МСВ, МНСН). Генетический анализ как способ верификации НС у пациентов без наследственной истории затруднен, поскольку мутации, определяющие заболевание, уникальны [3].

**Цель исследования:** разработка метода верификации наследственного сфероцитоза.

### Задачи исследования:

- 1) разработать протокол выявления дефекта цитоскелета эритроцитов;
- 2) сопоставить данные цитометрии, морфологии, метода определения осмотической стойкости и электрофореза для выявления возможности верификации дефекта в клинической практике.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 4 группы образцов периферической крови пациентов, обратившихся в клинику с ноября 2011 по ноябрь 2013 г.

**Группа 1 (сравнения).** Взрослые пациенты (мужчины и женщины в возрасте от 21 года до 74 лет; медиана 46 лет;  $n = 311$ ) с доказанным отсутствием отклонений в значениях показателей клинического анализа крови от биологически референтных значений (остаточные образцы крови, полученной для проведения рутинных гематологических исследований; отделение лабораторной диагностики ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова).

**Группа 2 (сравнения).** Дети (мальчики и девочки в возрасте от 3 мес до 17 лет;  $n = 42$ ) с доказанным в рутинных гематологических исследованиях отсутствием отклонений в значениях показателей клинического анализа крови от биологически референтных значений (пациенты Детской городской больницы № 1, Санкт-Петербург).

**Группа 3.** Взрослые пациенты (мужчины и женщины в возрасте от 21 года до 45 лет;  $n = 13$ ) с верифицированным диагнозом наследственного сфероцитоза (родители детей, наблюдающихся по поводу наследственного сфероцитоза в Детской городской больнице № 1, Санкт-Петербург).

**Группа 4.** Дети (мальчики и девочки в возрасте от 1 мес до 15 лет;  $n = 42$ ) с диагнозом наследственного сфероцитоза с различной степенью выраженности симптомов (пациенты Детской городской больницы № 1, Санкт-Петербург).

При проведении исследования получено информированное согласие каждого пациента (для детей — согласие их родителей/опекунов).

### Образцы крови

Образцы периферической венозной крови были забраны в вакуумные пробирки с антикоагулянтом этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) или гепарином — в случаях, когда для исследования было доступно достаточное количество биологического материала.

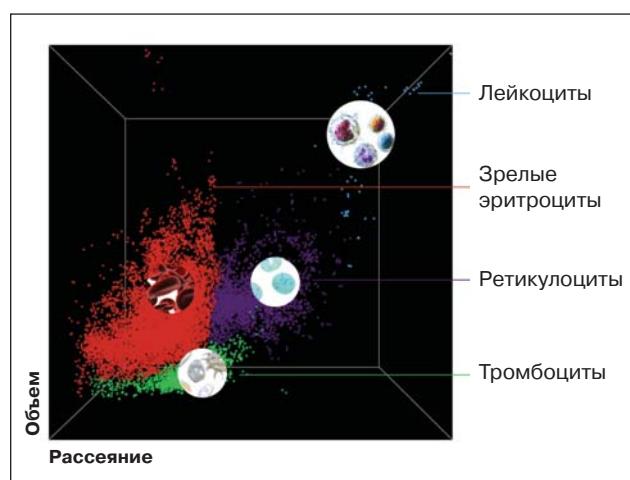
**Морфологический анализ.** Для всех образцов крови пациентов с диагнозом наследственного сфероцитоза выполнены мазки крови с окраской по Романовскому, микроскопия при увеличении  $\times 500$ , фотографии мазков периферической крови на цифровом микроскопе проходящего света Microvisor 500 (ОАО «ЛОМО», Россия).

**Гематологические параметры.** Для всех образцов в исследовании были получены значения следующих классических эритроцитарных индексов с использованием автоматизированного гематологического анализатора Beckman Coulter Unicel DxH 800 (Beckman Coulter, США рис. 1): количество эритроцитов (RBC), концентрация гемоглобина (HGB), MCV (средний объем эритроцита), MCH (среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), RDW (анизоцитоз, или колебания объема эритроцитов). Для части образцов групп 3 и 4 пациентов детского и взрослого возраста ( $n = 23$ ) и образцов группы контроля ( $n = 30$ ) проведена оценка двух групп параметров ретикулоцитов.

#### 1. Классические параметры:

- Retic% — доля ретикулоцитов от числа эритроцитов;
- Retic# — количество ретикулоцитов в единице объема крови ( $10^{12}/L$ );
- IRF — показатель степени зрелости ретикулоцитов (соотношение фракции незрелых эритроцитов ко всем ретикулоцитам);
- HLR% — доля высокорассеивающих ретикулоцитов (относительное содержание незрелых ретикулоцитов в общем количестве красных кровяных клеток, %);

**Рис. 1.** Пример анализа результатов, полученных на гематологическом анализаторе Beckman Coulter Cellular Analysis System DxH 800



- HLR# — абсолютное количество высокорассеивающих ретикулоцитов (количество незрелых ретикулоцитов в единице объема крови ( $10^{12}/L$ );

2. Параметры, предложенные в качестве «показателей для исследовательских целей» в автоматизированном гематологическом анализаторе Beckman Coulter Unicel DxH 800:

- MRV — средний объем ретикулоцита (средний объем ретикулоцита после воздействия реагента, обеспечивающего прозрачность клеток, fl);
- MSCV — средний объем сферической клетки (средний объем всех красных клеток, включая ретикулоциты, после обработки реагентом, обеспечивающим прозрачность, fl) [4].

Предшествующие исследования показали, что индекс MSCV напрямую зависит от величины MCV, и информативна лишь их параллельная оценка. Для пациентов с диагнозом наследственного сфероцитоза отмечено понижение показателя MSCV относительно MCV [5]. Оценка ретикулоцитарных показателей не входит в состав классического клинического анализа крови. Параметры ретикулоцитов предложены в программном обеспечении гематологического анализатора в качестве опциональных на основании теоретического предположения, что площадь клеточной поверхности при наследственном сфероцитозе снижена не только у зрелых эритроцитов, но и на стадии ретикулоцитов. Анализ ретикулоцитов с помощью метода Культера проводят в 3 этапа:

- суправитальное окрашивание с помощью New Methylen Blue для детекции и преципитации РНК в эндоплазматическом ретикулуме;
- добавление специального реагента для придания эритроцитам сферической формы и удаления гемоглобина; эритроциты становятся оптически нейтральными;
- анализ 32 000 эритроцитов и представление данных в виде трехмерного куба в осиях «объем», «проводимость» (отражает внутреннюю структуру клетки и дает возможность оценить объем клеточного ядра), «рассечение» (VCS; дает информацию о гранулярности цитоплазмы, структуре клеточной поверхности и структуре ядра; аналог трехмерной диаграммы лейкоцитов при дифференцировке) [6].

**Тест на связывание эозин-5 малеимидом (метод проточной цитометрии).** Для всех образцов в исследовании проведена оценка сохранности белков цитоскелета эритроцитов методом проточной цитометрии. Для выявления дефектов в структуре эритроцитарного цитоскелета применяли краситель эозин-5 малеимид (э5м; eosin-5 maleimide, Sigma, США), который (75–95%) ковалентно связывается с лизином-430 первой внеклеточной петли белка полосы 3 в составе мембран эритроцитов [7]. Незначительная часть красителя связывается с CD47, RH-ассоциированными белками. Снижение уровня экспрессии э5м на эритроцитах у пациентов с наследственным сфероцитозом отражает дефицит мембранных белков, включая белок полосы 3, спектрин и белок полосы 4.2 [8, 9].

Подготовка образцов крови к исследованию для выявления уровня сохранности мембранных белков в цитоскелете эритроцитов включала отмыкку эритроцитов периферической крови в фосфатно-солевом буфере pH 7,0 при 1000 об./мин, инкубацию с красителем э5м в темноте при комнатной температуре в течение 60 мин, отмыкку от несвязавшегося красителя в фосфатно-солевом буфере pH 7,0 при 1000 об./мин в течение 10 мин и удаление надосадка [2, 9–13]. В каждой постановке средняя интенсивность флюоресценции (СИФ) э5м

у пациента с подозрением на наследственный сфероцитоз была сопоставлена с аналогичным показателем для 6 человек с доказанным отсутствием гематологических заболеваний. Сбор данных проведен на проточном цитометре FC500 (Beckman Coulter). Анализ СИФ э5м проведен с использованием программы CXP Analysis (Beckman Coulter) по данным для 10 000 эритроцитов, гейтированных по параметрам светорассеяния.

#### **Оsmотическая резистентность эритроцитов по Дейчи.**

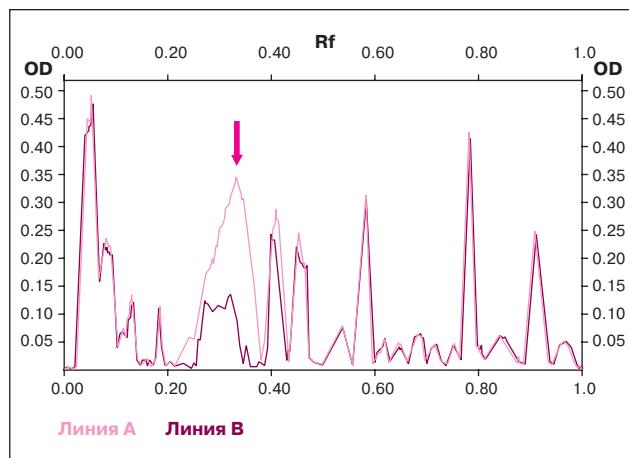
Определение осмотической резистентности эритроцитов было проведено для 18 образцов периферической крови больных НС. Пробоподготовка для определения осмотической резистентности эритроцитов включала подготовку серии рабочих растворов NaCl с концентрациями от 1 до 0,1% (30 пробирок + 1 контрольная). После инкубирования крови с солевым раствором в течение 30 мин при комнатной температуре образцы центрифугировали и оценивали величину экспанкции (ослабления) надосадочной жидкости для каждого рабочего раствора на фотоэлектроколориметре «КСК-3» (Нижнетуринский машиностроительный завод, Россия) при длине волны 500–560 нм (зеленый светофильтр) против холостой пробы (1% раствор хлористого натрия). Повторное исследование образцов периферической крови пациентов с подозрением на НС проведено после инкубации в термостате при 37°C в течение 24 ч (основанием для отсроченной оценки осмотической резистентности являются данные литературы, согласно которым, в ряде случаев понижение осмотической резистентности эритроцитов выявляют только после инкубации) [3].

**Электрофорез мембранных белков эритроцитов в полиакриламидном геле (метод Лэммли).** Молекулярные дефекты при НС гетерогенны. Около 40–65% случаев наследственного сфероцитоза в североевропейской популяции составляет частичный дефект  $\alpha$ -спектрина. Менее часто встречаются комбинированный дефект спектрина и анкирина, частичный дефект цепи протеина 3, дефицит протеина 4.2 и др. [1]. У эритроцита есть только плазматическая мембрана, что позволяет выделить ее в чистом виде, без примеси других внутренних мембран, и разделять мембранные белки методом электрофореза. Результаты электрофореза позволяют определить, какой из возможных молекулярных дефектов послужил причиной изменений в структуре цитоскелета эритроцитов в каждом случае НС. Поскольку для проведения электрофореза необходимо 2 мл периферической крови с антикоагулантом гепарином, исследование было проведено для 5 пациентов — в случаях, когда биологический материал был доступен в достаточном количестве.

Эритроциты периферической крови, забранной в пробирки с гепарином, трижды отмывали в фосфатном буфере. Для предотвращения деградации белков в процессе пробоподготовки во все образцы добавляли ингибитор протеаз фенилметилсульфонилфторид (PMSF) в концентрации 1 mM. Для разделения мембранных белков использовали буферную систему Лэммли (основной переносчик тока — глицин), разделяющий 7% полиакриламидный гель (ПААГ) pH 8,5 и концентрирующий 4% ПААГ pH 6,8. В дорожки геля вносили по 5 мкл образца (10 мкл отмытых мембран эритроцитов + 90 мкл H<sub>2</sub>O + 50 мкл буфера для нанесения). Электрофорез проводили при силе тока 25 mA на пластины.

После окончания электрофореза электрофорограмму окрашивали. Окрашенные Coomassie Blue R250 полосы помещали в денситометр для определения оптической

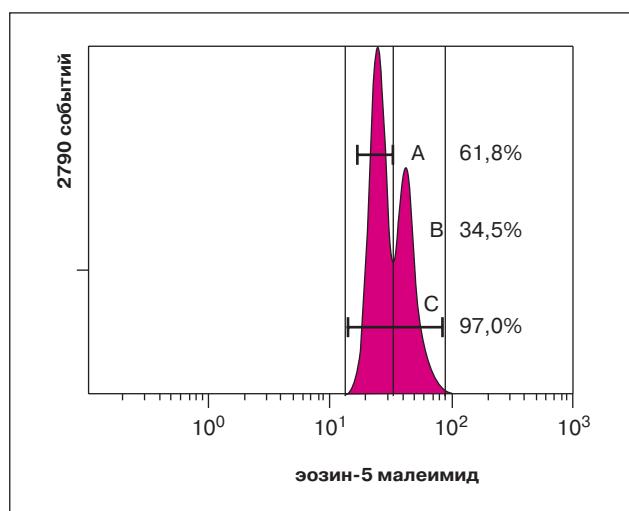
**Рис. 2.** Результаты электрофореза: пример денситограммы больного НС (дефицит белка полосы 3) и контрольного образца с сохранным цитоскелетом эритроцитов



Примечание. Линия А — контрольный образец (мембранны эритроцитов с сохранным цитоскелетом). Линия В — образец больного НС. Выявлен дефицит белка полосы 3 мембранны эритроцитов. Положение белка полосы 3 на денситограмме обозначено стрелкой.

плотности (OD) и по интенсивности окраски определяли количество мембранных белков эритроцитов в исследуемом образце. Поскольку для диагностики НС методом проточной цитометрии необходимо сопоставление исследуемого образца с шестью контрольными, дизайн исследования в каждой постановке электрофореза был аналогичным: параллельно проводили анализ семи образцов, включая 1 образец с предположительным

**Рис. 3.** Проточная цитометрия, одномерная гистограмма, интерпретация результатов. Интенсивность флюоресценции красителя эозин-5 малеимид у пациента после трансфузии эритроцитарной массы



Примечание. А — пик интенсивности флюоресценции эозин-5 малеимида для эритроцитов пациента, В — пик интенсивности флюоресценции эозин-5 малеимида для трансфузионной эритроцитарной массы, С — общий пик интенсивности флюоресценции эозин-5 малеимида для обеих популяций эритроцитов.  $X_{mean}$  отражает среднестатистическое положение максимума пика распределения частиц на гистограмме в выбранном канале флюоресценции. Для расчета коэффициента S в этом случае использована  $X_{mean}$  С.

диагнозом НС и 6 образцов гематологически здоровых людей (рис. 2).

Нормализацию проводили исходя из молекулярной массы актина. Расчет молекулярной массы исследуемых белков осуществляли относительно электрофоретической подвижности Rf (постоянная величина для данного соединения в данной системе, по этой величине проводят идентификацию компонентов в смеси).

### Статистические методы

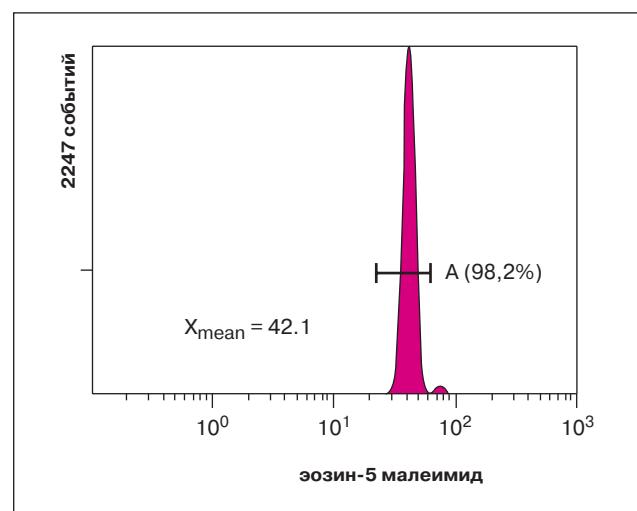
Поскольку численность групп в исследовании невелика, и распределение большинства показателей в них не похоже на нормальное, были использованы два непараметрических критерия — Вальда–Вольфовица и Манна–Уитни. Дополнительно были оценены средние и стандартные отклонения в группах и проведено сравнение методом ANOVA. При совпадении (с точностью до 1–3%) среднего и медианы для характеристики групп использовали среднее и стандартное отклонение, в противном случае — медиану и квартили. Для оценки нормальности выборок, непараметрического анализа, построения графиков описательной статистики использованы программы Statistica (версия 7.0 для Windows). ROC-анализ выполнен с использованием программы MedCalc (версия 7.4.4.1 для Windows).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Проточная цитометрия

Результаты получены в виде одномерных гистограмм (рис. 3, 4). Для всех пациентов с установленным диагнозом наследственного сфероцитоза (группа 3 — взрослые, группа 4 — дети) было получено подтверждение методом проточной цитометрии в тесте на связывание эозин-5 малеимида. Средняя интенсивность флюорес-

**Рис. 4.** Проточная цитометрия, одномерная гистограмма, интерпретация результатов. Пик интенсивности флюоресценции красителя эозин-5 малеимид для эритроцитов взрослого пациента без гематологических нарушений



Примечание. А — пик интенсивности флюоресценции эозин-5 малеимида для эритроцитов пациента без гематологических отклонений.  $X_{mean}$  отражает среднестатистическое положение максимума пика распределения частиц на гистограмме в выбранном канале флюоресценции.  $X_{mean}$  использована в качестве одной из шести величин интенсивности флюоресценции в группе контроля для расчета среднеарифметической  $X_{mean}$  группы контроля в постановке.

ценции эритроцитов каждого пациента обеих групп была снижена по сравнению с шестью контрольными образцами.

Для стандартизации результатов исследования введен расчетный показатель S:

$$S = \text{СИФ пациента} / \text{среднее арифметическое значение СИФ шести контрольных образцов.}$$

Уровень отсечки S для пациентов с наследственным сфеноцитозом составляет  $\leq 0,8$  при соблюдении условия оценки СИФ эбм до проведения трансфузии [10].

Величина расчетного показателя S для пациентов с диагнозом наследственного сфеноцитоза (дети и взрослые) принимала значения от 0,62 до 0,82 (табл. 1). Результат S = 0,82 установлен для пациента, предварительно получившего трансфузию эритроцитарной массы.

Для оценки достоверности различий между всеми группами проведено попарное сравнение групп с помощью критерия множественных сравнений Шеффе (ANOVA). Для всех образцов групп сопоставления (1 и 2): величина S  $\geq 0,84$  у.е. Различия в значениях критерия S для образцов 1-й и 2-й групп контроля (здоровые дети и взрослые) не выявлены. Между группами сопоставления и группами пациентов с установленным диагнозом

НС выявлены значимые различия ( $F = 326,8; p = 0,00$ ). Специфичность теста на связывание эбм составляет 99,2%; чувствительность — 98,2%. Установлена точка отсечки критерия S для положительных случаев НС: S  $< 0,84$  при  $p = 0,0001$  (ROC-анализ, MedCalc), площадь под кривой — 0,99.

### Морфологический анализ

В половине случаев при анализе мазков крови образцов групп 3 и 4 (дети и взрослые, больные наследственным сфеноцитозом;  $n = 55$ ) выявлен анизоцитоз, анулоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов (48; 52 и 56% случаев, соответственно).

### Оsmотическая резистентность

Нормальные эритроциты сохраняют форму в гипосмолярном растворе NaCl вплоть до 0,44–0,48% NaCl. При НС гемолиз начинается при концентрации солевого раствора 0,6–0,7% NaCl. Для подтверждения диагноза НС важно значительное понижение минимальной осмотической резистентности. В нашем исследовании диагноз НС был подтвержден методом определения осмотической резистентности эритроцитов для 17 пациентов (группа 4), только один результат находился в рамках биологически референтных значений (табл. 2).

**Таблица 1.** Значения критерия S (средняя интенсивность флюоресценции эозин-5 малеимида исследуемого образца /  $X_{\text{mean}}$  средней интенсивности флюоресценции эозин-5 малеимида 6 контрольных образцов)

Группа	Характеристика	Количество пациентов, $n$	Критерий S $\pm$ станд. откл.	Критерий S: диапазон значений
1	Взрослые	311	0,99 $\pm$ 0,06	0,93–1,05
2	Дети	42	0,99 $\pm$ 0,05	0,94–1,04
3	Больные НС (взрослые)	13	0,76 $\pm$ 0,06	0,7–0,82
4	Больные НС (дети)	42	0,69 $\pm$ 0,07	0,62–0,76

**Таблица 2.** Осмотическая стойкость эритроцитов больных наследственным сфеноцитозом (группа 4, дети)

Пациент	Осмотическая стойкость после инкубации 24 ч, %NaCl	Биологически референтные значения, % NaCl
1	0,76/0,6	
2	0,76/0,64	
3	0,46/0,36	
4	0,6/0,54	
5	0,7/0,6	
6	0,74/0,6	
7	0,68/0,46	
8	0,7/0,6	
9	0,76/0,64	
10	0,76/0,64	
11	0,74/0,6	
12	0,76/0,6	
13	0,76/0,64	
14	0,74/0,6	
15	0,76/0,6	
16	0,7/0,58	
17	0,74/0,62	
18	0,76/0,64	
		min 0,34–0,32 max 0,48–0,42

### Электрофорез мембранных белков эритроцитов

В случаях, когда были доступны образцы периферической крови, забранные в пробирки с гепарином, проведен электрофорез мембранных белков эритроцитов и выявлены гетерогенные для разных пациентов молекулярные дефекты — дефект белка полосы 3 (см. рис. 2), спектрина, анкирина; комбинированный дефицит белка полосы 3, анкирина, белка полосы 4.1 и 4.2.

### Клинический анализ крови

Для всех образцов в исследовании проведена оценка эритроцитарных индексов. Выявлены достоверные различия параметров RBC, Hgb, MCHC, RDW между группой пациентов без гематологических нарушений взрослого возраста (группа 1) и группами пациентов с наследственным сфероцитозом (группы 3 и 4; табл. 3).

Для 27 образцов взрослых и детей с наследственным сфероцитозом и 16 взрослых с доказанным отсутствием гемолиза получены значения ретикулоцитарных индексов, проведена оценка расчетных показателей RET/IRF и MCV-MSCV. Во всех случаях НС выявлен ретикулоцитоз.

Показатель RET/IRF (общее количество ретикулоцитов в единице объема крови ( $10^{12}/\text{L}$ )/фракция незрелых ретикулоцитов, IRF%) в литературе рекомендован в качестве диагностического индекса для верификации диагноза наследственного сфероцитоза [5]. Среднее значение расчетного индекса RET/IRF для группы больных наследственным сфероцитозом в нашем исследовании составило 19,5 у.е. Среднее значение RET/IRF для группы контроля — 3,6 у.е. Различия между группами статистически достоверны ( $p < 0,0001$ ; критерий Манна–Уитни, Вальда–Вольфовица). Специфичность для данного параметра составила 94,0%, чувствительность — 96,3%. По данным ROC-анализа, значения параметра RET/IRF для положительных случаев наследственного сфероцитоза  $> 6,9$ , площадь под ROC-кривой равна 0,97.

Среднее значение MCV-MSCV для пациентов с наследственным сфероцитозом составило  $24,5 \pm 4,1$  у.е.; для группы контроля —  $6,2 \pm 3,8$  у.е. (см. табл. 3). Различия между группой пациентов с диагнозом наследственного сфероцитоза (взрослые и дети) и группой пациентов без гематологических отклонений статистически достоверны ( $p < 0,0001$ ). Точка отсечки значения дельты

**Таблица 3.** Значения эритроцитарных и ретикулоцитарных показателей гематологического анализатора Beckman Coulter Cellular Analysis System DxH 800 для пациентов с наследственным сфероцитозом и пациентов без гематологических нарушений (средние значения и границы варьирования параметров)

Показатель	Пациенты с диагнозом наследственного сфероцитоза (взрослые и дети)	Пациенты без гематологических нарушений (взрослые)	ANOVA	Критерий Вальда–Вольфовица	Критерий Манна–Уитни
RBC	<b>3,7 (2,9; 4,0)</b>	<b>4,5 (4,2; 4,9)</b>	0,0006	0,002	0,0002
HGB	<b>112 (86; 138)</b>	<b>131 (111;151)</b>	0,02	0,26	0,02
MCV	90(82; 98)	90 (80;100)	0,96	0,83	0,88
MCH	31 (29; 34)	29 (27; 32)	0,14	0,83	0,11
MCHC	<b>356 (346; 363)</b>	<b>334 (320; 340)</b>	< 0,0001	0,01	< 0,0001
RDW	<b>18 (16; 22)</b>	<b>15 (13; 18)</b>	0,007	0,90	0,005
RET	<b>9,6 (6,1; 11,5)</b>	<b>0,9 (0,7; 1,5)</b>	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
RET#	<b>0,32 (0,21; 0,39)</b>	<b>0,04 (0,03; 0,09)</b>	< 0,0001	0,0001	< 0,0001
MRV	<b>86 (75; 97)</b>	<b>110 (104;116)</b>	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
IRF	<b>0,47 (0,39; 0,55)</b>	<b>0,40 (0,28; 0,52)</b>	0,03	0,65	0,07
MSCV	<b>68 (59; 77)</b>	<b>85 (77; 93)</b>	< 0,0001	0,0001	< 0,0001
HLR	<b>7,6 (3,5; 9,2)</b>	<b>0,4; (0,2; 0,8)</b>	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
HLR#	<b>0,19 (0,10; 0,31)</b>	<b>0,02 (0,01; 0,04)</b>	< 0,0001	0,002	< 0,0001
RSF	<b>89 (81; 97)</b>	<b>99 (93; 105)</b>	< 0,0001	0,002	< 0,0001
RDWR	<b>29,8 (28; 31,6)</b>	<b>26,2 (24,2; 28,2)</b>	< 0,0001	0,002	< 0,0001
MCV-MSCV	<b>24,5 (20,5; 25,5)</b>	<b>6,2 (2,6; 7,7)</b>	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
RET/IRF	<b>19,5 (7,1; 41,4)</b>	<b>3,6; (1,5; 6,9)</b>	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Примечание. Жирным шрифтом выделены параметры, для которых выявлены достоверные различия между группами пациентов с/без наследственного сфероцитоза. RBC — количество эритроцитов,  $\times 10^{12}/\text{л}$ ; HGB — концентрация гемоглобина, г/л; MCV — средний объем эритроцита, fL; MCH — среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците, pg; MCHC — средняя концентрация гемоглобина, г/л; RDW — колебания объема эритроцитов, %; Ret% — доля ретикулоцитов от числа эритроцитов; Ret# — количество ретикулоцитов в единице объема крови,  $\times 10^{12}/\text{л}$ ; IRF — показатель степени зрелости ретикулоцитов (фракции незрелых эритроцитов / все ретикулоциты); HLR% — доля высокорассеивающих ретикулоцитов (процентное содержание незрелых ретикулоцитов в общем количестве красных кровяных клеток, %; HLR# — абсолютное количество высокорассеивающих ретикулоцитов (количество незрелых ретикулоцитов в единице объема крови,  $\times 10^{12}/\text{л}$ ); MRV — средний объем ретикулоцита, fL; MSCV — средний объем сферической клетки (средний объем всех красных клеток), fL; RSF — фактор размера эритроцитов, fL; RDWR — ширина распределения ретикулоцитов, %; MCV-MSCV — расчетный показатель для выявления сфероцитоза, fL; RET/IRF — расчетный показатель для выявления сфероцитоза.

MCV-MSCV по результатам ROC-анализа соответствует 11  $\mu$ е. Специфичность для данного показателя составила 100%, чувствительность — 100%. Площадь под ROC-кривой равна 1,0. Таким образом, по нашим данным, значение показателя  $MCV-MSCV < 11$  позволяет исключить диагноз наследственного сфеноцитоза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Принятые в лабораторной практике методы верификации наследственного сфеноцитоза — это определение осмотической резистентности эритроцитов и определение в мазке крови морфологически различных типов эритроцитов. В литературе описаны случаи получения ложноположительных результатов при определении осмотической резистентности эритроцитов: например, при токсикозах у беременных, бронхопневмониях, туберкулезе, циррозе печени и других состояниях [14]. В нашем исследовании для одного из пациентов с диагнозом НС осмотическая резистентность эритроцитов находилась в границах биологического референтного интервала. Морфологическое исследование показало, что не во всех случаях наследственного сфеноцитоза в мазке периферической крови выявляют морфологические изменения эритроцитов. Таким образом, диагностическая ценность классических лабораторных тестов для верификации наследственного сфеноцитоза не абсолютна.

Значения классических эритроцитарных индексов автоматизированного гематологического анализатора у пациентов с наследственным сфеноцитозом могут отличаться от биологического референтного интервала. В нашем исследовании выявлены достоверные различия показателей RBC, Hgb, MCHC, RDW между группами пациентов с НС и группой пациентов без гематологических нарушений (взрослые). Описанные в литературе возрастные колебания значений RBC и Hgb у детей, повышение RDW при различных видах анемий, неспецифичность изменений MCHC при НС не позволяют опираться на данные индексы в верификации мембранопатий эритроцитов [3].

Исследование сохранности цитоскелета эритроцитов методом проточной цитометрии — альтернативная методика с высокой специфичностью и чувствительностью; ее эффективность в верификации наследственного сфеноцитоза подтверждена независимыми исследователями [7–9, 12]. В нашем исследовании эффективность метода проточной цитометрии с применением эозин-5 малеимида как диагностического теста для верификации диагноза наследственного сфеноцитоза подтверждена для пациентов групп взрослого и детского возраста, за исключением пациента, перенесшего трансфузию за несколько дней до проведения исследования. Сопоставление полученных результатов с опубликованными ранее данными других исследований затруднено, поскольку полученные величины средней интенсивности флюоресценции часто значительно отличаются в разных постановках (в зависимости от количества и качества проведенных отмывок проб). Для стандартизации результатов исследования введен расчетный показатель S, который позволяет сопоставить данные разных постановок. Метод проточной цитометрии с применением эозин-5 малеимида представляет собой диагностический тест с высокой специфичностью и чувствительностью и не требует большого количества биологического материала для проведения исследования (достаточный объем — 5 мкл периферической крови).

Для уточнения молекулярного дефекта, лежащего в основе частного случая наследственного сфеноцитоза, мы использовали метод электрофореза в полиакрила-

мидном геле. Информация о молекулярной причине наследственного сфеноцитоза не определяет ход лечения мембранопатии: данное исследование может быть проведено в научных целях или по желанию пациента в качестве дополнительного. Минусом метода можно считать значительный объем биологического материала, необходимого для исследования (минимальный объем биологического материала — 2 мл периферической крови).

Теоретическое предположение об изменениях в структуре цитоскелета на ранних этапах развития ретикулоцитов позволяет предположить, что ретикулоцитарные показатели могут быть информативны для диагностики наследственного сфеноцитоза. В процессе созревания ретикулоцита до зрелого эритроцита происходит постепенное уменьшение содержания РНК. Пробоподготовка для исследования ретикулоцитов на гематологическом анализаторе включает окрашивание РНК флюоресцентным красителем. Значительное изменение соотношения RET/IRF при наследственном сфеноцитозе, показанное в нашей работе, может быть следствием снижения проницаемости мембраны ретикулоцитов для флюоресцентного красителя благодаря ранней потере белков цитоскелета и уменьшению клеточной поверхности уже на стадии ретикулоцитов (незрелые ретикулоциты могут быть ложно классифицированы как клетки более поздних стадий созревания).

Ранее опубликованные работы по оценке показателя RET/IRF для больных НС, другими гемолитическими анемиями, железодефицитной анемией и функциональным дефицитом железа, а также для пациентов без гематологических нарушений выполнены на автоматизированных гематологических анализаторах XE-2100, XE-5000 (Sysmex, Kobe, Япония) и Coulter GEN.S (Beckman Coulter, США) [2, 5, 15]. Для всех случаев наследственного сфеноцитоза описан ретикулоцитоз без равнозначного увеличения фракции незрелых ретикулоцитов (IRF). Показатель RET/IRF во всех случаях НС принимал значения выше 7,7. Для случаев НС с яркой клинической картиной соотношение RET/IRF составляло > 19. Выявлены статистически значимые различия в значениях показателя RET/IRF между группами пациентов с НС, гемолитическими анемиями, микроцитическими анемиями, пациентами без гематологических нарушений [16]. В нашем исследовании для всех случаев наследственного сфеноцитоза показатель RET/IRF принимал значения более 19,5. Таким образом, результаты анализа ретикулоцитов различных автоматизированных гематологических анализаторов сопоставимы. Поскольку измерение показателя IRF предусмотрено в гематологических анализаторах различных производителей, оценка соотношения RET/IRF представляет собой доступный этап диагностики сфеноцитоза.

Показатель MSCV предложен в панели индексов анализа ретикулоцитов анализатора Beckman Coulter Unicel DxH 800 в качестве «параметра для исследовательских целей». В работе по оценке значения ретикулоцитарных показателей гематологических анализаторов Beckman Coulter LH 750 Hematology Analyzer и Coulter GEN.S в верификации диагноза наследственного сфеноцитоза описаны случаи, когда для гематологически здоровых пациентов регистрировали значения дельты MCV-MSCV на уровне значений этого показателя для пациентов с верифицированным диагнозом наследственного сфеноцитоза. Для исключения ложноположительных результатов выбирают точку отсечки, при которой достигается 100% чувствительность при максимально возможной специфичности [17].

Воспроизводимость методики в других лабораториях подтверждают материалы исследования Е. Лазаровой (анализатор Beckman Coulter Unicel DxH 800). В указанной работе выявлены достоверные различия в значении расчетного показателя MCV-MSCV между группой пациентов с наследственным сфероцитозом (среднее значение дельты MCV-MSCV составило 27 у.е.), группой пациентов с железодефицитными анемиями (среднее значение дельты MCV-MSCV 5 у.е.), группой пациентов с аутоиммунными гемолитическими анемиями (среднее значение дельты MCV-MSCV 15 у.е.) [16].

По нашим данным, среднее значение дельты MCV-MSCV для пациентов с наследственным сфероцитозом составляет 24,5 у.е., для пациентов без гематологических нарушений — 6,2 у.е. Достоверность различий между группами пациентов с наследственным сфероцитозом и пациентов без гематологических нарушений в нашем исследовании подтверждена для выборок достаточного объема. Полученные данные позволяют рекомендовать расширение области применения показателя MCV-MSCV, его использование в практической клинической работе, а не только при оценке биологических особенностей патологии в научных исследованиях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных эффективным представляется следующий алгоритм лабораторной диагностики наследственного сфероцитоза:

- 1) клинический анализ крови на автоматизированном гематологическом анализаторе с оценкой показателей RET и RET#, расчетного индекса RET/IRF и индекса сфероцитоза (MCV-MSCV) в качестве скринингового теста для выявления мембронопатии эритроцитов, приводящей к гемолитической анемии, в частности НС;

- 2) оценка сохранности цитоскелета эритроцитов методом проточной цитометрии с применением красителя эозин-5 малеимид;

- 3) электрофорез мембранных белков эритроцитов в поликариламидном геле в качестве дополнительного метода для уточнения молекулярного дефекта, лежащего в основе исследуемого случая наследственного сфероцитоза.

Данный алгоритм направлен на максимальное сокращение временного промежутка между первичным обращением пациента к практикующему гематологу и верификацией диагноза наследственного сфероцитоза.

## Благодарность

Авторы выражают признательность Сухачевой Елене Александровне — менеджеру научно-исследовательских программ Beckman Coulter Eurocenter (Швейцария); Поляковой Елизавете Тимовне и коллективу лаборатории клинической гематологии отделения общей лабораторной диагностики Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; Михалевич Юлиане — специалисту компании Labtech (Санкт-Петербург); Слите Александру Валентиновичу — старшему научному сотруднику лаборатории молекулярной вирусологии и генной инженерии научно-исследовательского института гриппа Российской академии медицинских наук.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки, которую необходимо обнародовать. Работа была частично поддержана компанией Beckman Coulter в 2012 году в формате консультаций с профессором Зуевой ЕЕ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рукавицын О.А., Павлов А.Д. Анемии. Под ред. О.А. Рукавицына, А.Д. Павлова. СПб.: Детство-Пресс. 2011. С. 67–68.
2. Mullier F., Lainey E., Fenneteau O., Da Costa L., Schillinger F., Bailly N., Cornet Y., Chatelain C., Dogne J.-M., Chatelain B. Additional erythrocytic and reticulocytic parameters helpful for diagnosis of hereditary spherocytosis: results of a multicentre study. *Annals of hematology*. July 2011; 90: 759–768.
3. Гусева С.А., Вознюк В.П., Дубкова А.Г. Анемии: принципы диагностики и лечения. Под ред. С.А. Гусевой. Киев. 1999. С. 74–75.
4. Fourcade Ch., Jary L., Belaouni H. Reticulocyte Analisys Provided by the Coulter GEN S significance and interpretation in regenerative and nonregenerative hematologic conditions. *Laboratory hematology*. 1999; 5: I–xx.
5. Cniron M., Cynober T., Mielot F., Tchernia G., Croisille L. The GENs: a fortuitous finding of a routine screening test for hereditary spherocytosis. *Hematol Cell Ther*. 1999; 41: 113–116.
6. Agre P., Orringer E.P., Bennett V. Deficient red-cell spectrin in severe, recessively inherited spherocytosis. *N Engl J Med*. 1982; 306: 1155–61.
7. King M.J., Zanella A. Hereditary red cell membrane disorders and laboratory diagnostic testing. *Int J Lab Hematol*. 2013 Jun; 35 (3): 237–43.
8. Girodon F., Garcon L., Bergion E., Largier M., Delaunay J., Feneant-Thibault M., Maynadie M., Couillaud G., Moreira S., Cynober T. Usefulness of the eosin-5 maleimide cytometric method as a first-line screening test for the diagnosis of hereditary spherocytosis: Comparison with ektacytometry and electrophoresis. *Br J Haematol*. 2008; 140: 468–70.
9. Kar R., Mishra P., Pati H. P. Evaluation of eosin-5-maleimide flow cytometric test in diagnosis of hereditary spherocytosis. *Int J Lab Hem*. 2010; 32: 8–16.
10. Прохорова Ю.А., Зуева Е.Е., Соколова Н.Е. Применение метода проточной цитометрии в диагностике наследственного сфероцитоза (тест на связывание эозин-5 малеимида). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 7: 31–5.
11. Doherty G. J., McMahon H. T. Mediation, modulation and consequences of membrane-cytoskeleton interactions. *Annual Review of Biophysics*. 2008; 37: 73.
12. King M.J., Jepson M.A., Guest A., Mushens R. Detection of hereditary pyropoikilocytosis by the eosin-5 maleimide (EMA)-binding test is attributable to a marked reduction in EMA-reactive transmembrane proteins. *Int. Journal of laboratory Hematology*. 2011; 33: 205–211.
13. Kedar P.S., Colah R. B., Kulkarni S., Ghosh K., Mohanty D. Experience with eosin-5-maleimide as a diagnostic tool for red cell membrane cytoskeleton disorders. *Clin Lab Haematol*. 2003; 25: 373–6.
14. Назаренко Г.И., Кишун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. Москва: Изд.: Медицина. 2005. С. 39–41.
15. Баранов А.А., Семикина Е.Л., Мельничук О.С., Гордеева О.Б., Намазова-Баранова Л.С., Морозова Н.А., Кожевникова О.В., Геворкян А.К., Маянский Н.А. Показатели ретикулоцитарных индексов у здоровых детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010; 4 (2): 19–21.
16. Lazarova E., Pradier O., Cotton F., Gulbis B. Automated reticulocytes parameters for hereditary spherocytosis screening. *Ann Hematol*. 2014 Jun; 10: 58–69.
17. Broseus J., Visomblain B., Guy J., Maynadie M., Girodon F. Evaluation of mean sphere cospuscular volume for predicting hereditary spherocytosis. *Int J Lab Hem*. 2010; 32 (5): 521–522.

О.Б. Челпаченко<sup>1</sup>, К.В. Жердев<sup>1, 2</sup>, А.А. Овечкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

# Определение показаний к декомпрессии позвоночного канала у пациентов с кифотическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника

## Контактная информация:

Челпаченко Олег Борисович, ведущий научный сотрудник отделения нейроортопедии и ортопедии НИИ детской хирургии ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-07-86, e-mail: chelpachenko@nczd.ru

Статья поступила: 22.03.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

**Актуальность.** Ревизия и декомпрессия позвоночного канала пациентам с кифотическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника выполняется не только при наличии грубой неврологической симптоматики, но и при угрозе развития неврологического дефицита, связанного с наличием стеноза позвоночного канала на вершине деформации позвоночника. В настоящее время не существует единой методики расчета степени сужения позвоночного канала, что существенно затрудняет определение показаний к выполнению ревизии и его декомпрессии. **Цель исследования:** определить показания к ревизии и декомпрессии позвоночного канала при оперативном лечении протяженных кифотических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника на основании метода расчета относительной площади стеноза позвоночного канала на вершине деформации.

**Пациенты и методы.** Участникам исследования ( $n = 108$ ) с кифотическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника выполнялось оперативное лечение. Для определения показаний к ревизии и декомпрессии позвоночного канала разработан оригинальный метод расчета относительной площади стеноза позвоночного канала. Результаты расчетов сопоставлялись с пороговыми величинами стеноза позвоночного канала для данной локализации. **Результаты.** У 43 из 108 пациентов (39,81%) был выявлен стеноз позвоночного канала. **Заключение.** Впервые разработан высокоточный метод расчета относительной площади стеноза позвоночного канала, учитывающий не только переднезадний размер позвоночного канала, но и его сужение по всей площади поперечного сечения. Превышение пороговой величины сужения позвоночного канала является абсолютным показанием к ревизии и декомпрессии позвоночного канала.

**Ключевые слова:** стеноз позвоночного канала, декомпрессия позвоночного канала, расчет площади стеноза позвоночного канала, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 75–80)

О.В. Chelpachenko<sup>1</sup>, К.В. Zherdev<sup>1, 2</sup>, А.А. Ovechkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

# Identification of Indications to Vertebral Canal Decompression in Patients with Kyphotic Deformities of Thoracic and Lumbar Spine

**Relevance.** Vertebral canal revision and decompression in patients with kyphotic deformities of thoracic and lumbar spine is performed not only in the setting of severe neurological symptoms, but also in the presence of risk of neurological deficiency associated with vertebral canal stenosis at the peak of vertebral deformity. There is no common method of measuring vertebral canal loss at the moment; this significantly complicates identification of indications to vertebral canal revision and decompression. **The study was aimed at** identifying indications to vertebral canal revision and decompression at operative treatment of long kyphotic deformities of thoracic and lumbar spine based on the method of measuring the relative vertebral canal's stenotic area at the peak of deformity. **Patients and methods.** Operative treatment was performed in 108 study subjects with kyphotic deformities of thoracic and lumbar spine. The authors developed an original method of measuring the relative vertebral canal's stenotic area in order to identify indications to vertebral canal revision and decompression. Measurement results were compared with vertebral canal stenosis thresholds for specific localizations.

**Results.** Vertebral canal stenosis was revealed in 43 out of 108 patients (39.81%). **Conclusion.** The authors developed the first highly accurate method of measuring the relative vertebral canal's stenotic area, which takes into consideration not only the anteroposterior dimension of the vertebral canal, but also narrowing thereof along its cross-sectional area. Exceedance of the vertebral canal loss threshold is an absolute indication to vertebral canal revision and decompression.

**Key words:** vertebral canal stenosis, vertebral canal decompression, vertebral canal stenosis area measurement, children.

(Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 75–80)

## ВВЕДЕНИЕ

Оперативное лечение кифотических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника — сложная проблема в современной ортопедии [1, 2]. В грудном отделе позвоночника кифотический изгиб является физиологическим, но нет единого мнения относительно границы между нормальным и патологическим кифозом. По мнению R. Winter и соавт., физиологический грудной кифоз до 15° по Коббу следует трактовать как гипокифоз, от 15 до 50° — как нормокифоз, выше 50° — гиперкифоз [3]. Кифотические деформации, независимо от этиологии, при своем естественном течении всегда прогрессируют и могут сопровождаться неврологическими осложнениями, при этом консервативное лечение не предотвращает их прогрессирования [1, 4–7]. Целью оперативного лечения является коррекция деформации, восстановление опорной функции позвоночника с максимально возможным исправлением кифотической деформации и нормализацией сагиттального профиля позвоночника, устранение вертебро-медуллярного конфликта и болевого синдрома, создание условий для восстановления утраченных функций спинного мозга, формирования прочного спондилодеза, ранней активизации пациентов [4]. Патогенез компрессионно-ишемической миелопатии при кифотических деформациях в настоящее время представляется следующим образом. Дуральный мешок со своим содержимым стремится переместиться в направлении вогнутой стороны деформации с тем, чтобы занять положение, при котором расстояние между точками прикрепления *durae matris* (большое затылочное отверстие и крестец) было бы наименьшим. При этом дуральный мешок плотно прижимается к вышеуказанному гребню и компримируется сентральной стороны. Твердая мозговая оболочка, будучи прочно фиксированной к черепу и крестцу, малоподвижна и неэластична [8, 9]. При флексии позвоночника *dura mater* находится в состоянии натяжения, а при формировании, особенно при прогрессировании кифоза, натягивается еще больше, и спинной мозг «распластывается» по передней стенке позвоночного канала, компримируя его [8]. Вторым патогенетическим механизмом является возрастающее по мере увеличения деформации позвоночного столба аксиальное натяжение спинного мозга, неизбежно возникающее в силу невозможности вентрального смещения дурального мешка [5, 10, 11]. По данным литературы, ревизия и декомпрессия позвоночного канала пациентам с кифотическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника выполняется не только при наличии грубой неврологической симптоматики, но и больным без неврологического дефицита со стенозом позвоночного канала, превышающим пороговые величины для данной локализации стеноза [1]. В настоящее время не существует единой методики расчета степени сужения позвоночного канала, что существенно затрудняет определение показаний к его выполнению [11].

**Цель исследования:** разработать простой и доступный метод расчета относительного стеноза позвоночного канала и определить показания к проведению декомпрессии.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы провели анализ историй болезней и данных архивов лучевой диагностики 108 пациентов с протяженными кифотическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника. Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялось оперативное лечение по поводу кифотических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника различной этиологии. Для определения показаний к ревизии и декомпрессии позвоночного канала разработан оригинальный метод расчета относительной площади стеноза позвоночного канала. Результаты расчетов сопоставлялись с пороговыми величинами стеноза позвоночного канала для данной локализации. По этиологическому признаку пациенты были разделены на следующие группы:

- посттравматические кифозы ( $n = 43$ ; группа А);
- врожденные кифотические и кифосколиотические, с преобладанием кифотического компонента, деформации ( $n = 13$ ; группа Б);
- кифотические деформации на фоне остеохондропатии апофизов тел позвонков ( $n = 9$ ; группа В);
- диспластические кифосколиозы ( $n = 13$ ; группа Г);
- нейрогенные кифозы и кифосколиозы ( $n = 12$ ; группа Д);
- ятрогенные кифотические деформации: постламин-эктомические кифозы, кифотические деформации ( $n = 18$ ; группа Е).

На основании анализа данных мировой литературы и собственного клинического опыта был определен оптимальный план обследования пациентов с кифотическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника, который включал клинические, неврологические, а также методы лучевой диагностики [магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), миелография, ангиография].

Функциональные рентгенограммы вместе с компьютерными томограммами позволили оценить мобильность позвоночника и определить показания к мобилизирующем вмешательствам. С помощью КТ и МРТ оценивались, соответственно, состояние костных и мягкотканых, в том числе невральных, структур позвоночника, а также степень выраженности вертебро-медуллярного конфликта, что впоследствии дало возможность определить необходимость и объем декомпрессии позвоночного канала. Несмотря на то, что большинство авторов указывают на равенство диагностической ценности МРТ и КТ в комбинации с миелографией, с нашей точки зрения, последняя является наиболее информативной при обследовании больного с многоплоскостной деформацией позвоночника. МРТ, однако, остается единственным методом, позволяющим визуализировать спинной мозг с его элементами на всем необходимом протяжении.

Оценка неврологического статуса проводилась по 5-балльной шкале Франкеля (Frankel; 1969):

- А — картина полного повреждения спинного мозга: отсутствуют чувствительность и движения ниже уровня повреждения;

- В — неполное повреждение: сохранены все виды чувствительности ниже уровня повреждения за исключением фантомных видов чувствительности; движения отсутствуют;
- С — неполное повреждение: сохранена незначительная мышечная сила, однако движения настолько слабы, что функционального значения не имеют; сенсорная функция нарушена или сохранена;
- D — неполное повреждение: сохранена мышечная сила; сохранные движения имеют функциональное значение и могут быть использованы для передвижения;
- Е — сохранены все моторные и сенсорные функции; могут сохраняться патологические рефлексы [11]. Нарушения функций тазовых органов оценивались по аналогии с опросником Японской ортопедической ассоциации (Japanese Orthopaedic Association, JOA) [11]:
  - 1 балл — отсутствие контроля;
  - 2 балла — нарушение регуляции (по типу задержки/недержания);
  - 3 балла — нормальная регуляция (в том числе нечастье преходящие нарушения).

### Классификация и методы оценки стеноза позвоночного канала

Термин «пороговая величина стеноза позвоночного канала» был введен японскими ортопедами T. Hashimoto, K. Kaneda, K. Abumi (1988), которые подсчитали порог риска стеноза позвоночного канала в зависимости от локализации: в грудном отделе — до 20%, на уровне T11–T12 — 35%, на уровне L1 — до 50%, ниже L2 — до 55% [5, 6, 11].

Современные классификации стенозов позвоночного канала по этиологии не содержат четких рекомендаций к применению того или иного метода лечения. Существуют различные качественные и количественные методы оценки сужения позвоночного канала. Одним из примеров качественного определения величины стеноза позвоночного канала является методика С. Muhl (по данным МРТ), согласно которой определяются 4 степени (от 0-й до 3-й; рис. 1) [12].

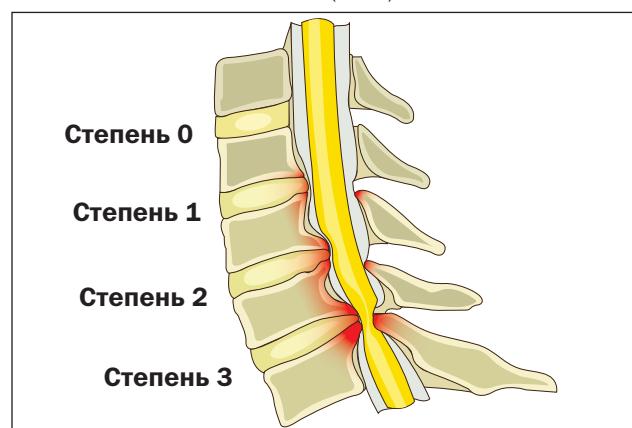
Отдельные авторы применяют метод количественной оценки стеноза позвоночного канала путем расчета коэффициента Джоуля–Томсона (Jones–Thomson) по данным компьютерной томографии (в норме составляет от 0,5 до 0,22; величина, составляющая менее 0,22, свидетельствует о наличии стеноза позвоночного канала). Коэффициент Джоуля–Томсона рассчитывают по формуле:

$$A \times B / C \times D \text{ (рис. 2),}$$

где А — поперечный размер тела позвонка, В — поперечный размер позвоночного канала, С — переднезадний размер позвоночного канала, D — переднезадний размер тела позвонка [9].

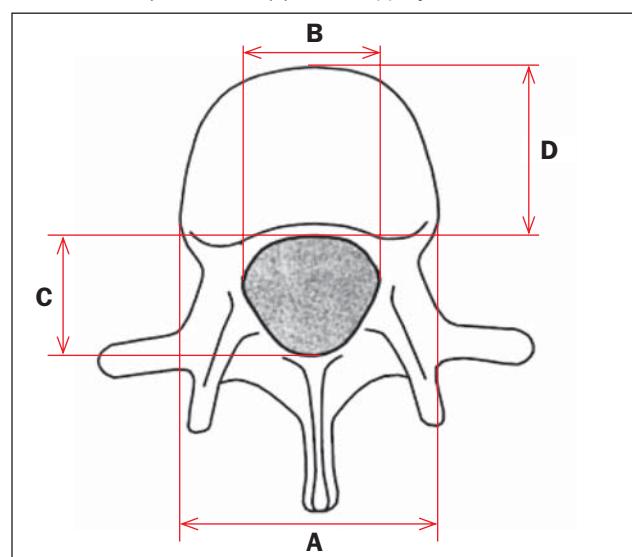
Для определения различных по этиологии сужений позвоночного канала А.Ю. Мушкиным предложена методика количественной оценки центральных стенозов позвоночного канала. Относительная величина стеноза позвоночного канала (дурального мешка) оценивается при

**Рис. 1.** Качественное определение величины стеноза позвоночного канала по С. Muhl (1995)



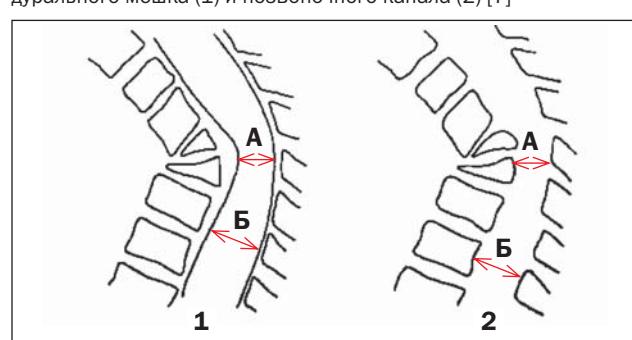
Примечание. 0-я степень — нормальные размеры поперечника позвоночного канала, полная проходимость переднего и заднего субарахноидального пространства; 1-я степень — частичное сужение переднего либо заднего субарахноидального пространства; 2-я степень — сужение переднего и заднего субарахноидального пространства; 3-я степень — МР-признаки компрессии дурального мешка (спереди и сзади).

**Рис. 2.** Схема расчета коэффициента Джоуля–Томсона



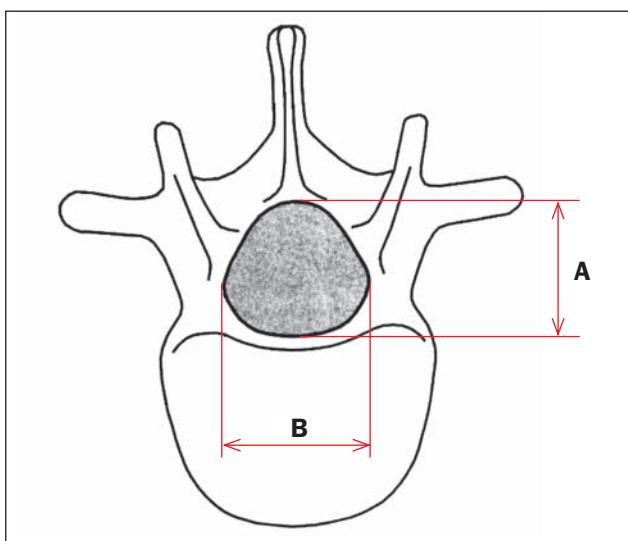
Примечание. А — поперечный размер тела позвонка, В — поперечный размер позвоночного канала, С — переднезадний размер позвоночного канала, D — переднезадний размер тела позвонка.

**Рис. 3.** Определение относительной величины стеноза дурального мешка (1) и позвоночного канала (2) [7]



Примечание. А — сагиттальный размер субарахноидального пространства (позвоночного канала) в нейтральной зоне; Б — сагиттальный размер субарахноидального пространства (позвоночного канала) на уровне максимальной компрессии.

**Рис. 4.** Определение величины относительной площади стеноза позвоночного канала (дурального мешка)



Примечание. А — стрелками указан переднезадний размер позвоночного канала; В — стрелками указан диаметр поперечника позвоночного канала.

помощи математического метода по данным миело-/томографии либо контрастной томографии, а относительная величина стеноза позвоночного канала (см. рис. 1.) — по данным КТ, поперечных или среднесагittalных срезов МРТ и боковым рентгено-/томограмм позвоночника с контрастированием [1, 2, 7]. Относительная величина стеноза (К) определяется по формуле:

$$K (\%) = (A - B) / A \times 100\% \text{ (рис. 3),}$$

где А — сагittalный размер субарахноидального пространства (позвоночного канала) в нейтральной зоне, В — сагittalный размер субарахноидального пространства (позвоночного канала) на уровне максимальной компрессии.

Так, при локализации стеноза на уровне физиологического поясничного утолщения (Th10–Th12) нормальный размер позвоночного канала (дурального мешка) определяется как средний между верхней и нижней нейтральной зоной. Являясь относительными величинами, выраженными в процентах, эти показатели могут использоваться для сравнительной оценки разных по этиологии патологических состояний, в том числе в разных возрастных группах.

Абсолютная площадь позвоночного канала подсчитывается компьютерной программой, заложенной в некоторых аппаратах КТ или МРТ, которая ведет подсчет следующим образом: абсолютная площадь позвоночного канала (дурального мешка при КТ с миелографией) равна произведению размера в пикселях (в зависимости от разрешающей способности аппарата КТ) на число пикселей [9]. Недостатки этой методики не допускают ее широкого использования: во-первых, функция подсчета заложена не во всех аппаратах КТ; во-вторых, диапазон размеров позвоночного канала достаточно вариабелен.

Нами была выработана система подсчета относительной площади позвоночного канала, модифицированная для применения в хирургии деформаций позвоночника, при помощи геометрического метода (рис. 4) по данным рентгенографии (миелографии) и КТ [11].

Вычисления проводили следующим образом:

- измерение поперечного и переднезаднего размера позвоночного канала на следующих уровнях: верхней замыкательной пластинки вышележащего и нижней замыкательной пластинки нижерасположенного нейтральных позвонков, на уровне стеноза позвоночного канала (в мм);
- расчет относительной площади позвоночного канала (пк) на уровне нейтральных позвонков (в  $\text{мм}^2$ ) по формуле:

$$S_{\text{пк.}} (\%) = A \times B \times \frac{\pi}{4},$$

где А — поперечник позвоночного канала; В — переднезадний размер позвоночного канала;  $\pi/4$  — постоянная величина, равная 0,785 (коэффициент, выведенный с учетом конфигурации позвоночного канала в грудном и поясничном отделах позвоночника).

Расчет средней площади позвоночного канала (в  $\text{мм}^2$ ):

$$S_{\text{ср. пк.}} = \frac{S_1 + S_2 + S_n}{n},$$

где  $n$  — количество уровней измерения.

Расчет площади позвоночного канала на уровне стеноза (в  $\text{мм}^2$ )  $S_{\text{спк.}}$

$$S_{\text{стеноза пк.}} (\%) = A \times B \times \frac{\pi}{4},$$

Расчет относительной площади стеноза позвоночного канала (спк; в%) производили по формуле:

$$S_{\text{спк. отн.}} = 100 - \frac{S_{\text{спк.}} \times 100\%}{S_{\text{ср. пк.}}},$$

Основным преимуществом данной методики является то, что при расчетах учитывается конфигурация и деформация позвоночного канала (дурального мешка) не только в сагиттальной, но и во фронтальной плоскости относительно интактных позвоночно-двигательных сегментов, что позволяет объективизировать оценку степени стеноза позвоночного канала и определять показания к его ревизии и декомпрессии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа клинического материала у 53 (49,07%) пациентов из 108, находившихся на стационарном лечении для хирургической коррекции кифотической деформации грудного/поясничного отдела позвоночника, выявлен стеноз позвоночного канала.

Стеноз позвоночного канала у пациентов с посттравматическими угловыми кифотическими деформациями (группа А) выявлен в 28 случаях. Средняя площадь стеноза позвоночного канала у больных в группе А с про-

**Таблица.** Частота встречаемости стенозов позвоночного канала (ПК) по группам

Группа	Кифотические деформации по этиологии	Кол-во больных в группе	Кол-во больных со стенозом ПК	Частота встречаемости стеноза ПК в данной группе, %
А	Посттравматические протяженные кифозы	43	28	65,12
Б	Врожденные кифозы и кифосколиозы	13	13	100
В	Кифозы на фоне остеохондропатии	9	-	0
Г	Диспластические кифосколиозы	13	-	0
Д	Нейрогенные	12	2	16,67
Е	Ятрогенные	18	18	100

тяженными посттравматическими кифозами составила  $42,2 \pm 19,05\%$  (от 16,52 до 95%). Исходная неврологическая симптоматика, оцениваемая по классификации неврологических расстройств Франкеля, отмечена у 15 пациентов: у 8 — А, у 6 — С, у 1 — Д. Нарушения со стороны функций тазовых органов наблюдались у 5 пациентов; у 8 больных полностью отсутствовала регуляция тазовых функций.

У всех пациентов с врожденными кифозами и кифосколиозами (группа Б) выявлен стеноз позвоночного канала на вершине кифоза, преимущественно за счет уменьшения его переднезаднего размера. Средняя площадь стеноза позвоночного канала у больных с врожденными кифозами — 55,22% (от 24,68 до 75,85%). В исходном неврологическом статусе очаговая неврологическая симптоматика отсутствовала у 10, нарушения функции тазовых органов выявлены у 4 пациентов.

В группе больных с протяженными кифозами на фоне остеохондропатии (группа В) существенный стеноз позвоночного канала (более 10%) не определялся. Неврологическая симптоматика в данной группе не выявлено.

У пациентов с диспластическими кифосколиозами (группа Г) стеноз позвоночного канала и интраканальные патологические образования не выявлялись, однако отмечено, что на вершине кифосколиотической деформации тень дурального мешка смешена кпереди и в вогнутую сторону деформации.

В группе Д у 3 из 12 пациентов с нейрогенными кифосколиозами (в том числе у 6 с нейрофиброматозом) при миелографии с КТ выявлен интраканальный и/или интрамедуллярный объемный (опухолевый) процесс. Неврологическая симптоматика в данной группе отмечена у 2 человек: у пациентки Г., 14 лет, с нейрофиброматозом — А по Франкелю (нижняя параплегия с полным нарушением функции тазовых органов по типу недержания); у пациента П., 17 лет, с выявленной опухолью спинного мозга (менингиома) — В по Франкелю.

У всех пациентов группы Е отмечено наличие стеноза позвоночного канала на вершине деформации. Средняя площадь стеноза позвоночного канала —  $51,65 \pm 19,72\%$  (от 32,55 до 91,27%), средняя величина стеноза составила  $51,29 \pm 20,47\%$  (от 29,41 до 98%). У 14 пациентов данной группы отмечено наличие неврологического дефицита. В 2 случаях диагностирована нижняя параплегия с нарушением тазовых функций (А — по Франкелю); в 12 случаях — нижний парапарез с тазо-

выми расстройствами (В — 8 больных, С — 1 пациент, Д — 3 больных). Средний срок после первичного оперативного вмешательства составил  $41,33 \pm 35,29$  мес (в диапазоне от 2 мес до 10 лет). Средний угол кифотической деформации —  $79,25 \pm 29,4^\circ$  (от 38 до 122°). Средняя протяженность кифотической деформации составляла 2,89 ПДС (позвоночного двигательного сегмента) (от 2 до 6 сегментов).

В табл. представлена частота встречаемости стеноза позвоночного канала по группам.

Данные комплексного клинико-рентгенологического обследования пациентов позволили достоверно определить степень тяжести деформации позвоночника и его функций, а также выявить и оценить степень выраженности вертебро-медуллярного конфликта, обусловленного деформацией позвоночника и позвоночного канала.

Существующие методы определения стеноза позвоночного канала не отличаются высокой точностью, общедоступностью и удобством использования. Многие авторы применяют различные способы количественной оценки стеноза позвоночного канала при кифотических деформациях, в частности метод расчета относительной величины стеноза позвоночного канала. Однако, недостатком данного метода является то, что он учитывает только уменьшение сагиттального размера позвоночного канала [1, 2, 7], хотя мы нередко сталкиваемся с уменьшением размера позвоночного канала как в сагиттальной, так и во фронтальной плоскостях [11]. Тем не менее при выполнении оперативного вмешательства по поводу кифотической деформации грудного и поясничного отделов позвоночника необходимо учитывать как сагиттальный, так и фронтальный компоненты стеноза позвоночного канала на вершине деформации. Именно поэтому для определения показаний к ревизии и декомпрессии позвоночного канала мы разработали собственную методику расчета относительной площади стеноза позвоночного канала на вершине кифоза. Ревизия и декомпрессия позвоночного канала проводилась пациентам не только при наличии грубой неврологической симптоматики (А–Д по Франкелю), но и пациентам без неврологической симптоматики со стенозом позвоночного канала, превышающим пороговые величины для данной локализации. В некоторых случаях декомпрессия позвоночного канала являлась сопутствующим элементом корригирующей вертебротомии. При оперативном лечении пациентов с посттравматическими кифотическими деформациями преследовались сле-

дующие цели: восстановление опорной функции кифо- зированного отдела позвоночника, создание условий для восстановления утраченных функций спинного мозга, устранение болевого синдрома, профилактика прогрессирования кифоза (что в дальнейшем может привести к развитию вторичного вертебро-медуллярного конфликта), ранняя активизация и последующая реабилитация больных. После оперативного лечения был проведен анализ эффективности хирургической коррекции кифотических деформаций. Измерение величины угла кифоза производилось по Коббу с учетом сагittalного индекса. В среднем угол кифотической деформации у пациентов с кифозами уменьшился с  $65,78 \pm 30,7^\circ$  до  $40 \pm 19,93^\circ$ .

Таким образом, исходная неврологическая симптоматика была отмечена у 41 (31,96%) из 108 пациентов. Послеоперационное развитие неврологического дефицита отмечено в 1 (0,92%) случае. После оперативного лечения у 23 пациентов (56,09%) неврологический дефицит сохранился на прежнем уровне, у 18 (43,90%) — произошел регресс неврологической симптоматики.

Исходные нарушения функций тазовых органов различной степени выраженности отмечены в 25 случаях (60,98%), из них в 9 (21,95%) после оперативного лечения отмечено существенное улучшение регуляции функций. У 16 пациентов (51,61%) нарушения функций тазовых органов сохранились на прежнем уровне.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мушкин А.Ю. Хирургическая коррекция несистемных угловых кифозов у детей (туберкулезный спондилит, врожденные пороки позвонков). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб. 2000.
2. Мушкин А.Ю., Ульрих Э.В., Елякин Д.В. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2003; 1: 30–33.
3. Boseker E.H., Moe J.H., Winter R.B. et al. Determination of normal thoracic kyphosis: a roentgenographic study of 121 normal children. *J Pediatr Orthop*. 2000; 20: 796–8.
4. Jain A.K., Aggarwal P.K., Arora A., Singh S. Behaviour of the kyphotic angle in spinal tuberculosis. *International Orthopaedics (SICOT)*. Springer-Verlag. 2004; 28: 110–114.
5. Ветрилэ С.Т., Кулешов А.А., Ветрилэ М.С., Челпаченко О.Б. Оперативное лечение тяжелых протяженных кифотических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2009. С. 20–29.
6. Ветрилэ С.Т., Кулешов А.А., Швец В.В., Ветрилэ М.С., Челпаченко О.Б. Оперативное лечение тяжелых деформаций позвоночника. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2008. С. 34–39.
7. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках. СПб.: Издательство «ЭЛБИ-СПб». 2001.
8. Ozturk C., Tezer M., Aydogan M., Sarier M., Hamzaoglu A. Thoracic spinal stenosis above severe thoracolumbar kyphosis: a report of three cases. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2007; 17: 85–88.
9. Меллер Т.Б., Райф Э. Норма при КТ и МРТ-исследованиях. М.: МЕДпресс-информ. 2013. С. 90–91.
10. Asazuma T., Hashimoto T., Masuoka K., Fujikawa K., Yamagishi M. Acute thoracic myelopathy after a traumatic episode in a patient with neurofibromatosis associated with sharply angular scoliosis: a case report. *J Orthop Sci*. 2003; 8: 721–724.
11. Челпаченко О.Б. Оперативное лечение кифотических деформаций грудного и поясничного отделов позвоночника. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2009.
12. Chapman J.R., Dettori J.R., Norvell D.C. Spine Classifications and Severity Measures. *Thieme*. 2009. P. 304–306.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведущими факторами развития неврологических расстройств у больных с кифотическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника являются стеноз позвоночного канала на вершине деформации, превышающий пороговые величины для данной локализации ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,05$ ), величина угла кифотической деформации ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,05$ ), сроки формирования кифотической деформации и сужения позвоночного канала (чем меньше сроки, тем больше выраженность неврологических расстройств ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,05$ ).

Нами впервые разработан высокоточный метод расчета относительной площади стеноза позвоночного канала, который учитывает не только переднезадний размер позвоночного канала, но отражает сужение позвоночного канала по всей площади его поперечного сечения. Результат расчета относительной площади стеноза позвоночного канала необходимо сопоставлять с пороговой величиной сужения позвоночного канала по T. Hashimoto, K. Kaneda, K. Abumi. Превышение пороговой величины сужения позвоночного канала является абсолютным показанием к ревизии и декомпрессии позвоночного канала.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

О.А. Клочкова, А.Л. Куренков, А.М. Мамедьяров

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Мерозиндефицитная врожденная мышечная дистрофия (ВМД1А): клинический пример врожденной мышечной дистрофии с вовлечением центральной нервной системы

## Контактная информация:

Клочкова Ольга Андреевна, врач-невролог отделения восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ НЦЗД

Адрес: 117624, Москва, Ломоносовский проспект, д. 26, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-01-69, e-mail: klochkova\_oa@nczd.ru

Статья поступила: 27.04.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

Врожденные мышечные дистрофии (ВМД) — крайне гетерогенная группа нервно-мышечных заболеваний. В статье представлены общие сведения о клинических и патогенетических аспектах диагностики ВМД с акцентом на одну из наиболее распространенных форм с поражением нервной системы — мерозиндефицитной врожденной мышечной дистрофии (ВМД1А). Дано подробное описание клинической картины ВМД1А, патогенеза, эпидемиологических сведений, подходов к инструментальной, морфологической и молекулярно-генетической диагностике, а также симптоматическому лечению и пренатальной диагностике. Учитывая единичные описания генетически подтвержденных клинических случаев ВМД1А в русскоязычной литературе, представляем собственное 3-летнее наблюдение ребенка с генетически подтвержденным диагнозом ВМД1А (мутации c.2049\_2050delAG и c.6993-2A > C гена LAMA2 в компаунд-гетерозиготном состоянии). Приводится детальное обсуждение описанного случая, сопоставление с результатами современных зарубежных и отечественных наблюдений ВМД1А у детей. Даётся представление о дифференциальной диагностике ВМД1А в структуре других врожденных миодистрофий, оптимизации молекулярно-генетической диагностики.

**Ключевые слова:** врожденная мышечная дистрофия, мерозиндефицитная врожденная мышечная дистрофия, ВМД1А, мерозин, LAMA2, синдром вялого ребенка, миопатии, электромиография, магнитно-резонансная томография, биопсия мышц, креатинфосфокиназа, нервно-мышечные заболевания.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 81–87)

## ВВЕДЕНИЕ

Под термином «врожденные мышечные дистрофии» (ВМД) подразумевают чрезвычайно гетерогенную группу нейромышечных заболеваний, характеризующихся врожденным или очень ранним началом, выраженным

диффузной мышечной гипотонией и признаками неспецифического миодистрофического процесса при гистологическом исследовании мышечного биоптата.

Еще несколько десятилетий назад врожденные мышечные дистрофии представляли настоящую диаг-

О.А. Klochkova, А.Л. Kurenkov, А.М. Mamedyarov

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

# Merosin-Deficient Congenital Muscular Dystrophy (CMD1A): Clinical Case of Congenital Muscular Dystrophy Involving Central Nervous System

Congenital muscular dystrophies (CMDs) are an extremely heterogenous group of neuromuscular diseases. The article presents the general information on clinical and pathogenetic aspects of CMD diagnosis with emphasis on one of the most common forms of nervous system disturbances — merosin-deficient congenital muscular dystrophy (CMD1A). The authors describe clinical pattern of CMD1A, pathogenesis, epidemiological data, approaches to instrumental, morphological and molecular genetic diagnosis, as well as symptomatic treatment and prenatal diagnosis in detail. As long as there are few genetically confirmed clinical cases of CMD1A described in the publications written in Russian, the authors present their 3-year-long follow-up of a child with genetically confirmed diagnosis of CMD1A (mutations c.2049\_2050delAG and c.6993-2A > C of gene LAMA2 [compound heterozygous state]). The article presents a detailed discussion of the described case, comparison with results of recent foreign and Russian observational studies of CMD1A in children. It also contains information on differential diagnosis of CMD1A in the structure of other congenital myodystrophies and optimization of molecular genetic diagnosis.

**Key words:** congenital muscular dystrophy, merosin-deficient muscular dystrophy, CMD1A, merosin, LAMA2, floppy infant syndrome, myopathies, electromyography, magnetic resonance imaging, muscle biopsy, creatine phosphokinase, neuromuscular diseases.

(Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 81–87)

ностическую головоломку для детских неврологов, генетиков и педиатров. ВМД терялись в смешении других наследственных заболеваний нейромоторного аппарата, скрываясь под описательными терминами «вялый ребенок» и «синдром диффузной мышечной гипотонии». Пациенты с ВМД получали и, к сожалению, продолжают получать лечение по поводу «перинатального повреждения ЦНС», «атонически-астатической формы детского церебрального паралича», «интранатальной травмы спинного мозга» либо более специфических, но не менее далеких от истины диагнозов и синдромов.

С внедрением в клиническую практику и совершенствованием молекулярно-генетических, морфологических, иммуногистохимических и инструментальных методов диагностики появилась возможность раннего выявления, подробного изучения, профилактики и экспериментальных попыток коррекции этих редких и глубокоинвалидизирующих заболеваний.

Изначально ВМД подразделяли на «чистые» миодистрофии — без клинических признаков вовлечения центральной нервной системы (ЦНС), и мышечно-церебральные синдромы. Такой подход по-прежнему важен при проведении дифференциально-диагностического клинического поиска. Однако, с открытием молекулярных и генетических аспектов ВМД, установлением субстрата поражения (экстрацеллюлярный матрикс, базальная мембрана и сарколемма, эндоплазматический ретикулум, ядерная оболочка, митохондрии,  $\alpha$ -дистрогликан) классификация ВМД претерпела существенные изменения. В настоящее время известно 26 генов, ответственных за развитие этих заболеваний [1]. Большинство ВМД наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Наиболее значимые группы ВМД связаны с мутациями генов коллагена VI (гены COL6A1, COL6A2, COL6A3), дистрогликанопатиями (частые гены: POMT1, POMT2, POMGnT1, ISPD, FKRP, FKTN, LARGE и др.), геном  $\alpha_2$ -ламинина (мерозина) LAMA2.

Первой формой ВМД, охарактеризованной с точки зрения патологического белка, а затем и ответственно гена, стала мерозиндефицитная врожденная мышечная дистрофия (ВМД1А), впервые подробно описанная в 1994 г., что, по-видимому, было обусловлено ее частой встречаемостью среди идентифицированных случаев ВМД (до 30–40% в европейской популяции на момент описания) и характерной клинической картиной [2, 3]. Достоверная распространенность данной патологии, по-прежнему, неизвестна. По современным эпидемиологическим данным, ВМД1А занимает 3-е место среди всех ВМД, распространенность которых, в свою очередь, составляет от 0,68 до 2,5 на 100 000 [4–7]. В России первые наблюдения пациентов с ВМД относятся к началу 1990-х гг. [8–10] и посвящены преимущественно клиническому описанию случаев сочетанного поражения опорно-двигательной и нервной систем. Однако, первые российские генетически подтвержденные наблюдения ВМД1А были подробно описаны лишь в 2010 г. [11, 12].

Распространенность данной патологии в нашей стране, по-видимому, не уступает зарубежным показателям. Проблемой остается осведомленность широкого круга врачей, настороженность по отношению к ВМД. Нередко выявление признаков поражения белого вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) в ходе дифференциально-диагностического поиска у «вялого» ребенка с повышенным уровнем креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови направляет врачей по ложному пути поиска лейкодистрофий или пери-

натальной патологии, в то время как знание ключевых симптомов ВМД позволит не только заподозрить данную патологию, но и клинически предварительно выделить наиболее вероятный ее тип, что значительно сузит и облегчит последующую молекулярно-генетическую диагностику и даст семье ребенка шанс на пренатальную диагностику при последующем деторождении.

В настоящее время в российской научной литературе нами найдено лишь 1 описание 3 клинических случаев подтвержденной ВМД1А [11], что, по-видимому, связано с объективными экономическими трудностями молекулярно-генетического подтверждения данного диагноза, отсутствием широкого распространения мышечной биопсии с иммуногистохимическим исследованием в нашей стране. В связи с этим приводим собственное 3-летнее клиническое наблюдение пациентки с генетически подтвержденным диагнозом ВМД1А, на примере которого будут подробно разобраны характерные симптомы, подходы к диагностике и симптоматической терапии данного заболевания — типичного примера врожденных мышечных дистрофий с вовлечением центральной нервной системы.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка П. впервые поступила в ФГБНУ НЦЗД в возрасте 1 года с жалобами на задержку моторного развития (с трудом удерживает голову, не переворачивается), снижение мышечного тонуса и силы, деформацию грудной клетки, контрактуры коленных и голеностопных суставов.

Из анамнеза: ребенок от здоровой матери 28 лет, 3-й беременности (1-я — девочка от другого отца, здорова; 2-я — искусственное прерывание), протекавшей на фоне токсикоза в I триместре, угрозы прерывания на 5–6-й нед, острой респираторной вирусной инфекции, многоводия. Во время беременности мать отмечала удовлетворительное шевеление плода. Пренатальные скрининги не выявили патологии. Роды вторые, самостоятельные, срочные, в тазовом предлежании. Масса при рождении 3150 г, рост 51 см, оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. После рождения отмечалась диффузная мышечная гипотония с вовлечением лицевой мускулатуры, слабый крик, снижение рефлексов новорожденного, килевидная деформация грудной клетки, двусторонняя косолапость — эквиноварусная установка стоп. С 1-х сут жизни находилась на выхаживании в реанимации, в течение 1,5 сут — на искусственной вентиляции легких. При нейросонограмме на 2-е сут жизни: умеренное повышение эхогенности паренхимы головного мозга. Выписана из роддома на 2-й нед жизни с диагнозом: «Перинатальное повреждение центральной нервной системы». Профилактическую вакцинацию (БЦЖ, гепатит В) перенесла без осложнений.

При наблюдении неврологом по месту жительства до 1 года отмечались выраженное снижение мышечного тонуса, отсутствие сухожильных рефлексов, задержка моторного развития: голову начала непрерывно удерживать с 6 мес, сидеть у опоры с 8 мес (самостоятельно не садилась), не переворачивалась. Интеллектуальное развитие не страдало. С рождения на искусственном вскармливании в связи со слабостью сосания. Проводились повторные курсы ноотропной, сосудистой, метаболической терапии, коррекция косолапости этапными гипсовыми повязками — без значимого эффекта. К 1 году сформировались сгибательные контрактуры коленных суставов, выявлена дисплазия тазобедренных суставов.

В 4,5 мес впервые консультирована генетиком. В родословной случаев нервно-мышечных заболеваний не выявлено. При молекулярно-генетическом исследовании исключена спинальная мышечная атрофия. В биохимическом анализе крови выявлено повышение КФК до 2118 Ед/л (при норме 24–170 Ед/л). При проведении поверхностной электромиографии (ЭМГ) «получен крайне низкоамплитудный ответ». Для дальнейшей диагностики направлена в ФГБНУ НЦЗД.

При поступлении (возраст 1 год): телосложение нормостеническое, выраженная диффузная мышечная гипотония, слабость аксиальной мускулатуры, проксимальных мышц конечностей, лица. Килевидная деформация грудной клетки, контрактуры коленных и голеностопных суставов (рис. 1).

В психоневрологическом статусе: в сознании, менингеальных и общемозговых симптомов нет. Охотно вступает в глазной и тактильный контакт, улыбается, смеется. Понимает обращенную речь в пределах знакомых ситуаций, говорит до 20 простых слов. Речь тихая. Эпизодов судорог не отмечалось.

Черепные нервы: запахи чувствует, зрение предметное, слежение отчетливое. Зрачки округлой формы, прямая и содружественная реакция на свет в норме. Глазные щели симметричные, движения глаз в полном объеме. Нистагма нет. Точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненные. Лицо гипомимичное, симметричное снижение тонуса лицевой мускулатуры, приоткрытый рот, слабость жевания. Слух не снижен. Язык, язычок небный (uvula) — по средней линии. Небно-глоточный рефлекс живой, симметричный. Голос тихий. Глотание не нарушено.

Двигательная сфера: непродолжительно удерживает голову в вертикальном положении, самостоятельно не переворачивается; посаженная, сидит только с опорой, неустойчиво. Лежа на животе, голову не поднимает, ручки из-под себя достать не может, не пробует ползти. При тракции за руки не группируется (рис. 2). Тонус мышц диффузно снижен. Мышечная сила снижена симметрично: до 3 баллов в дистальных отделах конечностей, до 2 баллов в проксимальных отделах конечностей, пахах конечностей, аксиальной мускулатуре. Сухожильные и брюшные рефлексы не вызываются. Патологических рефлексов нет.

Чувствительность сохранена. Тазовые функции: периферические — не нарушены, центральные — в стадии формирования.

При обследовании в биохимическом анализе крови: повышение КФК до 1561 Ед/л, АСТ 74 Ед/л; АЛТ 71 Ед/л. Уровень лактата крови натощак 3,8 ммоль/л (при норме до 2,2 ммоль/л). Тандемная масс-спектрометрия (спектр ацилкарнитинов, аминокислот крови) — без патологии.

При ЭМГ: игольчатой — признаки первично-мышечного поражения (снижение средней длительности и амплитуды потенциалов действия двигательных единиц) в сочетании с наличием минимальной спонтанной активности мышечных волокон в покое (единичные потенциалы фибрилляций, положительные острые волны); стимуляционной — скорости проведения по обоим большеберцовым нервам на нижней границе возрастной нормы.

При МРТ головного мозга: усиление МР-сигнала от перивентрикулярного и подкоркового белого вещества головного мозга (рис. 3).

При видеоэлектроэнцефалограмме дневного сна: ослабление межзональной дифференцировки и снижение индекса сонных веретен. Диффузное усиление высокочастотной бета-активности. В лобно-передне-

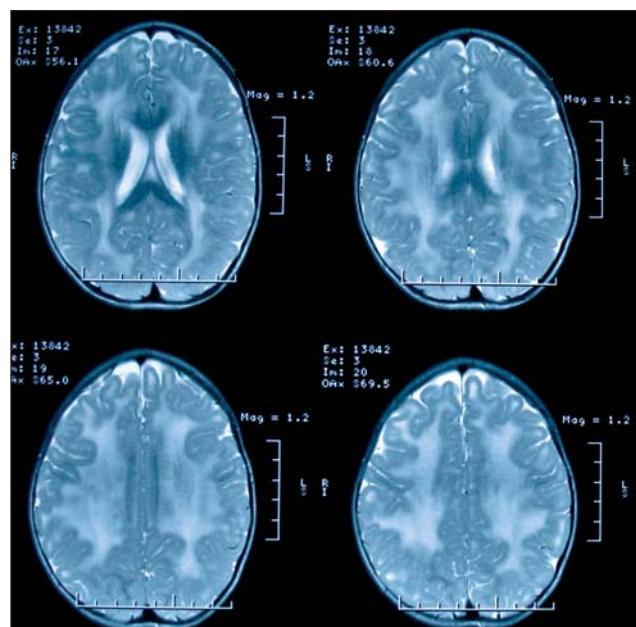
**Рис. 1.** Пациентка П., 1 год. Диффузная мышечная гипотония, слабость лицевой мускулатуры, килевидная деформация грудной клетки, контрактуры коленных и голеностопных суставов



**Рис. 2.** Пациентка П., 1 год. Слабость аксиальной мускулатуры при тракционной пробе



**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки П., 1 год. Усиление МР-сигнала от перивентрикулярного и подкоркового белого вещества



**Рис. 4.** Пациентка П., 3 года. Возможность сидеть самостоятельно при сохраняющейся диффузной мышечной гипотонии и слабости (неустойчивое удержание головы, невозможность согнуть шею при запрокинутой голове)



центрально-передневисочных отделах: частые полифазные заостренные альфа-тета-потенциалы и вспышки полиморфной активности. Признаки дисфункции (незрелости) корково-подкорковых взаимодействий, дисфункции, раздражения диэнцефальных структур.

При рентгенографии тазобедренных суставов: признаки дисплазии правого тазобедренного сустава.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, сердца, почек: без признаков патологии.

Ребенок консультирован ЛОР-врачом, окулистом — патологии не выявлено; скрининг слуха — норма.

Учитывая характерную клиническую картину (синдром диффузной мышечной гипотонии, врожденные контрактуры голеностопных суставов, формирование контрактур коленных суставов, задержку моторного развития, отсутствие очаговой неврологической симптоматики и нарушений интеллектуального развития) и данные исследований (значительное повышение КФК крови, поражение белого вещества головного мозга по данным МРТ, первично-мышечный характер изменений на ЭМГ), заподозрен диагноз мерозиндефицитной врожденной мышечной дистрофии. Диагноз подтвержден молекулярно-генетически: методом прямого автоматического секвенирования проведено исследование гена *LAMA2*. В экзонах 14 и 50 обнаружены мутации c.2049\_2050delAG и c.6993-2A > C в компаунд-гетерозиготном состоянии. Биопсия мышцы не проводилась.

Учитывая отсутствие на сегодняшний день патогенетической терапии ВМД1А, ребенок получает регулярное симптоматическое лечение по месту жительства и в Научном центре здоровья детей: массаж, лечебную физкультуру, физиотерапевтическое лечение, направленное на улучшение микроциркуляции в мышцах, профилактику контрактур. По назначению ортопеда девочка носит ночные туторы на голеностопные и коленные суставы, ортопедическую обувь до уровня средней трети голеней — в дневное время. Ребенок обеспечен индивидуальным креслом для перемещения в помещениях и на улице с поддержкой спины и головы, боковыми опорами. Ребенку также была предпринята повторная попытка этапной гипсовой коррекции контрактур голено-

стопных и коленных суставов, незначительно замедлившая прогрессирование деформаций.

Медикаментозная терапия была представлена курсами чередующихся энерготропных препаратов, включающих L-карнитин, коэнзим Q10, янтарную и лимонную кислоту, витамины группы В в формах для парентерального и энтерального введения в различных комбинациях.

При контрольном осмотре в 3 года: незначительная задержка речевого развития при нормальном интеллектуальном развитии; отсутствие патологии со стороны внутренних органов; незначительное увеличение объема двигательных навыков (может непродолжительное время сидеть самостоятельно, лучше жует) при сохранении диффузной мышечной гипотонии, слабости, прогрессировании контрактур в коленных и голеностопных суставах; формирование контрактур в локтевых суставах (рис. 4). Уровень КФК снизился до 955 Ед/л.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Общие сведения о мерозиндефицитной врожденной мышечной дистрофии

Мерозиндефицитная врожденная мышечная дистрофия 1А типа (ВМД1А) — аутосомно-рецессивно наследуемое нервно-мышечное заболевание, обусловленное мутацией гена, кодирующего  $\alpha_2$ -цепь ламинина (мерозин) — *LAMA2*; характеризуется выявляемыми при рождении или в течение первых 6 мес жизни диффузной мышечной гипотонией, слабостью мышц туловища, лица и проксимальных отделов конечностей, задержкой моторного развития, контрактурами в крупных суставах, повышением уровня КФК, а также поражением белого вещества головного мозга (по данным КТ или МРТ) без сопутствующей задержки интеллектуального развития [13].

**Эпидемиология.** Мерозиндефицитная врожденная мышечная дистрофия редко встречается в странах Азии, тогда как в Европе и Америке на ее долю приходится около 10% всех идентифицированных случаев ВМД. Предполагаемая средняя частота ВМД1А составляет 1 на 7 млн населения [1].

**Этиология и патогенез.** Ген мерозина (*LAMA2*) расположен на длинном плече хромосомы 6 (6q22-q23) и содержит 65 экзонов [14]. В настоящее время описано более 370 мутаций *LAMA2*. Наиболее часты делеции и мутации, приводящие к образованию стоп-кодона. Миссенс-мутации и дупликации редки (<http://www.lovd.nl/LAMA2>). Белок мерозин — это гетеротример, состоящий из трех субъединиц:  $\alpha_2$  (кодируемая геном *LAMA2*),  $\beta 1$  и  $\gamma 1$ ; содержится в мембране поперечно-полосатых мышц, шванновских клеток и трофобластов плаценты. Его основная функция — сцепление и ориентация миофибрилл за счет их взаимодействия с коллагеновыми волокнами межклеточных пространств и белков сарколеммы. Признаки поражения белого вещества головного мозга и полинейропатии при ВМД1А свидетельствуют об экспрессии *LAMA2* в структурах центральной и периферической нервной систем (вероятнее всего, в синапсах и шванновских клетках) [15]. Показана высокая гено-фенотипическая корреляция. Мутации, приводящие к полному отсутствию синтеза мерозина, в большинстве случаев сопровождаются тяжелыми клиническими проявлениями и выраженным отставанием в моторном развитии по сравнению со случаями частичного дефицита мерозина [16].

**Клинические проявления** при ВМД1А варьируют в зависимости от полного или частичного дефицита мерозина. Полное отсутствие мерозина приводит к ранним

клиническим проявлениям (до рождения или в первые недели жизни): выраженная гипотония с вовлечением лицевой мускулатуры, нарушения сосания и глотания, дыхательные расстройства. Гипотония и мышечная слабость преобладают в аксиальной мускулатуре и мышцах проксимальных отделов конечностей. Кардиомиопатия не характерна. Со временем может развиться наружная офтальмоплегия. Характерны контрактуры крупных суставов, вывихи бедер, нарушение формирования физиологических изгибов позвоночника (гиперlordоз, сколиоз). Нарушения дыхания по рестриктивному типу нарастают в первое десятилетие жизни и являются одним из основных факторов риска гибели пациентов. Слабость сосания и жевания, дисфункция моторики желудочно-кишечного тракта, нарушения дыхания усугубляют гипо- и амиотрофию, вносят свой вклад в нарушение роста и задержку двигательного развития детей [17]. Пределом моторного развития большинства пациентов с ВМД1А является достижение стабильного положения сидя [16].

При частичном отсутствии мерозина клинические проявления определяются степенью недостаточности белка [18]. При легких формах ВМД1А первые симптомы могут выявляться на 2-м десятилетии жизни и варьировать в широких пределах по сравнению со случаями полного отсутствия мерозина. При поздних формах может встречаться псевдогипертрофия мышц, не характерная для классических форм ВМД1А. При ВМД1А умеренной и легкой степени расстройства дыхания и питания минимальны. Некоторые дети овладевают навыком ходьбы, однако для них также нередки вторичные ортопедические осложнения — контрактуры и вывихи суставов. В целом «мягкие» формы ВМД1А с частичным дефицитом мерозина по клиническим проявлениям более сходны с конечно-поясными миодистрофиями [19].

Характерное для ВМД1А поражение белого вещества головного мозга, выявляемое при компьютерной томографии (КТ) и МРТ, не сопровождается очаговой неврологической симптоматикой, снижением интеллекта и психическими расстройствами, за исключением случаев, сочетающихся с аномалиями развития головного мозга. Описано развитие эпилепсии (сложных парциальных приступов с/без генерализации) как при полном, так и при частичном отсутствии мерозина [16].

**Диагностика.** Наличие у пациента ВМД1А можно заподозрить по характерной клинической картине, выраженному повышению уровня КФК крови (более 4 норм), стойким изменениям сигнала от головного мозга по данным КТ или МРТ. Изменения при МРТ головного мозга — отличительный и диагностически важный признак — не зависит от степени дефицита мерозина и включает в себя диффузный гиперсигнал от перивентрикулярного и подкоркового белого вещества в режимах T2 и FLAIR и гипосигнал в режиме T1. Подобная «лейкопатия» в 5% случаев может сочетаться с полимикрогирией/агирией затылочной области и гипоплазией ствола и/или мозжечка, гипофиза [20, 21]. При наличии поражения белого вещества головного мозга на МРТ критерием дифференцировки ВМД1А от лейкодистрофий и перинатальной патологии служит значительное повышение уровня КФК.

При проведении игольчатой ЭМГ выявляют типичные признаки первично-мышечного поражения, при стимуляционной ЭМГ и исследовании вызванных потенциалов в ряде случаев — признаки повреждения миелина центральной и периферической нервной системы, клинически малозначимые.

При гистологическом исследовании мышечного биоптата у пациентов с ВМД1А выявляют неспецифическую

дистрофию мышечных волокон, разрастание соединительной ткани без признаков структурной миопатии [7]. Иммуногистохимические тесты позволяют определить полное или частичное отсутствие мерозина. Вместе с тем частичный (вторичный) дефицит мерозина наблюдается и при дистроголиканопатиях, что делает этот признак неспецифичным для ВМД1А. Возможно исследование мерозина в кожном биоптате [22]. Определяющим при постановке диагноза ВМД1А является молекулярное исследование гена *LAMA2*, позволяющее выявить до 96% всех мутаций при полном сиквенсе *LAMA2* [23].

**Лечение.** Специфическое лечение ВМД1А не разработано. Осуществляют симптоматическую поддержку, направленную в первую очередь на профилактику и коррекцию вторичных ортопедических осложнений, нарушений дыхания и питания. Пациенты с полным отсутствием мерозина чаще вынуждены прибегать к вентиляционной поддержке и установке назогастрального зонда/гастростомы. При верифицированной мутации *LAMA2* возможна эффективная дородовая ДНК-диагностика на 10–12-й нед гестации [24].

**Прогноз.** Продолжительность жизни при ВМД1А варьирует от нескольких лет при тяжелых формах до 30 и более лет. Возможность самостоятельной ходьбы достигает лишь небольшая часть пациентов, преимущественно с неполным отсутствием мерозина.

В описываемом нами клиническом наблюдении симптомы ВМД1А манифестирували с рождения в виде диффузной гипотонии, контрактур голеностопных суставов, слабости скелетной и лицевой мускулатуры, дыхательных нарушений. Умеренное повышение эхогенности паренхимы головного мозга по данным нейросонограммы, возможно, было одним из косвенных признаков нарушения миелинизации головного мозга, характерного для ВМД1А. В дальнейшем у ребенка отмечалась задержка моторного развития при сохранении нормальных темпов психоречевого развития, что также описано для большинства пациентов с ВМД1А, не имеющих аномалий развития головного мозга [23]. Наблюдаемый паттерн распределения мышечной слабости с преобладанием в аксиальной и проксимальной мускулатуре без гиперэластичности соединительной ткани также чаще ассоциирован с мутациями в гене белков  $\alpha_2$ -ламина и селенопротеина-1. Эти дети чаще испытывают выраженные трудности с удержанием головы, отмечается значительное отставание в моторном развитии с существенной задержкой или отсутствием самостоятельной ходьбы. Более диффузное либо преимущественно поясно-конечностное распределение мышечной слабости и гипотонии характерно для  $\alpha$ -дистроголиканопатий, COL-6-ассоциированных ВМД и ВМД, ассоциированных с мутациями в гене *LMNA*. Преобладание дистальной мышечной слабости не характерно для ВМД и требует исключения периферических нейропатий, болезни мотонейрона или дистальных миопатий.

Для ВМД в отличие от врожденных структурных миопатий, миотонических дистрофий, синдрома Мебиуса не характерны выраженная слабость лицевой мускулатуры и офтальмоплегия. Вместе с тем нередко при ВМД в раннем неонатальном периоде требуется респираторная поддержка и питание через зонд в связи с дыхательной недостаточностью и нарушением глотания. В нашем наблюдении у пациентки отмечалась умеренная слабость мышц лица при рождении, приоткрытый рот на первом году жизни, компенсировавшиеся к 3 годам. Также в течение 1,5 сут после рождения дыхательные наруше-

ния потребовали проведения искусственной вентиляции легких, однако, в дальнейшем проблем с дыханием и глотанием у ребенка не отмечалось.

Мышечная сила при ВМД остается относительно стабильной на протяжении длительного периода времени, однако рост и развитие ребенка приводят к прогрессированию сколиоза и контрактур крупных суставов, подвывихов и вывихов тазобедренных суставов, что усугубляет двигательный дефицит, дыхательную и сердечную недостаточность. Также в представленном наблюдении, несмотря на интенсивную ортопедическую поддержку и коррекцию обувью и ортезами, у ребенка формировались и прогрессировали контрактуры в крупных суставах всех конечностей. Учитывая неясный прогноз относительно формирования ходьбы у данного ребенка, от проведения хирургической коррекции эквинусных деформаций стоп в настоящее время решено воздержаться. Также нет показания для назначения корсета, однако, обязательным является использование индивидуальных средств сидения и передвижения, обеспечивающих стабильное положение таза, тела и головы ребенка.

В условиях отсутствия патогенетического лечения ВМД1А приоритет отдается тщательному контролю функции внутренних органов (в первую очередь дыхательной и пищеварительной систем), профилактике ортопедических осложнений. Медикаментозная терапия, хотя и традиционно назначается данным пациентам с ориентацией на улучшение энергетропных процессов в тканях, тем не менее, не имеет абсолютно доказанной эффективности.

Кардиологическая патология в целом не характерна для ВМД1А, и описана у 10–15% пациентов [16] с наиболее тяжелым течением (вторичной легочной гипертензией) у пациента с полным отсутствием мерозина. Вместе с тем, по данным этих же авторов, до 35% отклонений на ЭКГ и ЭхоКГ у пациентов с ВМД1А протекают бессимптомно, что требует обязательного включения данных исследований в первичную диагностику пациентов с ВМД.

Активность КФК при ВМД1А всегда повышена, что является важным диагностическим критерием. Наибольшие показатели КФК описаны J. Oliveira с соавт. [23] — до 6987 Ед/л; в нашем наблюдении максимальный зарегистрированный уровень КФК у пациентки составил 2118 Ед/л. Показатели КФК постепенно снижались при последующих измерениях, что описано в литературе [11] и может служить результатом значительной утраты мышечной ткани.

Проведение МРТ головного мозга — важнейший этап обследования пациента с подозрением на ВМД. Задержка миелинизации белого вещества головного мозга по данным МРТ в возрасте старше 6 мес при отсутствии клинических симптомов поражения ЦНС помогает установить диагноз при дефиците  $\alpha_2$ -ламинина. ВМД с поражением ЦНС нередко сопровождается судорогами, как купируемыми приемом противоэпилептической терапии (чаще при *LAMA2*-ассоциированной ВМД), так и резистентными к полiterапии (при мутациях в генах *FKTN*, *FKRP*, *POMGNT1*). Отставание в психическом развитии при ВМД может не сопровождаться изменениями на МРТ, равно как и выраженные изменения белого вещества головного мозга при ВМД1А зачастую не проявляются клинической неврологической симптоматикой. По данным J. Oliveira с соавт., снижение интеллекта и/или эпилепсия встречаются у 5–10% больных ВМД1А; по данным K. Jones с соавт. [19] — у 30%. В наблю-

дении F. Geranmayeh с соавт. [16] среди 51 пациента с ВМД1А лишь у 1 (1,9%) ребенка отмечалось снижение интеллекта, у 1 (1,9%) — коммуникативные сложности, у 8 (15,7%) — судороги. Зависимости между степенью дефицита мерозина и уровнем интеллектуального развития/наличием судорог выявлено не было.

Проведение электромиографии в нашем наблюдении позволило подтвердить наличие первично-мышечного поражения, однако, не дало специфических данных относительно формы заболевания. В литературе встречаются указания на демиелинизирующий характер повреждения периферических нервов при ВМД1А [11, 25], что, по-видимому, обусловлено включением мерозина в мембранны шванновских клеток. Однако, трактовка результатов исследования проведения по периферическим нервам в раннем возрасте (до 1 года) должна проводиться с осторожностью в связи с большим разбросом нормативных данных и частой физиологической гипомиелинизацией дистальных отделов нервов нижних конечностей у детей без функции опоры и ходьбы. В описываемом случае также имелись пограничные с нижней нормой значения скоростей распространения возбуждения по двигательным волокнам большеберцовых нервов, что требует дальнейшего наблюдения.

При верификации диагноза ВМД1А используют иммуногистохимический или вестерн-блот (Western-blot)-анализ мышечного или кожного биоптата для определения наличия мерозина [22]. Зачастую имеется прямая корреляция между степенью дефицита мерозина и тяжестью клинических симптомов, прогнозом заболевания. Однако, описаны и исключения, при которых пациенты с полным отсутствием мерозина осваивали самостоятельную ходьбу [16, 26]. Кроме того, неспецифичность частичного дефицита мерозина для ВМД1А также снижает диагностическую ценность биопсии.

В нашем наблюдении клиническая картина и результаты инструментальной диагностики полностью соответствовали классической картине ВМД1А; кроме того, необходимость поиска мутации гена *LAMA2* диктовалась и желанием родителей проведения пренатальной диагностики при последующем деторождении. В связи с этим молекулярно-генетическое исследование было выбрано, минуя мышечную биопсию, как определяющий диагностический критерий. В настоящее время в России имеется возможность проведения как полного секвенирования гена *LAMA2*, так и поиска наиболее частых для России мутаций. На момент первичного обследования описываемой пациентки имелась возможность только полного секвенирования гена, в связи с чем была выявлена не только частая для России мутация c.2049\_2050delAG, но и неописанная в российской популяции мутация c.6993-2A > C в компаунд-гетерозиготном состоянии (сочетание, также представленное J. Oliveira с соавт.).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациент с синдромом вялого ребенка, демонстрирующий при рождении или в течение первых 6 мес жизни диффузную мышечную гипотонию и слабость мышц (особенно аксиальной и проксимальной мускулатуры), наличие врожденных контрактур, нарушений дыхания и глотания, а при дальнейшем обследовании — значительное повышение уровня КФК, задержку моторного развития в сочетании или без нарушений психоречевого развития, должен быть рассмотрен с точки зрения возможного наличия ВМД. Четкое клиническое представление о характерных симптомах ВМД в сочетании с обязатель-

ным исследованием МРТ головного мозга позволяют быстро и эффективно сузить круг дифференциально-диагностического поиска для проведения дальнейшего молекулярно-генетического исследования. В современных условиях больших возможностей генетической диагностики тщательный предварительный клинический анализ симптомов не теряет своей актуальности, помогая избежать лишних технических и материальных затрат и провести быстрое, грамотное генетическое консуль-

тирование, что и было представлено на примере анализа клинического случая одной из наиболее специфических и частых ВМД — мерозиндефицитной врожденной мышечной дистрофии.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rivier F., Meyer P., Walther-Louvie U., Mercier M., Echenne B., Quijano-Roy S. Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика. *Неврно-мышечные болезни*. 2014; 1: 6–20.
2. Tome F.M., Evangelista T., Leclerc A., Sunada Y., Manole E., Estournet B., Barois A., Campbell K.P., Fardeau M. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. *C R Acad Sci III*. 1994; 317 (4): 351–7.
3. Hillaire D., Leclerc A., Faure S., Topaloglu H., Chiannikulchai N., Guicheney P., Grinas L., Legos P., Philpot J., Evangelista T. Localization of merosin-negative congenital muscular dystrophy to chromosome 6q2 by homozygosity mapping. *Hum Mol Genet*. 1994; 3 (9): 1657–61.
4. Clement E.M., Feng L., Mein R., Sewry C.A., Robb S.A., Manzur A.Y., Mercuri E., Godfrey C., Cullup T., Abbs S., Muntoni F. Relative frequency of congenital muscular dystrophy subtypes: analysis of the UK diagnostic service 2001–2008. *Neuromuscul Disord*. 2012; 22 (6): 522–7.
5. Darin N., Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord*. 2000; 10 (1): 1–9.
6. Norwood F.L., Harling C., Chinnery P.F., Eagle M., Bushby K., Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*. 2009; 132 (Pt. 11): 3175–86.
7. Peat R.A., Smith J.M., Compton A.G., Baker N.L., Pace R.A., Burkin D.J., Kaufman S.J., Lamande S.R., North K.N. Diagnosis and etiology of congenital muscular dystrophy. *Neurology*. 2008; 71 (5): 312–21.
8. Аверьянов Ю.Н. Врожденная мышечная дистрофия с лейкоэнцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 1993; 5: 27–29.
9. Руденская Г.Е., Галкина В.А., Дунаевская Г.Н. Редкие формы наследственных прогрессирующих мышечных дистрофий с контрактурами. *Теоретические и прикладные проблемы мед. генетики*. 1993. С. 105–119.
10. Руденская Г.Е., Дадали Е.Л., Ситников В.Ф. Наследственная сочетанная церебромышечная патология в детском возрасте. *Организационные и клинические проблемы детской неврологии и психиатрии*. 1993. С. 253–255.
11. Дадали Е.Л., Руденская Г.Е., Щагина О.А., Тибуркова Т.Б., Сухоруков В.С., Харламов Д.А., Поляков А.В. Мерозин-дефицитная врожденная мышечная дистрофия (ВМД1А). *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2010; 110 (3): 83–89.
12. Комарова Н.В., Тибуркова Т.Б., Щагина О.А., Дадали Е.Л., Руденская Г.Е., Поляков А.В. Врожденная мышечная дистрофия, мерозин-негативная (ВМД1А) у российских больных. Материалы VI съезда Российского общества медицинских генетиков. *Медицинская генетика (прил. к № 5)*. 2010. 88 с.
13. Mendell J.R., Boue D.R., Martin P.T. The congenital muscular dystrophies: recent advances and molecular insights. *Pediatr Dev Pathol*. 2006; 9 (6): 427–43.
14. Zhang X., Vuolteenaho R., Tryggvason K. Structure of the human laminin alpha2-chain gene (LAMA2), which is affected in congenital muscular dystrophy. *J Biol Chem*. 1996; 271 (44): 27664–9.
15. Gawlik K.I., Durbeej M. Skeletal muscle laminin and MDC1A: pathogenesis and treatment strategies. *Skelet Muscle*. 2011; 1 (1): 9.
16. Geranmayeh F., Clement E., Feng L.H., Sewry C., Pagan J., Mein R., Abbs S., Brueton L., Childs A.M., Jungbluth H., De Goede C.G., Lynch B., Lin J.P., Chow G., Sousa Cd, O'Mahony O., Majumdar A., Straub V., Bushby K., Muntoni F. Genotype-phenotype correlation in a large population of muscular dystrophy patients with LAMA2 mutations. *Neuromuscul Disord*. 2010; 20 (4): 241–50.
17. Philpot J., Bagnall A., King C., Dubowitz V., Muntoni F. Feeding problems in merosin deficient congenital muscular dystrophy. *Arch Dis Child*. 1999; 80 (6): 542–7.
18. Tezak Z., Prandini P., Boscaro M., Marin A., Devaney J., Marino M., Fanin M., Trevisan C.P., Park J., Tyson W., Finkel R., Garcia C., Angelini C., Hoffman E.P., Pegoraro E. Clinical and molecular study in congenital muscular dystrophy with partial laminin alpha 2 (LAMA2) deficiency. *Hum Mutat*. 2003; 21 (2): 103–11.
19. Jones K.J., Morgan G., Johnston H., Tobias V., Ouvrier R.A., Wilkinson I., North K.N. The expanding phenotype of laminin alpha2 chain (merosin) abnormalities: case series and review. *J Med Genet*. 2001; 38 (10): 649–57.
20. Leite C.C., Lucato L.T., Martin M.G., Ferreira L.G., Resende M.B., Carvalho M.S., Marie S.K., Jinkins J.R., Reed U.C. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy (CMD): a study of 25 Brazilian patients using MRI. *Pediatr Radiol*. 2005; 35 (6): 572–9.
21. Philpot J., Pennock J., Cowan F., Sewry C.A., Dubowitz V., Bydder G., Muntoni F. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in merosin-positive congenital muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2000; 4 (3): 109–14.
22. Bonnemann C.G., Wang C.H., Quijano-Roy S., Deconinck N., Bertini E., Ferreiro A., Muntoni F., Sewry C., Beroud C., Mathews K.D., Moore S.A., Bellini J., Rutkowski A., North K.N. Members of International Standard of Care Committee for Congenital Muscular Dystrophies. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord*. 2014; 24 (4): 289–311.
23. Oliveira J., Santos R., Soares-Silva I., Jorge P., Vieira E., Oliveira M.E., Moreira A., Coelho T., Ferreira J.C., Fonseca M.J., Barbosa C., Prats J., Ariztegui M.L., Martins M.L., Moreno T., Heinemann K., Barbot C., Pascual-Pascual S.I., Cabral A., Fineza I., Santos M., Bronze-da-Rocha E. LAMA2 gene analysis in a cohort of 26 congenital muscular dystrophy patients. *Clin Genet*. 2008; 74 (6): 502–12.
24. Vainzof M., Richard P., Herrmann R., Jimenez-Mallebrera C., Talim B., Yamamoto L.U., Ledeuil C., Mein R., Abbs S., Brockington M., Romero N.B., Zatz M., Topaloglu H., Voit T., Sewry C., Muntoni F., Guicheney P., Tome F.M. Prenatal diagnosis in laminin alpha2 chain (merosin)-deficient congenital muscular dystrophy: a collective experience of five international centers. *Neuromuscul Disord*. 2005; 15 (9–10): 588–94.
25. Matsumura K., Yamada H., Saito F., Sunada Y., Shimizu T. Peripheral nerve involvement in merosin-deficient congenital muscular dystrophy and dy mouse. *Neuromuscul Disord*. 1997; 7 (1): 7–12.
26. Vigliano P., Dassi P., Di Blasi C., Mora M., Jarre L. LAMA2 stop-codon mutation: merosin-deficient congenital muscular dystrophy with occipital polymicrogyria, epilepsy and psychomotor regression. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009; 13 (1): 72–6.

М.М. Лохматов

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Развитие энтероскопии на современном этапе

## Контактная информация:

Лохматов Максим Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии и урологии-андрологии, врач высшей категории НИИ ДХ в структуре ФГБНУ «НЦЗД»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-13-17, e-mail: lokhmatov@mail.ru

Статья поступила: 14.03.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

В обзоре представлены современные данные о возможностях энтероскопии — нового, динамично развивающегося метода диагностики заболеваний тонкой кишки. В настоящее время применяют два взаимодополняющих способа энтероскопии — видеокапсулный и баллонный. В статье обсуждаются особенности оптических систем для энтероскопии, показания к проведению исследования тем или другим методом, а также преимущества и недостатки каждого из них. Видеокапсулная эндоскопия предназначена для первоначальной визуальной оценки состояния слизистой оболочки тонкой кишки. В зависимости от расположения оптики в капсуле различают торцевую и боковую системы. Баллонная энтероскопия дополняет исследование в аспекте микрохирургических возможностей (взятие биопсии, удаление полипов, извлечение инородных тел, в том числе, в случае застревания видеокапсулы в участках стеноза просвета кишки).

**Ключевые слова:** энтероскопия, видеокапсулная эндоскопия, баллонная энтероскопия, торцевая оптика, боковая оптика, микрохирургические манипуляции, воспалительные заболевания кишечника, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 88–92)

## ВВЕДЕНИЕ

В 2000 г. доктор P. Swain продемонстрировал результаты впервые проведенных с помощью разработанной им рабочей модели видеокапсулы исследований желудочно-кишечного тракта у животных [1]. В последующие годы метод стали применять для энтероскопии у человека: были определены показания, противопоказания к исследованию, разработаны критерии оценки слизистой оболочки тонкой кишки в норме и при патологии. В настоящее время существуют два взаимодополняющих метода энтероскопии — видеокапсулный и баллонный [2].

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ВИДЕОКАПСУЛЬНЫХ СИСТЕМ

В зависимости от расположения оптической системы видеокапсулы делят на два вида.

Видеокапсула с торцевой оптикой передает видеинформацию через специальные датчики, закрепленные в определенной последовательности на туловище человека. Датчики аккумулируют видеофильм в записывающем устройстве, которое пациент носит на поясе на протяжении всего исследования [3, 4]. К этому типу капсул относятся диагностические комплексы Given Imaging (PillCam, Израиль), MiroCam (IntroMedic, Корея) и система компании Olympus (Япония) (рис. 1–6).

Видеокапсула с боковой цифровой оптикой представляет собой мини-компьютер, записывающий получаемое видеоИзображение. Боковая цифровая оптика позволяет при помощи 4 цифровых камер проводить съемку боковых стенок кишки в течение 15 ч (рис. 7–10). Полученная информация остается в специальном компьютере, расположенном внутри видеокапсулы. При использовании этой системы невозможно воспользово-

М.М. Lokhmatov

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

# Current Development of Enteroscopy

*This review presents current data on the potential of enteroscopy — a new dynamically developing method of diagnosing jejunal diseases. Currently, two complementary methods of enteroscopy are being used — video capsule endoscopy and balloon enteroscopy. The article presents a discussion of optical systems for enteroscopy, indications for and advantages and disadvantages of methods of enteroscopy. Video capsule endoscopy is intended for initial visual assessment of jejunal mucosal condition. Depending on the position of the viewing system within the capsule, specialists distinguish between frontal and lateral systems. Balloon enteroscopy complements trials in terms of microsurgical aspects (biopsy sampling, elimination of polyps, extraction of foreign bodies, including the video capsule if it gets trapped in the stenotic portion of the intestinal lumen).*

**Key words:** enteroscopy, video capsule endoscopy, balloon enteroscopy, frontal viewing system, lateral viewing system, microsurgical manipulations, inflammatory intestinal diseases, children.

(Педиатрическая фармакология — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 88–92)

**Рис. 1.** Видеокапсульная система Given Imaging (PillCam, Израиль), торцевая оптика. Видеоизображение тонкой кишки. Псевдополипы при болезни Крона



**Рис. 2.** Эзофагокапсула, тонкокишечная капсула и колонокапсула диагностической системы Given Imaging (PillCam, Израиль), торцевая оптика



**Рис. 3.** Псевдополип с эрозированной поверхностью. Диагностическая система MiroCam (IntroMedic, Корея), торцевая оптика



**Рис. 4.** Капсула MiroCam (IntroMedic, Корея), торцевая оптика



**Рис. 5.** Рубец в подвздошной кишке при болезни Крона. Диагностическая система компании Olympus (Япония), торцевая оптика



**Рис. 6.** Видеокапсула диагностической системы компании Olympus (Япония), торцевая оптика



**Рис. 7.** Еюнит. Диагностическая система CapsoVision (США), боковая оптика



**Рис. 9.** Эрозии в подвздошной кишке. Болезнь Крона. Диагностическая система CapsoVision (США), боковая оптика



**Рис. 8.** Язва тонкой кишки. Болезнь Крона. Диагностическая система CapsoVision (США), боковая оптика



**Рис. 10.** Липома тонкой кишки. Диагностическая система CapsoVision (США), боковая оптика



ваться просмотром изображения в режиме реального времени, но это компенсируется отсутствием датчиков и ресиверов на теле пациента в течение всего исследования, что является немаловажным для ребенка [5]. К этой группе относится система CapsoVision (США) (рис. 11).

Наиболее ценной при видеокапсульном исследовании является эндоскопическая картина, получаемая из тонкой и подвздошной кишок, поскольку ранее этот участок кишечника был недоступен для эндоскопической диагностики [6, 7]. Глубокие отделы кишечника так же, как выше- или нижележащие отделы, подвержены изменениям при врожденных аномалиях, синдроме нарушенного кишечного всасывания, наследственных болезнях органов пищеварения [8–10]. Благодаря прогрессу в технологии в последнее время стала возможной трансплантация тонкой кишки, при этом возросло диагностическое значение видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ). В послеоперационном периоде необходим мониторинг анатомической и функциональной интегрированности трансплантата в организме. Также широко применяется ВКЭ в диагностике патологических процессов в тонкой кишке при химиотерапии [11, 12].

Имеются особенности проведения процедуры в зависимости от возраста ребенка:

- от 2 до 7 лет: ребенок не может проглотить видеокапсулу самостоятельно, поэтому ее доставка в желудок осуществляется при помощи специального устройства с использованием гастроскопа;
- от 7 лет и старше: ребенок самостоятельно глотает видеокапсулу, то есть процедура ничем не отличается от таковой у взрослых [13].

Показаниями к исследованию являются болезнь Крона, язвенный колит, кровотечения с невыявленным при гастро- и колоноскопии источником, синдром

мальабсорбции, амилоидоз, болезнь Уиппла, эозинофильный гастроэнтерит, лимфомы и иммунопролиферативные заболевания, ВИЧ, целиакия, лактазная недостаточность, определение жизнеспособности трансплантата тонкой кишки, определение степени поражения тонкой кишки при химиотерапии [14–17]. По желанию пациентов или их родителей (опекунов) традиционные методы эндоскопии могут быть заменены видеокапсульным исследованием.

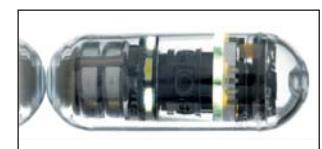
Несомненное преимущество современного метода — это отсутствие у пациента страха и чувства нехватки воздуха, сопровождающие традиционные эндоскопические исследования. При проведении ВКЭ пациент находится в привычной для себя обстановке, что снижает отрицательные эмоции [18–20].

Абсолютным противопоказанием для проведения исследования являются тяжелое соматическое состояние пациента, обусловленное основным заболеванием, и неадекватная реакция пациента на процедуру (приступ эпилепсии, острые психические расстройства и др.). Нарушение глотательной функции может затруднить проведение исследования [21, 22].

Относительными противопоказаниями для проведения ВКЭ служат ранее перенесенные полостные оперативные вмешательства, которые приводят к развитию спаечных осложнений и, как следствие, к возможной задержке видеокапсулы в глубоких отделах толстой кишки [23, 24].

Заполненное информированное согласие на проведение видеокапсульной эндоскопии позволяет пациенту

**Рис. 11.** Капсула диагностической системы CapsoVision (США), боковая оптика



(или его законному представителю) свободно подтвердить свою волю на участие в данном исследовании. При получении информированного согласия ребенку (родителям) предоставляют подробную информацию о видеокапсулой эндоскопии, сообщают о возможных неудобствах и рисках, связанных с этим исследованием (например, возможна задержка видеокапсулы в желудочно-кишечном тракте: по мировым данным, регистрируется 1 случай на 250 исследований) [25]. В информированном согласии обязательно должно быть указано учреждение, где будет проведено плановое хирургическое извлечение видеокапсулы в случае возникновения осложнения.

Во избежание задержки видеокапсулы необходима подробная беседа с родителями пациента, тщательный сбор анамнеза. При высокой вероятности непроходимости кишечника может быть использована растворимая капсула Given Patency с оболочкой, внутри которой находится метка радиочастотной идентификации (RFID-метка). Непроницаемая пленка покрывает всю оболочку капсулы, кроме маленького отверстия, которое позволяет обеспечить медленное ее разложение вследствие проникновения внутрь капсулы жидкости из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и последующего растворения оболочки. ЖКТ считается проходимым, если капсула не определяется в организме спустя два дня после ее приема (24–36 ч). Если капсула остается в организме более двух дней, то проходимость желудочно-кишечного тракта затруднена. Капсула растворяется в ЖКТ через 40–100 ч, и оставшиеся частицы могут выходить из организма даже при нарушенной кишечной проходимости [26]. При сомнениях в проходимости ЖКТ также возможно проведение исследования пассажа бариевой взвеси по кишечнику [27].

Если видеокапсула, несмотря на предпринятые меры, задержалась в кишечнике, следует проводить рентгенологический контроль каждые 7 дней в течение 3 нед, затем в течение 3 дней назначают гормональные препараты в высоких дозах. При неэффективности показано плановое хирургическое вмешательство [28–30].

Первое клиническое испытание видеокапсулой системы с боковой оптикой прошло совсем недавно, его

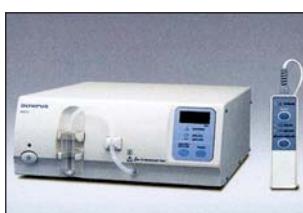
**Рис. 12.** Воздушная помпа для проведения двухбаллонной энтероскопии (Fujinon, Япония)



**Рис. 13.** Двухбаллонный энтероскоп фирмы Fujinon (Япония)



**Рис. 14.** Воздушная помпа для проведения однобаллонной энтероскопии (Olympus, Япония)



**Рис. 15.** Насадка на эндоскоп для проведения однобаллонной энтероскопии (Olympus, Япония)



результаты опубликованы в мае 2013 г. в «Журнале гастроэнтерологии и гепатологии» [5]. Проведено несколько исследований по сравнению информативности и эффективности двух систем — с торцевой и боковой оптикой. Наиболее крупное исследование проведено во Франции. При сопоставлении данных ВКЭ при помощи торцевой и боковой оптики у 60 пациентов было показано, что капсулой CapsoVision (боковая оптика) обнаружено 88,5% значимых поражений кишечника, капсулой PillCam SB2 (торцевая оптика) — 69,7% ( $p = 0,001$ ) [31].

Существует мнение, что по состоянию фатерова сосочка можно судить о патологических процессах, протекающих не только в гепатобилиарной, но и в панкреатической зоне [32, 33]. Капсула с боковой оптикой позволяет оценить состояние фатерова сосочка в 71% случаев, с торцевой — в 10% [5, 34, 35].

При использовании капсулы с торцевой оптикой можно оценить лишь один снимок слизистой оболочки данного участка ЖКТ, в то время как система с боковой оптикой позволяет использовать различные режимы оценки слизистой оболочки ЖКТ — от одного изображения с частотой 10 снимков в секунду (/с) до 4 изображений с частотой 20 кадров/с (режим QuadView) [36]. При сравнении двух режимов исследования ( $n = 70$ ) обнаружено, что среднее время оценки слизистой оболочки с помощью одного изображения, т. е. 10 кадров/с, было  $22 \pm 9,1$  мин, при использовании QuadView-режима (20 кадров/с) —  $11,9 \pm 4,8$  мин. Скорость обнаружения ангиодисплазий, эрозий, небольших язв и мелких полипов была несколько ниже в режиме QuadView [37]. При болезни Крона и целиакии воспаленные или атрофические участки слизистой оболочки одинаково хорошо обнаруживались в обоих режимах визуализации. В одном случае при целиакии с тяжелым эрозивным юнитом в режиме QuadView был упущен участок слизистой оболочки, похожий на лимфому [38, 39].

ВКЭ имеет ряд технических недостатков: так, при выполнении исследования невозможно повторно и более внимательно осмотреть требуемый участок слизистой оболочки или провести эндоскопические лечебные и диагностические мероприятия на пораженных участках (биопсия, удаление полипов, остановка кровотечения и др.). Также снижает ценность исследования наличие слепых зон, недостаточное разрешение изображения, что в первую очередь относится к видеокапсулым системам с торцевой оптикой [40, 41].

Для преодоления недостатков капсулы в 2004 г. была создана баллонная эндоскопическая система, с помощью которой стало возможным тщательно осматривать и проводить дополнительные диагностические и лечебные манипуляции на всем протяжении кишечника [42, 43]. На сегодняшний момент только два производителя — Fujinon (двухбаллонный) (рис. 12, 13) и Olympus (однобаллонный) (рис. 14, 15) — производят энтероскопы.

Особенность баллонной эндоскопии заключается в возможности осмотра глубоких отделов тонкой кишки при продвижении аппарата с помощью специальной подвижной насадки, надевающейся на энтероскоп, и двух латексных баллонов, расположенных на дистальном конце подвижной части прибора [44, 45]. Посменное нагнетание воздуха в баллоны позволяет «присасывать» тонкую кишку, что обеспечивает продвижение энтероскопа на глубину до 5 метров и предоставляет возможность эндоскопических манипуляций в осматриваемых отделах [46]. Этот метод помогает избежать тяжелых и калечащих хирургических вмешательств, что значительно повышает качество дальнейшей жизни пациента [47].

Двухбаллонный энтероскоп состоит из трех основных компонентов: эндоскопа длиной 2 метра, подвижной насадки и воздушной помпы, предназначенный для нагнетания воздуха в расположенные на эндоскопе и подвижной насадке латексные баллоны и снабженной пультом дистанционного управления [48, 49]. В энтероскопе имеется канал для эндоскопического инструментария, что делает возможным проведение различных эндоскопических манипуляций [50]. При возникновении избыточного давления в латексных баллонах срабатывает звуковое оповещение для врача-эндоскописта, и происходит автоматическое сглаживание половины нагнетенного воздуха, что предотвращает перерастяжение кишечника в поперечном направлении, значительно повышая безопасность процедуры.

Однобаллонный энтероскоп представляет собой насадку на обычный гастроскоп или колоноскоп и воздушную помпу.

Принцип действия всех энтероскопов заключается в постепенном «присасывании» тонкой кишки во избежание ее перерастяжения и травматизации.

Энтероскопия может быть антеградной (в таком случае метод позволяет визуализировать до 20–25 сегментов тонкой кишки) и ретроградной (до 10–15 сегментов).

Показанием к проведению энтероскопии служит выявление источника кровотечения, полипов, новообразований в глубоких отделах тонкой кишки по результатам проведения ВКЭ. Также исследование проводится при необходимости взятия биопсии из участков измененной слизистой оболочки для проведения морфологической верификации патологического процесса и выполнения эндоскопических манипуляций в области сложных конструктивных оперативных вмешательств на тонкой кишине. Двухбаллонная энтероскопия применяется и для дифференциальной диагностики между структурами гепато-коночного анастомоза и рецидивирующими холангитом после реконструктивных операций на желчных протоках, включая создание петли Брауна [51]. Этот метод тем более информативен в такой ситуации по сравнению, например, с магнитно-резонансной томографией, поскольку последняя дает больше ложно-положительных результатов в пользу структур. Кроме того, при двухбаллонной энтероскопии имеется возможность выполнения малоинвазивных хирургических манипуляций.

По сравнению с ВКЭ баллонная энтероскопия предоставляет возможность более тщательно осматривать доступные участки слизистой оболочки тонкой кишки, получать биопсийный материал для гистологической верификации диагноза, а также проводить эндохирургические и лечебные манипуляции (остановку кровотечений, полипэктомию, орошение слизистой лекарственными веществами) [52].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gong F., Swain P., Mills T. Wireless endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2000; 51: 725–729.
2. Westerhof J., Weersma R.K., Koornstra J.J. Investigating obscure gastrointestinal bleeding: capsule endoscopy or double balloon enteroscopy? *Neth J Med.* 2009; 67: 260–5.
3. Кригер П. А. Видеокапсульная энтероскопия в комплексной диагностике хирургических заболеваний тонкой кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2007. 24 с.
4. Rey J.F., Ladas S., Alhassani A., Kuznetsov K. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). Video capsule endoscopy: update to guidelines (May 2006). *Endoscopy.* 2006; 38: 1047–53.
5. Friedrich K., Gehrke S., Stremmel W., Sieg A. First clinical trial of a newly developed capsule endoscope with panoramic side view

Но и у данного метода есть свои недостатки: исследование проводится под общим наркозом, под рентгенологическим контролем, что предполагает дополнительную лучевую и лекарственную нагрузку; также существует угроза перфорации кишечника. Это исследование довольно продолжительное и требует специальных навыков от врача-эндоскописта [53].

Современная энтероскопия состоит из двух важнейших этапов — визуализации тонкой кишки при помощи видеокапсулы, выявления уровня патологического процесса и последующего проведения баллонной энтероскопии для микрохирургических манипуляций в области поражения (удаление доброкачественных новообразований, взятие биопсийного материала, остановка кровотечения), которые возможны на 80% протяженности тонкой кишки.

Впервые за десятки лет развития эндоскопии стало возможным без применения обширных хирургических операций осуществить морфологическую верификацию патологически измененных участков слизистой оболочки, эндоскопические манипуляции в участках проведения сложнейших реконструктивных операций. Выполнение энтероскопии в лечебных целях дает возможность расширить показания к малоинвазивным вмешательствам при «хирургических» заболеваниях тонкой и подвздошной кишки, а в измененных анатомических условиях — на желчевыводящих путях и протоках поджелудочной железы.

Методики энтероскопии развиваются одновременно с высокими технологиями и нанотехнологиями в медицине. Современный вектор развития эндоскопической техники — это уменьшение размеров записывающей аппаратуры, улучшение четкости получаемого видеоизображения, расширение возможностей манипуляции в области поражения.

## ВЫВОДЫ

Видеокапсульная эндоскопия имеет свои безусловные положительные характеристики (визуализация слизистой оболочки тонкой кишки на всем ее протяжении в естественной среде, временная оценка прохождения видеокапсулы различных отделов ЖКТ). К числу недостатков можно отнести застравление видеокапсулы в патологически измененных участках слизистой оболочки тонкой кишки, которое трудно прогнозировать даже при использовании барииевой взвеси, и невозможность получения биопсийного материала. Баллонная энтероскопия дополняет видеокапсульное исследование в аспекте микрохирургических возможностей: взятие биопсии, удаление полипов, извлечение инородных тел, в том числе в случае застравления видеокапсулы в участках стеноза просвета кишки.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

- for small bowel: A pilot study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2013; 28: 1496–1501.
6. Lee N. M., Eisen G. M. 10 years of capsule endoscopy: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 4: 503–12.
7. Nutter M., Dunston D., Leyoub J., Hart A., Harper J., Burke M. S. Retrospective analysis comparing small bowel follow-through with wireless capsule endoscopy in the evaluation of obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Nurs.* 2010; 33: 298–302.
8. Wong R. F., Tuteja A. K., Haslem D. S. et al. Video capsule endoscopy compared with standard endoscopy for the evaluation of small-bowel polyps in persons with familial adenomatous polyposis (with video). *Gastrointest Endosc.* 2006; 64: 530–7.

9. Clarke J.O., Giday S.A., Magno P. et al. How good is capsule endoscopy for detection of periampullary lesions? Results of a tertiary-referral center. *Gastrointest Endosc.* 2008; 68: 267–72.
10. Katsinelos P., Kountouras J., Chatzimavroudis G. et al. Wireless capsule endoscopy in detecting small-intestinal polyps in familial adenomatous polyposis. *WJG.* 2009; 15: 6075–9.
11. Hosoe N., Rey J.F., Imaeda H. et al. Evaluations of capsule endoscopy software in reducing the reading time and the rate of false negatives by inexperienced endoscopists. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012; 36: 66–71.
12. Hosono K., Endo H., Sakai E. et al. Optimal approach for small bowel capsule endoscopy using polyethylene glycol and metoclopramide with the assistance of a real-time viewer. *Digestion.* 2011; 84: 119–25.
13. Лохматов М.М. Внутрипросветноэндоскопические изменения желудочно-кишечного тракта при болезнях органов пищеварения у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва. 2008. 44 с.
14. Saurin J.C., Pilleul F., Soussan E.B. et al. Small-bowel capsule endoscopy diagnoses early and advanced neoplasms in asymptomatic patients with Lynch syndrome. *Endoscopy.* 2010; 42: 1057–62.
15. Nakamura M., Ohmiya N., Shirai O. et al. Advance of video capsule endoscopy and the detection of anatomic landmarks. *Hepatogastroenterology.* 2009; 56: 1600–5.
16. Delvaux M., Fassier I., Gay G. Clinical usefulness of the endoscopic video capsule as the initial intestinal investigation in patients with obscure digestive bleeding: validation of a diagnostic strategy based on the patient outcome after 12 months. *Endoscopy.* 2004; 36: 1067–73.
17. Chen H.B., Huang Y., Chen S.Y. et al. Small bowel preparations for capsule endoscopy with mannitol and simethicone: a prospective, randomized, clinical trial. *J Clin Gastroenterol.* 2011; 45: 337–41.
18. Lee M.M., Jacques A., Lam E. et al. Factors associated with incomplete small bowel capsule endoscopy studies. *WJG.* 2010; 16: 5329–33.
19. Jones B.H., Fleischer D.E., Sharma V.K. et al. Yield of repeat wireless video capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 1058–64.
20. Tescher P., Macrae F.A., Speer T. et al. Surveillance of FAP: a prospective blinded comparison of capsule endoscopy and other GI imaging to detect small bowel polyps. *Hereditary Cancer Clin Pract.* 2010; 8: 3.
21. Appleyard M., Glukhovsky A., Swain P. Wireless-capsule diagnostic endoscopy for recurrent small-bowel bleeding. *N Engl J Med.* 2001; 344: 232–233.
22. Pioche M., Gaudin J.-L., Filoche B. et al. Prospective, randomized comparison of two small-bowel capsule endoscopy systems in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2011; 73: 1181–1188.
23. Ogata H., Kumai K., Imaeda H. et al. Clinical impact of a newly developed capsule endoscope: usefulness of a real-time image viewer for gastric transit abnormality. *J Gastroenterol.* 2008; 43: 186–192.
24. Thomson M., Heuschkel R., Murch S. et al. The acquisition of competence in pediatric ileocolonoscopy with virtual endoscopy training. *J Ped Gastroenterol Nutr.* 2006; 43: 699–701.
25. Gershman G., Thomson M. Practical Pediatric Gastrointestinal Endoscopy. Wiley-Blackwell. 2012. Second Edition. ISBN 978-1-4443-3649-8.
26. Spada C., Spera G., Riccioni M. et al. A novel diagnostic tool for detecting functional patency of the small bowel: the Given patency capsule. *Endoscopy.* 2005; 37: 793–800.
27. Westerhof J., Koornstra J.J., Weersma R.K. Can we reduce capsule endoscopy reading times? *Gastrointest Endosc.* 2009; 69: 497–502.
28. Wei W., Ge Z.Z., Lu H., Gao Y.J., Hu Y.B., Xiao S.D. Purgative bowel cleansing combined with simethicone improves capsule endoscopy imaging. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 77–82.
29. Postgate A., Tekkis P., Patterson N., Fitzpatrick A., Bassett P., Fraser C. Are bowel purgatives and prokinetics useful for small-bowel capsule endoscopy? A prospective randomized controlled study. *Gastrointest Endosc.* 2009; 69: 1120–8.
30. Niemenmaa H., Makela T., Jussila A. et al. The diagnostic value of video capsule endoscopy. *Eur J Intern Med.* 2010; 21: 383–5.
31. Dolak W., Kulnigg-Dabsch S., Evstatiiev R. et al. A randomized head-to-head study of small-bowel imaging comparing MiroCam and Endo-Capsule. *Endoscopy.* 2012; 44: 1012–1020.
32. Selby W.S., Prakoso E. The inability to visualize the ampulla of Vater is an inherent limitation of capsule endoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 23: 101–3.
33. Kong H., Kim Y.S., Hyun J.J. et al. Limited ability of capsule endoscopy to detect normally positioned duodenal papilla. *Gastrointest Endosc.* 2006; 64: 538–41.
34. Aso T., Ohtsuka T., Ideno N. et al. Diagnostic significance of a dilated orifice of the duodenal papilla in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2012; 76: 313–20.
35. Karagiannis S., Ducker C., Dautel P., Strubenhoff J., Faiss S. Identification of the duodenal papilla by colon capsule endoscope. *Z Gastroenterol.* 2010; 48: 753–5.
36. Gunther U., Daum S., Zeitz M., Bojarski C. Capsule endoscopy: comparison of two different reading modes. *Int J Colorectal Dis.* 2012; 27: 521–5.
37. Triantafyllou K., Papanikolaou I.S., Papaxoinis K., Ladas S.D. Two cameras detect more lesions in the small-bowel than one. *WJG.* 2011; 17: 1462–7.
38. Saurin J.-C., Lapalus M.G., Cholet F. et al. Can we shorten the small-bowel capsule reading time with the «Quick-view» image detection system? *Dig Liver Dis.* 2012; 44: 477–481.
39. Bang S., Park J.Y., Jeong S. et al. First clinical trial of the «MiRo»capsule using a novel transmission technology: electric-field propagation. *Gastrointest Endosc.* 2009; 69: 253–9.
40. Hong S.P., Cheon J.H., Kim T.I. et al. Comparison of the diagnostic yield of «MiroCam» and «PillCam SB» capsule endoscopy. *Hepatogastroenterology.* 2012; 59: 778–781.
41. Cave D.R., Fleischer D.E., Leighton J.A. et al. A multicenter randomized comparison of the Endocapsule and the Pillcam SB. *Gastrointest Endosc.* 2008; 68: 487–494.
42. Nakamura M., Niwa Y., Ohmiya N. et al. Preliminary comparison of capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in patients with suspected small-bowel bleeding. *Endoscopy.* 2006; 38: 59–66.
43. Chen X., Ran Z.H., Tong J.L. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to double-balloon enteroscopy in patients with small bowel diseases. *WJG.* 2007; 13: 4372–8.
44. Teshima C.W., Kuipers E.J., van Zanten S.V., Mensink P.B. Double balloon enteroscopy and capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26: 796–801.
45. Hadithi M., Heine G.D., Jacobs M.A., van Bodegraven A.A., Mulder C.J. A prospective study comparing video capsule endoscopy with double-balloon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 52–7.
46. Hartmann D., Schmidt H., Bolz G. et al. A prospective two-center study comparing wireless capsule endoscopy with intraoperative enteroscopy in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2005; 61: 826–32.
47. Yamamoto H., Sekine Y., Sato Y., Higashizawa T., Miyata T., Iino S. et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc.* 2001; 53: 216–20.
48. Murphy M., Cadranel S., Winter H., Ed. Endoscopy in children. First Edition. 2006.
49. Yamamoto H., Surgano K. A new method of enteroscopy — the double-balloon method. *Can J Gastroenterol.* 2003; 17 (4): 273–274.
50. Varabéi A., Arlouski Y., Vizhiniš E., Shuleika A., Lagodich N., Derkacheva N. The use of double balloon enteroscopy for diagnosis and treatment of strictures of hepaticojejunal anastomoses after primary correction of bile duct injuries. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne.* 2014 Jun; 9 (2): 219–25.
51. Cellier C. Obscure gastrointestinal bleeding: role of videocapsule and double-balloon enteroscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008; 22: 329–40.
52. Sunada K., Yamamoto H., Kita H., Yano T., Sato H., Hayashi Y. et al. Clinical outcomes of enteroscopy using the double-balloon method for strictures of the small intestine. *World J Gastroenterol.* 2005; 11: 1087–9.
53. Yamamoto H., Yano T., Kita H. et al. New system of double-balloon enteroscopy for diagnosis and treatment of small intestinal disorders. *Gastroenterology.* 2003; 125: 1556.

А.В. Пашков, Т.А. Полунина, С.А. Косачёва

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Характеристика коротколатентных слуховых вызванных потенциалов мозга (воздушное и костное звукопроведение) у детей с нормальным слухом

## Контактная информация:

Пашков Александр Владимирович, ведущий научный сотрудник отдела новых технологий изучения особенностей развития ребенка и амбулаторного контроля за состоянием здоровья НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: +7 (916) 740-42-04, e-mail: pashkov@nczd.ru

Статья поступила: 09.03.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

Диагностика уровня слуха у детей младшего возраста с кондуктивной тугоухостью, связанной с пороками развития челюстно-лицевой области, в частности с агенезией слуховой раковины и наружного слухового прохода, является актуальной проблемой. Традиционная методика оценки слуха в первые годы жизни, а именно регистрация слуховых вызванных потенциалов мозга на акустические стимулы при воздушном звукопроведении, не дает представления о состоянии слухового анализатора за счет кондуктивного компонента тугоухости у этой когорты пациентов. Целью данного исследования стала оценка возможности диагностики функции слухового анализатора методом регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) при использовании акустического стимула, подаваемого через костный вибратор. В исследование были включены 17 детей с нормальным слухом в возрасте 3–10 лет. Проводили сравнение параметров регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (V пик) в зависимости от типа передачи стимула (воздух/кость) у нормально слышащих детей. Полученные в исследовании данные порогов КСВП, зарегистрированных на акустические стимулы воздушного и костного звукопроведения, сопоставимы, а значения порогов слуха при акустической стимуляции через костный вибратор соответствуют результатам регистрации КСВП на стимулы, подаваемые через воздушные телефоны ( $r = 0,9$ ). Высокая корреляция порогов КСВП на стимулы, подаваемые через костный вибратор, и порогов КСВП, зарегистрированных через воздушные телефоны, позволяет оценивать состояние слухового анализатора у пациентов с любыми формами кондуктивной тугоухости.

**Ключевые слова:** коротколатентные слуховые вызванные потенциалы, воздушное звукопроведение, костное звукопроведение, дети, аномалии развития челюстно-лицевой области, нарушения слуха, тугоухость, диагностика.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 93–96)

A.V. Pashkov, T.A. Polunina, S.A. Kosachyova

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

## Description of Brainstem Auditory Evoked Responses (Air and Bone Conduction) in Children with Normal Hearing

Diagnosis of hearing level in small children with conductive hearing loss associated with congenital craniofacial abnormalities, particularly with agenesis of external ear and external auditory meatus is a pressing issue. Conventional methods of assessing hearing in the first years of life, i. e. registration of brainstem auditory evoked responses to acoustic stimuli in the event of air conduction, does not give an indication of the auditory analyzer's condition due to potential conductive hearing loss in these patients. This study was aimed at assessing potential of diagnosing the auditory analyzer's function with registering brainstem auditory evoked responses (BAERs) to acoustic stimuli transmitted by means of a bone vibrator. The study involved 17 children aged 3–10 years with normal hearing. We compared parameters of registering brainstem auditory evoked responses (peak V) depending on the type of stimulus transmission (air/bone) in children with normal hearing. The data on thresholds of the BAERs registered to acoustic stimuli in the event of air and bone conduction obtained in this study are comparable; hearing thresholds in the event of acoustic stimulation by means of a bone vibrator correlates with the results of the BAERs registered to the stimuli transmitted by means of air conduction earphones ( $r = 0.9$ ). High correlation of thresholds of BAERs to the stimuli transmitted by means of a bone vibrator with thresholds of BAERs registered when air conduction earphones were used helps to assess auditory analyzer's condition in patients with any form of conductive hearing loss.

**Key words:** brainstem auditory evoked responses, air conduction, bone conduction, children, congenital craniofacial abnormalities, hearing disorders, hearing loss, diagnosis.

(Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 93–96)

## ВВЕДЕНИЕ

Раннее выявление тугоухости является ключевым аспектом эффективной слухоречевой реабилитации пациентов с врожденным снижением слуха. Слухопротезирование таких пациентов в первые два года жизни с последующей реабилитацией повышает вероятность социальной интеграции ребенка в среду слышащих. В связи с этим во многих странах (в том числе в Российской Федерации) внедрена процедура аудиологического неонатального скрининга. На первом этапе в первые два месяца жизни осуществляется регистрация вызванной отоакустической эмиссии в родовспомогательных учреждениях, детских поликлиниках. При диагностике нарушения слуха на первом этапе и детям из группы риска показана регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) мозга. Этот алгоритм призван выявлять пациентов с возможными нарушениями слуха и направлять их на расширенное аудиологическое обследование в максимально раннем возрасте (оптимально до 6 мес), чтобы создать предпосылки для эффективного слухопротезирования (слуховые аппараты, кохлеарная имплантация) и последующей реабилитации.

Протокол современного аудиологического обследования новорожденных и детей первого года жизни ориентирован на выявление лиц с сенсоневральной тугоухостью — нарушением функции звуковосприятия, связанной с патологией слухового анализатора (как правило, волосковых клеток улитки). Исследование слуха у пациентов с кондуктивной тугоухостью в первые годы (месяцы) жизни ограничивается проведением тимпанометрии, предполагающей оценку давления в полости среднего уха (тест, не дающий количественной оценки уровня слуха — порогов звуковосприятия) [1].

Актуальной проблемой является диагностика уровня слуха у детей младшего возраста с кондуктивной тугоухостью, связанной с пороками развития челюстно-лицевой области, в частности с агенезией слуховой раковины и наружного слухового прохода. Традиционная методика оценки слуха в первые годы жизни, регистрация слуховых вызванных потенциалов мозга на акустические стимулы, подаваемые через воздушные телефоны, не дает представления о состоянии слухового анализатора за счет кондуктивного компонента тугоухости у этой когорты пациентов, что не позволяет определить стратегию слухопротезирования и оптимальную тактику слухоречевой реабилитации.

**Цель исследования:** оценить возможности диагностики функции слухового анализатора методом регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) при использовании акустического стимула, подаваемого через костный вибратор.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты тестирования пациентов с нормальным слухом в период с апреля по сентябрь 2013 г. Исследование проводили в ФГБНУ «НЦЗД». В исследование вошли 17 детей с нормальным слухом в возрасте 3–10 лет. Дети более раннего возраста не включались ввиду отсутствия нормативных параметров КСВП.

### Критерии включения пациентов в исследование:

- отсутствие острых воспалительных заболеваний и жалоб (со стороны родителей) на функцию слуха;
- отсутствие факторов риска по глухоте при рождении;

- тимпанометрия тип «А» с пиком в области 0 дПа, не превышающим значение -100 дПа (использовали анализатор среднего уха GSI 33 с частотой пробника 226 Гц);
- пройденный скрининговый тест регистрации вызванной отоакустической эмиссии на оба уха (модуль регистрации DPOAE Audera GSI);
- наличие пиков I, III, V (при регистрации КСВП) с параметрами латентности и межпиковых интервалов, соответствующих нормативным данным: при интенсивности 50 и 40 дБ — для воздушного звукопроведения; пик V — для костного. Пик V, визуализирующийся при интенсивности 40 дБ, характеризовал отсутствие сенсоневрального компонента тугоухости [2].

Методику регистрации КСВП считают наиболее оптимальной с точки зрения диагностики нарушений слуховой функции за счет высокой чувствительности (100%) и специфичности (98%) [3, 4].

Регистрация КСВП — тест, позволяющий определить ответ структур ствола мозга на слуховые (как правило, серии акустических щелчков) стимулы. Стволомозговые потенциалы возникают в ответ на серии акустических стимулов и генерируются в базальной области улитки. Далее сигнал передается по слуховому пути через улитковые ядра к нижним буграм четверохолмия. Пики I и II характеризуют потенциал действия; остальные являются характеристикой постсинаптической активности ствола мозга. Общепринято оценивать характеристики только I, III и V пиков, как наиболее статистически устойчивые ответы [5].

Наиболее информативным компонентом КСВП является V пик — показатель, имеющий максимальную корреляцию с порогом звуковосприятия, т. е. интенсивность акустического стимула, при котором регистрируется V пик, воспринимается пациентом субъективно в связи с психофизическим порогом звуковосприятия.

В данном исследовании проводили сравнение параметров регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (V пик) в зависимости от типа передачи стимула (воздух/кость) у нормально слышащих детей.

Для регистрации КСВП электроды фиксировали на голове пациента по следующей схеме: A1, A2 — в области сосцевидных отростков обеих височных костей, Fz (активный электрод) — на границе волосистой части головы по средней линии, Fpz — по средней линии лба книзу от активного электрода. Межэлектродное сопротивление составляло не более 5 кОм. Доставку акустических стимулов проводили посредством воздушных телефонов EARtone ЗА и костного вибратора В 70A. Параметры тестирования представлены в табл.

Как следует из таблицы, мы использовали параметры стимуляции максимально тождественные. Двукратную запись применяли для исключения возможных артефактов.

## Статистическая обработка данных

Возможности диагностики кондуктивного компонента нарушения слуха оценивались при сравнении ответа КСВП на воздушное и костное звукопроведение (V пик) у каждого испытуемого при воспроизводимости не менее 95% данных теста. Для описания данных рассчитывали среднее значение параметров и стандартное отклонение. Сравнение проводили при помощи критерия Стьюдента. Взаимосвязь параметров воздушного и костного проведения оценивали при помощи корреляционного анализа (коэффициент корреляции Пирсона,  $r$ ). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Таблица.** Параметры регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (воздушное и костное проведение)

Параметры	Воздушное проведение	Костное проведение
Тип стимула	Акустический щелчок, 100 мс	Акустический щелчок, 100 мс
Полярность	Альтернация	Альтернация
Интенсивность, дБ	50, 40, 30	50, 40, 30
Частота стимуляции	27,7/с	27,7/с
Окно анализа, мс	15	15
Фильтрация, Гц	100–3000	100–3000
Минимальное количество стимулов	2000	2000
Количество записей для каждой интенсивности	2	2

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При предъявлении стимулов интенсивностью 40 дБ у всех пациентов был зарегистрирован ответ (воздушное и костное проведение). При снижении величины интенсивности до 30 дБ ответ не был визуализирован при стимуляции через воздушные телефоны у 3 человек и при подаче стимула через костный вибратор — у 4. Значения латентности V пика при регистрации через костный вибратор превышали таковые для воздушного звукопроведения — 7,02 мс ± 0,48;  $p = 0,03$ . Коэффициент корреляции результатов тестирования для воздушного и костного проведения составил 0,9 (рис.).

Латентный период V пика при регистрации КСВП через костный вибратор превышает нормативные данные теста для воздушного типа подачи стимула. Тем не менее закономерность «латентность — интенсивность», т. е. уменьшение латентного периода ответа КСВП при увеличении интенсивности стимуляции, сохраняется.

Оценка результатов регистрации КСВП на стимулы, подаваемые через костный вибратор, сходна с диагностикой уровня слуха традиционным методом КСВП (воздушный тип подачи стимула). Однако, необходимо учитывать дополнительные артефакты ответа, которые возникают при подаче стимула через костный телефон, на что указывают и другие исследователи [5–9]. Для минимизации артефактов необходимо устанавливать вибратор в отдалении от латерального электрода. Кроме того, использование альтернирующей полярности стимула также минимизирует возникающие артефакты. Тем не менее визуализация пиков I и III будет затруднена. Кроме того, максимальная интенсивность стимула, подаваемого через костный телефон, составляет 55 дБ, что затрудняет возможную верификацию сенсоневрального компонента ответа [10]. Латентность ответа зависит от места расположения костного вибратора, и устанавливать телефон необходимо в одной точке. Также на латентность влияет и сила давления вибратора на голову пациента.

В дальнейшем требуется определение порога стимуляции, при котором необходимо применять маскировку контраполатерального уха (для исключения «переслушивания» по кости), а также анализ частотного спектра ответа КСВП при стимуляции щелчками через костный вибратор.

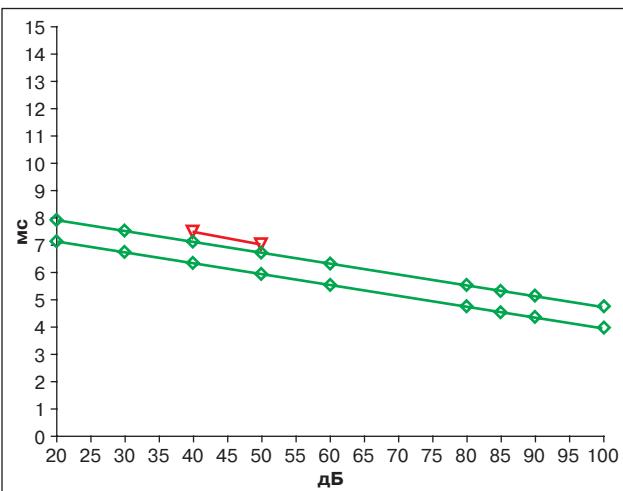
Полученные в нашем исследовании данные порогов КСВП, зарегистрированных на акустические стимулы воздушного и костного звукопроведения, сопоставимы, а значения порогов слуха при акустической стимуляции через костный вибратор соответствуют результатам регистрации КСВП на стимулы, подаваемые через воздушные телефоны ( $r = 0,9$ ). Высокая корреляция порогов КСВП на стимулы, подаваемые через костный вибратор, и порогов КСВП, зарегистрированных через воздушные телефоны, позволяя-

ет оценивать состояние слухового анализатора у пациентов с любыми формами кондуктивной тугоухости.

Латентность V пика при регистрации костного звукопроведения у нормально слышащих лиц выше соответствующего значения при воздушном звукопроведении.

Реабилитация новорожденных с пороками развития челюстно-лицевой области, в том числе с аномалиями развития уха, наиболее эффективна при наличии достоверных данных о состоянии функции слуха — порогах звукосприятия. Традиционный метод исследования слуха — аудиометрию — проводят детям, начиная с 6 лет; в более раннем возрасте возможно проведение так называемой игровой аудиометрии, информативность результатов которой зависит от коммуникативных навыков ребенка, что при тугоухости ограничивает применение метода. В отношении таких пациентов наиболее информативными диагностическими методиками являются объективные, не зависящие от участия пациента в процедуре тестирования. Среди них преимущество имеет регистрация КСВП при воздушном звукопроведении. Этую методику активно используют для выявления сенсоневрального компонента нарушения слуха, тогда как применение метода в отношении пациентов с кондуктивной тугоухостью, не позволяющей адекватно оценить состояние слухового анализатора, широкого распространения не получило. Вместе с тем получение таких данных в первые месяцы (годы) жизни пациента позво-

**Рис.** Соотношение показателей латентности V пика при регистрации воздушного и костного проведения



**Примечание.** По оси абсцисс — интенсивность стимуляции (дБ); по оси ординат — латентность V пика (мс). Зеленым выделен диапазон нормального ответа для стимуляции через воздушные телефоны; красным — полученный результат (среднее значение) для стимуляции через костный вибратор.

ляет выбрать наиболее эффективную стратегию протезирования слуха и тактику слухоречевой реабилитации, что представляется возможным при использовании методики регистрации КСВП на акустические стимулы, подаваемые через костный вибратор.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показывают сопоставимость данных оценки КСВП при использовании акустических стимулов воздушного и костного звукопропагандирования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Пашков А.В., Самкова А.С., Кузнецов А.О. Регистрация короткоЛатентных слуховых вызванных потенциалов мозга на частотно-специфические Chirp-стимулы у нормально слышащих лиц и пациентов с кондуктивной тугоухостью. 9-й Международный симпозиум «Современные проблемы физиологии и патологии слуха»: Тез. докл. М., 2013. С. 36–37.
- Kang M.-Y., MfD, Jeong S.-W., MD, Kim L.-S. Changes in the Hearing Thresholds of Infants Who Failed the Newborn Hearing Screening Test and in Infants Treated in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2012; 5: 32–36.
- Ильченко И.Н., Пашков А.В. Внедрение единой системы универсального аудиологического скрининга новорожденных и детей первого года жизни в 4 регионах России: мониторинг процессов реализации. *Проблемы управления здравоохранением.* 2011; 1 (56): 41–45.
- Berninger E., Westling B. Outcome of a universal newborn hearing-screening programme based on multiple transient-evoked otoacoustic emissions and clinical brainstem response audiometry. *Acta Otolaryngol.* 2011; 131 (7): 728–739.
- Лятковский И.Б., Грычыньский М., Гоффманн Б. и др. Руководство по аудиологии и слухопротезированию. М., 2009. 283 с.
- Beattie R.C. Normative wave V latency-intensity functions using the EARTONE 3A insert earphone and Radioear B-71 bone vibrator. *Scand Audiol.* 1998; 27 (2): 120–126.
- Campbell P.E., Harris C.M., Hendricks S. et al. Bone conduction auditory brainstem responses in infants. *J Laryngol Otol.* 2004; 118 (2): 117–122.
- Hood L. Clinical applications of the auditory brainstem response. *San Diego.* 1998. 285 р.
- Yang E.Y., Stuart A., Stenstrom R. et al. Effect of vibrator to head coupling force on the auditory brainstem response to bone conducted clicks in newborn infants. *Ear Hear.* 1991; 12: 55–60.
- Yang E.Y., Stuart A. A method of auditory brainstem response to bone-conducted clicks in testing infants. *J Speech Lang Pathol Audiol.* 1990; 14: 69–76.

## Информация Союза педиатров России



В рамках празднования всероссийского дня медицинского работника профессор Л.М. Рошаль и академик РАН А.Н. Коновалов отметили лучших детских врачей особыми знаками отличия — «шапочками детского доктора».

Так мэтры отечественной медицины лично поддержали социально-значимую инициативу, предложенную НП «ОРМиЗ», в рамках проекта «Рожденный раньше срока». Мероприятие по вручению «шапочек детского доктора» стало важным этапом в процессе объединения специалистов разного профиля, задействованных в оказании медицинской помощи недоношенным детям.

17 июня 2014 г. в НИИ НДХИТ прошло торжественное мероприятие, в рамках которого директор института, детский хирург, профессор Л.М. Рошаль лично вручил 100 особых знаков отличия. Награду получили врачи и медицинские сестры института, добившиеся профессионального признания в работе с детьми, рожденными раньше срока.

Леонид Михайлович Рошаль подчеркнул исключительную социальную

значимость проводимой инициативы. «Выхаживание маловесных детей, наверное, самый сложный раздел в педиатрии. И поэтому, с одной стороны, мне отрадно замечать, что в последнее время эта сфера взята под особый контроль государства. С другой стороны, если речь идет о жизни, тем более жизни ребенка, одного улучшения материально-технической базы недостаточно. Нужна командная работа, где каждый сознает личную ответственность за результат общих усилий. За прошедший год эта яркая шапочка стала символом некой клановости, принадлежности к особому обществу тех, кто борется за жизнь и здоровье наших самых юных пациентов — новорожденных», — отметил «детский доктор мира».

Его коллега А.Н. Коновалов, академик РАН, директор Научно-исследовательского института нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко, выбрал 32 лучших специалистов из отделений детской нейрохирургии и реанимации для вручения комплектов шапочек в качестве особого знака отличия.

В День медработника 50 лучших педиатров также получили этот особый знак признания из рук своего лидера — главного педиатра страны академика РАН А.А. Баранова.

Почетная обязанность определить лучших в перинатальной медицине для вручения последней партии лимитированного тиража в этом году принадлежит академику РАН, Президенту Российской ассоциации специалистов

ведения. Таким образом, оценка КСВП со стимуляцией через костный вибратор может быть положена в основу диагностики уровня слуха, прежде всего у пациентов с аномалиями развития слуховой раковины и наружного слухового прохода.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

перинатальной медицины Н.Н. Володину. Торжественное награждение состоится в рамках проведения IX Ежегодного конгресса РАСПМ, который пройдет в Москве 22–23 сентября 2014 года. Таким образом, «шапочки детского доктора» первого образца наконец найдут своих владельцев среди лучших неонатологов, акушеров-гинекологов, педиатров и врачей других специальностей, участвующих в конгрессе.

Напутственные слова участникам конференции прислал и автор дизайна шапочки Народный художник РФ, академик, действительный член Российской академии художеств Вячеслав Михайлович Зайцев: «С этой шапочкой я передаю вам часть своей души вместе с пожеланием успеха в вашей благородной миссии противостояния злу, несчастьям и болезням ради спасения светлой детской жизни». Стоит сказать, что в основу яркого авторского принта шапочки лег рисунок его пятилетней внучки Насти.

Выпуск второй партии шапочек приурочен к Международному дню недоношенных детей 17 ноября 2014 года.

«Шапочка детского доктора» появилась благодаря инициативе Общества по развитию медицины и здравоохранения (НП «ОРМиЗ») и поддержке признанных авторитетов в области медицины: академика РАН Н.Н. Володина, академика РАН Л.А. Бокерия, профессора Л.М. Рошала, академика РАН А.Н. Коновалова, академика РАН В.Н. Серова, академика РАН А.А. Баранова, члена-корреспондента РАН Л.С. Намазовой-Барановой.

Т.В. Слепцова<sup>1</sup>, Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Т.М. Бзарова<sup>1</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>, К.Б. Исаева<sup>1</sup>, Е.Г. Чистякова<sup>1, 2</sup>,  
А.Н. Фетисова<sup>1</sup>, О.Л. Ломакина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российской Федерации

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российской Федерации

# Диагностика синдрома Кавасаки и опыт применения иммуноглобулина нормального человеческого для внутривенного введения

## Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 17.06.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

В статье представлен случай поздней диагностики слизисто-кожного лимфонодулярного синдрома (синдрома Кавасаки). У ребенка отмечались лихорадка, поражение слизистых оболочек (конъюнктивит, стоматит), сыпь, плотные отеки кистей и стоп, артрит, коронарит. Инициальная терапия оказалась неэффективна. При подтверждении диагноза назначена патогенетическая терапия с хорошим эффектом. Авторы представляют успешное применение иммуноглобулина нормального человеческого для внутривенного введения в дозе 2 г/кг массы тела на курс в сочетании с ацетилсалциловой кислотой в дозе 80 мг/кг в сут. Уже через 1 сут лечения температура у ребенка снизилась до субфебрильных цифр, уменьшились боли в стопах. Через 1 нед купировались лихорадка, сыпь, стоматит, конъюнктивит; значительно уменьшились отеки конечностей и явления артрита, нормализовались лабораторные показатели активности болезни (СОЭ и СРБ). Через 3 нед купировалось воспаление в коронарных артериях. Нежелательных явлений на фоне терапии иммуноглобулином у ребенка не отмечалось.

**Ключевые слова:** дети, синдром Кавасаки, иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 97–102)

Синдром Кавасаки (слизисто-кожный лимфонодулярный синдром) — остро протекающее системное заболевание: морфологически характеризуется преимущественным поражением средних и мелких артерий с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита, идентичного узелковому полиартерииту, а клинически — лихорадкой, изменениями слизистых оболочек,

кожи, лимфатических узлов, возможным поражением коронарных и других висцеральных артерий.

Синдром Кавасаки чаще встречается у пациентов до 5-летнего возраста и признан ведущей причиной приобретенных заболеваний сердца у детей — прежде всего, патологии коронарных артерий, которая, в ряде случаев, может сохраняться у пациента всю жизнь, при-

Т.В. Sleptsova<sup>1</sup>, Е.И. Alexeyeva<sup>1, 2</sup>, Т.М. Bzarova<sup>1</sup>, Р.В. Denisova<sup>1</sup>, К.Б. Isayeva<sup>1</sup>, Е.Г. Chistyakova<sup>1, 2</sup>,  
А.Н. Fetisova<sup>1</sup>, О.Л. Lomakina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Experience of Intravenous Injection of Normal Human Immunoglobulin in a Patient with Kawasaki Syndrome

The article presents a case of late diagnosis of cutaneomucosal lymphonodular syndrome (Kawasaki syndrome). The child featured fever, mucosal lesion (conjunctivitis, stomatitis), rash, thick edemas on arms and feet, arthritis and coronaritis. Initial therapy proved ineffective. Pathogenetic therapy, which proved to be rather effective, was prescribed after diagnosis was confirmed. The authors present a case of successful use of normal human immunoglobulin for intravenous injections in the dose of 2 g/kg of body weight per course in combination with acetylsalicylic acid in the dose of 80 mg/kg per day. Body temperature decreased down to subfebrile figures and foot pain attenuated as early as after 1 day of treatment. Fever, rash, stomatitis and conjunctivitis terminated, edemas of limbs and arthritic manifestations attenuated considerably and laboratory parameters of disease activity normalized after 1 week (ESR and CRP). Inflammation of coronary arteries terminated after 3 weeks. No adverse events in the setting of immunoglobulin therapy were observed.

**Key words:** children, Kawasaki syndrome, normal human immunoglobulin for intravenous injection.

(Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 97–102)

водя к ишемической болезни сердца и инфаркту миокарда в детском и молодом возрасте [1].

Этиология заболевания неизвестна. В патогенезе большую роль может играть иммунная активация, что подтверждают, в частности, выявлением отложений иммунных комплексов в пораженных тканях и развитием деструктивно-пролиферативного васкулита. Предполагают, что в ответ на воздействие токсина или инфекционного агента активированные Т клетки, моноциты и макрофаги секретируют разные цитокины, которые вызывают клинические проявления болезни. В острой фазе цитокиновая стимуляция приводит к пролиферации В клеток и индуцирует эндотелиальные клетки к экспрессии антигенов гистосовместимости II класса. Индукция ICAM-1, IL 1, TNF  $\alpha$  и IFN  $\gamma$  приводит к притоку воспалительных клеток, потенцирующих повреждение мелких и средних артерий [2].

Таким образом, в основе синдрома Кавасаки лежит системный васкулит с преимущественным поражением артерий среднего калибра (коронарных, почечных) и развитием их аневризм. Обычно явления артерита сочетаются с воспалительными изменениями во внутренних органах.

Расширение (экзазия) или аневризмы коронарных артерий развиваются у 25% детей, которым не проводилась адекватная терапия ацетилсалициловой кислотой и иммуноглобулином. Использование иммуноглобулина для внутривенного введения в первые 10 дней заболевания снижает этот риск до 3–5%. В то же время отклонение от протоколов лечения, поздняя диагностика и неадекватная терапия приводят к развитию коронарных аневризм, а в дальнейшем — к разрыву аневризмы коронарных сосудов, коронарному тромбозу, стенозу и окклюзии [3]. Летальность при синдроме Кавасаки составляет 0,1–0,5%. Пик летальных исходов приходится на период 15–45 дней от начала заболевания [4].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Представляем историю болезни мальчика со слизисто-кожным лимфонодулярным синдромом с целью продемонстрировать высокую эффективность иммуноглобулина нормального человеческого для внутривенного введения в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

Больной С., возраст 5 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей в течение 3 мес. Мальчик родился от 1-й беременности, протекавшей физиологически, срочных родов. Масса ребенка при рождении составила 3050 г, длина тела — 50 см. В раннем периоде физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по национальному календарю. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

Мальчик заболел в возрасте 4 лет 9 мес, через 3 нед после перенесенной ветряной оспы. В дебюте заболевания отмечались лихорадка до 38,5°C, боли в животе, полиморфная сыпь на туловище. Состояние ребенка было расценено как течение кишечной инфекции, проводилась симптоматическая терапия. Через 7 дней болезни появилась отечность стоп, полиморфная сыпь распространилась на нижние конечности. В клиническом анализе крови отмечались тромбоцитоз до  $600 \times 10^9$ /л, лейкоцитоз до  $13 \times 10^9$ /л. По месту жительства был

установлен диагноз: «Геморрагический васкулит» и назначены преднизолон для внутривенного введения, антибактериальная терапия. В течение последующих 1,5 мес у ребенка отмечались слабость, вялость. Через 2 мес после отмены преднизолона у мальчика появились пятнистая сыпь на теле, резкие боли в стопах, отечность стоп и кистей, повышение температуры до 38,5°C; ребенок перестал ходить. Состояние было расценено как развитие острой крапивницы. По месту жительства были назначены преднизолон внутримышечно в дозе 20 мг, антигистаминные препараты, сорбенты. На фоне лечения состояние ребенка ухудшалось: беспокоили выраженные боли в стопах и кистях, сыпь распространялась на туловище, лицо; ребенок плакал, отказывался от еды, не вставал с постели.

Учитывая недостаточный эффект от проводимого лечения, через 8 нед пациент был направлен на госпитализацию в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей для уточнения диагноза и лечения.

При поступлении состояние ребенка расценивалось как тяжелое, обусловленное болью в стопах и кистях, лихорадкой до 38,5°C. При осмотре отмечались бледность кожных покровов, множественные элементы пятнистой сыпи на туловище и лице, инъекция склер, гиперемия слизистой оболочки полости рта (рис. 1, 2). Были выявлены плотные отеки кистей и стоп с резкой болезненностью и ограничением подвижности пальцев (рис. 3), боль и припухлость в локтевых, лучезапястных суставах. Границы относительной сердечной тупости не изменены, аускультативно тоны сердца звучные, ритмичные, ЧСС 110 уд./мин, АД 90/50 мм рт. ст. По другим органам и системам патологии не обнаружено. При обследовании в клиническом анализе крови отмечались тромбоцитоз до  $577 \times 10^9$ /л, лейкоцитоз до  $11 \times 10^9$ /л, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 46 мм/ч; в иммунологическом анализе — повышение сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ) до 7,4 мг/л (норма до 5).

Ребенку проведены иммуноферментный анализ крови для определения антител к кишечным и вирусным инфекциям, а также бактериологическое исследование носоглоточной слизи. Данных за инфекционный процесс не получено. При проведении ультразвукового исследования сердца определялось утолщение и уплотнение стенок левой коронарной артерии. Мальчик консультирован офтальмологом, диагностирован двусторонний неэксудативный конъюнктивит.

На основании данных анамнеза, клинической картины, а также результатов лабораторного и инструментального обследований ребенку был установлен диагноз: «Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром» (синдром Кавасаки; табл.) [5].

Учитывая достоверный диагноз синдрома Кавасаки, было принято решение о назначении патогенетической терапии.

Основной метод лечения синдрома Кавасаки заключается в сочетании иммуноглобулина для внутривенного введения (ВВИГ) и ацетилсалициловой кислоты. Иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения — важнейший препарат для лечения слизисто-кожного лимфонодулярного синдрома, который, согласно современным протоколам, признан «золотым стандартом» терапии [1].

**Рис. 1 А, Б.** Поражение слизистых оболочек, сыпь на коже лица у пациента С. с синдромом Кавасаки до терапии иммуноглобулином



**Рис. 2.** Пятнистая сыпь на коже спины у пациента С. с синдромом Кавасаки до терапии иммуноглобулином



**Рис. 3 А–В.** Плотные отеки стоп у пациента С. с синдромом Кавасаки до терапии иммуноглобулином



**Таблица.** Диагностические критерии синдрома Кавасаки (EULAR/PreS, 2006)

Лихорадка длительностью не менее 5 дней в сочетании с 4 из 5 признаков, приведенных ниже:

- 1) изменения дистальных отделов конечностей: отек, покраснение, шелушение;
- 2) полиморфная экзантема;
- 3) двусторонний конъюнктивит;
- 4) изменения слизистой оболочки полости рта и губ (гиперемия губ и ротоглотки, малиновый/клубничный цвет языка с выраженным сосочками или трещины губ);
- 5) шейная лимфаденопатия

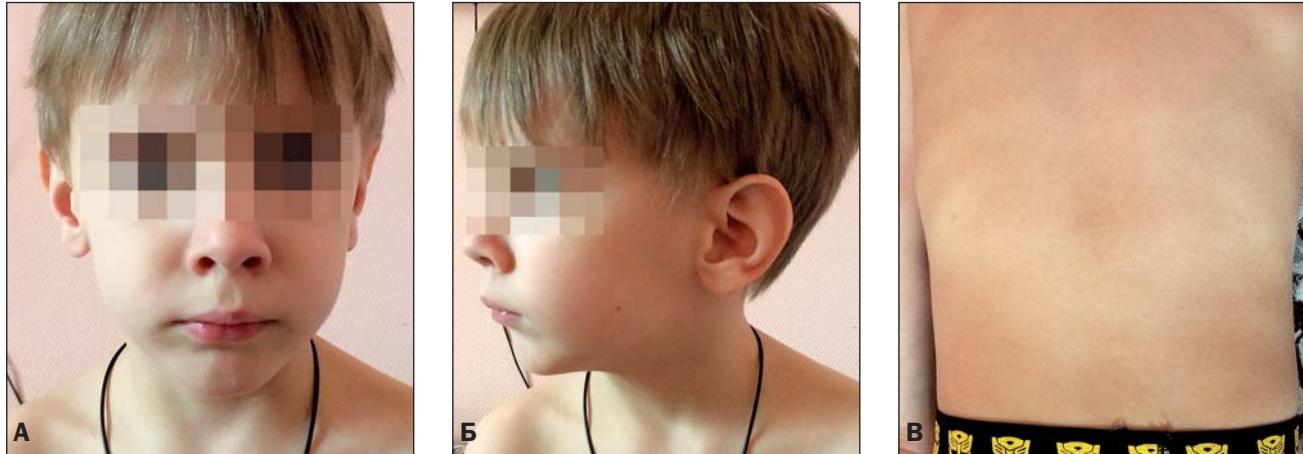
В связи с высоким риском развития ишемической болезни у детей с типичными эхокардиографическими изменениями (расширение коронарных артерий, аневризмы) и наличием двух из пяти критерии синдрома Кавасаки может быть установлен диагноз неполного синдрома Кавасаки (Американская ассоциация сердца, АНА)

В соответствии с международными рекомендациями пациенту был назначен иммуноглобулин человеческий нормальный в дозе 2 г на 1 кг массы тела на курс (однократно) непрерывно в течение 8–12 ч [1].

Учитывая длительность болезни (2 мес), наличие коронарита, лихорадки, высокий риск развития жизнеугрожающих осложнений, необходимость быстрого введения больших доз иммуноглобулина, препаратом выбора стал 10% раствор иммуноглобулина нормального человеческого для внутривенного введения. Для достижения противо-воспалительного эффекта мальчику была назначена ацетилсалициловая кислота в дозе 80 мг/кг массы тела в сут в течение 14 дней с последующим снижением до 5 мг/кг в сут для обеспечения антитромботического эффекта.

Уже через 1 сут лечения температура у ребенка снизилась до субфебрильных цифр, уменьшились боли в стопах. Через 2 дня у мальчика уменьшились отеки стоп и кистей, появился аппетит. По данным эхокардиографического исследования отрицательной динамики не отмечалось. Через 1 нед терапии купировались лихорадка, сыпь, стоматит, конъюнктивит; значительно уменьшились отеки конечностей и явления артрита (рис. 4, 5); ребенок стал самостоятельно вставать на ноги; нормализовались лабораторные показатели активности болезни (СОЭ и СРБ). Через 3 нед состояние ребенка было удовлетворительным, жалоб не отмечалось, мальчик мог самостоятельно ходить, бегать. По данным инструментальных методов обследования отмечена положительная динамика: нормализовалась толщина стенок левой коронарной артерии. Нежелательных явлений на фоне терапии иммуноглобулином не зарегистрировано. В динамике через 2 и 3 мес терапии по данным эхокардиографии патоло-

**Рис. 4 А–В.** Купирование сыпи и гиперемии слизистых оболочек у пациента С. с синдромом Кавасаки на фоне терапии иммуноглобулином



**Рис. 5 А–В.** Исчезновение отеков стоп у пациента С. с синдромом Кавасаки на фоне терапии иммуноглобулином



гических изменений со стороны коронарных артерий не выявлялось.

Анализ представленного клинического случая демонстрирует успешное применение иммуноглобулина нормального человеческого для внутривенного введения в дозе 2 г/кг массы тела на курс в сочетании с ацетилсалициловой кислотой для лечения слизисто-кожного лимфонодулярного синдрома, а также высокую безопасность препарата. Терапия иммуноглобулином нормальным человеческим для внутривенного введения в дозе 2 г/кг массы тела на курс позволила не только купировать лихорадку, артрит, ангионевротические отеки кистей и стоп, болевой синдром, но и явления коронарита, а также предотвратить развитие аневризмы коронарных артерий.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай тяжелого течения синдрома Кавасаки свидетельствует о высокой эффективности терапии нормальным человеческим иммуноглобулином в сочетании с ацетилсалициловой кислотой для купирования острого воспалительного процесса. Анализ анамнеза болезни ребенка, а именно: возраст дебюта заболевания, наличие лихорадки длительностью более 5 дней, ангионевротические отеки кистей и стоп, поражение слизистых оболочек, коронарит, кожный и суставной синдром, позволили поставить диагноз слизисто-кожного лимфонодулярного синдрома. Длительность болезни на момент поступления в отделение составила 8 нед. Диагностические ошибки и позднее распознавание заболевания обусловлено многими объективными

и субъективными причинами, в том числе недостаточной осведомленностью врачей-педиатров об этой патологии. В России до сих пор заболевание малоизвестно широкому кругу врачей и нередко проходит под «маской» других, более распространенных патологий. Заболеваемость синдромом Кавасаки гораздо выше, чем частота реально диагностируемых случаев: так, в Москве диагноз ставится практически только у детей раннего возраста при «полном» синдроме Кавасаки, а основой для диагностики болезни часто является факт поражения сердца [6].

На современном этапе ВВИГ позиционируется как первая линия терапии синдрома Кавасаки [1]. Доказательная база терапевтического подхода соответствует уровню А, что определяется наличием достаточного числа двойных слепых плацебоконтролируемых проспективных исследований [7]. При своевременном назначении иммуноглобулина — еще до развития коронарита — появляется возможность изменить прогноз заболевания, предотвратить развитие коронарных аневризм, снизить риск развития раннего атеросклероза и инфаркта миокарда [8].

ВВИГ регулирует иммунный и воспалительный ответ, блокирует или связывает IgG Fc-рецепторы, нейтрализует микробные антигены или суперантигены, индуцирует выведение иммунных комплексов, негативно влияет на секрецию В лимфоцитами иммуноглобулинов, предотвращает адгезию тромбоцитов на эндотелии. Высокие дозировки чужеродного белка, содержащегося в ВВИГ, необходимы для достижения нужного эффекта, и в силу этого целесообразно применять безопасные, высокоочищенные препараты с целью исключения нежелательных

- Высокая скорость инфузии (до 0,12 мл/кг/мин)<sup>3</sup>
- Не требуется премедикация  
(в исследовании по ИТП с высокими дозами и высокой скоростью инфузии)<sup>3</sup>
- Меньший объем введения<sup>2</sup> (по сравнению с Октагамом 5%)

# ОКТАГАМ® 10%

Иммуноглобулин  
человека нормальный  
100 мг/мл  
раствор для инфузий



НАДЕЖНЫЕ ТРАДИЦИИ  
И ВЫСОКАЯ СКОРОСТЬ ВВЕДЕНИЯ

- Содержание IgG не менее 95%<sup>2</sup>
- Без химического и ферментативного расщепления<sup>2</sup>
- Обладает иммуномодулирующими свойствами<sup>2</sup>
- Не содержит сахарозу и фруктозу<sup>2</sup>
- Распределение подклассов IgG близко к таковому в нативной человеческой плазме<sup>2</sup>

1. Siegel, J. The product: all intravenous immunoglobulins are not equivalent. *Pharmacotherapy* 2005; 25:78–84. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Октагам® 10%, ЛП 000300 - 170211  
3. Robak, T., Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin 10% formulation (octagam® 10%) in patients with immune thrombocytopenia. *Hematology* 2010 October; 15 (5):351-359. 4. Report of EMEA Expert Meeting on the revision of the core Summary of product characteristics and note for guidance for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIG), EMEA/ CHMP/ BPWP/361857/2006, 24 Jan. 2008 <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bpwg/36185706en.pdf>. 5. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on the Clinical Investigation of Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration( IVIg) (CPMP/388/95 rev 1). Ju e 2000. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bpwg/038895en.pdf>. 6. Cherin, P., Relevant criteria for selecting an intravenous immunoglobulin preparation for clinical use. *Biodrugs* 2010; 24 (4):211-223. 7. Debes, A., Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin octagam®: a 10-year prospective observational study, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007 Sep;16(9):1038-47

119002, Москва  
Денежный пер., д.11, стр.1  
Тел.: +7 (495) 785 45 55  
Факс: +7 (495) 785 45 58  
[www.octapharma.com](http://www.octapharma.com)  
[www.octapharmaru.com](http://www.octapharmaru.com)

**octapharma**

За безопасное и оптимальное использование плазмы и протеинов

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения Октагам® 10%, одобренной в РФ.  
Компания Октафарма не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Регистрационный номер ЛП-000300

реакций и побочных эффектов. Использование ВВИГ в лечении больного с синдромом Кавасаки привело к быстрому (через 1–2 сут после введения) снижению высокой температуры, улучшению самочувствия и сокращению периода нормализации лабораторных показателей воспалительной активности, достоверно уменьшило риск формирования аневризм коронарных артерий [7]. Применение ВВИГ в первые 10 дней болезни снижает риск повреждения коронарных артерий в 5 и более раз, а летальных исходов — более чем в 4 раза. ВВИГ назначают в высокой курсовой дозе (2 г на кг массы тела ребенка) в одной инфузии, желательно в первые 7–10 дней болезни, пока не начали формироваться аневризмы коронарных артерий [9]. Доказано, что введение ВВИГ в дозе 2 г/кг однократно непрерывно в течение 8–12 ч более эффективно предупреждает формирование коронарных аневризм, чем ежедневное использование иммуноглобулина по 0,4 г/кг в течение 5 дней [10]. Доказано также преимущество дозы ВВИГ 2 г/кг по сравнению с 1 г/кг [11]. ВВИГ назначают и после 10-го дня болезни детям, у которых ранее диагноз не был поставлен, если у них продолжается немотивированная лихорадка или обнаружены коронарные аневризмы и сохраняются показатели системного воспаления (увеличение СОЭ или СРБ) [1].

Анализ анамнеза болезни ребенка (возраст дебюта заболевания, наличие лихорадки более 5 дней, ангионевротические отеки кистей и стоп, поражение слизистых оболочек, коронарит, кожный и суставной синдромы), а также мировой опыт применения нормального человеческого иммуноглобулина для внутривенных инфузий дали основание назначить ребенку препарат в дозе 2 г/кг однократно непрерывно в течение 12 ч. Аллергической реакции на введение иммуноглобулина у пациента не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай тяжелого течения синдрома Кавасаки демонстрирует высокую эффективность терапии нормальным человеческим иммуноглобулином.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004; 114: 1708–33.
2. Baranov A. A., Alekseeva E. I., Gaedicke G. *Paediatric Rheumatology. Atlas. Reed Elsevier LLC (Russia)*. 2011.
3. JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease 2008. *Circ J*. 2010; 74: 1989–2020.
4. Cassidy J., Petty R. *Textbook of paediatric rheumatology*, 6th ed. *Elsevier Saunders*. 2010.
5. Ozen S., Ruperto N., Dillon M.J. et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 936–41.
6. Лысикова Г.А., Ширинская О.Г. Слизисто-кожный лимфоидулярный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение. *Москва: Видар-М*. 2008.
7. Oates-Whitehead R.M., Baumer J.H., Haines L. et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003. CD004000.
8. Weng K.-P., Hsieh K.-S., Huan S.-H., Ou S.-F., Ma C.-Y., Ho T.-Y., Lai C.-R., Ger L.-P. Clinical relevance of the risk factors for coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2012; 28: 23–29.
9. Provan D., Nokes T.J.C., Agrawal S., Winer J.B., Wood P. Clinical guidelines for the use of intravenous immunoglobulin. *Department of Health, London*. 2007.
10. Newberger J.W., Takahashi M., Beiser A.S. et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki Syndrome. *N Engl J Med*. 1991; 324 (23): 1633–1639.
11. Sakata K., Hamaoka K., Ozawa S.-I., Niboshi A., Yoshihara T., Nishiki T., Nakagawa Y., Kazuta K., Morimoto Y., Kamiya Y., Yamamoto T., Horii Y., Kido S. A randomized prospective study on the use of 2 g-IVIG or 1 g-IVIG as therapy for Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2007; 166: 565–571.

глобулином для внутривенного введения в сочетании с ацетилсалициловой кислотой для купирования воспалительных изменений в артериях, предотвращения развития жизнеугрожающих осложнений.

Выбор тактики лечения был оправдан. Анализ терапевтической эффективности показал, что у мальчика с длительностью болезни 8 нед назначение иммуноглобулина позволило уже через несколько дней значительно снизить активность воспаления, а через 3 нед — купировать воспалительные изменения в коронарных артериях. Использование иммуноглобулина обеспечило восстановление функций в большинстве пораженных суставов, нормализацию лабораторных показателей активности, возвращение ребенка к полноценной жизни. Результаты лечения больного С. позволяют сделать вывод, что назначение иммуноглобулина в адекватной дозе, а также правильный выбор режима введения помогают достичь выздоровления у больных с тяжелым течением синдрома Кавасаки.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Алексеева Е.И.** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

**Денисова Р.В.** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis.

**Слепцова Т.В.** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Centocor.

**Бзарова Т.М.** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer.

**Исаева К.Б.** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Novartis.

**Чистякова Е.Г.** — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

**Фетисова А.Н.** — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

**Ломакина О.Л.** — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Л.А. Балыкова<sup>1</sup>, О.М. Солдатов<sup>2</sup>, Н.В. Щёкина<sup>2</sup>, А.В. Краснопольская<sup>1</sup>, А.Н Оськина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Детская республиканская клиническая больница № 2, Саранск, Республика Мордовия, Российская Федерация

# Оценка тяжести болезни и подбор адекватной дозы базисной терапии метотрексатом у ребенка с ювенильным полиартритом

## Контактная информация:

Балыкова Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва

Адрес: 430032, Республика Мордовия, Саранск, ул. Р. Люксембург, д. 15, тел.: +7 (927) 276-10-64, e-mail: larisabalykova@yandex.ru

Статья поступила: 23.05.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

В статье дан краткий обзор современных представлений о ведущем месте метотрексата в лечении большинства клинических вариантов ювенильного идиопатического артрита. Показано, что метотрексат — «золотой стандарт» противоревматической терапии, ключевой болезньмодифицирующий препарат в педиатрической ревматологии. Сделан акцент на профиль его безопасности и преимущества парентерального способа введения. В статье представлено наблюдение клинического случая использования дозированной формы метотрексата 15 мг/м<sup>2</sup> в нед для подкожного введения у пациента с полиартрикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита с недостаточной эффективностью и плохой переносимостью пероральной формы препарата. Назначение метотрексата для подкожного введения позволило остановить прогрессирование заболевания, купировать болевой синдром, улучшить функцию пораженных суставов и повысить качество жизни пациента.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, полиартрит, метотрексат.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 103–108)

Лечение ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) — хронического воспалительного синовита, сочетающегося с характерными внесуставными изменениями, приводящего к постепенной деструкции суставов и инвалидизации — по-прежнему представляет достаточно сложную проблему [1]. Этиология болезни остается неизвестной и этиотропная терапия — невозможной, поэтому основу терапевтической стратегии составляют средства патогенетического действия [2]. Их правильный выбор чрезвычайно важен, особенно на ранних стадиях болезни, представляющих «окно терапевтических возможностей», в котором эффективное вмешательство может кардинально улучшить прогноз

заболевания [3, 4]. В то время как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и внутрисуставные глюкокортикоиды (ГКС) остаются препаратами первой линии в лечении ЮИА, на современном этапе они все больше используются как «мост» к болезньконтролирующим и болезньмодифицирующим препаратам или в качестве средств вспомогательной терапии [5].

Наиболее широко применяемым базисным противовоспалительным препаратом в детской ревматологии является метотрексат (МТ) [6]. Для лечения ревматоидного артрита (РА) этот цитостатик впервые был применен более полувека назад, однако, начало «эры» его активного использования приходится на 80-е годы

Л.А. Balykova<sup>1</sup>, О.М. Soldatov<sup>2</sup>, Н.В. Shchyokina<sup>2</sup>, А.В. Krasnopol'skaya<sup>1</sup>, А.Н. Oskina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ogaryov Mordovian State University, Saransk, Russian Federation

<sup>2</sup> Republican Pediatric Clinical Hospital No. 2, Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation

## Follow-Up of Methotrexate Effectiveness in a Patient with Juvenile Polyarthritis

The article presents a short review of the current notion of the leading role methotrexate in treatment of most clinical variants of juvenile idiopathic arthritis. The authors demonstrate that methotrexate is a “gold standard” of antirheumatic therapy and the key disease-modifying drug of pediatric rheumatology. The emphasis is laid on safety profile and advantages of parenteral administration thereof. The article presents follow-up of a clinical case involving use of dosage form of methotrexate in the dose of 15 mg/m<sup>2</sup> per week for subcutaneous administration in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis featuring insufficient effectiveness and low tolerance of the oral drug. Prescription of methotrexate for subcutaneous administration helped to terminate progression of the disease and pain syndrome and improve function of the affected joints and the patient's quality of life.

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, polyarthritis, methotrexate.

(Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 103–108)

прошлого века и связано с широким спектром его действия [7, 8], способностью интенсивно накапливаться в пораженной синовиальной ткани, не оказывая токсического действия на клетки здорового суставного хряща [9]. Антипролиферативный эффект высоких и средних доз МТ при ревматоидном артрите базируется на ингибирующем влиянии на дегидрофолатредуктазу с нарушением метаболизма пуринов и пиримидинов и стимуляцией апоптоза активированных Т клеток [8]. Низкие дозы МТ в результате ингибиции других ферментов вызывают внутриклеточное высвобождение аденоцина, связывание которого с рецепторами макрофагов, нейтрофилов, эндотелиоцитов и синовиоцитов приводит к усилению фагоцитоза иммунных комплексов, образованию супероксидных анионов, снижению секреции провоспалительных цитокинов (ФНО  $\alpha$ , ИЛ 6, 8 и др.), а также экспрессии Е-селектина, молекул адгезии и коллагеназы, что определяет болезньмодифицирующий эффект МТ [9, 10].

МТ остается наиболее широко применяемым базисным средством для лечения ЮИА. Специалисты Американского колледжа ревматологов (АКР) рекомендуют его в качестве болезньмодифицирующего средства первого ряда при всех формах полиартрита, артрите с системным началом без активных системных проявлений и олигоартрите с высокой активностью и/или факторами неблагоприятного прогноза [5]. Около 80% пациентов с ЮИА отвечают на лечение МТ, и только 10–30% пациентов с наиболее тяжелыми, рефрактерными к МТ (и, как правило, другим базисным препаратам) вариантами ЮИА, требуют назначения генно-инженерных препаратов. Но и в этом случае эффект большинства биологических препаратов усиливается при сочетании с МТ [11]. Препарат не показан лишь при изолированном сакроилеите (аксиальной форме спондилоартрита) и артрите с активными системными проявлениями, при которых не только МТ, но и другие болезньмодифицирующие препараты не дают эффекта [12, 13].

Эффективность МТ при ЮИА была установлена более 20 лет назад в российско-американском исследовании [14], доказавшем, что МТ вызывал более существенное клиническое улучшение у детей с полиартритом (улучшение суставного индекса отмечено у 63% пациентов по сравнению с 32% на фоне плацебо;  $p < 0,05$ ). Другое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование у 88 пациентов с распространяющимся олигоартритом и артритом с системным началом установило значительное клиническое и лабораторное улучшение у пациентов, получавших МТ, по сравнению с больными, лечившимися НПВС и ГКС внутрисуставно [15]. Тем не менее, очевидно, что при высокой активности процесса эффективность МТ уступает генно-инженерным биологическим препаратам и метилпреднизолону [3, 16].

Метотрексат в целом неплохо переносится, но побочные эффекты не редки [17, 18]. Как показано в немецком регистре, нежелательные явления встречаются с частотой 24,7/100 пациенто-лет, хотя серьезные — на порядок реже (0,4/100 пациенто-лет). Наиболее часто регистрируются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, повышение активности трансаминаз), выраженность которых может быть уменьшена приемом фолиевой кислоты [19].

Одним из возможных путей преодоления побочных эффектов может стать изменение способа введения препарата с перорального на парентеральный. Недавние исследования, продемонстрировавшие отсутствие значимых

различий между двумя путями введения [20, 21], имели определенные ограничения как при отборе пациентов, так и при выборе критериев оценки эффективности лечения.

Другие исследования показали лучшую биодоступность подкожной формы МТ по сравнению с пероральным МТ в высокой дозе у детей и взрослых [22, 23], а также наличие клинического улучшения при переключении с перорального на инъекционный путь введения [24, 25], хотя эскалация парентеральной дозы до 25 мг/м<sup>2</sup> в нед у детей с ЮИА не давала существенного улучшения по сравнению с дозой 15 мг/м<sup>2</sup> в нед [26]. Сходные данные в отношении дозы получены Becker и соавт. [27], при этом не проводился анализ зависимости эффективности/токсичности от способа введения МТ.

В целом, согласно консолидированному мнению экспертов-ревматологов 17 стран, средние и высокие дозы МТ (15–20 мг/м<sup>2</sup> в нед), назначаемые в случае высокой активности ревматоидного артрита, лучше переносятся при подкожном введении [28, 29]. J. Braun и соавт. в классическом 6-месячном мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании у взрослых пациентов с ревматоидным артритом убедительно показали, что при высокой активности процесса и необходимости повышения дозы предпочтительно инъекционное введение МТ [30].

Наш опыт также свидетельствует в поддержку этого утверждения.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

В качестве иллюстрации представляем выписку из истории болезни Романа В., 2008 года рождения, наблюдающегося детским ревматологом с диагнозом «Ювенильный идиопатический артрит, полиартритический вариант, серонегативный, активная фаза, активность II степени, рентгенологическая стадия I-II, функциональный класс (ФК) II. Сопутствующие: Хронический гастродуоденит. Дискинезия желчевыводящих путей по гипомоторному типу на фоне аномалии желчного пузыря. Реактивный гепатит. Реактивный панкреатит. Лямблиоз. ОУ — смешанный астигматизм. Аденоиды 1–2-й степени».

Ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне хронической герпетической, цитомегаловирусной, микоплазменной инфекции, первых срочных родов. Масса при рождении составила 3700 г. Закричал сразу, к груди приложен на 1-е сут. Из перенесенных заболеваний — острые респираторные инфекции (ОРИ). Аллергологический анамнез без особенностей. Наследственность не отягощена. Привит по возрасту.

Впервые госпитализирован в кардиоревматологическое отделение Мордовской ДРКБ в июле 2012 г. в возрасте 4 лет с консультативного приема. Болевой синдром и легкое нарушение походки, со слов матери, появились в конце апреля 2012 после перенесенного ОРИ. На момент осмотра в отделении суставной синдром носил распространенный характер. Ребенок самостоятельно не ходил, на ноги не опирался (находился на руках у матери), коленные суставы были отечны, теплые на ощупь (больше справа), пассивные и активные движения в них резко затруднены и болезненны. Беспокоили также боль, отечность и ограничение функции лучезапястных суставов и мелких суставов кистей. Пробу «домик» не выполнял, кисти в кулак не собирал (рис. 1).

При осмотре были выражены симптомы общей интоксикации (бледность, похудание, тени под глазами). Температура тела субфебрильных и нормальных значе-

**Рис. 1 (А–В).** Поражение мелких суставов кистей рук и лучезапястных суставов в дебюте болезни



ний. Язык обложен белым налетом. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 24 в мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 110 уд./мин, артериальное давление 90/60 мм рт. ст. Живот при пальпации умеренно болезненный в эпигастрине и правом подреберье, симптомы раздражения желчного пузыря положительные. Печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания по поясничной области отрицателен с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены.

В лабораторных анализах: эритроциты  $4,36 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 112 г/л, тромбоциты 259 тыс., лейкоциты  $4,42 \times 10^{12}/\text{л}$  (палочкоядерные 4, сегментоядерные 61, эозинофилы 3, лимфоциты 28, моноциты 4%), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 11 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 8 мг/л, ревматоидный фактор 5 (N 0–17). Антитела к кардиолипину 23,76 Ед/мл (0–10), двуспиральной ДНК (dsДНК IgG) — 48,81 (N 0–25), односпиральной ДНК (ssДНК IgG) — 29,58 (N 0–25). Аланинаминотрансфераза (АЛТ) 36 Е/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 25 Е/л. Билирубин общий 15,5 мкмоль/л, холестерин 4,75 ммоль/л, триглицериды 1,09 ммоль/л,  $\alpha$ -холестерин 1,16,  $\beta$ -холестерин 2,83, коэффициент атерогенности 2,69 (N 0–2,5). Амилаза 232 Е/л (N 0–220). Диастаза мочи — норма. Анализ крови на вирус гепатита: антитела не обнаружены.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: признаки гепатомегалии, перегиба в шейке желчного пузыря. Косвенные признаки гастрита.

Эзофагогастроудоеноскопия: признаки поверхностного гастрита, дуоденита, тест на *Helicobacter pylori* положительный.

Рентгенограмма органов грудной клетки, кистей и коленных суставов — без патологии.

Консультация ЛОР: острый правосторонний гайморит,adenоиды II степени.

В ходе комплексного обследования выставлен диагноз: «Юношеский полиартрит, серонегативный, активность 1–2, рентгенологическая стадия 0, ФК II. Сопутствующий: Дискинезия желчевыводящих путей на фоне перегиба желчного пузыря. Лямблиоз. Хронический гастроудоенит (*H. pylori*-ассоциированный), обострение. Острый гайморит. Аденоиды II степени».

Проведены курс НПВС, местное лечение, внутрисуставное введение ГКС, а также санация очагов инфекции и органов желудочно-кишечного тракта. В результате состояние улучшилось (нормализовалась температура тела, улучшился аппетит, уменьшилась выраженность болевого синдрома, увеличился объем движений в лучезапястных, коленных суставах и мелких суставах кистей, начал ходить самостоятельно, прихрамывая

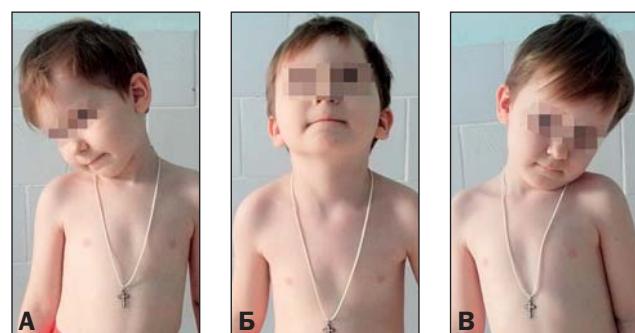
на правую ногу). От назначения базисной терапии МТ родители категорически отказались.

После выписки в течение 2,5 мес мальчик продолжал принимать селективные блокаторы циклооксигеназы-2 (Найз) и выполнял рекомендации гастроэнтеролога, но состояние прогрессивно ухудшалось. Присоединились быстрая утомляемость, слабость, поражение шейного отдела позвоночника (рис. 2); усилились тугоподвижность и припухлость мелких суставов кистей, правого коленного и лучезапястных суставов (больше справа); появилась утренняя скованность продолжительностью до 1 ч. Ребенок госпитализирован в октябре 2012. Лабораторные показатели активности заболевания были незначительно повышенны. На рентгенограмме выявлялся околосуставной остеопороз 2–4-й пястной кости обеих кистей. Подключена базисная терапия МТ внутрь в дозе 13,3 мг/м<sup>2</sup> в нед (7,5 мг/нед) в сочетании с фолиевой кислотой.

На фоне лечения состояние улучшилось: уменьшились слабость, выраженность болевого синдрома; исчезла отечность проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов; увеличился объем движений в правом коленном и лучезапястных суставах (рис. 3). После выписки из стационара ребенок продолжал получать МТ, но ежемесячно пропускал 1–2 приема препарата из-за диспептического синдрома (слабость, тошнота, рвота) и самостоятельно принимал НПВС (диклофенак, индометацин). Наблюдался педиатром по месту жительства, к ревматологу не обращался. В январе 2014 педиатром отмечено ухудшение состояния в виде поражения плечевых суставов, а при контроле уровня трансамина выявлено их повышение в 3,5 раза. В феврале ребенок госпитализирован в стационар.

При осмотре в специализированном отделении обращали внимание утренняя скованность продолжительностью до 40 мин, ограничение подвижности позвоночника в шейном отделе. Коленные суставы умеренно деформи-

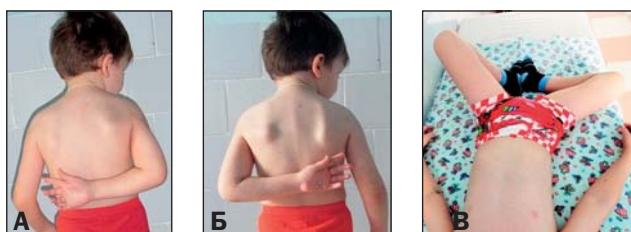
**Рис. 2 (А–В).** Поражение шейного отдела позвоночника



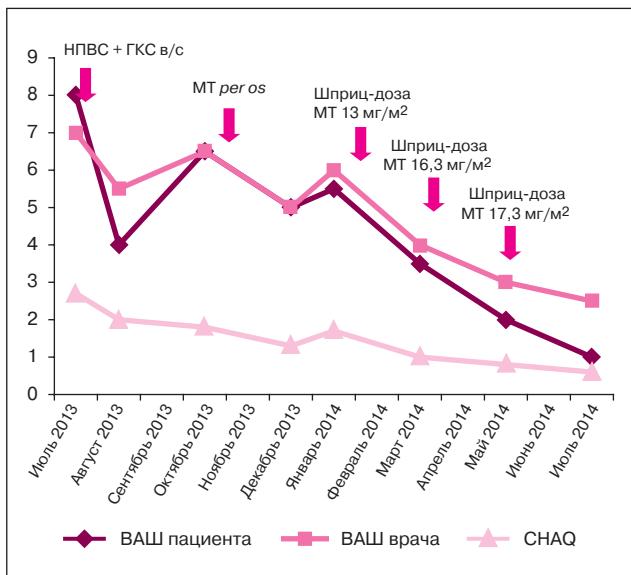
**Рис. 3 (А, Б).** Улучшение функции мелких суставов кистей рук, лучезапястных, коленных суставов на фоне назначения метотрексата (через 2 мес приема препарата внутрь в дозе  $13,3 \text{ мг}/\text{м}^2$  в нед)



**Рис. 4 (А–В).** Поражение левого плечевого и тазобедренного суставов на фоне недостаточной эффективности метотрексата

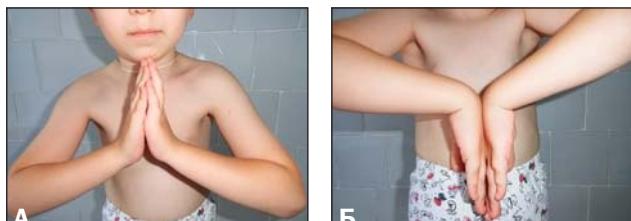


**Рис. 5.** Динамика общего состояния и качества жизни пациента на фоне терапии метотрексатом (МТ)



Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала, СНАQ — опросный лист состояния здоровья при ЮИА.

**Рис. 6 (А, Б).** Улучшение функции лучезапястных суставов в ходе лечения адекватной дозой метотрексата



рованы за счет пролиферативных изменений, пассивные и активные движения безболезненны, сгибание ограничено на  $20^\circ$  слева. Суставы кистей внешне не изменены, при движениях отмечались умеренная болезненность и ограничение функции пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов 2–4-го пальцев обеих кистей (пальцы в кулак собирали не полностью, пробу «замок» выполнял плохо). Лучезапястные суставы внешне не изменены, сгибание и разгибание болезненные, ограничены на  $10$ – $15^\circ$ . Плечевые суставы болезненные при пальпации, объем движений в них ограничен (больше слева). Активные и пассивные движения в тазобедренных суставах — безболезненные, сгибание/разгибание — в полном объеме; отмечалось некоторое (на  $10^\circ$  слева) ограничение отведения (рис. 4). Голеностопные суставы слегка отечны, движения в них болезненные.

Результаты проведенного обследования продемонстрировали следующее.

**Клинический анализ крови:** эритроциты  $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 123 г/л, тромбоциты 331 тыс., лейкоциты  $4,0 \times 10^9/\text{л}$  (палочкоядерные 1, сегментоядерные 63, эозинофилы 2, лимфоциты 32, моноциты 2%), СОЭ 8 мм/ч.

**Биохимический анализ крови:** СРБ 0,1 мг/л, АЛТ 97 Е/л (N 0–42), АСТ 55 Е/л (N 0–36), билирубин общий 12,5 мкмоль/л, холестерин 4,9 ммоль/л, триглицериды 1,17 ммоль/л,  $\alpha$ -холестерин 1,14,  $\beta$ -холестерин 2,79, коэффициент атерогенности 2,59 (N 0–2,5).

Окулист: OU — смешанный астигматизм. Острый мейбомиит левого глаза.

На рентгенограмме обеих кистей выявлялись участки кистовидных просветлений в костной структуре эпифизов основных фаланг 1–4-го пальцев. Локальный костный возраст — 6,5–7 лет. Суставные щели в голеностопных суставах не изменены. Отмечалось повышение рентгенологической прозрачности костей предплюсны и головок плюсневых костей обеих стоп.

Проведена дезинтоксикационная, гепатопротекторная и симптоматическая терапия. В плане коррекции базисной терапии ребенок переведен на подкожное введение метотрексата (с использованием предзаполненного шприца Методжект, Medac GmbH, Германия) в дозе  $16 \text{ мг}/\text{м}^2$  в нед (10 мг/нед) в комбинации с фолиевой кислотой.

Парентеральное введение метотрексата родители не пропускали, НПВС ребенок не принимал (при болевом синдроме использовал НПВС местно). Через 3 мес состояние пациента улучшилось. Параметры физического развития соответствовали возрасту. Объективно сохранились небольшое ограничение подвижности (на  $10$ – $15^\circ$ ) в левом колене и плечевом суставах, а также умеренное нарушение функции лучезапястных суставов и мелких суставов кистей. Лабораторные показатели активности, уровень трансаминазы были в пределах нормы. На рентгенограмме тазобедренных суставов патологии не выявлено. Доза метотрексата была увеличена до  $17,4 \text{ мг}/\text{м}^2$  в нед (12,5 мг/нед в 2 приема).

На контрольном визите через 3 мес жалоб ребенок не предъявлял. В общем состоянии (по мнению врача и родителей пациента) отмечалась значительная положительная динамика (рис. 5). Длительность утренней скованности составляла около 10 мин. Суставы внешне были не изменены, объем активных и пассивных движений не ограничен, за исключением лучезапястных и левого плечевого суставов (рис. 6). Переносимость метотрексата была хорошая. Побочных эффектов не зарегистрировано.

**Объём меньше**

**Удобство больше**

**Эффективность неизменна**



**Методжект<sup>®</sup> 50 МГ/МЛ**

- Увеличилась только концентрация препарата в 1 мл раствора
- Объем вводимого препарата уменьшился в 5 раз!
- Доступны новые дозировки: 12,5 мг; 17,5 мг; 22,5 мг; 27,5 мг и 30 мг
- Интегрированная игла для подкожного введения

**Улучшшая золотой стандарт**



Эксклюзивный представитель medac GmbH (Германия) в России

121087, г. Москва, ул. Барклая, д. 6, стр. 5, офис 417

Тел./факс: +7 (495) 269-68-94

[www.tirupharm.ru](http://www.tirupharm.ru)

Подробная информация о препарате Методжект размещена на сайтах [www.metoject.ru](http://www.metoject.ru), [www.методжект.рф](http://www.методжект.рф)



Данное наблюдение демонстрирует высокую эффективность метотрексата для подкожного введения при полиартркулярном варианте ЮИА. Прогрессирующее течение заболевания, сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта и недостаточная эффективность традиционных доз метотрексата (10–15 мг/м<sup>2</sup> в нед) для перорального приема обусловили необходимость перевода пациента на инъекционный способ введения препарата с использованием предзаполненных шприцев. Смена

способа введения позволила повысить приверженность пациента к лечению, остановить прогрессирование болезни, минимизировав проявления суставного синдрома и существенно улучшив качество жизни ребенка.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vidqvist K. L., Malin M., Varjolahti-Lehtinen T., Korpela M. M. Disease activity of idiopathic juvenile arthritis continues through adolescence despite the use of biologic therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Nov; 52 (11): 1999–2003.
2. Kahn P. Juvenile idiopathic arthritis: an update for the clinician. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2012; 70 (3): 152–166.
3. Tynjala P., Vahasalo P., Tarkainen M., Kroger L., Aalto K., Malin M., Putto-Laurila A., Honkanen V., Lahdenne P. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2011 Sep; 70 (9): 1605–1612.
4. Harris J. G., Kessler E. A., Verbsky J. W. Update on the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013 Aug; 13 (4): 337–346.
5. Beukelman T., Patkar N. M., Saag K. G., Tolleson-Rinehart S., Cron R. Q., DeWitt E. M., Ilowite N. T., Kimura Y., Laxer R. M., Lovell D. J. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 12 (4): 465–482.
6. Holzinger D., Frosch M., Foll D. Methotrexate in the therapy of juvenile idiopathic arthritis. *Z Rheumatol.* 2010 Aug; 69 (6): 496–504.
7. Lopez-Olivo M. A., Siddhanamatha H. R., Shea B., Tugwell P., Wells G. A., Suarez-Almazor M. E. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 10; 6: CD000957.
8. Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии. *М.* 2005. С. 16–28.
9. Niedel J., Sova L., Schroers B. Effect of methotrexate on normal articular cartilage in vitro and in vivo. *Ann Rheum Dis.* 1998; 57: 414–421.
10. Cronstein N. B., Levine R. E., Philips M. R. et al. Neutrophil adherence to endothelium is enhanced via adenosine A1 receptors and inhibited via adenosine A2 receptors. *J Immun.* 1992; 148: 2201–2206.
11. Beukelman T., Ringold S., Davis T. E., DeWitt E. M., Pelajo C. F., Weiss P. F., Kimura Y. Disease-modifying antirheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the CARRA Registry. *J Rheumatol.* 2012; 12 (9): 1867–1874.
12. van der Heijde D., Sieper J., Maksymowich W. P., Dougados M., Burgos-Vargas R., Landewe R., Rudwaleit M., Braun J. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 12 (6): 905–908.
13. Ramanathan A., Srinivasulu H., Colbert R. A. Update on juvenile spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013; 12 (4): 767–788.
14. Giannini E. H., Brewer E. J., Kuzmina N., Shaikov A., Maximov A., Vorontsov I., Fink C. W., Newman A. J., Cassidy J. T., Zemel L. S. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA–USSR double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med.* 1992; 12 (16): 1043–1049.
15. Woo P., Southwood T. R., Prieur A. M., Dore C. J., Grainger J., David J. et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 1849–1857.
16. Riddle R., Ryser C. N., Morton A. A., Sampson J. D., Browne R. H., Punaro M. G. et al. The impact on health-related quality of life from non-steroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate, or steroids in treatment for juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Psychol.* 2006; 31: 262–271.
17. Schmeling H., Foeldvari I., Horneff G. A39: efficacy and safety of methotrexate in oligo-articular persistent juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Mar; 66 (Suppl. 11): S59.
18. Salliot C., van der Heijde D. Long term safety of methotrexate monotherapy in rheumato-id arthritis patients: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1100–1104.
19. Shea B., Swinden M. V., Ghogomu E. T., Ortiz Z., Katchamart W., Rader T., Bombardier C., Wells G. A., Tugwell P. Folic acid and folic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014 Jun; 41 (6): 1049–1060.
20. Klein A., Kaull I., Foeldvari I., Ganser G., Urban A., Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 12 (9): 1349–1356.
21. Bechard M., Lemieux J., Roth J., Duffy K. W., Duffy C. M., Aglipay M., Barrowman N., Jurencak R. A64: patient-reported side effects with weekly injections of methotrexate in tertiary care rheumatology clinic. *Arthritis. Rheumatol.* 2014 Mar; 66 (Suppl. 11): S94.
22. Tukova J., Chladek J., Nemcova D., Chladkova J., Dolezalova P. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 12 (6): 1047–1053.
23. Hoekstra M., Haagsma C., Neef C. et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum.* 2004; 31: 645–648.
24. Linde L., Hetland M. L., Ostergaard M. Drug survival and reasons for discontinuation of intramuscular methotrexate: a study of 212 consecutive patients switching from oral methotrexate. *Scand J Rheum.* 2006; 35: 102–106.
25. Alsufyani K., Ortiz-Alvarez O., Cabral D. A., Tucker L. B., Petty R. E., Malleson P. N. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. *J Rheumatol.* 2004; 12 (1): 179–182.
26. Ruperto N., Murray K. J., Gerloni V., Wulffraat N., de Oliveira S. K., Falcini F., Dolezalova P., Alessio M., Burgos-Vargas R., Corona F., Vesely R., Foster H., Davidson J., Zulian F., Asplin L., Baildam E., Consuegra J. G., Ozdogan H., Saurenmann R., Joos R., Pistorio A., Woo P., Martini A. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an inter-mediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004; 12 (7): 2191–2201.
27. Becker M. L., Rose C. D., Cron R. Q., Sherry D. D., Bilker W. B., Lautenbach E. Effectiveness and toxicity of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: comparison of 2 initial dosing regimens. *J Rheumatol.* 2010; 12 (4): 870–875.
28. Niehues T., Lankisch P. Recommendations for the use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs.* 2006; 8 (6): 347–356.
29. Visser K., Katchamart W., Loza E. et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1086–1093.
30. Braun J., Kaestner P., Flaxenberg P. et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 73–81.

**Е.А. Лигостаева<sup>1</sup>, В.Ю. Авдеенко<sup>1</sup>, И.А. Цыганок<sup>1</sup>, Е.А. Беседина<sup>2</sup>, Н.А. Цурикова<sup>1</sup>, Н.Н. Кобзева<sup>1, 2</sup>**

<sup>1</sup> Областная детская больница, Ростов-на-Дону, Российской Федерации

<sup>2</sup> Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

# Трудности диагностики ювенильного анкилозирующего спондилоартрита и хронического вирусного гепатита В

## Контактная информация:

Лигостаева Елена Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующая педиатрическим отделением ГБУ РО «Областная детская больница»

Адрес: 344015, Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой дивизии, д. 14, тел.: +7 (863) 219-04-17, e-mail: elena-odb@yandex.ru

Статья поступила: 14.04.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

В статье описан клинический пример высокой эффективности адалимумаба — человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли  $\alpha$  у пациента с ювенильным анкилозирующим спондилоартритом, рефрактерным к терапии классическими иммуносупрессивными препаратами, протекающим на фоне вирусного гепатита В в интегративной фазе. Уже после первой инъекции адалимумаба у пациента уменьшились боли в суставах, выраженность экссудативных изменений в межфаланговых и лучезапястных суставах; достигнуто 50% улучшение по индексам BASDAI (2,4) и ASDAI (1,1). Через 6 мес острореактивные изменения купировались, полностью восстановился объем движений в пораженных суставах, нормализовались общие лабораторные показатели активности болезни (скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок, число лейкоцитов в крови), зарегистрирована фаза неактивной болезни. Нежелательных явлений на фоне терапии адалимумабом, обострения вирусного гепатита В не отмечалось. При проведении компьютерной и магнитно-резонансной томографии суставов через 6 мес от начала терапии прогрессирования костно-хрящевой деструкции не выявлено. Значительно улучшилось эмоциональное состояние и качество жизни ребенка и его семьи.

**Ключевые слова:** ювенильный анкилозирующий спондилоартрит, лечение, рефрактерность, осложнения, вирусный гепатит В, адалимумаб, эффективность, безопасность, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 109–112)

109

## ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит (ЮАС) распознается в детских лечебно-диагностических учреждениях редко. По данным российских авторов, из 1075 первичных больных артрологического профиля, госпитализированных в педиатрические отделения в течение 5 лет, болезнь была выявлена у 8,4% [1]. Если принять

во внимание, что среди взрослых лиц белой расы манифестный анкилозирующий спондилит встречается с частотой 2:1000 и выше, а среди всех случаев этого заболевания 15–30% приходится на ювенильное начало, то распространенность ЮАС составляет от 0,03 до 0,06% [1]. На практике же ЮАС распознается значительно реже. Относительно небольшой удельный вес ЮАС среди нозо-

**E.A. Ligostayeva<sup>1</sup>, V.Y. Avdeenko<sup>1</sup>, I.A. Tsyganok<sup>1</sup>, E.A. Besedina<sup>2</sup>, N.A. Tsurikova<sup>1</sup>, N.N. Kobzeva<sup>1, 2</sup>**

<sup>1</sup> Regional Pediatric Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>2</sup> Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

# Experience of Adalimumab Administration to a Patient with Juvenile Ankylosing Spondyloarthritis and Chronic Virus Hepatitis B

*The article presents a clinical case of high effectiveness of adalimumab — human monoclonal antibodies to tumor necrosis factor  $\alpha$  — in a patient with juvenile ankylosing spondyloarthritis refractory to therapy with classic immunosuppressive drugs and secondary to virus hepatitis B in the integrative phase. Joint pains and intensity of exudative alterations in interphalangeal and wrist joints attenuated as early as after the first adalimumab injection; the authors achieved a 50% improvement in indices BASDAI (2.4) and ASDAI (1.1). Acute inflammatory alterations terminated, motion range of the affected joints completely recovered, general laboratory parameters of disease activity (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and white blood cell count) normalized and inactive disease stage was registered after 6 months. Adverse events or virus hepatitis B exacerbations in the setting of adalimumab therapy were not observed. No osteochondral destruction progression was observed at computed and magnetic resonance imaging of joints 6 months after the therapy beginning. Emotional condition and quality of life of the child and his family improved considerably.*

**Key words:** juvenile ankylosing spondyloarthritis, treatment, refractivity, complications, virus hepatitis B, adalimumab, effectiveness, safety, children.

(Педиатрическая фармакология — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 109–112)

логических форм у детей вызывает затруднения в определении тактики лечения, особенно на фоне сопутствующей патологии. Между тем ранняя диагностика ЮАС и назначение правильного лечения определяют прогноз болезни. Ошибки первичной диагностики ЮАС, по мнению И.П. Никишиной с соавт., обусловливают неадекватность предшествующих терапевтических мероприятий. Так, 22,2% детей с ЮАС лечились в стационарах хирургического, инфекционного и ортопедического профиля, где им проводилась массивная антибактериальная терапия; 4,4% детей перенесли оперативное вмешательство на суставах; у 13,3% использовалась длительная, нередко многомесчая иммобилизация; 3,3% проводились инъекции хондропротекторов, 16,7% — противопоказанные активные бальнеологические и тепловые процедуры [2]. По данным ФГБУ НИИ ревматологии им. Насоновой, только у 23,3% пациентов при первом обращении в педиатрическую клинику соответствующий симптомокомплекс клинических признаков и рентгенологически подтвержденный сакроилеит позволили диагностировать ЮАС [3].

Современная концепция терапии ЮАС предусматривает незамедлительное назначение патогенетической терапии после идентификации диагноза. Показанием для назначения генно-инженерных биологических препаратов является неэффективность метотрексата в адекватных дозах [4]. Принципиально важным является индивидуальный подход к выбору данных препаратов, который складывается из клинического варианта и длительности болезни, наличия экстраартикулярных проявлений, пола, возраста пациента [5]. Наш текущий клинический опыт располагает клиническим примером эффективности лечения ЮАС на фоне вирусного гепатита В с использованием ингибитора фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF)  $\alpha$  — адалиумаба.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Б., возраст 14 лет, наблюдается в педиатрическом отделении ГБУ Ростовской области «Областная детская больница» г. Ростова-на-Дону с марта 2012 г. Мальчик родился от второй беременности, протекавшей физиологически. Роды срочные. Масса при рождении составила 3300 г, длина тела 52 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Приложен к груди на первые сутки. На грудном вскармливании находился до возраста 8 мес, затем — на искусственном. Раннее физическое и психомоторное развитие мальчика соответствовало возрасту. Привит согласно Национальному календарю профилактических прививок. Детскими инфекциями не болел. Наследственность по ревматическим заболеваниям не отягощена. Мальчик в течение 4 лет страдает хроническим гепатитом В. Ему проводилась противовирусная интерферонотерапия (Пегасис). На протяжении 2 лет вирусный гепатит В находится в стадии клинико-лабораторной ремиссии.

В ноябре 2011 г. в возрасте 11 лет у мальчика возникли припухлость в области голеностопных суставов; боль в пяточных костях, которая усиливалась при ходьбе; нарушение походки. По месту жительства на основании рентгенографии голеностопных суставов в декабре 2011 г. ортопедом был поставлен диагноз: «Двусторонняя остеохондропатия апофизов пяточных костей (болезнь Хаглунда-Шинца)». Мальчику проводились курсы терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, физиотерапевтические процедуры на голеностопные суставы (озокерит, электрофорез новокаина с анальгином, ультразвук и микроволновая терапия). Тем не менее, отмечалось прогрессирование суставного синдрома: появились боли в правом коленном, голено-

стопных суставах, их деформация; усилилось нарушение походки.

В марте 2012 г. с жалобами на боли и припухлость в области правого коленного и голеностопных суставов, боль в пяточных костях, в области нижней части спины и ягодиц, нарушение походки ребенок впервые поступил в педиатрическое отделение ГБУ РО ОДБ г. Ростова-на-Дону. При осмотре отмечались экссудативные изменения, выраженная болезненность и ограничение движений в правом коленном и голеностопных суставах, нарушение функции в тазобедренных суставах, боль при пальпации илеосакральных сочленений. Длительность утренней скованности достигала 60 мин. В клиническом анализе крови были выявлены умеренный лейкоцитоз до  $14,0 \times 10^9/\text{л}$ , сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 20 мм/ч; в иммунологическом анализе крови: положительный С-реактивный белок (СРБ) — 15 мг/л, отрицательный антинуклеарный фактор и ревматоидный фактор. По результатам обследования активности вирусного гепатита В не выявлено: сывороточный уровень трансамина был в пределах референтных значений, положительные маркеры вирусных гепатитов (HbsAg, HBcIgG, анти-HB) подтверждали персистирующую вирусную инфекцию. С учетом характера суставного синдрома и наличия пальпаторной болезненности в области илеосакральных сочленений ребенку была проведена компьютерная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника и крестцово-подвздошных суставов: зарегистрированы признаки двустороннего сакроилеита. Больному проведено иммуногенетическое обследование: выявлен B27 антиген главного комплекса гистосовместимости. Мальчик осмотрен офтальмологом: данных заuveit нет. По результатам проведенного обследования установлен диагноз: «Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит, НФС 1–2-й степени, рентгенологическая стадия 2, активность 2–1 стадия». Пациенту были назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутрисуставное введение триамцинолона (1 инъекция), сульфасалазин по 40 мг/кг в сут. На фоне проводимой терапии уменьшились воспалительные изменения и восстановились движения в пораженных суставах, СОЭ и сывороточный уровень СРБ снизились до нормальных величин. Пациент был выписан под наблюдение детского ревматолога, гастроэнтеролога по месту жительства с рекомендациями продолжить назначенную терапию под контролем лабораторных показателей.

За время наблюдения состояние ребенка оставалось стабильным, при контроле клинического анализа крови в динамике показатель СОЭ не превышал верхнюю границу нормы. Терапию осуществляли в полном объеме.

В августе 2012 г. состояние мальчика резко ухудшилось. После перенесенной острой респираторной инфекции вновь появились экссудативные изменения, болезненность и ограничение движений в коленных и голеностопных суставах, боли в спине. Периодически возникали подъемы температуры тела до субфебрильных цифр. У ребенка отмечалась утренняя скованность продолжительностью до 90 мин. Пациент был госпитализирован в педиатрическое отделение ГБУ РО «Областная детская больница» г. Ростова-на-Дону. При проведении лабораторного обследования: лейкоцитоз  $17 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение СОЭ до 32 мм/ч; положительный СРБ (35 мг/л); сывороточный уровень ревматоидного фактора соответствовал нормативным значениям. По результатам серологического исследования активности вирусного гепатита В не зарегистрировано. Прогрессирование суставного синдрома и недостаточный эффект сульфасалазина стали

основанием для его отмены и назначения метотрексата в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> стандартной поверхности тела в нед. Учитывая жалобы на интенсивные боли в суставах, спине, утреннюю скованность до 90 мин, требовался постоянный прием НПВП. На фоне лечения через 8 нед состояние пациента улучшилось: уменьшилась припухлость и нарос объем движений в пораженных суставах, снизились лабораторные показатели активности болезни (СОЭ, сывороточный уровень СРБ). До сентября 2013 г. состояние ребенка оставалось стабильным; мальчик наблюдался детским ревматологом, гастроэнтерологом по месту жительства, рекомендованная терапия проводилась.

В сентябре 2013 г. после перенесенного острого гастроэнтероколита у больного развилось тяжелое обострение болезни: температура тела повысилась до фебрильных цифр, стремительно нарастало нарушение функции суставов, снизилось качество жизни. В октябре 2013 г. ребенок повторно поступил в вышеуказанное педиатрическое отделение. Состояние пациента расценено как тяжелое: отмечались ежедневные подъемы температуры тела до фебрильных цифр, выраженная боль и припухлость в коленных и голеностопных суставах, дактилит («сосискообразная» деформация I и IV пальцев левой стопы, I, III пальцев правой стопы), ограничение движений в височно-нижнечелюстных суставах, боль при пальпации илеосакральных сочленений; энзепатии по ходу остигих отростков поясничных позвонков, в месте прикрепления подошвенного апоневроза к бугру пятой кости. Продолжительность утренней скованности составляла 3 ч. Мальчик был эмоционально подавлен. Суставной синдром носил полиартрический характер с поражением межфаланговых суставов стоп, коленных, голеностопных суставов; движения в суставах были ограничены и резко болезненны. Мальчик передвигался с поддержкой. При обследовании: СОЭ увеличена до 31 мм/ч, сдвиг лейкоцитарной формулы влево; СРБ 50 мг/л; уровни трансамина находились в пределах нормативных значений, острофазные маркеры вирусных гепатитов не обнаружены.

Для количественной оценки общей активности болезни использовали индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease activity index). Вопросник для определения индекса BASDAI состоит из 6 вопросов, на которые пациент отвечает самостоятельно. Для ответа на каждый вопрос предложена 100-миллиметровая визуальная аналоговая шкала (левая крайняя точка соответствует отсутствию данного признака, правая крайняя точка — высшей степени выраженности признака, а для последнего вопроса о длительности скованности — 2 ч и более). Максимальная величина индекса BASDAI составляет 100 единиц. Значение индекса BASDAI  $\geq 40$  единиц свидетельствует о высокой активности болезни. Динамику данного индекса считают чувствительным показателем эффективности лечения.

Индекс ASDAS включает 5 различных признаков заболевания и является более чувствительным методом оценки степени активности заболевания (СОЭ/СРБ, длительность утренней скованности, общая оценка пациентом активности болезни, боль/припухлость периферических суставов). При значении ASDAS  $< 1,3$  определяется низкая степень активности;  $> 1,3$ , но  $< 2,1$  — умеренная, от 2,1 до 3,5 — высокая и  $> 3,5$  — очень высокая. С помощью данного индекса можно оценить эффективность лечения. Уменьшение значения ASDAS на  $\geq 1,1$  свидетельствует о клинически значимом улучшении, а на  $\geq 2,0$  ( $\Delta \geq 2,0$ ) — о значительном улучшении.

Индексы BASDAI и ASDAS у больного составили 46 и 2,5, соответственно, что говорит о высокой активности болезни. Функциональная недостаточность пациента по вопро-

снику CHAQ (Children Health Assessment Questionnaire) — 2,375, что свидетельствует о выраженной инвалидизации. По данным ультразвукового исследования коленных суставов были выявлены двусторонний синовит, изменения хрящевой и костной ткани. На рентгенограмме голеностопных суставов отмечались околосуставное увеличение рентгенопрозрачности костей, единичные эрозии.

Принимая во внимание обострение заболевания, прогрессирование суставного синдрома, неэффективность метотрексата в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> стандартной поверхности тела, была предпринята попытка повышения дозы метотрексата до 20 мг/м<sup>2</sup> стандартной поверхности тела в нед. На фоне проводимой терапии отмечались явления диспепсии, повышение уровня трансамина (по данным биохимического анализа крови), в связи с чем через 1 мес терапии доза метотрексата была вновь снижена до 15 мг/м<sup>2</sup> стандартной поверхности тела в нед.

Анализ истории болезни пациента Б. свидетельствовал о неэффективности противоревматической терапии, включавшей глюкокортикоиды для внутрисуставного введения, НПВП, сульфасалазин и метотрексат. Учитывая резистентность к стандартной терапии, было очевидно, что пациент нуждается в назначении генно-инженерных биологических препаратов. Было принято решение о назначении ингибитора TNF-альфа — адалимумаба.

Адалимумаб — генно-инженерное моноклональное антитело к ключевому противовоспалительному цитокину TNF  $\alpha$ , полностью состоит из человеческого белка, что обуславливает его низкую иммуногенность, проявляющуюся, в частности, снижением частоты аллергических реакций [6]. В Российской Федерации препарат зарегистрирован для лечения ювенильного идиопатического артрита у детей с возраста 4 лет [7, 8]. Для адалимумаба характерна стабильность эффекта при многолетнем применении [9, 10]. Так, в длительном рандомизированном клиническом исследовании было продемонстрировано сохранение достигнутого улучшения в течение 7 лет у большой группы пациентов (более 900 больных) [11]. По данным голландского регистра по мониторингу больных ревматоидным артритом (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring, DREAM), адалимумаб при применении в течение 1 года эффективно снижал активность болезни, повышал функциональную способность пациентов, имел фармакоэкономические преимущества [12, 13].

Адалимумаб пациенту Б. был назначен в стандартной дозе 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно. До начала лечения было проведено полное обследование с целью исключения активного и латентного туберкулеза (реакция Манту, Диаскин-тест, компьютерная томография органов грудной клетки). Уже после первого введения адалимумаба отмечено уменьшение боли в суставах, выраженности экссудативных изменений в межфаланговых и лучезапястных суставах; достигнуто 50% улучшение по индексам BASDAI (2,4) и ASDAS (1,1). После второго введения наблюдалось значительное снижение выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале. Существенно увеличился объем движений в лучезапястных, коленных и голеностопных суставах, уменьшилась продолжительность утренней скованности. Через 2 нед после первого введения адалимумаба у мальчика снизилась потребность в НПВП, а через 4 нед от них удалось полностью отказаться. После третьего введения препарата (через 6 нед) у мальчика снизились лабораторные показатели активности (СОЭ, число лейкоцитов, сывороточный уровень СРБ) и выраженность суставного синдрома. Сохранились незначительное ограничение движений в лучезапястных суставах и утренняя скованность длительностью до 20 мин. К 12-й нед терапии у пациента

нормализовались лабораторные показатели активности, купировался суставной синдром и полностью восстановился объем движений в суставах. Уровни индексов BASDAI и ASDAS составили 0,4 и 0,2, соответственно. Это позволило констатировать неактивную фазу болезни, а к 18-й нед — медикаментозную ремиссию.

К настоящему времени проведено 19 инъекций адалимумаба, без осложнений. Доза метотрексата снижена до 10 мг/м<sup>2</sup> площади тела в нед. При проведении компьютерной и магнитно-резонансной томографии суставов через 6 мес от начала терапии прогрессирования костно-хрящевой деструкции не выявлено. Значительно улучшилось эмоциональное состояние и качество жизни ребенка и его семьи.

Пациент продолжает лечиться адалимумабом в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед в сочетании с метотрексатом в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> в нед амбулаторно по месту жительства. Длительность терапии составляет 38 нед. На фоне лечения адалимумабом у ребенка развилась клинико-лабораторная ремиссия болезни.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении следует обратить внимание на эволюцию течения заболевания, которое дебютировало в возрасте 11 лет олигоартритом, и только через 3 года количественное прогрессирование суставного синдрома привело к развитию полиартрита. ЮАС, согласно МКБ-10, рассматривается в рубрике M08 (Ювенильный артрит, M08.1). В международной классификации ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), разработанной Американской коллегией ревматологов, и классификации ювенильного хронического артрита, предложенной Европейской антиревматической лигой (EULAR), в рамках олигоартикулярного варианта были предусмотрены отдельные рубрики, в частности субтипы II, характеризующийся преимущественным развитием у мальчиков, ассоциацией с HLA-B27 и высоким риском развития ЮАС в катамнезе. Употребление термина «ювенильный хронический артрит» для преспондилитических стадий ЮАС представляется оправданным, особенно если использовать такое уточнение, как «ювенильный хронический артрит, HLA-B27-ассоциированный» (применительно к пациентам — носителям данного антигена). Напротив, необоснованно частое употребление термина «ювенильный ревматоидный артрит», традиционно сложившегося в педиатрической ревматологии, в настоящее время неприемлемо. Использование этого термина должно ограничиваться только теми клиническими ситуациями, когда нозологический исход заболевания очевиден, и у пациента уже сформировалась классическая клиническая картина ревматоидного артрита с генерали-

зованным поражением суставов, «ревматоидной кистью» и другими типичными проявлениями (наш пациент полностью соответствовал II субтипу).

Болезнь у пациента Б. характеризовалась длительным течением, нарастающими лабораторными показателями активности, резистентностью к проводимой противоревматической терапии (сульфасалазин, метотрексат), развитием функциональной недостаточности, наличием сопутствующей остеохондропатии пяточных костей. В настоящее время в России при анкилозирующем спондилоартрите разрешены к применению адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб и этанерцепт. При таких основных клинических проявлениях анкилозирующего спондилоартрита у взрослых, как боль, скованность, периферические артриты и энзезиты, эффективность всех разрешенных к использованию ингибиторов TNF  $\alpha$  (адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб и этанерцепт) практически одинакова [14]. У больного Б. к применению ингибиторов TNF  $\alpha$  были прямые показания: индекс BASDAI > 4, индекс ASDAI > 2,1. Доказано, что эффективность терапии ингибиторами TNF  $\alpha$  намного выше на ранней стадии болезни и при ее высокой активности [14]. В связи с этим назначение адалимумаба пациенту Б. целесообразнее было провести раньше. Важно отметить, что наш пациент в течение 2 лет проходил лечение по поводу остеохондропатии пяточных костей, не получал противоревматическую терапию, и применение адалимумаба на 3-м году болезни в течение короткого срока оказалось высокоеффективным.

По данным больших регистров, сохранение эффекта ингибиторов TNF  $\alpha$  в течение 1-го года терапии при анкилозирующем спондилоартрите выше, чем при ревматоидном артрите [9]. Назначение адалимумаба пациенту Б. в течение короткого срока позволило купировать суставной синдром с поражением периферических суставов и суставов аксиального скелета, обеспечить почти полное восстановление функции пораженных суставов и снижение лабораторных показателей активности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное наблюдение показывает быструю высокую эффективность адалимумаба у пациента с ювенильным анкилозирующим спондилоарртитом, резистентным к базисной противоревматической терапии, на фоне вирусного гепатита В, что позволяет рекомендовать его как препарат выбора в лечении данной категории больных.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Никишина И.П., Кузьмина Н.Н. Вестник Российской академии медицинских наук. 2008; 6: 41–8.
2. Никишина И.П., Малиевский В.А., Фёдоров Е.С., Первушкина Е.П., Нуриахметова А.Ж. Вопросы современной педиатрии. 2011; 3: 170–4.
3. Фетисова А.Н., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Слепцова Т.В. Вопросы современной педиатрии. 2013; 2: 131–8.
4. Годзенко А.А., Корсакова Ю.Л., Бадокин В.В. Современная ревматология. 2012; 2: 66–76.
5. Зинчук И.Ю. Фарматека. 2014; 7: 77–82.
6. Симпсон К., Марлоу Н., Шоу Дж., Рудакова А.В. Педиатрическая фармакология. 2012; 4: 53–58.
7. Балыкова Л.А., Ивянская Н.В., Арзамаскина Т.Н., Макаркина Е.В., Лавская Я.В. Педиатрическая фармакология. 2013; 6: 93–97.
8. Галстян Л.А., Жолобова Е.С., Розсадовская О.С., Бунин А.В., Старикова А.В. Вопросы современной педиатрии. 2012; 6: 142–146.
9. Денисова Р.В., Алексеева Е.И., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Митенко Е.В., Чистякова Е.Г., Чомахидзе А.М., Фетисова А.Н., Ломакина О.Л. Вопросы современной педиатрии. 2013; 6: 123–9.
10. Алексеева Е.И., Исаева К.Б., Денисова Р.В., Слепцова Т.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Митенко Е.В., Чомахидзе А.М. Педиатрическая фармакология. 2013; 4: 149–153.
11. Schiff M.Н., Breedveld F.C., Weisman M.Н. Ann Rheum Dis. 2005; 64 (Suppl. III): 438.
12. Kievit W., Adang E.М., Fransen J. ARD Online First, published on January 3, 2008 as 10.1136/ard.2007.083675.
13. Vermeer M., Kuper H.Н., Berneleot M.Н., Hoekstra M., Posthumus M.Д. Arthritis Research Therapy. 2012; 14: R254.
14. Козлова А.Л., Алексеева Е.И., Исаева К.Б., Бзарова Т.М., Валиева С.И., Гудкова Е.Ю., Чомахидзе А.М., Денисова Р.В., Лисицын А.О., Слепцова Т.В. Вопросы современной педиатрии. 2010; 2: 23–31.

# Ребенок с сыпью и эпилепсией



Рис. 1. Пациентка, 6 лет. На коже отмечаются множественные участки гиперпигментации — линейные, с «завихрениями», по типу «брызг грязи»

В первые дни после рождения у девочки появилась макуло-везикулярная сыпь. Девочка наблюдалась с диагнозом «Атопический дерматит», однако ни коррекция диеты, ни лекарственная терапия положительного эффекта не давала. Со второго полугодия жизни на месте высыпаний сформировались очаги гиперпигментации, которые сохраняются по настоящее время и имеют очень необычный вид (рис. 1). В возрасте 6 лет у девочки появились клонические судороги с подергиванием левых конечностей. У матери девочки имеются единичные очаги гиперпигментации, имеющие похожий вид. Младший брат пациентки здоров.

#### Вероятный диагноз?

1. Нейрофиброматоз I типа.
2. Атопический дерматит.
3. Мастоцитоз (пигментная крапивница).
4. Синдром Блоха–Сульцбергера, или семейная форма недержания пигмента.



## Правильный ответ: 4. Синдром Блоха–Сульцбергера, или семейная форма недержания пигмента.

Сочетание кожных и неврологических проявлений характерно для такой болезни, как нейрофиброматоз I типа. Однако, кожные проявления нейрофиброматоза — это очаги гиперпигментации в виде пятен цвета «кофе с молоком», которые обычно имеют округлую или овальную форму, чаще встречаются на коже туловища, но их расположение не имеет характерного рисунка. Для постановки диагноза нейрофиброматоза требуется минимум два признака из перечисленных ниже: 6 и более пятен цвета «кофе с молоком» (для детей доподросткового возраста их диаметр должен быть не менее 5 мм); гиперпигментация в подмышечной или паховой области; 2 и более нейрофибромы или одна плексiformная нейрофиброма; глиома зрительного нерва; 2 и более гамартомы радужки (узелки Лиша); дисплазия клиновидной кости/аномалии длинных трубчатых костей (псевдоартроз); нейрофиброматоз I типа у ближайших родственников (мать, отец, сестра, брат). Таких признаков у нашей пациентки нет.

Проявления атопического дерматита могут возникнуть в первые месяцы жизни (по данным эпидемиологических исследований, у 60% пациентов они возникают в возрасте до 1 года). Кожные высыпания при этом имеют вид красных пятен, папул и бляшек, эрозий и мокнущих. Однако, пузьри и последующая стойкая гиперпигментация, как у нашей пациентки, не характерны. Как правило, коррекция диеты и лекарственная терапия при атопическом дерматите оказывают положительный эффект. Неврологических осложнений при атопическом дерматите не наблюдается [1].

Пигментная крапивница (мастоцитоз) сопровождается выпуклыми папулами или узлами, имеющими оттенки от цвета нормальной кожи до желто-коричневого. Элементов может быть много. При растирании элемента сыпи тупым предметом, например шпателем, элемент краснеет и набухает, появляются волдыри, а иногда и пузьри (положительный симптом Унны, или феномен воспламенения). Это связано с дегрануляцией тучных клеток в мастоцитомах, которые составляют элементы сыпи. Очень редко кожный мастоцитоз сопровождается системным мастоцитозом, что проявляется приливами, головными болями, эпизодами диареи, но не судорогами [1].

Синдром Блоха–Сульцбергера сопровождается поражением кожи, нервной системы, глаз и зубов, причем картина поражения кожи настолько характерна, что позволяет сразу заподозрить диагноз [2, 3].

Кожные изменения при синдроме недержания пигмента претерпевают несколько стадий в течение жизни человека. С самого рождения или чуть позже, в неонатальном периоде, появляются распространенные воспалительные пятна и пузьри, которые могут напоминать герпес или пиодермию. Пузьри иногда вскрываются, одновременно могут появляться новые высыпания. Такой характер сыпи наблюдается в среднем до 4–6-месячного возраста (максимум до 18 мес), при этом не исключена значительная эозинофилия.

С возраста 4 мес высыпания становятся похожими на бородавки, одновременно могут появляться дистрофические изменения ногтей. С 6 мес или несколько позже формируются гиперпигментированные пятна, имеющие форму «завихрений» [2, 3]. У взрослых людей могут образовываться линейные очаги гипопигментации. Интересно, что кожные изменения на каждой стадии синдрома Блоха–Сульцбергера располагаются вдоль линий Блашко, соответствующих путям миграции клеток кожи во время эмбриогенеза. Эти линии имеют форму букв «S», «V» и спиралей, они проходят в поперечном направлении на туловище и в продольном — на конечностях. В отличие от дерматомов линии Блашко не соответствуют зонам иннервации.

Другими проявлениями синдрома являются алопеция, гиподонтия, аномалии формы зубов, отслойка сетчатки. Около 30% пациентов с синдромом недержания пигмента имеют неврологические проявления, такие как судороги, умственная отсталость [2, 4].

Для подтверждения диагноза должно проводиться генетическое исследование. Единственный ген, мутации в котором ассоциируются с синдромом недержания пигмента, — ген *IKBKG* (прежнее название *NEMO*). Синдром Блоха–Сульцбергера является X-сцепленным заболеванием, т.е. болеют только девочки. Для мальчиков данный синдром летальный [2].

Кожные проявления синдрома недержания пигмента обычно не требуют лечения. Есть данные, что местные глюкокортикоиды и таクロлимуз уменьшают длительность воспалительной (I) фазы болезни [5, 6]. При присоединении вторичной бактериальной инфекции кожи может потребоваться антибактериальная терапия. В случае развития судорог назначается противосудорожная терапия. Ребенок должен регулярно осматриваться офтальмологом для своевременной коррекции возможных осложнений со стороны глаз [2–5].

Ю. С. Лашкова, Т. В. Куличенко, Н. В. Журкова

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. Дерматология. Атлас-справочник. Перевод с англ. М.: Практика. 1999. 1088 с.
2. Scheuerle A., Ursini M. V. Incontinentia Pigmenti. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1472/>
3. Ehrenreich M., Tarlow M. M., Godlewska-Janusz E., Schwartz R. A. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): a systemic disorder. *Cutis*. 2007 May; 79 (5): 355–62. Review.
4. Minic S., Trpinac D., Obradovic M. Systematic review of central nervous system anomalies in incontinentia pigmenti. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb 13; 8: 25. Doi: 10.1186/1750-1172-8-25.
5. Kaya T. I., Tursen U., Ikizoglu G. Therapeutic use of topical corticosteroids in the vesiculobullous lesions of incontinentia pigmenti. *Clin Exp Dermatol*. Dec. 2009; 34 (8): e611–3.
6. Jessup C. J., Morgan S. C., Cohen L. M., Viders D. E. Incontinentia pigmenti: treatment of IP with topical tacrolimus. *J Drugs Dermatol*. Oct 2009; 8 (10): 944–6.
7. Friedman J. M. Neurofibromatosis 1. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>

Р.Ф. Тепаев<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

# Комментарий к статье С.И. Поляковой, Е.А. Рославцевой, Р.Ф. Тепаева, А.О. Анушенко «Протокол лечения острого метаболического криза при метилмалоновой ацидемии»



**Ведущий рубрики:**  
**Тепаев Рустэм Фаридович,**  
доктор медицинских наук,  
заведующий отделением  
реанимации и интенсивной терапии  
ФГБНУ «Научный центр здоровья  
детей», профессор кафедры  
педиатрии и детской ревматологии  
Первого Московского  
государственного медицинского  
университета им. И.М. Сеченова  
**Адрес:** 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1,  
**тел.:** +7 (499) 783-27-91,  
**e-mail:** tepaev@nczd.ru

Все врожденные метаболические заболевания можно условно разделить на две большие группы: болезни накопления, которые характеризуются медленным прогрессированием с постепенным нарастанием симптомов, и заболевания, проявляющиеся острыми метаболическими состояниями с резкой декомпенсацией витальных функций организма после периода «мнимого благополучия». Ранняя диагностика последнего и своевременно назначенное лечение ассоциируются с повышением показателей выживаемости пациентов. Риск развития острого метаболического криза существует в любой период жизни. Провокацией может стать как физическая нагрузка, применение лекарственных препаратов, так и изменение в питании — перевод с грудного на искусственное, введение прикорма; инфекционные заболевания, протекающие с лихорадкой, при которой активность метаболических процессов возрастает. Лечение, направленное на детоксикацию, поддержание нормального гликемического профиля, нормализацию водно-электролитных расстройств, должно быть назначено немедленно, даже если точный диагноз не установлен.

Для острых метаболических кризов характерен ряд клинических признаков и небольшой набор правил для их неотложной медикаментозной коррекции. Настороженность в отношении редкого врожденного метаболического расстройства должна быть у врачей при наличии у ребенка метаболического ацидоза или алкалоза, резистентности к терапии и сепсисподобного заболевания. В мировой практике разработаны протоколы оказания своевременной медицинской помощи при метаболических кризах, позволяющие избегать ошибок, особенно на этапе верификации диагноза.

Серия адаптированных англоязычных материалов по лечению острых метаболических состояний начата с метилмалоновой ацидемии.

С.И. Полякова<sup>1, 2</sup>, Е.А. Рославцева<sup>1</sup>, Р.Ф. Тепаев<sup>1, 3</sup>, А.О. Анушенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

# Протокол лечения острого метаболического криза при метилмалоновой ацидемии

## Контактная информация:

Полякова Светлана Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник гастроэнтерологического отделения Научного центра здоровья детей, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-06-97

Статья поступила: 14.03.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

Статья посвящена актуальной проблеме педиатрии — диагностике и лечению аутосомно-рецессивного заболевания из группы органических ацидемий — метилмалоновой ацидемии. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике заболевания, основанные на молекулярно-генетических исследованиях, а также расширяющийся арсенал терапевтических и нутритивных инструментов, результаты лечения детей остаются неутешительными. Метаболические кризы у пациентов с расстройством обмена органических кислот сопровождаются тяжелым поражением центральной нервной системы и ассоциируются с высоким уровнем летальности, достигая 50% и более в зависимости от генетического подварианта заболевания. Развитие метаболического криза требует неотложной медицинской помощи, включающей широкий спектр терапевтических подходов, рекомендации по нутритивной поддержке, использование заместительных почечных технологий. В работе представлены современные данные по патофизиологии, клинико-лабораторной характеристике заболевания и метаболического криза, а также протокол ведения острого приступа (криза) метилмалоновой ацидемии, знание которого позволяет добиться существенного повышения показателей выживаемости пациентов данной группы.

**Ключевые слова:** метилмалоновая ацидемия, метаболический криз, диагностика, симптомы, лечение, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 116–119)

## ВВЕДЕНИЕ

Метаболические кризы у детей с расстройствами обмена органических кислот могут привести к тяжелому поражению центральной нервной системы или к смерти, поэтому требуют неотложной медицинской помощи [1, 2]. Представленный протокол относится только к метилмалоновой ацидемии и должен применяться под наблюдением (хотя бы заочным) специалиста по метаболической патологии у детей.

Метилмалоновая ацидемия (MMA) — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное дефицитом активности митохондриальной  $B_{12}$ -зависимой метилмалонил-КоА-мутазы — фермента, который препятствует превращению метилмалоновой-КоА в сукцинил-КоА. К дефициту активности фермента может приводить как дефект самого фермента, так и вторичный дефицит его кофактора — витамина  $B_{12}$  (кобаламина).

С.И. Polyakova<sup>1, 2</sup>, Е.А. Roslavitseva<sup>1</sup>, Р.Ф. Tepaev<sup>1, 3</sup>, А.О. Anushenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Acute Metabolic Crisis Treatment Protocol at Methylmalonic Acidemia

The article is dedicated to a pressing issue of pediatrics — diagnosis and treatment of an autosomal-recessive disease from the group of organic acidemias — methylmalonic acidemia. Despite the attained progress in diagnosis of this disease based on the molecular genetic research and an expanding arsenal of therapeutic and nutritive instruments, results of treating children remain unsatisfactory. Metabolic crises in patients with organic acid metabolic disorders are accompanied by a severe affection of the central nervous system and associated with high mortality (up to 50% and more depending on the genetic subtype of the disease). Development of a metabolic crisis requires emergency medical care, including a wide range of therapeutic approaches, nutritional support recommendations and use of replacement renal technologies. The article present current data on pathophysiology, clinical laboratory description of the disease and metabolic crises, as well as the acute methylmalonic acidemia attack (crisis) management protocol, use of which helps to achieve a significant increase in survivability of pediatric patients.

**Key words:** methylmalonic acidemia, metabolic crisis, diagnosis, symptoms, management, children.

(Pediatriccheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 116–119)

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Метаболическим предшественником метилмалонового-КоА является пропионил-КоА, который в свою очередь является продуктом распада четырех незаменимых аминокислот: изолейцина, валина, метионина, треонина, а также деградации жирных кислот с нечетным числом атомов углерода в молекуле и холестерина. Катаболизм этих предшественников приводит к накоплению пропионатов (метилмалонового-КоА с промежуточным образованием пропионил-КоА).

Нарушения внутриклеточного метаболизма кобаламина (витамина  $B_{12}$ ) —  $cblA$ -,  $cblB$ -,  $cblC$ -,  $cblD$ -,  $cblF$ -дефицит — вызывают MMA. Острые приступы MMA вызывают  $cblA$ -,  $cblB$ -дефициты;  $cblC$ -,  $cblD$ -,  $cblF$ -дефициты, кроме MMA, способствуют повышению уровня гомоцистеина и снижению уровня метионина и редко протекают в острой форме, вызывая характерные кризы [3, 4].

При MMA острые заболевания (например, перинаatalный стресс, инфекция, травма, операционное вмешательство) или чрезмерный прием внутрь белковых продуктов способны вызвать так называемый катаболический стресс, который проявляется повышением концентрации в крови аминокислот (изолейцина, валина, метионина, треонина) и пропионовой кислоты: накопление метилмалоновой кислоты вызывает тяжелый метаболический ацидоз вследствие образования кетоновых тел и накопления органических кислот, гипогликемию и гипераммониемию [3].

Для MMA характерно следующее сочетание лабораторных показателей:

- метаболический ацидоз с анионной разницей;
- кетонурия;
- гипогликемия;
- гипераммониемия;
- гиперглицинемия.

Именно острый кетоацидоз, гипераммониемия, гипогликемия обусловливают развитие сонливости, заторможенности, сопорозного состояния у ребенка во время острого приступа MMA. Кетоацидоз также вызывает тошноту, рвоту. Активация свободных жирных кислот из жировых отложений способствует жировому гепатозу. Длительные метаболические нарушения приводят к угнетению костного мозга и, как результат, развитиюнейтропении.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

### Клинические проявления криза:

- летаргия, измененное психическое состояние;
- тошнота, рвота;
- гепатомегалия.

### Лабораторные проявления криза:

- гипогликемия;
- метаболический ацидоз;
- гипераммониемия.

Существует два типа кризов в зависимости от тяжести генетического дефекта. Неонатальная форма проявляется в первые сутки жизни, носит жизнеугрожающий характер с тяжелым нарушением сознания. Клиническая картина напоминает течение тяжелого неонатального

сепсиса. Младенческая (инфантильная) форма или форма с поздним началом развиваются постепенно [5]: отмечается задержка в психомоторном развитии, прибавка массы тела; имеют место различные неврологические нарушения, такие как судороги и спастичность. Острый криз MMA наступает, как правило, внезапно после катаболического стресса (обычно инфекции с лихорадкой).

Родители детей с метаболическими заболеваниями (в том числе MMA) обязаны знать проявления декомпенсации. Важно чувствовать и уметь понимать состояние здоровья своего ребенка.

### Незамедлительные мероприятия при MMA:

- дать ребенку сахар для повышения уровня глюкозы в крови;
- оценить витальные функции организма, сердечно-сосудистую деятельность;
- обеспечить оптимальное поступление жидкости;
- оценить размеры печени;
- оценить неврологический статус, исключить признаки нарастания внутричерепного давления.

## ДИАГНОСТИКА

### Лабораторная диагностика острого криза MMA

#### Анализы крови:

- кислотно-щелочное состояние (газы крови, pH, электролиты, глюкоза);
- аммоний (важно отметить, что забор крови необходимо выполнять без использования жгута — кровь должна свободно вытекать из вены; пробирка должна быть обложена льдом и доставлена в лабораторию незамедлительно);
- аспартат-/аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и международное нормализованное отношение;
- панкреатическая амилаза, липаза;
- показатели функции почек (креатинин, мочевина);
- tandemная масс-спектрометрия крови (аминокислоты и карнитиновый статус);
- общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, тромбоцитами;
- микробиологический посев крови.

#### Анализы мочи:

- анализ мочи (удельный вес, кетоны);
- аминокислотный состав мочи;
- по показаниям микробиологическое исследование мочи.

Следует отметить, что органические кислоты и аммоний токсичны для головного мозга, их накопление может вызвать отек последнего, что необходимо учитывать при выполнении спинномозговой пункции.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Основные мероприятия:

- прекратить прием белковых продуктов;
- обеспечить поступление жидкости со смесью и нужного количества калорий;
- коррекция биохимических нарушений;

- выведение токсичных метаболитов;
- устранение провоцирующих факторов;
- прием кофакторов (витамина В<sub>12</sub>);
- предотвращение осложнений.

Во время метаболического криза MMA поступление всех белков должно быть прекращено на 48–72 ч. В период реконвалесценции белковая нагрузка вводится постепенно в виде парентерального питания и/или с помощью специализированных смесей, которые не содержат метионин, треонин, валин.

### **Введение достаточного объема жидкости и калорий**

Во время метаболического криза MMA пациенты нуждаются в большом объеме внутривенных инфузий (через периферический или центральный венозный доступ) с целью регидратации и обеспечения нормального калоража. Инфузионные среды включают 10% раствор глюкозы с нормальным содержанием электролитов (0,9 или 0,45% раствора хлорида натрия), с добавлением калия, превышающим в полтора раза физиологическую суточную потребность при адекватном диурезе. Инфузионная терапия должна проводиться до нормализации водно-электролитного баланса.

Все пациенты с острым метаболическим кризом MMA должны получать высококалорийную диету до достижения анаболического состояния. Катаболическое состояние, которое провоцируется вышеупомянутыми стрессовыми факторами, может усугублять существующие метаболические нарушения, провоцировать ухудшение метаболического ацидоза, кетоза, гипераммониемии. Внутривенное введение жировых эмульсий (целесообразно использовать центральный венозный доступ) должно обеспечивать высокий калораж. Белки в питание должны вводиться постепенно в зависимости от способности к их усвоению, а также клинической картины, психоневрологического статуса, лабораторных изменений и положительной динамики заболевания.

Терапия специализированным детским диетическим (лечебным) питанием смесью аминокислот может существенно улучшить состояние ребенка, снизить тяжесть клинических проявлений. Назначение данного питания должно осуществляться под наблюдением нутрициолога, у которого есть опыт проведения метаболической терапии. Назначение специализированного питания без «опасных» аминокислот (изолейцина, валина, треонина, метионина) в начале метаболического криза способно не только стимулировать процесс анаболизма, но и предотвратить значительную потерю массы тела. При значительных неврологических нарушениях, риске аспирации поступление аминокислотных смесей должно осуществляться через назогастральный зонд.

- Коррекция метаболического ацидоза: медленная коррекция с помощью регидратации и увеличения поступления калорий. Вопрос о назначении бикарбоната натрия через рот или парентерально должен быть рассмотрен в зависимости от клинической картины, а также если уровень бикарбонатов менее 15 ммоль/л.

- Коррекция гипогликемии: если уровень глюкозы в крови ниже 2,6 ммоль/л, следует ввести 5–10 мл/кг 10% р-ра глюкозы внутривенно болюсно (или 1–2 мл/кг 50% р-ра глюкозы, или 2–4 мл/кг 25% р-ра глюкозы). Средняя скорость 7–10 мг сухой глюкозы на килограмм массы тела в минуту позволяет поддерживать нормогликемию. Потребность в инсулине возникает у отдельных детей и корректируется введением коротких инсулинов в растворе глюкозы (1 Ед на 4 г сухой глюкозы).
- Гипераммониемия: если уровень аммония в крови сильно повышен, существуют два подхода к коррекции — медикаментозный консервативный и проведение гемодиализа.

### **Выведение токсичных метаболитов**

- Гемодиализ. Показанием являются трудно корректируемый метаболический ацидоз, тяжелая гипераммониемия, отсутствие ответа на терапию (уровень аммония в крови превышает 600 мкмоль/л), кома, тяжелые электролитные нарушения. Решение о проведении гемодиализа должно приниматься совместно с детскими нефрологами — специалистами по диализу. Альтернативной гемодиализу является веновенозная гемофильтрация и перitoneальный диализ.
- L-карнитин (перорально или внутривенно) назначается с целью связывания и дезактивации пропионил-КоА и метилмалонил-КоА с образованием пропионилкарнитина и метилмалонилкарнитина, а также для снижения концентрации пропионовой и метилмалоновой органических кислот в крови. Кроме того, уровень свободных карнитинов низкий при MMA вследствие повышенной эстерификации (эфирообразования) метаболитов органических кислот, при которой расходуется большое количество карнитинов организма. Хотя целесообразность дополнительного приема L-карнитина в рамках поддерживающей терапии MMA остается дискутабельной, при остром кризе MMA эффективность карнитинов доказана в ряде клинических примеров. L-карнитин должен вводиться внутривенно капельно на 10% растворе глюкозы в дозе 100 мг на килограмм массы тела в сутки каждые 8–12 ч (максимальная доза в день — 5 г/сут). При улучшении общего состояния, возможности перорального приема L-карнитин вводится через рот в дозе 100 мг на килограмм массы тела в сутки каждые 8–12 ч.
- Антибактериальная терапия. Кишечная микробиота — значительный источник пропионовой кислоты. Эрадикационная противомикробная терапия короткими интермиттирующими курсами препаратов (метронидазол, Альфа нормикс и др.) способна снизить уровень пропионовой кислоты, нагрузку метилмалоновой кислотой и ускорить выведение из криза MMA.

### **Устранение предрасполагающих развитие криза факторов**

Острая метаболическая декомпенсация у пациентов с MMA почти всегда провоцируется предрасполагаю-

щими стрессорными факторами, такими как инфекции, травмы, хирургические вмешательства, гормональные изменения, значительные изменения в диете (в особенности высокое поступление белков). Всегда крайне важно установить, что спровоцировало развитие метаболического криза, поскольку устранение провоцирующего фактора способно облегчить лечение.

В случае инфекции обязательной является антибиотикотерапия с учетом чувствительности возбудителя. Во избежание развития острого метаболического криза при выполнении хирургического вмешательства осуществляется оптимальный прием жидкости до и после операции, купирование болевого синдрома; не допускается длительное голодание.

Специализированная диета должна быть скорректирована в соответствии с гормональным статусом больного (например, в пубертатном периоде, при скачках роста, менархе и заболеваниях щитовидной железы).

#### Прием кофактора — витамина B<sub>12</sub>

Гидроксикобаламин (витамин B<sub>12</sub>) 1 мг внутримышечно назначается в случае витаминчувствительной формы дефицита фермента (50% случаев MMA). Чувствительность к витамину B<sub>12</sub> в случае подтвержденного диагноза и длительного анамнеза родителям обычно известна. Улучшение состояния вследствие повышения активности кобаламинчувствительных ферментов под действием *ex uvantibus* введенного кофактора свидетельствует о наличии чувствительности.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ОСТРОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КРИЗА ММА

- **Острый панкреатит.** Настороженность по поводу этого осложнения требует измерения панкреатической амилазы и липазы в динамике. Признаками острого панкреатита являются рвота, боль в животе, невозможность усваивать пищу.
- **Инсульт** (в частности, с вовлечением базальных ганглиев). Пациенты с отрицательной неврологической динамикой во время метаболического криза MMA должны быть немедленно осмотрены неврологом с целью исключения инсульта. Компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга должны выполняться при появлении новой неврологической симптоматики и наличии риска инсульта. Изменения в базальных ганглиях, особенно в бледном шаре (*globus pallidus*), характерны для MMA и называются

«метаболическим инсультом». Лечение повышенного внутричерепного давления при MMA аналогично таковому при других неврологических состояниях: возвышенное положение головы во сне, гипервентиляция, применение маннитола и других диуретиков [6].

- **Почекная недостаточность.** Пациенты с MMA склонны к развитию прогрессирующей почечной недостаточности вследствие тубулоинтерстициальной нефропатии: таким образом, функция почек должна контролироваться во время острого криза.

#### Контроль клинических параметров:

- неврологический статус;
- диурез, масса тела;
- гемостаз;
- симптомы инфекции (в случае нейтропении);
- контроль признаков/симптомов почечной недостаточности;
- контроль признаков/симптомов кардиомиопатии (особенно при cblC-дефиците).

#### Контроль биохимических параметров:

- электролиты, газы крови (каждые 4–6 ч или по показаниям), гликемия, уровень аммония;
- клинический анализ крови;
- параметры функции почек;
- панкреатическая амилаза, липаза;
- кетоны мочи, удельная плотность.

### ПЕРИОД РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ

Следует воздержаться от энтерального питания до улучшения неврологического статуса больного. Пероральный прием пищи при сохранении тошноты/рвоты, отсутствии аппетита крайне нежелателен. Стоит рассмотреть вариант перорального питания или питания через назогастральный зонд в случае, если у пациента отсутствуют серьезные неврологические нарушения.

Клинические указания по ведению больных с MMA во внекризовом периоде, в том числе диетические рекомендации, размещены на сайте медицинских генетиков: <http://www.med-gen.ru/docs/methylmalonic-acidemia.pdf>

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Levy H.L. et al. New England Consortium of Metabolic Programs: Propionic Acidemia — Acute Illness Protocol. Available at: <http://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/organic-acid-disorders/propionic-acidemia/>. Last accessed 03 September 2014.
2. Stokke O., Eldjarn L., Norum K.R., Steen-Johnsen J., Halvorsen S. Methylmalonic acidemia: a new inborn error of metabolism which may cause fatal acidosis in the neonatal period. *Scand J Clin Lab Invest.* 1967; 20: 313–28.
3. Miousse I.R., Watkins D., Coelho D., Rupar T., Crombez E.A., Vilain E., Bernstein J.A., Cowan T., Lee-Messer C., Enns G.M., Fowler B., Rosenblatt D.S. Clinical and molecular heterogeneity in patients with the cblD inborn error of metabolism. *J Pediatr.* 2009; 154: 551–6.
4. Ledley F.D., Rosenblatt D.S. Mutations in mut methylmalonic acidemia: clinical and enzymatic correlations. *Hum Mutat.* 1997; 9: 1–6.
5. Shapira S.K., Ledley F.D., Rosenblatt D.S., Levy H.L. Ketoacidotic crisis as a presentation of mild (benign) methylmalonic acidemia. *J Pediatr.* 1991; 119: 80–4.
6. Nicolaides P., Leonard J., Surtees R. Neurological outcome of methylmalonic acidemia. *Arch Dis Child.* 1998; 78: 508–12.

И.С. Лембрек

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

# Эффективность тримебутина maleата в комплексном лечении хронического панкреатита у детей

## Контактная информация:

Лембрек Ирина Степановна, доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Ивано-Франковского национального медицинского университета

Адрес: 76018, Украина, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, д. 1, тел.: +38 (0342) 527-386

Статья поступила: 04.11.2013 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

**Актуальность.** Патология поджелудочной железы встречается часто у детей, особенно подросткового возраста. Своевременная адекватная терапия позволяет сократить сроки госпитализации и, возможно, предотвратить рецидивы в будущем. **Цель исследования:** изучить особенности течения хронического панкреатита у детей и определить эффективность комплексной терапии с использованием тримебутина maleата. **Пациенты и методы.** Обследовано 100 детей в возрасте от 7 до 18 лет, больных хроническим панкреатитом. Группу сравнения составили 30 практически здоровых детей того же возраста. **Результаты.** Показано, что существенным фактором риска развития хронического панкреатита у детей, по данным анамнеза, являются нарушение диеты (68,0%), обострение хронического бескаменного холецистита или дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу (65,0 и 50,0%, соответственно), реже ожирение (40,0%) и гиподинамия (35,0%). Основными клиническими проявлениями хронического панкреатита были приступы спастической абдоминальной боли типа «полупояса» (78,0%), тошнота, независимо от приема пищи (65,0%), рвота желчью, не облегчающая состояния больного (45,0%). Установлены умеренные проявления экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Уровень вазоинтестинального полипептида был низким при эрозивном поражении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны ( $2,15 \pm 0,3$  нг/л) и недостаточности кардиального сфинктера пищевода ( $2,29 \pm 0,2$  нг/л). При назначении регулятора моторики тримебутина maleата регресс клинических проявлений наблюдался быстрее, чем в группе детей, не получавших данный препарат. **Вывод.** Для профилактики развития хронического панкреатита необходимо выявлять и контролировать факторы риска. Включение в комплексную терапевтическую программу регулятора моторики тримебутина maleата эффективно и позволяет сократить сроки госпитализации.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, факторы риска, симптомы, вазоинтестинальный полипептид, лечение, тримебутин, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 120–123)

## ВВЕДЕНИЕ

В последнее время внимание исследователей сосредоточено на изучении диагностики и лечения заболеваний поджелудочной железы не только у взрослых, но и у детей [1].

Распространенность хронического панкреатита в детском возрасте, по данным некоторых исследователей,

составляет от 2–9 до 5–42 случаев на 100 тыс. населения в Европе и России, соответственно [1]. В то же время существует проблема дифференцированного подхода к лечению заболевания с учетом клинических особенностей, состояния экзокринной функции поджелудочной железы и сложных механизмов нейрогуморальной регуляции [1, 2]. В некоторых исследованиях указаны нейро-

I.S. Lembrik

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

# Effectiveness of Trimebutine Maleate for Comprehensive Treatment of Chronic Pancreatitis in Children

**Relevance.** Pancreatic pathology is often observed in children, especially in adolescents. Timely adequate therapy helps to reduce duration of hospitalization and, possibly, prevent future relapses. **The study was aimed at** examining peculiarities of the course of chronic pancreatitis in children and determine effectiveness of comprehensive treatment using trimebutine maleate. **Patients and methods.** 100 children aged 7–18 years with chronic pancreatitis were examined. The control group was comprised of 30 virtually healthy children of the similar age. **Results.** According to the anamnestic data, eating disorder (68.0%), pancreatic exacerbation of chronic noncalculous cholecystitis or sphincter of Oddi dysfunction (65.0 and 50.0%, respectively) are significant risk factors of chronic pancreatitis in children; obesity (40.0%) and hypodynamia (35.0%) are less common risk factors. The main clinical manifestations of chronic pancreatitis are “girth half” spastic abdominal pain attacks (78.0%), nausea regardless of food intake (65.0%) and bile emesis not attenuating the patient’s condition (45.0%). The study established moderate manifestations of exocrine pancreatic failure. The vasointestinal polypeptide level was low at erosive lesion of gastroduodenal zone’s mucosa ( $2.15 \pm 0.3$  ng/l) and cardiac esophageal sphincter failure ( $2.29 \pm 0.2$  ng/l). Regression of clinical manifestations was more rapid in the group of children taking a motility regulator — trimebutine maleate — than in the group of children, who did not take this drug. **Conclusion.** It is necessary to identify and control risk factors in order to prevent development of chronic pancreatitis. Introduction of a motility regulator — trimebutine maleate — into the comprehensive therapeutic program is effective and helps to reduce duration of hospitalization.

**Key words:** chronic pancreatitis, risk factors, symptoms, vasointestinal polypeptide, treatment, trimebutine, children.

(Педиатрическая фармакология — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 120–123)

моделирующие свойства вазоинтестинального полипептида, реализуемые в контроле циркадных ритмов организма, в частности состояния сон–бодрствование [3].

Не последняя роль в реализации болевого синдрома при хроническом панкреатите принадлежит гиперчувствительности  $\text{m}$ -,  $\delta$ - и  $\text{K}$ -опиатных рецепторов энкефалинов [4]. Один из путей купирования этой гиперчувствительности — применение комплексного спазмолитика тримебутина малеата, взаимодействующего с указанными рецепторами. В то же время эффективность этого препарата в педиатрической гастроэнтерологии находится пока только на стадии исследования [5–7].

**Цель исследования:** изучить особенности течения хронического панкреатита у детей и определить эффективность комплексной терапии с использованием тримебутина малеата.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 100 детей в возрасте от 7 до 18 лет, больных хроническим панкреатитом, проходивших лечение в областной детской клинической больнице г. Ивано-Франковска на протяжении последних трех лет. Диагноз хронического панкреатита мы устанавливали на основании протоколов диагностики и лечения, утвержденных Минздравом Украины (Приказ № 438 от 26.05.2010 г.). Группу сравнения по изучению уровня фекальной эластазы-I составили 30 практически здоровых детей такого же возраста.

Комплекс обследований предусматривал, в частности, анализ анамнестических и клинических данных, метод пальпации поджелудочной железы по Гrottу (в модификации Ж.П. Гудзенко, 1980), определение фекальной эластазы-I и уровня вазоактивного интестинального пептида в сыворотке крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости с прицельной визуализацией поджелудочной железы, а также фиброзэзофагогастроуденоскопию (аппарат Olympus, Япония).

Пальпация поджелудочной железы по Гrottу предполагала определение размеров и эластичности органа в положении ребенка лежа путем углубления горизонтально размещенных пальцев рук врача между большой кривизной желудка и поперечной ободочной кишкой в направлении к позвоночнику. Таким образом, удалось идентифицировать именно патологию поджелудочной железы, избежав ошибок в диагностике.

Фекальную эластазу-I мы определяли методом ELISA (Schebo-Tech, Гиссен, Германия). В норме активность этого фермента в кале у детей в возрасте от 1 мес и у взрослых составляет 200 мкг/г кала.

Уровень вазоинтестинального полипептида (ВИП) определяли в сыворотке крови методом ИФА (Peninsula Laboratories. Peptide Enzyme Immunoassay, США), протокол № 4 (Std.AbON.Bt). Норма нейропептида, согласно этой методике, составляет 4–70 нг/л.

Базисная терапия хронического панкреатита, как известно, включает строгую диетотерапию (водно-чайную паузу на 2–3 дня, постепенное введение в рацион протертых каш, слизистых супов, отварных овощей, паровых котлет), обеспечение максимального физического и психоэмоционального покоя. Расширение рациона происходит через 1 мес за счет увеличенного количества белка (130% от физиологической потребности) и снижения доли жира (80% от физиологической потребности). В инфузционную терапию включены антисекреторные препараты (блокаторы  $\text{H}_2$ ) в дозе 2–4 мг/кг 2–3 раза в сут, комплексные антациды 5–15 мл 2–3 раза в сут через 1,5–2 ч после еды, прифения бромид из расчета

1 мг/кг в сут. Через 4–6 дней после ликвидации болевого синдрома назначались микросферические препараты (Креон, Пангрол) из расчета 1 капсула 2–3 раза в сут после еды до исчезновения проявлений внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

В соответствии с целью исследования больных распределили на две группы. Пациенты основной группы ( $n = 50$ ) получали в составе комплексной терапии хронического панкреатита препарат тримебутина малеата (Amoun Pharmaceutical Co. SAE, Египет; регистрационное свидетельство № UA/9496/03/01) в дозе 40 мг (2 чайные ложки) 3 раза в сут внутрь курсом 1 мес.

Пациенты группы сравнения ( $n = 50$ ) получали только традиционную терапию в соответствии со стандартными протоколами диагностики и лечения хронического панкреатита в детском возрасте.

Статистические данные, в частности коэффициент парной корреляции Пирсона, арифметическая средняя, подвергались обработке на компьютерной программе Statistica 7.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных превалировали девочки (75,0%). Длительность заболевания к моменту поступления в стационар составляла от 1 до 5 лет. Только 30% пациентов в анамнезе проходили лечение в стационаре, остальные самостоятельно периодически принимали ферменты, антациды и болеутоляющие средства. Среднетяжелое течение заболевания диагностировано у 65,0% пациентов, тяжелое, — у 35,0%.

Изучая данные анамнеза, мы определили, что среди факторов риска развития хронического панкреатита в детском возрасте чаще всего встречались нарушение диеты (68,0%), обострение хронического некалькулезного холецистита или дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу (65,0 и 50,0%, соответственно), реже — ожирение (40,0%) и гиподинамия (35,0%).

Среди особенностей клинического течения хронического панкреатита следует отметить приступы спастической абдоминальной боли по типу «полупояса» (78,0%), тошноту, независимо от приема пищи (65,0%); рвоту желчью, не облегчающую состояние больного (45,0%), а также расстройства стула — диарею (30,0%), реже — запоры (15,0%).

К характерным особенностям болевого синдрома мы отнесли частые приступы (по несколько часов в сутки), интенсивный характер с иррадиацией в область спины. На характер боли в 80,0% случаев существенно влияло употребление больными детьми желчегонных блюд, консервированных продуктов, овощных супов, а также десертов с кремом. У 1/3 пациентов приступы боли появлялись в ночное время на фоне выраженной гиперацидности.

Необходимо отметить отсутствие соматической боли у пациентов, находящихся под нашим наблюдением, что свидетельствует о достаточных резервных возможностях поджелудочной железы в детском возрасте и более позднем участии брюшины в патологическом процессе.

У большинства обследованных нами детей с патологией поджелудочной железы встречались общая слабость (90,0%), повышенная утомляемость (85,0%), головная боль (78,0%), нарушения сна, в первую очередь засыпания (65,0%), вследствие выраженного болевого синдрома.

Среди сопутствующих заболеваний у больных панкреатитом отмечены хронический некалькулезный холецистит (85,0%) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (75,0%).

Во время физикального исследования пациентов установлено наличие болезненности в зоне Шоффара (44,8%),

резко положительных симптомов Мейо–Робсона (37,9%), Дежардена (34,5%). Напряжение мышц передней брюшной стенки (*locus minoris resistentiae*) не установлено ни у одного больного, что указывает на позднее развитие осложнений и длительную компенсацию функционального состояния поджелудочной железы в детском возрасте.

Состояние экзокринной функции поджелудочной железы у детей, больных хроническим панкреатитом, мы изучали путем определения органоспецифического фермента — фекальной эластазы-1 (табл. 1).

Анализ полученных данных свидетельствовал о наличии выраженной экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с тяжелым течением заболевания по сравнению со здоровыми детьми ( $135,0 \pm 0,1$  и  $199,0 \pm 0,1$  мкг/г;  $p < 0,05$ ).

Результаты ультразвукового исследования поджелудочной железы у 70,0% больных свидетельствовали о наличии умеренно повышенной эхогенности тканей поджелудочной железы в виде мелкоточечных, треугольных гиперэхогенных образований. Также установлено незначительное расширение вирсунгового протока у детей, больных хроническим панкреатитом, по сравнению со здоровыми (у 50,0%).

Сопутствующую патологию мы определяли по характерным классическим УЗ-признакам: наличие билиарного сладжа в полости желчного пузыря (75,0%), появление эхоположительных включений в перивезикальных тканях (68,0%), утолщение стенок желчного пузыря и желчных протоков до 2–5 мм (45,0%).

Наличие рефлюкса определялось по данным эндоскопического метода исследования: взвесь желчи в желудочном содержимом (68,0%), усиление ретроградной перистальти-

ки (60,0%), признаки эрозивного эзофагита (50,0%), пролабирование кардиального сфинктера пищевода (45,0%).

Обнаружены также признаки эрозивного дуоденита (45,0%), наличие отекшего фатерова соска и выделение умеренного количества зеленоватой мутной желчи (30,0%).

Нами исследован уровень вазоинтестинального полипептида в зависимости от функционального состояния верхних отделов пищеварительного тракта (табл. 2).

Результаты исследования свидетельствуют о снижении уровня ВИП при эрозивном поражении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны ( $2,15 \pm 0,3$  нг/л), а также при недостаточности кардиального сфинктера пищевода ( $2,29 \pm 0,2$  нг/л). Установлена положительная корреляция между уровнем ВИП и поверхностными изменениями слизистой оболочки желудка ( $r = +0,5818$ ), а также умеренная обратная корреляция между показателем ВИП и эрозивными изменениями слизистой оболочки желудка ( $r = -0,6098$ ). Из этого следует, что дефицит ВИП является существенным фактором развития кислотно-пептической агрессии.

У 25,0% пациентов, больных хроническим панкреатитом, с нарушениями сна уровень ВИП снижался ( $2,01 \pm 0,1$  нг/л) по сравнению со здоровыми ( $4,61 \pm 0,1$  нг/л;  $p < 0,05$ ).

Результаты изучения взаимосвязи уровня нейропептида и фекальной эластазы-1 продемонстрировали снижение их уровня до  $2,49 \pm 0,1$  нг/л и  $166 \pm 0,2$  мкг/г, соответственно, что свидетельствует об угнетении секретиноподобного эффекта ВИП при хроническом панкреатите у детей.

Эффективность предложенного нами лечения определяли по положительной динамике клинических симптомов, в том числе по проявлениям абдоминальной боли (рис. 1).

**Таблица 1.** Характеристика уровня фекальной эластазы-1 у детей, больных хроническим панкреатитом, в зависимости от течения заболевания;  $n = 100$  ( $M \pm m$ )

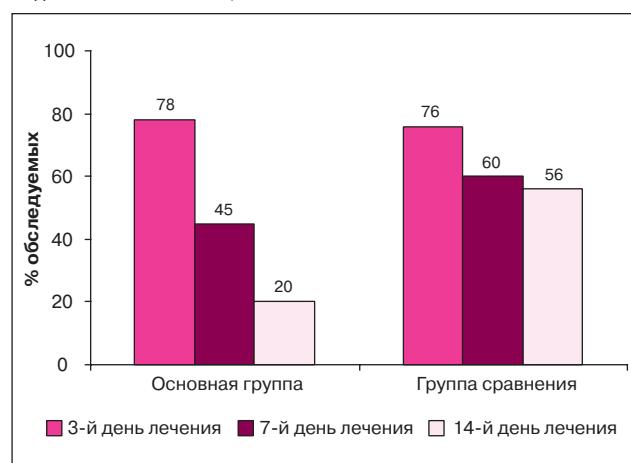
Течение хронического панкреатита	Содержание фекальной эластазы-1, мкг/г
Среднетяжелое, $n = 65$	$166,0 \pm 0,2^*$
Тяжелое, $n = 35$	$135,0 \pm 0,1^*$
Здоровые дети, $n = 30$	$199,0 \pm 0,1$

Примечание. \* — достоверная разница между показателями фекальной эластазы-1 у больных хроническим панкреатитом и здоровых детей;  $p < 0,05$ .

**Таблица 2.** Уровень вазоинтестинального полипептида (ВИП) у детей, больных хроническим панкреатитом, в зависимости от эндоскопической характеристики;  $n = 100$

Эндоскопические изменения	Количество больных (Абс. ч./%)	Уровень ВИП, нг/л ( $M \pm m$ )
Поверхностные воспалительные изменения со стороны пилородуоденальной зоны	30 (30,0)	$4,40 \pm 0,1$
Эрозивные воспалительные изменения со стороны пилородуоденальной зоны	50 (50,0)	$2,15 \pm 1,22$
Дуоденит	45 (45,0)	$0,3 \pm 0,1$
Гипертрофические воспалительные изменения со стороны пилородуоденальной зоны	20 (20,0)	$4,48 \pm 0,2$
Содержимое пищевода и желудка:		
Слизь с примесью желчи	68 (68,0)	$4,35 \pm 2,27$
Слизь с примесью соляной кислоты	32 (32,0)	$0,2 \pm 0,1$
Пролабирование кардиального сфинктера пищевода	13 (26,5)	$2,29 \pm 0,2$
Усиление ретроградной перистальтики	60 (60,0)	$2,22 \pm 3,43$
• из пищевода в желудок;	12 (25,5)	$1,28 \pm 0,1$
• из 12-перстной кишки в желудок	14 (28,6)	$0,1 \pm 0,1$
Стойкий спазм фатерова соска	23 (46,9)	$1,32 \pm 0,1$

**Рис. 1.** Частота проявлений болевого абдоминального синдрома у детей, больных хроническим панкреатитом, под влиянием лечения;  $n = 100$



Приведенные на рис. 1 данные свидетельствуют об уменьшении признаков болевого синдрома у детей основной группы уже к 7-му дню лечения. Результаты исследования указывают на то, что у 1/3 обследуемых неприятные ощущения в эпигастрии и левом подреберье отмечены также и на 2-й нед пребывания в стационаре.

В отличие от пациентов основной группы в группе сравнения проявления болевого синдрома зарегистрированы на протяжении 1-й нед стационарного лечения в 60,0% случаев с незначительной тенденцией к уменьшению.

Динамика проявлений диспептического синдрома представлена на рис. 2.

Полученные результаты указывают на достоверное уменьшение основных симптомов диспептического синдрома у пациентов основной группы на протяжении первых 10 дней стационарной терапии, а у пациентов группы сравнения — на 14-й день лечения. В 30,0% случаев некоторые диспептические симптомы у детей группы сравнения, в частности рвота желчью, продолжались и в конце 2-й нед стационарного лечения.

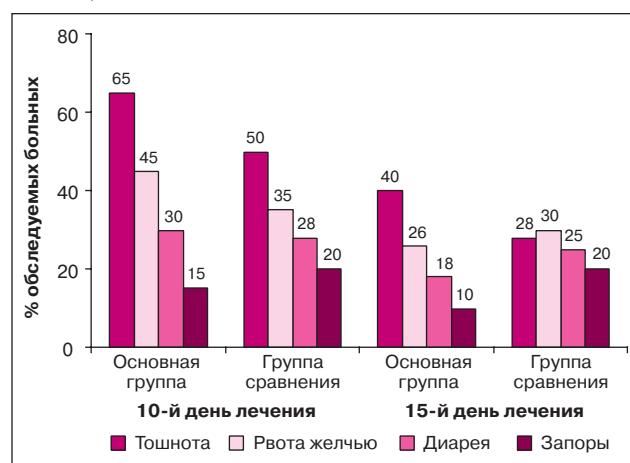
У 70,0% детей основной группы, страдающих нарушениями сна, кроме уменьшения проявлений абдоминальной боли, было отмечено значительное улучшение состояния. В то же время ни у одного из пациентов контрольной группы подобное улучшение не наблюдалось, особенно из-за по-прежнему присутствующих в процессе лечения болевых ощущений.

Улучшение процесса засыпания у пациентов основной группы, больных панкреатитом, также сопровождалось увеличением уровня ВИП (с  $2,01 \pm 0,1$  до  $4,02 \pm 0,3$  нг/л;  $p < 0,05$ ). Известно, что ВИП создает ассоциативные связи между клетками головного мозга в зоне супрахиазматических ядер, ответственных за регуляцию цикла сон–бодрость [6]. С другой стороны, мы не обнаружили

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Babak O.Ya., Gubergric N.B., Zvjaginceva T.D. Zabolevania podgoludochnoi gelezy: sovremennyj vzglad na problem. Zdorov'ja Ukrayiny. 2006; 5: 24–25.
2. Lazebnik L.B., Vinokurova L.V., Trubitsina I.E. et al. The role of neurohormonal regulation in adaptation mechanisms in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2009; 9: 479.
3. Maywood E.S., Reddy A.B., Wong G.K. et al. Synchronization and maintenance of timekeeping in suprachiasmatic circadian clock cells by neuropeptidergic signaling. *Curr Biology*. 2006; 16: 599–605.
4. Abdala E.E. Gastrin, secretin and VIP alter levels of IL-2 and IFN-gamma in human peripheral blood mononuclear cells under various culture conditions. *Iran J Immunol*. 2008; 5 (2): 107–114.
5. Ивашин В.Т., Драпкина О.М. Возможности применения тримебутина в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008; 18 (5): 12–16.
6. Chevalier E., Rytoux F., Chovet M. et al. Beneficial effect of trimebutine and N-monodesmethyl trimebutine on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats. *Life Sci*. 2004; 76 (3): 319–329.
7. Sethi V., Onyuksel H., Rubinstein J. Liposomal vasoactive intestinal peptide. *Methods Enzymology*. 2005; 391: 377–95.

**Рис. 2.** Частота проявлений диспептического синдрома у детей, больных хроническим панкреатитом, в динамике лечения;  $n = 100$



четкой взаимосвязи между уровнем ВИП и изменением качества сна. Представленная динамика уровня нейропептида, скорее всего, объясняется регрессом интенсивности болевого абдоминального синдрома, существенно влияющего на нормальное течение сна.

По нашим наблюдениям, уровень ВИП у пациентов основной группы с эрозивными изменениями слизистых оболочек верхних отделов пищеварительного тракта в конце 1-й нед лечения повысился (с  $2,15 \pm 0,2$  до  $4,05 \pm 0,1$  нг/л;  $p < 0,05$ ). Угнетение ретроградной перистальтики сопровождалось увеличением уровня ВИП (с  $2,22 \pm 0,1$  до  $3,45 \pm 0,1$  нг/л;  $p < 0,05$ ).

В целом следует отметить, что во время проведения клинического исследования соблюдался полный компланс между врачом и пациентом. Побочных явлений или нежелательных эффектов тримебутина малеата у обследуемых детей, больных хроническим панкреатитом, нами не обнаружено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеизложенное позволяет нам сделать вывод о терапевтической эффективности тримебутина малеата в лечении нейромуторальных нарушений при панкреатите в детском возрасте. Использование препарата способствовало скорейшему улучшению клинического состояния больных хроническим панкреатитом, нормализации уровня фекальной эластазы-I и вазоинтестинального полипептида сыворотки крови, и также позволило сократить сроки лечения в стационаре.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор данной статьи подтвердила отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходим обнародовать.

Т.В. Маргиева<sup>1, 2</sup>, О.В. Комарова<sup>1</sup>, И.С. Костюшина<sup>1</sup>, Г.Т. Яхяева<sup>1</sup>, А.М. Мазо<sup>1</sup>, Т.В. Ващурин<sup>1</sup>,  
О.А. Зробок<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

# Инфекция мочевыводящих путей у детей

## Контактная информация:

Маргиева Тэа Валикоевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с нефроурологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями НИИ ПП и ВЛ Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-07-43, e-mail: tea@nczd.ru

Статья поступила: 07.05.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

В настоящее время продолжаются активные дебаты ученых и практикующих педиатров по вопросам диагностики, лечения инфекции мочевыводящих путей, а также о ее роли в формировании почечного повреждения. В статье приводятся последние данные об этиологических факторах, патогенезе, клинических проявлениях данной инфекции. Представлены рекомендации по диагностике и ведению пациентов в зависимости от возраста. Обсуждаются вопросы длительности курса антибактериальной терапии, а также показания к проведению противорецидивного лечения. Показано, что у новорожденных при фебрильной лихорадке необходимо безотлагательное начало антибактериальной терапии внутривенно, у детей старшего возраста эмпирическая антибактериальная терапия проводится сразу после подтверждения диагноза инфекции мочевыводящих путей с последующей коррекцией лечения в зависимости от результатов бактериологического исследования, чувствительности к антибактериальным препаратам и эффективности уже назначенного антибиотика. При рецидивирующем течении инфекции мочевыводящих путей наряду с нормализацией ритма мочеиспусканий и питьевого режима возможно проведение антибактериальной профилактики в случае ее эффективности.

**Ключевые слова:** инфекция мочевыводящих путей, этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лейкоцитурия, бактериурия, сбор мочи, лечение, антибактериальная терапия, профилактика, прогноз, новорожденные, младенцы, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 124–128)

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) — ведущая причина тяжелых бактериальных инфекций у младенцев; наблюдаются у 7% детей младше 6 мес жизни и у 5% в возрасте от 6 до 24 мес [1]. ИМВП в период детства переносят в среднем до 10% девочек и 3% мальчиков. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) выявляют после эпизода ИМВП, особенно у новорожденных и младенцев (в 36–49% случаев). В возрасте до 6 мес не наблюдается различий в частоте встречаемости ПМР

у мальчиков и девочек [2, 3]. ИМВП делят на осложненные, протекающие с лихорадкой (чаще всего пиелонефрит), и неосложненные — без лихорадки (чаще инфекция нижних мочевыводящих путей).

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Среди возбудителей инфекций мочевыводящих путей у детей преобладает грамотрицательная флора, при этом около 90% приходится на инфицирование бактериями *Escherichia coli*. Грамположительные

Т.В. Margiyeva<sup>1, 2</sup>, О.В. Komarova<sup>1</sup>, И.С. Kostyushina<sup>1</sup>, Г.Т. Yakhayea<sup>1</sup>, А.М. Mazo<sup>1</sup>, Т.В. Vashurina<sup>1</sup>, О.А. Zrobok<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

# Urinary Tract Infection in Children

*The issues of diagnosing and treating urinary tract infections and their role in development of renal injury are being actively discussed by scientists and practicing pediatricians. The article presents the most recent data on etiological factors, pathogenesis and clinical manifestations of this disease. It provides recommendations on diagnosis and management of patients depending on their age. The article presents a discussion of antibacterial therapy course duration and indications for anti-relapse treatment. The study demonstrates that intravenous antibacterial therapy must be launched immediately in neonates in the event of pyretic fever; empirical antibacterial therapy must be launched immediately in older children after diagnosis of the urinary tract infection has been confirmed; subsequently, treatment ought to be corrected depending on the results of a bacteriological trial, sensitivity to antibiotics and effectiveness of the prescribed antibiotic. Along with normalization of urination rhythm and water intake schedule, antibacterial preventive therapy might be considered, if effective, in the event of recurrent nature of the urinary tract infection.*

**Key words:** urinary tract infection, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, leukocyturia, bacteriuria, urine sampling, treatment, antibacterial therapy, prevention, prognosis, neonates, infants, children.

(Педиатрическая фармакология — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 124–128)

микроорганизмы представлены в основном энтерококками и стафилококками (5–7%). Кроме того, выделяют внутрибольничные инфекции штаммами *Klebsiella*, *Serratia* и *Pseudomonas* spp. У новорожденных причиной инфекций мочевыводящих путей могут быть стрептококки групп А и В. У иммунокомпрометированных детей, у пациентов с аномалиями развития мочевыводящих путей инфекцию могут вызывать менее вирулентные микроорганизмы, такие как *Staphylococcus aureus*, *Candida*, *Salmonella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* [3, 4].

Среди факторов, обуславливающих развитие инфекции мочевыводящих путей, ведущее значение имеют биологические свойства микроорганизмов, колонизирующих почечную ткань, и нарушения уродинамики (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструкции мочевых путей, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря).

Наиболее частым путем распространения инфекции считается восходящий. Резервуаром уропатогенных бактерий являются прямая кишка, промежность, нижние отделы мочевыводящих путей [4].

Анатомические особенности женских мочевыводящих путей (короткая широкая уретра, близость аноректальной области) обуславливают большую частоту встречаемости и рецидивирования ИМВП у девочек и девушек.

Гематогенный путь развития инфекции мочевых путей встречается крайне редко, характерен преимущественно для периода новорожденности при развитии септицемии, также встречается при инфицировании *Actinomycetes species*, *Brucella* spp., *Mycobacterium tuberculosis* [5–7].

### Бактериальные патогенные факторы

Фимбрии грамотрицательных бактерий прикрепляются к рецепторам слизистой оболочки мочевых путей, способствуя микробной колонизации и проникновению внутрь клеток. Адгезии фимбрий препятствует смывающее действие нормального тока мочи [8]. Фимбрии уропатогенной кишечной палочки выделяют токсины, в частности цитотоксический некротизирующий фактор 1 и альфа-гемолизин. От степени их секреции зависит степень выраженности клинических проявлений ИМВП [9]. Уропатогенная кишечная палочка может размножаться внутри уроэпителия, формируя внутриклеточные бактериальные колонии в целях защиты от антибиотиков и, возможно, иммунной системы хозяина, обуславливая рецидивирующее течение инфекции [10].

### Защитные механизмы уретелия и воспалительная реакция

Нормальный мочевой пузырь может очистить себя от бактерий в течение 2–3 дней благодаря антибактериальным свойствам мочи, защитным механизмам, присущим слизистой оболочке, и элиминации при мочеиспускании [4]. Локально продуцируемые белки (например, муцин и белок Tamm-Horsfall) могут препятствовать адгезии и размножению микробов [11]. Очищение нарушается неадекватным мочеиспусканием, наличием остаточной мочи, повышением давления в мочевом пузыре, воспалением слизистой оболочки мочевого пузыря или наличием камней. При проникновении бактерий в уроэпителий и взаимодействии с Toll-подобными рецепто-

рами запускается производство антимикробных белков (дефензинов), хемокинов и цитокинов, в том числе интерлейкина (IL) 1, фактора некроза опухоли альфа, IL 6 и IL 8, что приводит к привлечению в очаг воспалительных клеток и развитию повреждения почечной ткани. При проникновении микробов в почки (пиелонефрит) развивается острая, чаще фокальная, инфильтрация воспалительными клетками слизистой оболочки лоханки (пиелит) и почечного интерстиция (нефрит), сопровождающаяся отеком, повреждением канальцевых клеток и иногда некрозом [4, 12]. Генетическая вариабельность антибактериального ответа определяет разнообразие клинических проявлений болезни и склонность к склерозированию [13, 14]. Необходимо отметить, что антибиотики значительно снижают уровни IL 1 $\beta$ , IL 6 и IL 8 в моче в течение 12–24 ч от начала лечения при фебрильной ИМВП. Этот факт говорит в пользу мнения, что раннее начало терапии (в течение 72 ч) очень важно для предупреждения склерозирования почечной ткани [13].

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

У новорожденных и детей грудного возраста симптомы неспецифичны: рвота, диарея, потеря массы тела, субфебрилитет. У детей более старшего возраста к основным симптомам ИМВП следует отнести подъемы температуры (чаще до фебрильных цифр) без катаральных явлений, рвоту, диарею, боли в животе и/или области поясницы, резкий запах мочи, дизурические явления (учащенное и/или болезненное мочеиспускание, дневное и ночное недержание мочи, императивные позывы на мочеиспускание) [14].

У детей до 6-месячного возраста болезнь часто проявляется только фебрильной лихорадкой (> 38 °C); иногда отмечаются раздражительность, рвота, вялость, отказ от кормления. У младенцев младше 3 мес повышен риск бактериемии и выше вероятность не диагностированных ранее врожденных пороков развития мочевыводящих путей [15]. У детей старшего возраста, как правило, наблюдаются более четкие симптомы воспаления мочевого пузыря и/или боли в боку.

В недавно проведенном метаанализе [16] оценили диагностическую точность признаков и симптомов ИМВП у младенцев 3–24 мес с лихорадкой (> 38 °C) и детей старше 24 мес. У младенцев для постановки диагноза ИМВП наиболее достоверным оказалось наличие 2 или более следующих признаков: наличие в анамнезе эпизода ИМВП, лихорадка длительностью более 24 ч или выше 40 °C, отсутствие циркумцизии у мальчиков и болезненность в надлобковой области. При этом комбинация признаков повышала вероятность ИМВП. Для более старших детей самыми надежными были следующие симптомы: боли в животе с лихорадкой более 38 °C, боли в спине, дебют недержания мочи, дизурия. Плохой запах мочи не был прогностическим признаком начала ИМВП [16].

### ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Наиболее достоверным методом диагностики является анализ мочи — клинический и на посев (бакте-

риологическое исследование). Для младенцев и детей, не владеющих туалетными навыками, наиболее надежен сбор мочи путем надлобковой пункции мочевого пузыря, однако вследствие инвазивности процедуры применяется крайне редко. Катетеризация мочевого пузыря или сбор при свободном мочеиспускании средней порции мочи являются наиболее реальной альтернативой [17]. Обученные туалетным навыкам дети могут собрать среднюю порцию мочи для анализа после гигиены наружных половых органов [17–19].

Диагноз инфекции мочевыводящих путей наиболее вероятен при выявлении лейкоцитурии более 25 в 1 мкл, более 10 в поле зрения, более 50 бактерий в поле зрения в клиническом анализе и бактериурии более 100 000 микробных ед./мл при посеве мочи на стерильность. Изолированная пиурия, бактериурия или положительный нитратный тест у детей до 6 мес не являются достоверными признаками инфекции мочевыводящих путей [20–26].

Данные клинического анализа крови: лейкоцитоз более  $10-12 \times 10^9/\text{л}$  и повышение С-реактивного белка, прокальцитона и скорости оседания эритроцитов более 10–15 мм/ч указывают на высокую вероятность бактериальной инфекции почечной локализации.

Дифференциально-диагностические критерии острого цистита и острого пиелонефрита приведены в табл.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ультразвуковое исследование является неинвазивным скрининговым методом, который позволяет дать оценку размерам почек, состоянию чашечно-лоханочной системы, объему и состоянию стенки мочевого пузыря; заподозрить наличие аномалий строения мочевыводящих путей (расширение чашечно-лоханочной системы, стеноз мочеточника и др.), камней. Для выявления вышеуказанных причин необходимо проводить ультразвуковые обследования при наполненном мочевом пузыре, а также после мицесии.

Микционная цистография выполняется в стадию ремиссии инфекции для выявления ПМР и определения его степени, а также для выявления уретероцеле, дивертикула, клапана задней уретры. Цистографию проводят всем детям до 2 лет после фебрильного эпизода ИМВП в стадию ремиссии, при рецидивирующем течении ИМВП, дилатации чашечно-лоханочной системы (по данным УЗИ почек).

Динамическая нефросцинтиграфия с мицесионной пребой — изотопное исследование, позволяющее оценить уродинамику и исключить пузирно-мочеточниковый рефлюкс.

Статическая нефросцинтиграфия димеркалтосукциновой кислотой проводится для выявления очагов нефросклероза не ранее чем через 6 мес после острого эпизода ИМВП.

Экскреторная урография, магнитно-резонансная урография служат в качестве вспомогательных методик для выявления обструкции, аномалии развития органов мочевой системы (после исключения ПМР).

### ЛЕЧЕНИЕ

#### Основные принципы лечения при ИМВП:

- безотлагательное назначение антибактериальных препаратов;
- ориентация на чувствительность микроорганизмов;
- своевременное выявление и коррекция нарушений уродинамики;
- длительная антимикробная профилактика при ПМР и рецидивирующем ИМВП;
- контроль за функциональной способностью кишечника;
- коррекция дозы антибактериального препарата в зависимости от азотовыделительной функции почек.

#### Дети младше 3 мес

Всем новорожденным при фебрильной лихорадке показано лечение антибиотиком внутривенно, не дождаясь результатов исследования мочи, крови и спинномозговой жидкости. Детям от 1 до 3 мес с предпо-

**Таблица.** Дифференциально-диагностические критерии острого цистита и острого пиелонефрита

Симптом	Цистит	Пиелонефрит
Повышение температуры $> 38^{\circ}\text{C}$	Не характерно	Характерно
Интоксикация	Редко (у детей раннего возраста)	Характерна
Дизурия	Характерна	Не характерна
Боли в животе/пояснице	Не характерны	Характерны
Лейкоцитоз (нейтрофильный)	Не характерен	Характерен
Скорость оседания эритроцитов	Не изменена	Увеличена
Протеинурия	Нет	Небольшая
Гематурия, %	40–50	20–30
Макрогематурия, %	20–25	Нет
Лейкоцитурия	Характерна	Характерна
Концентрационная функция почек	Сохранена	Снижена
Увеличение размеров почек (УЗИ)	Нет	Возможно
Утолщение стенки мочевого пузыря (УЗИ)	Возможно	Нет

ложительной или подтвержденной ИМВП внутривенное введение антибиотика показано после получения результатов анализов крови, мочи и, по показаниям, спинно-мозговой жидкости [27].

### **Пиелонефрит. Младенцы старше 3 мес и дети**

В 2007 г. данные Кохрейновского обзора показали, что 10- и 14-дневное пероральное лечение цефаксимом или амоксициллин/клавулановой кислотой так же эффективно, как 2- или 4-дневное введение антибактериального препарата с последующим переходом на пероральный прием. Кроме того, были показаны схожие результаты при однократном и трехкратном (каждые 8 ч) введении аминогликозида [28]. Учитывая высокую вариабельность чувствительности микроорганизмов к антибиотикам в зависимости от географического региона и особенностей организма ребенка, знание локальных данных важно для эмпирической терапии. Окончательный выбор препарата должен быть основан на данных микробиологического исследования и чувствительности антибиотика. Недавно опубликованные в Северной Америке и Европе данные демонстрируют высокую частоту резистентности кишечной палочки к таким антибиотикам, как ампициллин (38–65%), амоксициллин/клавулановая кислота (7–43%), котримоксазол (8–35%) [5, 7, 29]. Устойчивость *Klebsiella* и *Proteus* так же высока, хотя их чувствительность к цефаксиму, цефтриаксону и аминогликозидам сохраняется [30].

Большинство исследований по пероральному применению антибиотиков исключают пациентов с серьезной урологической патологией и не стратифицируют больных с ПМР, поэтому их результаты не могут быть приняты во внимание.

### **Инфекция нижних мочевыводящих путей.**

#### **Младенцы старше 3 мес и дети**

В Кохрейновском обзоре было показано, что большинство исследований, сравнивающих эффективность короткого и стандартного курсов антибактериальной терапии при инфекции нижних мочевыводящих путей, низкого качества [31, 32]. Тем не менее, консенсусное мнение таково: короткий курс (2–4 дня) допустим только для неосложненного цистита.

### **Рецидивирующая ИМВП**

Рецидивирующее течение ИМВП развивается в среднем у 75% пациентов, у которых первый эпизод инфекции отмечался в возрасте до одного года; у 40% девочек и 30% мальчиков при манифестации после одного года жизни [33]. Факторами риска для рецидивирования являются ПМР, семейная история по ИМВП, редкие мочеиспускания и недостаточный прием внутрь жидкости. Соответственно, мерами профилактики рецидивирования являются нормализация ритма мочеиспусканий, достаточный питьевой режим. Значение антибактериальной профилактики рецидивов широко изучается, однако данных, основанных на доказательности, пока не получено.

В то же время необходимо отметить, что, по рекомендациям Американской академии педиатрии, антибакте-

риальную профилактику можно проводить в случае ее эффективности.

В отечественном исследовании, проведенном в НЦЗД (Москва) Т. С. Вознесенской и соавт., была показана эффективность применения фитопрепарата Канефрон Н (Бионорика СЕ, Германия) для профилактики рецидивов неосложненных ИМВП [34].

Длительность антибактериальной профилактики избирается индивидуально, обычно не менее 6 мес.

### **ПРОГНОЗ**

Около 70% младенцев и детей в качестве первого эпизода фебрильной ИМВП имеют пиелонефрит, и почечные рубцы (т. е. очаги склероза в почечной ткани) выявляются в дальнейшем у 15–30% из них [35–38]. При своевременном адекватном лечении у большинства младенцев и детей быстро наступает выздоровление без серьезных долгосрочных последствий, но небольшая часть пациентов все-таки подвержена риску рецидивирования, прогрессирующего почечного повреждения.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Современные знания об ИМВП, споры о степени значимости данной патологии в прогрессировании почечного повреждения вызывают большой интерес у клиницистов, а также у исследователей. Только дальнейшие проспективные рандомизированные, предпочтительно слепые плацебо контролируемые, исследования способны подтвердить или опровергнуть результаты последствий позднего/раннего начала лечения острой ИМВП с лихорадкой, уместность консервативного ведения, хирургической коррекции или отсутствие вмешательства при различных стадиях ПМР.

В настоящее время основными положениями являются следующие.

- У новорожденных при фебрильной лихорадке показано безотлагательное начало антибактериальной терапии внутривенно.
- У детей старшего возраста эмпирическая антибактериальная терапия должна быть начата сразу после подтверждения лейкоцитурии и бактериурии, не дождаясь результатов посева, с последующей коррекцией лечения в зависимости от результатов бактериологического исследования, чувствительности к антибиотикам и эффективности уже назначенного препарата.
- При рецидивирующем течении ИМВП возможно проведение антибактериальной профилактики в случае ее эффективности наряду с нормализацией ритма мочеиспусканий и питьевого режима.
- С целью профилактики рецидивов возможно применение фитопрепарата Канефрон Н.
- С целью скрининга и своевременного выявления ИМВП необходимо при всех эпизодах лихорадки контролировать анализы мочи и крови, а также хотя бы один раз на первом году жизни выполнить УЗИ почек для исключения аномалии развития мочевыводящих путей.

### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shaikh N., Morone N.E., Bost J.E., Farrell M.H. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 302–8.
2. Chen J.J., Pugach J., West D., Naseer S., Steinhardt G.F. Infant vesicoureteral reflux: a comparison between patients presenting with a prenatal diagnosis and those presenting with a urinary tract infection. *Urology.* 2003; 61: 442–6.
3. Chand D.H., Rhoades T., Poe S.A., Kraus S., Strife C.F. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol.* 2003; 170: 1548–50.
4. Детская нефрология. Под ред. Э. Лойманна, А. Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. М.: Литтерра. 2010. 400 с.
5. Gokce I., Alpay H., Biyikli N., Ozdemir N. Urinary tract pathogens and their antimicrobial resistance patterns in Turkish children. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21: 1327–8.
6. Prelog M., Schiefecker D., Fille M., Wurzner R., Brunner A., Zimmerhackl L.B. Febrile urinary tract infection in children: ampicillin and trimethoprim insufficient as empirical mono-therapy. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 597–602.
7. Zhanell G.G., Hisanaga T.L., Laing N.M., DeCorby M.R., Nichol K.A., Palatnick L.P. et al. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents.* 2005; 26: 380–8.
8. Johnson J.R. Microbial virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2003; 17: 261–78.
9. Wiles T.J., Kulesus R.R., Mulvey M.A. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Exp Mol Pathol.* 2008; 85: 11–9.
10. Rosen D.A., Hooton T.M., Stamm W.E., Humphrey P.A., Hultgren S.J. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med/Public Library of Science.* 2007 [cited 2008 November 10]; 4: e329. Available from: <http://www.plos.org/journals/>
11. Chowdhury P., Sacks S.H., Sheerin N.S. Minireview: functions of the renal tract epithelium in coordinating the innate immune response to infection. *Kidney Int.* 2004; 66: 1334–44.
12. Weiss M., Liapis H., Tomaszewski J.E., Arend L.J. Pyelonephritis and other infections, reflux nephropathy, hydronephrosis, and nephrolithiasis. In: Jennette C.J., Olson J.L., Schwartz M.M., Silva F.G., editors. *Hepinstall's pathology of the kidney.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007. P. 991–1081.
13. Jahnukainen T., Chen M., Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20: 1043–53.
14. Lundstedt A.C., McCarthy S., Gustafsson M.C.U., Godaly G., Jodal U., Karpman D. et al. A genetic basis of susceptibility to acute pyelonephritis. *PLoS ONE.* 2007 [cited 2008 November 10]; 2: e825. Available from: <http://www.plos.org/journals/>
15. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Feverish illness in children — assessment and initial management in children younger than 5 years. In: Welsh A., editor. CG47. National Institute for Health and Clinical Excellence: clinical guidelines. London, RCOG Press. 2007. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG47Guidance.pdf> [accessed June 23, 2009].
16. Shaikh N., Morone N.E., Lopez J., Chianese J., Sangvai S., D'Amico F. et al. Does this child have a urinary tract infection? *JAMA.* 2007; 298: 2895–904.
17. McGillivray D., Mok E., Mulrooney E., Kramer M.S. A head-to-head comparison: «clean-void» bag versus catheter urinalysis in the diagnosis of urinary tract infection in young children. *J Pediatrics.* 2005; 147: 451–6.
18. Vaillancourt S., McGillivray D., Zhang X., Kramer M.S. To clean or not to clean: effect on contamination rates in midstream urine collections in toilet-trained children. *Pediatrics.* 2007; 119: e1288–e1293.
19. Larcombe J. Cleaning of the perineal/genital area before urine collection from toilet-trained children prevented sample contamination. *Evid Based Med.* 2007; 12: 178.
20. Gorelick M.H., Shaw K.N. Screening tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 1999; 104: e54.
21. Whiting P., Westwood M., Watt I., Cooper J., Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatrics.* 2005; 5: 4.
22. Zorc J.J., Kiddoo D.A., Shaw K.N. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18: 417–22.
23. Hellerstein S. Evolving concepts in the evaluation of the child with a urinary tract infection. *J Pediatrics.* 1994; 124: 589–92.
24. Hellerstein S. Recurrent urinary tract infections in children. *Pediatr Infect Dis.* 1982; 1: 271–81.
25. Hoberman A., Wald E.R., Reynolds E.A., Penchansky L., Charron M. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatrics.* 1994; 124: 513–9.
26. Zorc J.J., Levine D.A., Platt S.L., Dayan P.S., Macias C.G., Krief W. et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics.* 2005; 116: 644–8.
27. Ishimine P. The evolving approach to the young child who has fever and no obvious source. *Emerg Med Clin North Am.* 2007; 25: 1087–115.
28. Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 17: CD003772.
29. Neuhaus T., Berger C., Buechner K., Parvex P., Bischoff G., Goetschel P. et al. Randomised trial of oral versus sequential intravenous/oral cephalosporins in children with pyelonephritis. *Eur J Pediatrics.* 2008; 167: 1037–47.
30. Marild S., Jodal U., Sandberg T. Ceftibuten versus trimethoprim-sulfamethoxazole for oral treatment of febrile urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 521–6.
31. Doganis D., Sifas K., Mavrikou M., Issaris G., Martirosova A., Perperidis G. et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics.* 2007 [cited 2008 November 10]; 120: e922–e928.
32. Michael M., Hodson E.M., Craig J.C., Martin S., Moyer V.A. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 1: CD003966.
33. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection: diagnosis, treatment and long-term management of urinary tract infection in children. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. 2007; CG54: i–136.
34. Вознесенская Т.С., Кутафина Е.К. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2007; 4 (5): 38–40.
35. Williams G.J., Wei L., Lee A., Craig J.C. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 4: CD001534.
36. Benador D., Benador N., Slosman D.O., Nussl D., Mermilliod B., Girardin E. Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr.* 1994; 124: 17–20.
37. Lin K.Y., Chiu N.T., Chen M.J., Lai C.H., Huang J.J., Wang Y.T. et al. Acute pyelonephritis and sequelae of renal scar in pediatric first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: 362–5.
38. Hoberman A., Wald E.R., Hickey R.W., Baskin M., Charron M., Majd M. et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics.* 1999; 104: 79–86.

Л.Р. Селимзянова<sup>1, 2</sup>, Е.А. Вишнёва<sup>1</sup>, Е.А. Промыслова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

# Тонзиллиты у детей: вопросы патогенеза и возможности фитотерапии

## Контактная информация:

Селимзянова Лилия Робертовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела стандартизации и клинической фармакологии Научного центра здоровья детей, ассистент кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-65, e-mail: selimzyanova@ncd.ru

Статья поступила: 04.06.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

Воспаление небных миндалин (острый и хронический тонзиллит) — актуальная проблема педиатрии. До настоящего времени не установлены некоторые звенья патогенеза формирования хронического тонзиллита, несмотря на высокую распространенность болезни. В статье представлены современные данные о формировании биопленок при хронических тонзиллитах, а также об иммунологических особенностях лимфоидной ткани кольца Пирогова–Вальдайера у детей. Авторы подчеркивают, что назначение антибактериальной терапии при воспалении небных миндалин должно быть четко обосновано в связи с возможным развитием резистентности микрофлоры, а также нарушением естественного баланса микробиоты полости рта. Для определения правильной тактики ведения немаловажным является дифференциальная диагностика тонзиллита и достаточно редко встречающегося синдрома Маршалла. Продемонстрирована эффективность использования комплексного лекарственного растительного препарата при острых и хронических тонзиллитах у детей.

**Ключевые слова:** тонзиллит, синдром Маршалла, тонзиллофарингит, фитотерапия, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 129–133)

Актуальность проблемы острых, рецидивирующих и хронических инфекций верхних дыхательных путей у детей не вызывает сомнений. Этиологическим фактором острых респираторных инфекций (ОРИ), как правило, являются различные вирусы, однако в 30% общего числа визитов к врачу по поводу острого воспалительных заболеваний дыхательных путей пациентам назначается антибиотик [1].

Известно, что использование антибактериальных препаратов сопряжено с развитием резистентности микробной флоры. Так, данные метаанализа, опубликованные в 2010 г., свидетельствуют о том, что антибактериальная терапия, назначаемая на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи пациентам с инфекциями респираторного тракта или мочевых путей, зачастую приводит к развитию бактериальной

Л.Р. Selimzyanova<sup>1, 2</sup>, Е.А. Vishnyova<sup>1</sup>, Е.А. Promyslova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

# Tonsillitis in Children: Issues of Pathogenesis and Potential of Phytotherapy

*Inflammation of palatine tonsils (acute and chronic tonsillitis) is a pressing issue of pediatrics. Several pathogenetic links of chronic tonsillitis development have not been identified yet despite high prevalence of the disease. The article presents current data on formation of biofilms at chronic tonsillitis and immunological peculiarities of the Pirogoff-Waldeyer's tonsillar ring's lymphoid tissue in children. Authors emphasize the fact that prescription of antibacterial therapy at inflammation of palatine tonsils must be clearly justified due to the risk of development of microflora resistance, as well as of disturbed natural balance of mouth cavity microbiota. Differential diagnosis of tonsillitis and rare Marshall syndrome is important for determining appropriate management tactics. The authors demonstrated effectiveness of using a complex phytopreparation for acute and chronic tonsillitis in children.*

**Key words:** tonsillitis, Marshall syndrome, tonsillopharyngitis, phytotherapy, children.

(Педиатрическая фармакология — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 129–133)

резистентности к применяемому препарату. Это создает условия для формирования устойчивости микробов к антибактериальным средствам первой линии не только у конкретного индивидуума, получавшего антибиотик, но и на популяционном уровне. Интересно, что наиболее выраженный эффект снижения чувствительности к назначенному препарату у пациента после антибактериальной терапии наблюдается в течение 1 мес после лечения, однако может персистировать до одного года [2].

Нарушение биоценоза глотки вследствие предшествующей антибактериальной терапии рассматривается в качестве одной из возможных причин неэффективности, казалось бы, правильно назначенного противомикробного средства [3].

Тонзиллофарингит как проявление острой респираторной инфекции встречается приблизительно у 15% пациентов [4]. Этиологическая структура острых тонзиллофарингитов, как и других клинических форм острой респираторной инфекции, представлена в основном различными респираторными вирусами [5]. Наиболее значимым бактериальным возбудителем острого тонзиллофарингита является *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А, БГСА). Частота выделения БГСА зависит от возраста: у детей — в 30–43% случаев, у взрослых — в 5–15% [6–8]. Острые тонзиллиты стрептококковой этиологии требуют обязательного назначения антибактериального препарата внутрь.

Самостоятельная этиологическая роль других бактериальных агентов, таких как атипичные возбудители (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*) и стрептококки серогрупп С и G, до настоящего времени остается дискутабельной, в связи с чем польза рутинного назначения антибиотика при выявлении указанных микроорганизмов остается спорной [5].

Показано, что у здоровых детей миндалины также не являются стерильными. Так, исследование, проведенное в Научном центре здоровья детей, показало, что такие микроорганизмы, как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, могут обнаруживаться у пациентов детского возраста в отсутствии клинических признаков воспаления, что также не требует назначения антибиотиков [9].

Нередко педиатры и оториноларингологи сталкиваются с проблемой рецидивов тонзиллитов и хроническим воспалением небных миндалин. В такой ситуации необходимо проводить дифференциальную диагностику с синдромом PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis — периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, шейный лимфаденит), другое наименование этого заболевания — синдром Маршалла. G. S. Marshall с соавт. в 1987 г. впервые опубликовали данные о 12 детях с этим заболеванием [10]. При PFAPA у ребенка отмечаются периодические подъемы температуры, сопровождающиеся воспалением небных миндалин (в ряде

случаев с выпотом), афтозные язвы в ротовой полости, увеличение шейных лимфатических узлов. Недавно опубликованные результаты многоцентрового исследования, включавшего 301 пациента с PFAPA, свидетельствуют о том, что клинические проявления этого заболевания могут быть гораздо более разнообразными. Так, у 131 пациента имелись гастроинтестинальные симптомы, у 86 — артриты и/или миалгии, у 36 — кожные высыпания, у 8 детей отмечалась неврологическая симптоматика [11].

Симптомокомплекс длится в среднем 4–5 дней, после чего самостоятельно разрешается. Подобные состояния повторяются 1 раз в 1–2 мес. Заболевание начинается в возрасте 2–5 лет [12–15], хотя существуют данные о пациентах с более ранним началом болезни: норвежские исследователи сообщают о ребенке с PFAPA, диагностированным в 11-месячном возрасте [16]. Несколько чаще заболевание встречается у мальчиков по сравнению с девочками (71 и 55%, соответственно) [17]. Кроме того, описаны семейные случаи PFAPA [13, 17–20], частота которых составляет 27% [11].

Причина возникновения данного заболевания до настоящего времени остается неясной. Несмотря на многочисленные попытки, так и не был выделен ни один микроорганизм, который мог бы служить этиологическим фактором PFAPA. Данное состояние принято относить к аутовоспалительным заболеваниям [21]. Предположить это позволили клинические данные, свидетельствующие об эффективности однократного введения преднизолона в дозе 1–2 мг/кг массы тела пациентам с PFAPA во время острого состояния. Фебрильные эпизоды у пациентов с PFAPA характеризуются активацией интерферона гамма (IFN  $\gamma$ ), фактора некроза опухоли альфа (TNF  $\alpha$ ), интерлейкинов (IL) 6, 18 [22–24], а также гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), IL 8 с активацией Th1 ответа [25].

Продолжается поиск генетических аномалий у пациентов с PFAPA. Например, у таких больных в воспаленных тканях часто обнаруживается белок SPAG7, функционально связанный с противовирусным и воспалительным ответом организма. Данная находка позволила высказать предположение о возможных генетических дефектах, обусловливающих патологическую секрецию этого протеина [26].

Заболевание характеризуется, как правило, благоприятным прогнозом: клинические проявления у большинства пациентов полностью исчезают к 8–10-летнему возрасту [15]. Однако, в 2008 г. появилась первая публикация о PFAPA у взрослых [27]; недавние исследования сообщают о группах взрослых пациентов с этим синдромом [28, 29].

PFAPA у взрослых пациентов может представлять собой либо рецидив заболевания после длительного перерыва, либо иметь персистирующее течение после дебюта в период детства [28]. Антибактериальная терапия таким больным не показана ввиду неэффективности [30]. Терапевтическая стратегия при PFAPA состоит

в разовом назначении кортикоидов (преднизолон 1–2 мг/кг веса ребенка), которое прерывает приступ лихорадки в течение нескольких часов. Таким образом удается контролировать фебрильные эпизоды у 87,5% больных, однако после введения кортикоидов следующий лихорадочный приступ наступает быстрее [31]. Попытки использования циметидина для предотвращения фебрильных эпизодов показали его эффективность лишь у 27% больных [14]. Профилактическое назначение колхицина, по данным одних авторов, приводило к частичной ремиссии с удлинением межприступных периодов [14], другие исследователи отмечали отсутствие значимого эффекта, как и при применении нестериоидных противовоспалительных средств (парацетамол, ибупрофен) [32]. Имеются сообщения об эффективности тонзиллэктомии и аденоонтзиллэктомии у детей с PFAPA при неэффективности медикаментозной терапии и/или значительном снижении качества жизни пациентов [33, 34]. Результаты ретроспективного исследования, проведенного в Италии, в котором приняли участие 275 больных с PFAPA, свидетельствуют об отсутствии существенной разницы эффекта терапии в катамнезе (в среднем период наблюдения составил 54,5 мес). Полная клиническая ремиссия наступила у 65,9% пациентов после тонзиллэктомии и у 59,1% детей, получавших консервативную терапию [35].

Хроническое воспаление небных миндалин (хронический тонзиллит), несомненно, встречается гораздо чаще, чем синдром PFAPA, однако до сих пор патогенез этого состояния до конца не изучен.

Известно, что лимфоглоточное кольцо Пирогова–Вальдайера, в состав которого входят в том числе и небные миндалины, является составной частью лимфоидной ткани слизистых оболочек (Mucosa-associated lymphoid tissue, MALT), которая представлена назофарингеальной лимфоидной тканью (Nasopharynx-associated lymphoid tissue, NALT), лимфоидной тканью, ассоциированной с бронхами (Bronchus-associated lymphoid tissue, BALT), лимфоидной тканью, ассоциированной с желудочно-кишечным трактом (Gut-associated lymphoid tissue, GALT), и лимфоидной тканью урогенитальной системы [36]. Лимфоидная ткань NALT включает элементы как неспецифической, так и специфической защиты, обладая в определенной степени некоторой автономностью, что позволяет рассматривать ее в качестве возможной точки приложения для модуляции иммунного ответа [37, 38], в том числе для вакцинации [39, 40].

Местные иммунные механизмы играют важную роль при хроническом тонзиллите: в частности, у больных с данной патологией отмечено нарушение распределения дендритных и антигенпрезентирующих клеток с уменьшением количества дендритных клеток на поверхности эпителия и увеличением в криптах и вокруг фолликулов [41].

В последние годы много внимания уделяется микробным биопленкам, формирование которых резко снижает эффективность антибактериальной терапии. Подобные сообщества микроорганизмов

обнаруживаются и при хроническом воспалении небных и глоточных миндалин, особенно при наличии их гипертрофии [42]. До настоящего времени остается недостаточно ясным, является ли формирование биопленок в криптах миндалин следствием хронического воспаления, либо представляет собой его каузативный фактор [43]. Однако, можно предполагать эффективность мер, предотвращающих бактериальную адгезию к мукозальному слою [42].

Клинические проявления острой респираторной инфекции во многом обусловлены воспалительной реакцией макроорганизма: вследствие инфицирования клеток происходит выброс провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь привлекают клетки воспаления [44–47]. Симптомы воспалительной реакции организма могут существенно нарушать качество жизни пациента, в связи с чем при острой респираторной инфекции нередко требуется применение противовоспалительной терапии.

Одним из лекарственных средств, обладающих противовоспалительными, антимикробными и иммуномодулирующими свойствами, является Тонзилгон Н («Бионорика», Германия). Комбинация биологически активных компонентов препарата активизирует также неспецифические факторы защиты организма.

Проведенные исследования *in vitro* свидетельствуют о наличии у лекарственного растительного препарата Тонзилгон Н иммуномодулирующих свойств. Эти свойства проявились как в отношении факторов врожденного (естественная цитотоксическая активность и фагоцитоз), так и приобретенного (стимуляция антителогенеза) иммунитета [57].

Препарат выпускается в двух лекарственных формах: капли для приема внутрь (для пациентов с возраста 1 года) и драже (для пациентов с 6 лет). Действующими веществами являются водно-спиртовые экстракты лекарственных растений: корня алтея, цветков ромашки, травы хвоща, листьев грецкого ореха, травы тысячелистника, коры дуба, травы одуванчика лекарственного.

Положительное отношение в современном обществе к фитотерапии подтверждается исследованиями, проведенными у пациентов с различной патологией [48, 49]. Лекарственные растения в большинстве своем обладают минимальными побочными эффектами [50]; кроме того, их можно сочетать между собой для усиления клинического эффекта и нивелирования побочных явлений [51]. Однако, немаловажное значение имеет качество лекарственного сырья, из которого изготавливается фитопрепарат [52, 53].

Немецкая фармацевтическая компания «Бионорика» разработала концепцию фитониринга (от англ. *phytioneer*ing: *phyto* — растение, *engineering* — техническая разработка), что означает исследование активных компонентов растений, а также инновационные технологии их сохранения в процессе переработки и изготовления лекарственного средства.

По данным исследования, проведенного с участием 50 часто болеющих детей, препарат показал хороший клинический эффект в виде сокращения частоты ОРИ

в 1,5 раза как при текущих инфекциях, так и при профилактическом применении. Кроме того, были отмечены позитивные изменения со стороны местного иммунного ответа: при исходно сниженных показателях после использования препарата зафиксировано повышение фагоцитарной активности нейтрофилов в крови, а также увеличение уровня секреторного иммуноглобулина А и лизоцима в слюне [54].

У детей с хроническим тонзиллитом отмечается дисбаланс оксидантной/антиоксидантной системы со сдвигом в сторону усиления процессов перекисного окисления липидов, что может приводить к усиленной альтерации тканей [55, 56]. Применение фитопрепарата в группе из 92 детей с хроническим тонзиллитом, наряду со стандартной терапией (промывание миндалин антисептиками, физиолечение), оказало достоверное активирующее влияние на состояние антиоксидантной системы. В группе контроля, включавшей детей, которые получали

только стандартную терапию, изменений параметров антиоксидантной системы не произошло [56, 57].

Разрешено и обоснованно использование Тонзилгона Н в комбинации с антибактериальными средствами (по показаниям), в связи с тем, что Тонзилгон Н усиливает эффективность антибактериальной терапии при совместном применении.

Таким образом, растительный препарат Тонзилгон Н можно рекомендовать для включения в комплекс лечебных мероприятий у детей с острыми и хроническими тонзиллитами уже с возраста 1 года на основании особенностей патогенеза этих заболеваний и результатов клинических исследований.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Heikkinen T., Jarvinen A. *Lancet*. 2003; 361 (9351): 51–59.
2. Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A., Mant D., Hay A.D. *BMJ*. 2010; 340: 2096.
3. Pichichero M.E., Casey J.R. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 137 (6): 851–857.
4. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Lee G., Martin J.M., van Beneden C. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012; 55 (10): 1279–1282.
5. Андреева И.В., Стецюк О.У., Азовская О.В., Козлов Р.С. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013; 13 (5): 198–211.
6. Bisno A.L. Acute pharyngitis: betiology and diagnosis. *Pediatrics*. 1996; 97 (6 Pt. 2): 949–954.
7. Дармаян А.С. Совершенствование методов диагностики и лечения острых тонзиллитов у детей. Автореф. дис... канд. мед. наук. М. 2010. 24 с.
8. Chiappini E., Regoli M., Bonsignori F., Sollai S., Parretti A., Galli L., de Martino M. *Clin Ther*. 2011; 33 (1): 48–58.
9. Катосова Л.К., Намазова Л.С., Кузнецова М.Н., Пономаренко О.А., Извольская З.А., Алексина С.Г., Лазарева А.В., Бочарова Л.В., Клюкина Л.П. *Педиатрическая фармакология*. 2007; 4 (2): 9–14.
10. Marshall G.S., Edwards K.M., Butler J., Lawton A.R. *J Pediatr*. 1987; 110 (1): 43–46.
11. Hofer M., Pillet P., Cochard M.M., Berg S., Krol P., Kone-Paut I., Rigante D., Hentgen V., Anton J., Brik R., Neven B., Touitou I., Kaiser D., Duquesne A., Wouters C., Gattorno M. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53 (6): 1125–1129.
12. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2005 Apr; 52 (2): 577–609.
13. Sampaio I.C., Rodrigo M.J., Monteiro Marques J.G. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28 (3): 254–255.
14. Feder H.M., Salazar J.C. A clinical review of 105 patients with PFAPA (A periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010; 99 (2): 178–84.
15. Баранов А.А., Татченко В.К., Бакрадзе М.Д. (ред.) *Лихорадочные синдромы у детей: Рекомендации по диагностике и лечению*. Москва: Союз педиатров России. 2011. 228 с.
16. Forsvoll J., Kristoffersen E.K., Oymar K. *Acta Paediatr*. 2013; 102 (2): 187–192.
17. URL: <http://www.uptodate.com/>
18. Adachi M.I., Watanabe A., Nishiyama A., Oyazato Y., Kamioka I., Murase M., Ishida A., Sakai H., Nishikomori R., Heike T. *J Pediatr*. 2011; 158 (1): 155–159.
19. Valenzuela P.M., Majerson D., Tapia J.L., Talesnik E. *Clin Rheumatol*. 2009; 28 (10): 1235–1237.
20. Anton-Martin P., Ortiz Movilla R., Guillen Martin S., Allende L.M., Cuesta Rubio M.T., Lopez Gonzalez M.F., Ramos Amador J.T. *PFAPA. Eur J Pediatr*. 2011; 170 (12): 1563–1568.
21. Kastner D.L., Aksentijevich I., Goldbach-Mansky R. *Cell*. 2010; 140 (6): 784–90.
22. Thomas K.T., Feder H.M. Jr., Lawton A.R., Edwards K.M. *J Pediatr*. 1999; 135 (1): 15–21.
23. Stojanov S., Hoffmann F., Kery A., Renner E.D., Hartl D., Lohse P., Huss K., Fraunberger P., Malley J.D., Zellerer S., Albert M.H., Belohradsky B.H. *Eur Cytokine Netw*. 2006; 17 (2): 90–97.
24. Stojanov S., Lapidus S., Chitkara P., Feder H., Salazar J.C., Fleisher T.A., Brown M.R., Edwards K.M., Ward M.M., Colbert R.A., Sun H.W., Wood G.M., Barham B.K., Jones A., Aksentijevich I., Goldbach-Mansky R., Athreya B., Barron K.S., Kastner D.L. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (17): 7148–7153.
25. Ling E., Israeli M., Klein T., Amir J., Harel L. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenopathy syndrome is associated with activation of GM-CSF and burst-like expression of IL-8 in peripheral blood. *Mod Rheumatol*. 2014, Mar 26. [Epub ahead of print].
26. Bens S., Zichner T., Stutz A.M., Caliebe A., Wagener R., Hoff K., Korbel J.O., von Bismarck P., Siebert R. *SPAG7* is a candidate gene for the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy (PFAPA) syndrome. *Genes Immun*. 2014 Apr-May; 15 (3): 190–4.
27. Padeh S., Stoffman N., Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J*. 2008; 10 (5): 358–360.
28. Onderka C.E., Ridder G.J. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA syndrome) in adults. *Dtsch Med Wochenschr*. 2012; 137 (10): 471–475.



Bionorica®

29. Cantarini L., Vitale A., Bartolomei B., Galeazzi M., Rigante D. *Clin Exp Rheumatol.* 2012; 30 (2): 269–271.

30. Peridis S., Pilgrim G., Koudoumnakis E., Athanasopoulos I., Houlakis M., Parpounas K. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010; 74 (11): 1203–1208.

31. Kyvsgaard N., Mikkelsen T., Korsholm J., Veirum J.E., Herlin T. *Dan Med J.* 2012; 59 (7): A4452.

32. Ovetchkine P., Bry M.L., Reinert P. *Arch Pediatr.* 2000; 7 (3): 578–582.

33. Garavello W., Pignataro L., Gaini L., Torretta S., Somigliana E., Gaini R. *J Pediatr.* 2011; 159 (1): 138–42.

34. Stelter K. *Laryngorhinootologie.* 2014; 93 (1): 84–102.

35. Vigo G., Martini G., Zoppi S., Vittadello F., Zulian F. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Jan 3. [Epub ahead of print].

36. Селимзянова Л.Р. *Педиатрическая фармакология.* 2009; 6 (2): 26–30.

37. Л.С. Намазова, Волков К.С., Торшоева Р.М., Алексеева А.А. Новые возможности иммуномодулирующей терапии часто болеющих детей. *Педиатрическая фармакология.* 2008; 5 (2): 11–19.

38. Селимзянова Л.Р., Промыслова Е.А., Вишнёва Е.А. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 103–107.

39. Canessa C., Vierucci S., Azzari C., Vierucci A. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010; 23 (1): 8–12.

40. Brandtzaeg P. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183 (12): 1595–1604.

41. Bussi M., Carlevato M.T., Panizzut B., Omede P., Cortesina G. *Acta Otolaryngol.* 1996; 523 (Suppl.): 112–114.

42. Diaz R.R., Piccifluoco S., Paraje M.G., Villegas N.A., Miranda J.A., Albesa I., Cremonezzi D., Commissio R., Paglini-Oliva P. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011; 30 (12): 1503–1509.

43. Torretta S., Drago L., Marchisio P., Cappadona M., Rinaldi V., Nazzari E., Pignataro L. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013; 77 (2): 200–204.

44. URL: <http://www.uptodate.com/contents/the-common-cold-in-children-clinical-features-and-diagnosis>

45. Turner R.B., Weingand K.W., Yeh C.H., Leedy D.W. *Clin Infect Dis.* 1998; 26 (4): 840–846.

46. Noah T.L., Becker S. *Am J Physiol.* 1993 Nov; 265 (5 Pt. 1): 472–478.

47. Noah T.L., Henderson F.W., Wortman I.A., Devlin R.B., Handy J., Koren H.S., Becker S. *J Infect Dis.* 1995; 171 (3): 584–592.

48. Humer M., Scheller G., Kapellen T., Gebauer C., Schmidt H., Kiess W. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010; 135 (19): 959–964.

49. George J., Ioannides D.L.L., Santamaria N.M., Kong D.C., Stewart K. *Med J Aust.* 2004; 181 (5): 248–251.

50. Posadzki P., Watson L.K., Ernst E. *Clin Med.* 2013; 13 (1): 7–12.

51. Виноградов В.М., Виноградова Т.А., Гажёв Б.Н., Беляев А.А., Мартынов В.К. *Домашний травник (Справочник по траволечению детей и взрослых).* Санкт Петербург: ИКФ Фолиант. 1995. 591 с.

52. Баранов А.А., Намазова Л.С. *Педиатрическая фармакология.* 2007; 4 (1): 37–41.

53. WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines. Geneva: WHO. 2007. 72 s.

54. Смирнова Г.И. *Детский доктор.* 2001; 4: 25–29.

55. Koc S., Aksoy N., Bilinc H., Duygu F., Uysal I.O., Ekinci A. Paraoxonase and arylesterase activity and total oxidative/anti-oxidative status in patients with chronic adenotonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011; 75 (11): 1364–1367.

56. Фейзуллаев Э.Ф., Карпова Е.П., Байкова В.Н. *Русский медицинский журнал.* 2009; 17 (4): 303–307.

57. Мельников О.Ф., Рыльская О.Т. Экспериментальное исследование иммуномодулирующих свойств Тонзилгона Н *in vitro* / Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2005; 3: 26.

## Ангина? Частые простуды?

Лекарственный растительный препарат

# Тонзилгон® Н

Рег. № 014245/01; П № 014245/02



- ▢ Устраняет воспаление и боль в горле
- ▢ Сокращает число рецидивов
- ▢ Повышает иммунитет

## Природа. Наука. Здоровье.

[www.bionorica.ru](http://www.bionorica.ru)



\*Тонзилгон® Н капли - для взрослых и детей от 1 года  
Тонзилгон® Н драже - для взрослых и детей старше 6 лет

# Newsletter September 2014, 20

## EPA INTERVIEW

### Simon Lenton

**Interviewer.** Congratulations on being elected to EPA Council. Please tell me something about yourself.

**Simon.** Well, I'm what we call a Consultant Paediatrician in Community Child Health in the UK which means I provide care to children and young people outside hospital settings.

**Interviewer.** Why did you choose that as a career?

**Simon.** I trained in paediatrics, nearly had a career in neonatology, and while I enjoyed acute care and saving lives I realised that it was the care for children with long-term conditions and disabilities and their families, that was most in need of improvement.

**Interviewer.** Could you expand on what you mean?

**Simon.** When I first started as a consultant paediatrician, I was referred children by general practitioners and the expectation was that I would see them in 20–30 minutes, diagnose their conditions and then either refer back to the general practitioner or review them again, probably every six months. Occasionally, I would get to know a family in more depth and realise the impacts of living with a long-term condition might have on the child, their parents and any siblings. I then began to realise how few support services that were for these families.

**Interviewer.** So what did you do next?

**Simon.** I thought I would start with the most complex children and chose those with non-malignant life-threatening conditions. I researched the associated prevalence and morbidity of these conditions—which was a world first and found they were four times more prevalent than previously thought. Unsurprisingly there was significant morbidity for parents, siblings and whole families and so set up a children's palliative care service known as the Lifetime Service, run predominantly by community children's nurses and clinical psychologists with the necessary skills, to support these families. The service was positively evaluated and received a number of awards.

**Interviewer.** What happened next?

**Simon.** The Lifetime Service model was adopted by the six Diana Nursing Teams, which were established as a memorial following the death of Princess Diana and then the Government made a £35 million investment to roll the model out across England. I then worked with a charity now known as «Together for Short Lives» to develop a multiagency care pathway approach to help the planning, delivery and improvement of the services. This included a matrix to aid end of life planning now known as the «Wishes Document» for advanced care planning for children. The intention is that children with life-threatening conditions have a regularly reviewed care plan that addresses the likely issues facing the child and family, including end of life care when that is imminent.

**Interviewer.** My guess is that you would like to see better palliative care develop across Europe?

**Simon.** The simple answer would be yes, but I am more interested in learning how other paediatricians and services are tackling similar problems across Europe so that I can learn from the best and then implement those ideas locally.

For example, locally we now ventilate children at home, who previously lived their lives on paediatric intensive care or hospital wards. This enables them to grow up at home with their parents, go to school and have more normal lives. I would be very interested to know how other paediatricians are responding to this challenge of technology dependent children.

**Interviewer.** What do you see as the major challenges facing the development of children's services in Europe?

**Simon.** I recently chaired an expert group to examine child friendly health care on behalf of the Council of Europe. Throughout Europe are similar issues — increasing demands on services, decreasing investment in services, often significant variations in the outcomes of similar services both within and between different countries, and the general feeling is that often services both within health and between different agencies are not well integrated meaning that the experience from the perspective of children and families is that services are disjointed and fragmented.

**Interviewer.** Tell me more about this child friendly health care initiative.

**Simon.** First we acknowledged the problems facing health services to children and families. We then examined the UN Convention on the Rights of the Child and extracted the relevant principles that relate to service delivery (rather than individual care recognising that there is a degree of overlap).

The three key principles that have practical implications are prevention, participation and provision based on pathways. If I may expand briefly:

1. Prevention includes protection from hazards that have the potential to cause harm and promotion of exposure to assets that have positive effects in terms of promoting well-being and resilience. In some ways they are the two sides of the prevention coin reflecting pathogenesis and salutogenesis.
2. Participation — we need to give children, young people and their families a greater voice in «the system» meaning greater involvement with individual decision-making, a clear role in service provision—as they are the ones that experience the healthcare process and finally a voice in the policy making and resource allocation parts of the system so that the issues that are important to today's children are reflected in future service development.
3. Provision based on pathways. To achieve good outcomes all the parts of a pathway need to be in place and working well together, coupled with key measurements along the way, with associated quality improvement initiatives to rectify any deficiencies found, as the outcome is only as good as the weakest link in the pathway.

Child friendly health care brings all these elements together into a practical framework that nations can adopt and adapt to their own local conditions as a starting point to improve the integration and experience of services to children and families.

[https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?Ref=CM\(2011\)113&Language=lanEnglish&Ver=add&Site=COE&BackColorInternet=DBDCF2&BackColorIntranet=FDC864&BackColorLogo=FDC86](https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?Ref=CM(2011)113&Language=lanEnglish&Ver=add&Site=COE&BackColorInternet=DBDCF2&BackColorIntranet=FDC864&BackColorLogo=FDC86)

Whilst written for the health service it is equally applicable to all agencies that contribute to better outcomes.

**Interviewer.** How was that received?

**Simon.** Remarkably well. I spent two days with 47 civil servants representing all the nations in Europe going through the document line by line and ironing out elements of the text which may not be politically acceptable to health ministers. Having reached a consensus the child friendly health care approach was endorsed by Ministers across Europe in the Declaration of Lisbon in 2011.

**Interviewer.** What has happened since then?

**Simon.** It's difficult for me to know, the Council of Europe was reorganised and is now less involved with health and healthcare issues, so there has been no formal rollout

strategy or an evaluation of implementation. In the UK I have taken the concepts of child friendly health care and adapted them for the current UK National Health Service structures, which have recently been radically reformed in England. I am calling this a «Family Friendly Framework» for the improvement of services to families.

**Interviewer.** If I gave you a magic wand and one wish, what would it be?

**Simon.** We all live on a small planet, that does not have unlimited resources, and perpetual economic growth is an ecological impossibility. We are already seeing the impact of human induced global climate change, growing inequalities within and between nations and the inevitable population migrations that follow. My wish would be for meaningful international co-operation to tackle the fundamental underlying economic problems, in order to achieve realistic sustainable development for the benefit of future generations of children.

## 7 TH EUROPAEDIATRICS CONGRESS FLORENCE, MAY 13<sup>th</sup>–MAY 16<sup>th</sup> 2015

135

By Professor Terence Stephenson

Chair of the EUROPAEDIATRICS 2015 Scientific Committee

Planning for this important international scientific meeting is now well underway and we hope that you will join us at the 7th European Congress in May 2015 for what will be an innovative and interactive educational programme. The meeting, which is being held in the centre of Florence, one of the most beautiful and cultural cities in Italy, will bring together almost 2000 paediatricians and other child health professionals from Europe and the rest of the world to share learning, expertise and ideas.

The programme for the congress, which is the highlight of the activities of the European Paediatric Association, the Union of National European Paediatric Societies and Associations (EPA/UNEPSA) is being developed by the EuroPaediatrics2015 Scientific Committee. This 7th biennial meeting will have an innovative format, with a mixture of plenary presentations by international child health experts and guideline sessions led by the European specialist societies which will give general paediatricians an opportunity to bring themselves up to date with the best evidence-based practice. The theme of sharing good practice will be continued in the more interactive personal practice sessions where leaders in their fields will present their approaches to the management of important paediatric conditions.

There will also be an opportunity to listen to debates, view posters and participate in workshops and discussions on topics of relevance to the wider aspects of the health and wellbeing of children and young people worldwide such as diversity, equity and children's rights.

The conference will also be accredited with the relevant European educational programmes so delegates will be able to register for CME/CPD points.

Outside of the scientific programme, there is a social programme which includes a cocktail party and gala dinner and many opportunities for informal social exchanges. We particularly hope that the Europaediatrics 2015 will be an occasion for those in the early stages of their careers to meet new colleagues and forge lasting friendships across Europe as well as for others colleagues to renew old friendships. When the scientific programme is over for the day, the setting for the Congress in the Fortezza da Basso in centre of Florence offers opportunities for delegates to visit world-renowned museums and art galleries or just to stroll the streets and take in the views and the history in the city which was the cradle of the Renaissance.

Further details of the programme will be announced on the EPA website [www.epa-unepsa.org](http://www.epa-unepsa.org) and there will be an early-bird rate for delegates registering early.

# EPA-UNEPSA NEWSLETTER

## EUROPAEDIATRICS 2015 FLORENCE

As Chair of the Scientific Committee of EuroPaediatrics 2015 I would like to welcome you to Florence 13–16 May 2015. Florence is one of the most beautiful cities in the world with a unique artistic history, a wonderful Mediterranean climate and Italian food and style!

The international airport is 4 km from the city centre. There are 378 hotels to choose from, most within walking distance of the city centre Conference venue, the museums, the restaurants and the railway station.

We plan to make this conference as interactive as possible, responsive to the needs of practising paediatricians and to reflect previous delegate feedback.

We want the conference to help your paediatric practice when you return to work in your country the following week.

For example, we aim to have 'Clinical Guidelines' Sessions presenting national or international Guidelines led by European Specialist Societies and of interest to general paediatricians across Europe. There will also be 'Personal Practice' Sessions and 'Sub-Specialty' Work-shops in a number of paediatric fields.

Attendees at Personal Practice Sessions will receive extra Continuing Medical Education Credits and all participating delegates will receive a Certificate of Attendance per session. Delegates who attend 3 Personal Practice sessions will receive a Diploma instead of separate Certificates.

Depending on delegate numbers, we will choose an appropriate size of room and indeed may run popular sessions more than once over the 4 days of the meeting. We are looking at the possibility of simultaneous translation for the most popular sessions.

The theme of the conference will be 'Learning across Borders and Languages', a kind of educational 'Medicine sans Frontieres':

- Apprendimento delle Lingue attraverso le Frontiere e
- Apprendre a travers les Frontieres et les Langues
- Über Grenzen und Sprachen hinaus Lernen
- Aprendizaje a traves de las Fronteras e Idiomas
- Обучение несмотря на границы и языки

There will also be plenary lectures, debates, 'hot topics' sessions, satellite symposia and the med free communication sessions with Faculty feedback for less senior presenters.

We will be calling for abstract submissions for these free communication and poster sessions. The book of abstracts with all the accepted abstracts will be published as a supplement to *The Journal of Pediatrics*.

Training opportunities will include a media training sessions on "How to become a good presenter" and "How to write an abstract".

Of course we have plans too for an opening ceremony, welcome buffet and cultural program.

I hope you agree that an interactive format and the involvement of leading European Specialist Societies will contribute greatly to an attractive programme in Florence.

We hope you will accept our invitation to attend EuroPaediatrics 2015.

Professor Terence Stephenson  
BSc, BM, BCh, DM, FRCP, FRCPCH,  
FRACP, FRCPI, FHKAP  
Nuffield Professor of Child Health, Institute of Child  
Health, University College London  
Chair, UK Academy of Medical Royal Colleges  
Past President, Royal College  
of Paediatrics and Child Health

## SOCIAL PAEDIATRICS — THE CORE OF GENERAL PAEDIATRICS?

### What is social paediatrics?

I would like to introduce EPA members to the field of social paediatrics (SP). Many of you will practice SP every day whilst for others, it is akin to social work. I would like to put this straight!

To me social paediatrics is at the core of what we all do as general paediatricians — treat the child, family and environment as a single entity. This entails embracing prevention with cure, mental health with physical health, integrating school with the home environment and giving serious consideration to the social determinants of health.

So for example, a 'social' paediatrician (or general paediatrician with a social orientation, a term I prefer) would ensure that when a child presents with otitis, his immunisation status, growth and speech development are also checked; that the developmental level and hearing are assessed in a four year old presenting with oppositional behaviour; that

an eight year old complaining of persistent abdominal pain is asked about parental relationships and whether he is being bullied at school; and for a child of 8 presenting with obesity, the social background and availability and costs of healthy food for the family are investigated before jumping into dietary advice. This kind of approach has for long been appropriate and well used by wise paediatricians of all subspecialties. The 'social' paediatrician would go further by working with other disciplines (including social work and school teachers) to ensure that the management plan really works. In a world when social conditions have a very major impact on children's lives, a socially orientated approach is not only necessary, but mandatory.

### ISSOP

The International Society for Social Pediatrics and Child Health was founded in 1978 as ESSOP, the European

Society. Its aims were education, teaching and research in relation to social paediatrics, together with advocacy to improve children's health. Advocacy has always been a central part of ISSOP's work — since children's health is severely hampered by factors in society such as poverty and inequalities, marketing of junk food aimed at children, smoking, pollution from motor traffic, climate change and many more. In a globalised society, paediatricians need to stand together with other pressure groups to remove the external pressures which hamper children's health, development and wellbeing.

Originally most European countries were represented in ESSOP, the most active being Sweden, UK, Netherlands, Greece, Spain, Hungary, Turkey, Switzerland and Iceland. From the early days, there were members from outside Europe — mainly the Anglophone countries Canada, USA, Australia and New Zealand. In 2012 it was decided by members that ESSOP should become international and extend its remit globally — which was a major challenge, since global health issues are much wider than those we encounter in Europe. ISSOP would need to get to grips with malnutrition, HIV/AIDS, malaria, female genital mutilation and child labour — as well as recruiting members from Africa, South America and Asia.

Sounds an impossible task!

A solution came in the form of CHILD2015, an internet forum within the family of HIFA — Health information for all be the year 2015 — [www.HIFA2015.org/CHILD2015](http://www.HIFA2015.org/CHILD2015)

CHILD2015 aims to meet the information and learning needs of those responsible for the care of children in low income countries; its remit includes children's rights to health and healthcare and the social determinants of health. Recent topics on the forum include female genital mutilation, consent to vaccination, corporal punishment of children and corporate pressure on breast feeding.

I encourage all EPA members to join CHILD2015, which has a membership of nearly 3000 child health professionals from all over the world — from Africa to Geneva and Phillipines to the USA.

#### Some key themes of ISSOP

Key themes of ISSOP are child rights, the social determinants of health, the use of the school as a health setting, and using epidemiological data to influence health service direction. Evidence-based approaches are seen as

essential in determining new methods of prevention and promotion.

Currently ISSOP has position papers on inequalities in health, breastfeeding, migrant children in the EU and a further one in draft on sponsorship of paediatricians by the Baby Feeding Industry.

These can be found on the ISSOP website, [www.issop.org](http://www.issop.org). ISSOP hosts an annual meeting in a different country each year and in the coming June it will be held in Gothenburg, Sweden on the topic of Measurement of Health — a child public health perspective. Further details are on the ISSOP website.

A summer school is also held regularly in Croatia, and the next will be in Turkey in April 2015 on vaccination.

ISSOP has a working group on child rights training which is working with a US group to develop an on-line training course on child rights in health care.

#### Social paediatrics globally

What are the issues for social paediatrics globally? Among the topics which have been discussed on CHILD2015 are whether immunisation should be mandatory; the influence of the Baby Feeding Industry on rates of breastfeeding; the role of 'Baby Boxes' in management of abandoned babies; and ways of reducing the prevalence of female genital mutilation. ISSOP also recognises that there are many issues in common between low income and high income countries, for example — child abuse, the exploitation of children, and the lack of attention being paid to teenage health. Quite a big agenda, and first we need to find strong partners to work with. We hope and expect that the EPA can be one of these.

#### Linking with the EPA

How can ISSOP work more closely with the EPA to our mutual benefit? ISSOP members were pleased to read the challenging words of the new EPA President Professor Leyla Namazova in the last e-bulletin in relation to advocacy on inequalities in health and the quality of life across Europe.

She further emphasised that her one wish was to see the UN Convention on the Rights of the Child implemented across Europe and the world. We entirely agree and will be happy to help with these noble objectives!

Tony Waterston  
ISSOP Executive Committee member, 6.5.14

## EUTEACH: A RESOURCE FOR TRAINING EUROPEAN PEDIATRICIANS AND OTHER HEALTH PROFESSIONALS IN ADOLESCENT HEALTH SINCE 1999

Russell Viner, UK; Kirsten Boisen, Denmark; Anne Meynard, Switzerland

Pediatricians and other health professionals all over Europe are demanding more training in adolescent health. EPA-UNEPSA has recognised this growing interest by including adolescent health in its regular congresses and the forthcoming Europediatics in Florence in 2015 will be no exception.

Pediatricians who want more need look no further than the EuTEACH network (European Teaching and Training in Effective Adolescent Care and Health — see [www.euteach.com](http://www.euteach.com)), which is at the forefront of helping develop training opportunities in adolescent health in Europe.

EuTEACH is a network of pediatricians, public health physicians and GPs that was set up in 1999 to enable better training in adolescent health in Europe. Based in Lausanne, Switzerland, and led by Prof. Pierre-André Michaud, EuTEACH has developed a training curriculum for adolescent health, run a highly successful.

Summer School in Lausanne as well as in many different European countries, and also undertakes a range of training consultancies in adolescent health for organisations such as WHO, Unicef and UNFPA. A Russian 'branch' of EuTEACH was set up in 1999 under the leadership of Prof. Alexander Kulikoff in partnership with Unicef.

### **EuTEACH Curriculum**

The EuTEACH website is a wonderful resource for any pediatrician searching for training materials in the health of adolescents. EuTEACH modules on the website cross the spectrum of clinical medicine through to public health. The core pediatric issues are very well represented, including puberty and adolescent development, communication with young people, chronic conditions, consent and confidentiality in adolescence and common medical problems affecting young people. The curriculum also contains a range of other modules that are highly relevant for pediatricians, from mental health, sexual health and contraception, eating disorders and vaccinations through to making your service more youth-friendly to advocacy on behalf of young people.

Each module is a training resource, providing a framework to enable you to teach sessions on adolescent health, from the most basic to quite advanced. Interactive teaching methods are at the heart of each module. Modules also contain a range of example powerpoint slides, links to other web resources and for training videos.

**Summer School** For those who want to develop their knowledge or skills in working with adolescents, the EuTEACH Summer School runs each year in Lausanne. Until now, there have been 12 Summer schools including one advanced course.

The objectives of the EuTEACH Summer School are:

- To improve the quality of health care and preventive services delivered to adolescents, using the best available evidence
- To develop more effective skills for adolescent health teaching and advocacy

The participants come from all over the world including Europe, Egypt, Kazakhstan, New Zealand, United States, Madagascar and Thailand. Most participants are physicians and nurses, but also psychologists, social workers and other professionals with both clinical and public health experiences participate.

EuTEACH facilitators use interactive teaching methods including group discussions, mini lectures, interactive exercises role play and simulated patients. Participants work in groups and former summer school participants function as 'table leaders' and facilitate exercises, group work and discussions.

The program includes

- Adolescent development
- Chronic conditions and transition
- Mental health

- Substance use
- Communication skills and interviewing the adolescent (with simulated patients)
- Youth friendly health services
- Public health and advocacy

For the last two years, participants have been able to choose two to three chosen modules regarding

- Eating disorders
- Common medical problems
- Cultural issues
- Legal issues and ethics
- Sexual health
- Epidemiology and research
- Family influences and dynamics
- Exploratory behavior

The social program includes get together party, wine tasting and gala dinner at the rooftop restaurant at the university hospital (CHUV). Many of the participants arrange their own excursions in Lausanne and to nearby cities e.g. Montreux.

The participants have in general been very satisfied. The mean rating of the course (on a scale from 1 [very poor] to 10 [excellent] is > 9, and almost all would recommend the course to colleagues.

Consultancies on adolescent health A growing aspect of EuTEACH's work has been.... (ANNE on consultancies and mandates)

EuTEACH works closely with the European arm of the International Association of Adolescent Health (IAAH) — with the next European meeting in Paris in June 2014. See <http://www.iaah-paris2014.org>

This link between EuTEACH and IAAH has been very useful for the development of adolescent medicine in different countries. For example in Denmark, the Center of Adolescent Medicine started at Rigshospitalet, University of Copenhagen in 2008. The mission of CAM is to improve conditions for young people with critical illness and chronic conditions. The work of the multidisciplinary team is directed towards staff through training, supervision and development of transition programs and towards young patients through the work of the social educators for long-term hospitalized adolescents, the youth club HR BERG, young people friendly environment, information material and outpaclinics for young people.

Staff training is based on the EuTEACH modules and the members of the CAM team have participated in the EuTEACH Summer School including the TOT (teaching the teachers) module in the 2011 advanced course. The flag ship of staff training in CAM is the Youth Ambassador training program.

Youth Ambassadors are nurses with special interest, training and experience of working with young patients. The training program includes nine whole days of interactive training sessions and discussions, a small project at the local departments and continuous networking after the theoretical program. CAM has arranged conferences and lectures inviting the experienced teachers from the EuTEACH network to promote the development of adolescent medicine and advocate for youth friendly health services in Denmark.

# THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS GLOBAL CHILD HEALTH AGENDA

In the last EPA Newsletter, we shared with you the American Academy of Pediatrics (AAP) child health agenda and current activities supporting these priorities. As we move into the last quarter of 2014, the AAP looks forward to our continued relationship and collaboration with the EAP. We would like to take this opportunity to share with you our recent commitments and priorities for global child health.

In 2012, 6.6 million children died before their 5th birthday from not only treatable but completely preventable diseases. As a national pediatric society, the AAP will not accept this statistic. The United States and its partners have committed to ending preventable child deaths. The AAP supports this commitment and advocates for high-quality, high-impact maternal, newborn and child health interventions that save lives, promote healthy development, and strengthen children, families and communities.

Sustained progress is especially possible when applying an integrated strategy that links key interventions across the continuum of care, from mothers and newborns to children and adolescents. Interventions should engage clinicians and other stakeholders to support their ability to strengthen their health care systems while also addressing health equity within countries.

The AAP works with the U.S. government, other partners, and through the International Pediatric Association (IPA) to ensure that global health programs are funded and children every-where have access to the care they need to survive and live healthy lives. Our advocacy is informed by our global programs and our members' international work.

During December 2013 and the first quarter of 2014 AAP worked to identify strengths and gaps in the global health advocacy landscape, criteria for evaluating global health policy and advocacy opportunities, and a set of initial priorities. The overarching theme of the priorities is to increase access to healthcare for children around the world. Within this theme, we highlight the need for low-tech, low-cost/high-impact interventions, sustainability through primary care system engagement and strengthening, including clinicians as participants and educators, equity within countries, and a spectrum of care from prevention through treatment.

## Saving Newborn Lives

- A skilled birth attendant in the 24 hours preceding and following childbirth
- Immediate essential newborn care; prevention and management of infections; prevent and management of preterm/low-birth weight newborns; and newborn screening and management
- Good nutrition, including exclusive breastfeeding during the first 6 months

## Keeping Children Healthy

- Universal access to immunizations and the strengthening of routine immunization systems; advocating for polio eradication, measles and rubella elimination, development of new vaccines, and support for the GAVI Alliance
- Interventions that target malaria and other infectious diseases, and promote good nutrition and safe water and hygiene
- The prevention and management of non-communicable diseases, including tobacco smoke exposure, along with

injury prevention and attention to mental health and children with special health care needs

- Support for and coordination around country plans that engage clinicians and other stakeholders

## Promoting Early Childhood Development

- Promoting supportive environments for all children to avoid toxic stress and contribute to healthy brain development
- Good nutrition for the mother and child to ensure healthy growth and development
- Preventing and treating non-communicable diseases and injuries in children and adolescents by strengthening primary, secondary and tertiary health care, promoting healthy life styles and obesity prevention, and encouraging smoking prevention and cessation (including addressing smoke inhalation from indoor cook stoves). While also bringing attention to mental health, the special needs of children with disabilities, and education and awareness-raising around injury prevention.
- Addressing the needs of children in disaster preparedness and response

As the global community gears-up for the post-2015 health agenda, the AAP has been active in contributing to country plans and United Nations' consultation processes in order to make sure the pediatrician voice is heard in the development of the new goals. Our priorities will guide our contribution to the post-2015 health agenda. The AAP is supportive of stronger goals focusing on non-communicable diseases, inequalities, and universal health care.

Specifically, we will be making new commitments to ensure that children and adolescents are included in the non-communicable diseases discussion and agenda. We also advocate for country specific goals which hold developed nations accountable for meeting strict child health goals in the same way that developing countries will.

In May, 2014, AAP made a new commitment to the Every Newborn Action Plan (ENAP) in the form of a new multi-national partnership. The Helping 100,000 Babies Survive and Thrive initiative is a new partnership between the AAP and the pediatric societies of India, Ethiopia, and Nigeria. Along with the Survive and Thrive Global Development Alliance (GDA) partners and in-country stakeholders, the Helping 100,000 Babies Survive and Thrive initiative partners' vision is, "To support the Every Newborn Action Plan — a world in which there are no preventable deaths of newborns and stillbirths, every birth celebrated, and women, babies, and children survive and thrive and reach their full potential." The work under the new initiative includes four educational train-the-trainer modules which directly address preventable new born deaths. With implementation of skills learned in the modules, birth attendants will be better equipped in supporting newborns to survive and thrive, especially those newborns born too small, too early, or unable to breathe. This commitment was announced in June 2014 at the USAID Acting on the Call meeting in Washington, DC, which noted the two year anniversary of the Call to Action for Child Survival in 2012.

At the United Nations General Assembly in New York City in September, the AAP, NCD Child, UNICEF, and the IPA will sponsor a side-meeting to highlight the importance of the non-communicable disease child agenda. If your national

society or health ministry plans to be at UNGA and you are interested in participating, please contact us immediately.

The 2014 AAP National Conference and Exhibition will feature multiple sessions on the post 2015 health agenda including a plenary session given by Hans Rosling of Sweden who is a professor and medical doctor and co-founder and chairman of Gapminder Foundation. The AAP Section on International Child Health will devote its all-day educational program during the National Conference to the post-2015 health agenda. Additionally, the National Conference and

Exhibition will have a four day track of sessions which will have simultaneous translation in Spanish-English.

For additional information about the AAP and its global activities please visit [www.aapglobal.org](http://www.aapglobal.org) or contact us at [aapglobal@aap.org](mailto:aapglobal@aap.org).

WHA and you are interested in participating, please contact us immediately.

For additional information about the AAP and its global activities, please, visit [www.aapglobal.org](http://www.aapglobal.org) or contact us at [aapglobal@aap.org](mailto:aapglobal@aap.org).

## SWEET: THE KEY TO BETTER CARE FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DIABETES

### THE PROBLEM: INEQUALITIES IN ACCESS TO AND QUALITY OF PAEDIATRIC DIABETES CARE

Despite guidelines and consensus statements related to approaches, targets and therapies, there remains huge variation across Europe in the quantity and quality of diabetes-related research and in care available for people with diabetes. This variability is a consequence of many factors, the most significant being the social and cultural differences among countries, differences in clinical governance, and lack of structured networks of interested parties with commonly agreed goals. Also to this day, shortcomings in paediatric diabetes management occur; despite modern treatment options more than 50% of children with diabetes develop complications or co-morbidities 12 years after diagnosis. In addition, inequalities in levels of and access to specialized multidisciplinary diabetes care and education continue to exist across the EU. Furthermore, the European DIAMAP project pointed out that diabetes research would be greatly enhanced if the clinical research community itself could drive a collaborative initiative. The need for registries of patients, networks of specialist researchers, access to bio-banks and human biological material and the need for more standardized treatment guidelines have repeatedly been mentioned as roadblocks in the European diabetes research landscape.

### THE SOLUTION: A SWEET COR NETWORK

Since the inequalities in access to and quality of paediatric diabetes care are mainly due to the underlying differences in systems, the most straightforward solution is the creation of a network of paediatric diabetes centres across Europe, connected through common objectives and standards.

### THE SWEET-PROJECT: HOW IT ALL STARTED

SWEET e.V. began as an EU-funded project (2008–2011), called 'the SWEET-project'. SWEET stands for: 'Better control in Pediatric and Adolescent diabetes: Working to crEate CEEnTres of Reference'. The main purpose of this project was to improve secondary prevention, diagnosis and control of T1DM and T2DM diabetes in children and adolescents by supporting the development of Centres of Reference (CoR's) for paediatric and adolescent diabetes services across the EU. The main result of the SWEET-project has been the development of a Paediatric Diabetes Toolbox which includes recommendations for:

- 1) minimum treatment and care;
- 2) patient education programmes;
- 3) training programmes for health professionals.

In addition, minimum criteria for CoR's for paediatric and adolescent diabetes have been developed. During the SWEET-project, 13 centres were part of the SWEET CoR network. In all these centres, a multidisciplinary team consisting of at least one paediatric diabetologist, one diabetes nurse/educator, one dietitian, psychologist and social worker are working together in order to provide not only specialised care for children and adolescents with diabetes, but also individualised health care professional education for these patients. In addition, all these centres have a close collaboration with one another (the network) and use a common data collection system to evaluate and compare health(care) data which are used for research purposes as well. Towards the end of the SWEET-project (April 2011), it became obvious for the SWEET consortium that there remained much more work to be done: To this day shortcomings in diabetes management still occur and inequalities in levels of and access to specialized multidisciplinary diabetes care and education continue to exist across the EU. For this purpose the SWEET-project network has been transformed into a legal entity, SWEET e.V., as a registered charity under the guidance of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD).

### THE COR NETWORK — VISION AND GOALS OF SWEET E.V.

SWEET e.V. seeks to expand the implementation of these reference centres so that all European healthcare professionals and patients have access to innovative paediatric-specific diabetes care. In addition, the electronic health database (SWEETBASE) and the SWEET website are being reviewed to enable the use of secured portals both for healthcare professionals and, in the future, for patients.

### BENEFITS OF (BECOMING A MEMBER OF) THE SWEET COR NETWORK:

ACCESS TO STANDARDISED, PAEDIATRIC-SPECIFIC DIABETES CARE AND TREATMENT GUIDELINES BOTH NATIONALLY AND WORLDWIDE:

Differences between guidelines may influence surveillance and quality of care in paediatric diabetes within Europe. We evaluated national treatment guidelines for the care of children with diabetes across Europe. Although most countries recommend the ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines (CPCG), these guidelines are far from implemented across Europe. Main reasons are language barriers and the necessity to adjust the guidelines to the European context. SWEET e.V. has aimed therefore to endorse the further

translation and contextualisation of the ISPAD CPCG to render it accessible to all healthcare professionals. Once implemented on a European wide level, benchmarking of carefully defined quality of care and quality of life indicators will allow us to improve these guidelines on a regular basis ensuring an evidence-based care for all children.

#### ACCESS TO STANDARDISED PATIENT EDUCATION PROGRAMMES AND PAEDIATRIC TRAINING PROGRAMMES FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS:

Since diabetes management requires far-reaching lifestyle changes, it is indispensable that quality-assured and age-appropriate education is delivered to the patient, the family and other caretakers, not only at disease onset but also for following-up on through adulthood. Furthermore, structured curricula, experienced and trained educators and education are integral parts of long-term care. However, only very few countries have published and implemented a structured curriculum lead and evaluated programmes for different age-groups and caretakers. In addition, a huge variety of creative tools for educating children of different age-groups and their parents are available — but most of them are not linked to a structured education programme. SWEET aims therefore to harmonize and integrate these education materials into holistic, structured, quality-assured national education programmes.

A comprehensive European diabetes educational toolbox has been published.

Also healthcare professional training shows great diversity and lack of standardization, making it a complex task to have transferable education concepts and qualifications across European borders.

SWEET supports therefore a standardized, accredited approach to the training and continuing professional development of health care professionals and the Paediatric Diabetes Multidisciplinary Team (MDT): Recommendations for the training of the MDT has been developed and published.

#### ACCESS TO A COMMON PATIENT-DATA HANDLING, INTERNATIONAL BENCHMARKING, QUALITY CIRCLES AND RESEARCH PROJECTS:

Since appropriate, safe and reliable data collection is essential for longitudinal evaluation, follow-up of clinical outcome parameters and comparison of data within and between patients and centres, SWEET has developed an electronic database system, SWEETBASE. On the basis of standardized health records, and treatment modalities are collected, anonymised and submitted to the common database. An expert group, consisting of a statistician, an IT specialist and several diabetes specialists, discusses the unmasked comparable data, identifies gaps, deficits and inequalities between centres in different EU Member States

and develops solutions for reducing these inequalities. The reporting structure allows for monitoring of ongoing changes at centre, national and EU levels and can as such also be used for research purposes. Finally, current therapy recommendations can be adapted on basis of the ongoing comparisons and evaluations as well as successful approaches and techniques can be disseminated.

Currently, 27 CoR's from 19 different countries are connected to the database through an online platform. Twice a year, all these centres submit data for longitudinal health analysis. The number of patients and patient visits has continuously increased from 2006 onwards, currently including over 10.000 patients and nearly 130.000 patient-visits.

The SWEET network: Centres of Reference (red pins), Collaborative Centres (yellow pins), Applying Centres (green pins)/

#### SWEET e.V. — DREAMS AND MISSIONS FOR THE NEAR FUTURE:

The SWEET network will generate leverage for raising paediatric diabetes-related issues, both on a national and European level.

The next aims are to receive more transparency in the cost of diabetes-specific care and to improve the quality of life of children with diabetes across Europe. Therefore SWEET is planning an extension of the Health platform that will allow analyzing diabetes-specific health economic data.

#### THE SWEET NETWORK

In addition patient will have an ability to log on to their own secure patient portal to complete outcomes assessments, receive relevant reminders and education material, as well as communicate with their local paediatric diabetes treatment centres. On this basis SWEET also hopes to increase the efficacy of the prevention of long-term complications.

Finally the SWEET dream is to make the newest approaches and most successful programmes available for all healthcare professionals across Europe, ensuring as such equal accessibility to up to date and highly qualified diabetes care for young diabetes patients.

To become part of SWEET, for additional information and references, please contact SWEET e.V. at:

SWEET e.V. Coordination Centre  
Diabetes Centre for Children and Adolescents  
Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT  
Janusz-Korczak-Allee 12  
30173 Hannover  
GERMANY  
Tel.: +49-511-8115-3337  
Fax: +49-511-8115-3334  
Email: sweet-project@hka.de  
Website: [www.sweet-project.eu](http://www.sweet-project.eu)

## CHILD INJURY PROJECT IN CROATIA

In the last decades the great improvement in the health of children in the Croatia was achieved. The better general living standard, the vaccination and the possibility of treatment of numerous diseases improved children's health status and saved many lives. The similar success wasn't achieved in the field of children's injuries, although some positive changes could be noticed. After the first year of life, during

all childhood up to 18 years, the leading cause of children deaths are injuries.

The disability among children is also close connected with injuries. The injuries have the impact in developing of psychological disturbances as depression and PTSD, too. The social health of community is affected by frequent accidents, the demographic lost are significant. The whole society has

a huge economic lost mainly in the health sector but also in other sectors. The injury prevention is one of the most important priorities in the health promotion and protection of children's health. In 2005 started the project funded by The Fogarty International Center of the National Institutes of Health, USA. The main partners were The University of Iowa College of Public Health, USA and the Andrija Stampar School of Public Health, Medical School, Zagreb, Croatia. The Croatian Society for Pediatrics supports all project's activities from the first days. The Croatian Ministry of health and UNICEF office in Croatia supported different interventions launched by project. The aim of the project was research followed by public health intervention in the field of child accidents-safety promotion/injury prevention.

The project offered wide possibilities of research in the homeland country as well as in the USA through different kinds of training opportunities. Ten professionals from Croatia attended the education in the USA. In the wide frame of Trauma project since 2007 till the end of this, 2013, year in Croatia is going on the Croatian Ministry of Science project: Safety promotion and injury prevention for pre-school children (108-1081871-1895; project leader: Aida Mujkic). Hypothesis of the project was that public health education of parents and additional education of professionals about injury prevention and safety promotion lead to decrease in child mortality and hospital morbidity among young children. The research about

knowledge, attitudes and behavior of parents and medical stuff: primary pediatricians, family physicians, gynecologists, community nurses was performed followed by interventions which included: production of the educational package consisted of the booklet, leaflets and so called "meter" and educational workshops (one course of continuing medical education for physicians and four regional workshops for community nurses). Comparing the data from 1995 with the data from 2011 we see the difference in the total number of casualties (age 0–19 years) because of injuries among children in Croatia which dropped from 291 cases in 1995 to 78 in 2011. But analyzing data according to the age group of the children it is evident that the decline happened in the pre-school population and that the school population and adolescents represent the challenge for the future work.

Associate Professor

Aida Mujkic, MD , MSc , PhD , specialist of pediatrics

University of Zagreb

School of Medicin

Andrija Stampar School of Public Health

Julije Mestrovic, MD, PhD

Vice — president, European Paediatric Association

President, Croatian Pediatric Society

Associate Professor of Pediatrics

University of Split, School of Medicine

## **BRIEFING NOTE ABOUT THE 3RD INTERNATIONAL FORUM "REDUCING CHILD MORTALITY — THE RUSSIAN EXPERIENCE OF UNIVERSAL PEDIATRIC CARE COVERAGE FOR CHILD POPULATION AS AN INSTRUMENT FOR ACHIEVING MILLENNIUM DEVELOPMENT GOALS "MOSCOW, 15–17 APRIL 2014, RUSSIA**

The Russian Federation is a country with one of the most effective systems of pediatric health care, achieved considerable success in reducing infant, child and maternal mortality, as well as in the prevention, diagnosis and treatment of infectious and non-infectious diseases in children, continues its consistent steps to other States on achievement of the Millennium Development Goals. Joint in 2010 to the implementation of the Muskoka Initiative on maternal, newborn and children under 5 health, Russia has focused its efforts primarily on the transfer of health services experiences to the countries with developing economies. For this purpose during the last three years the Government of the Russian Federation is funding a number of projects on supplementary training for pediatricians, neonatologists, anesthetists and other pediatric specialists from Asia, Africa and Latin America. International Forums, organized annually on the basis of leading Russian medical institutions in the field of pediatrics and obstetrics, became a highly popular platform for exchanging views and working up further recommendations to improve pediatric, obstetric and gynecologic care in the countries-participants .

In compliance with the objectives 15–17 April 2014 in Moscow in the main Federal pediatric institution — the Scientific Center of Children's Health of the Federal Agency for scientific organizations in Russia — the 3rd International Forum "Reducing Child Mortality — the Russian experience of universal pediatric coverage for child population as an instrument for achieving Millennium Development Goals « took place.

Greetings to participants of the Forum were sent by Chairman of the Federation Council Federal Assembly of the Russian Federation Valentina Matvienko, Chairman of the State Duma Sergey Narishkin, Foreign Minister of the Russian Federation Sergey Lavrov. The Forum was attended by First Deputy Chairman of the Federation Council of the Russian Federation A. Torshin, Chairman of Health Care Committee of State

Duma of the Russian Federation S. Kalashnikov, Minister of Health of the Russian Federation V. Skvortsova, Head of the Federal Agency for Scientific Organizations M. Kotyukov, Ambassador-at-Large Ministry of Foreign Affairs of the Russian Federation V. Lukov, Deputy Chief of Presidential Experts' Directorate A. Kvasov.

Forum united pediatricians and health officials from 21 countries: more than 130 foreign participants from Azerbaijan, Angola, Armenia, Belarus, Botswana, Vietnam, Germany, Zimbabwe, Spain, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Moldova, Mongolia, Nicaragua, USA, Tajikistan, Uzbekistan, France, Ethiopia, as well as more than 100 Russian Forum participants from Moscow, St. Petersburg and other Russian regions. The lectures were presented on the most pressing issues of the organization of pediatric health care and education for professionals in the field of pediatrics, it was shown the international pediatric systems diversity with the description of strengths and weaknesses of each of them (Germany, Spain, Russia, USA, France, Japan), World health Organization representatives reported about progress in achieving Millennium Development Goals. EPA

leadership representatives focused their attention on the modern pediatric and social problems: pediatrician's role in the protection of child rights (professor L. Namazova-Baranova), national and International Professional Associations in implementing the MDGs (professor J. Ehrich) and new aspects of the neonatal screening (professor M. Moya).

The unique potentialities of the newly constructed highly specialized simulating-training center on the basis of the Scientific Center of Children's Health have been demonstrated to the Forum delegates. The specialized training courses for pediatricians from countries-participants would be organized in 2014–2015 in this specialized simulating-training center. The Final Statement has been adopted on the results of the Forum.

## YOUNG PEDIATRICIANS OF TURKEY

In Turkey there are approximately 9000 pediatricians distributed in a huge area. In 1929 — in the early days of the Turkish Republic a few clear-sighted pediatricians founded the 'Turkish Pediatric Association' in order to interact and support each other for a better healthcare service for the children. Since the early days the number of members expanded, the meetings, symposiums and yearly congresses attracted many specialists all around Turkey and more international links are strengthened for the child care advocacy.

Nevertheless there was a part of the pediatricians who were a bit neglected all around the world. The 'Younger Ones'. The 1st year residents trying to figure out what this specialty is all about; the senior residents struggling between providing the expected performance while preparing for the exams, writing their thesis and the recently specialized pediatricians whose carrier expectancies were about making a difference in science instead of moving in a vicious circle—bringing out some disappointments and demotivation.

When the board of the Turkish Pediatric Association looked closer and talked with some of their residents, it was seen that a huge amount of the colleagues (all together over 1200 residents) in the early stages of this path had difficulties in their working life. Some lucky ones were able to take active part in the meetings, congresses etc. but many younger colleagues were feeling isolated, even depressed at the very beginning of their career.

Hence, at the end of 2011 Turkish Pediatric Association has organized a subdivision called "The Young Pediatricians" focusing on the pediatrics residents and young specialists in every aspect.

First, a questionnaire to assess and point out the problems pediatrics residents are dealing with was prepared. A high percentage of the pediatricians took part in it and resulting from this questionnaire the most important issues were;

- 1) Lack of education during the residency (due to different types of Institutions with varied number of professors and subspecialties)
- 2) Unclear scope of the responsibilities and requirements of pediatric residency
- 3) Working conditions and personal safety (continued night shifts throughout the day=33 hours of service, accelerating violence towards the medical staff etc.)
- 4) Inappropriate and unequal income for residents (also differing incomes from one institution to another for the same effort)

- 5) Problems of the foreign residents (no income, same responsibilities, no guarantee for a secure job later on etc.)
- 6) Compulsory state service (after passing all the exams, an approx. 500 days of compulsory service in a state hospital anywhere in Turkey is required to gain the diploma — even to those who don't want to work in a state institution afterwards.)

The questionnaire exposed that many young colleagues were not content with their career (choice/environment of the specialty). Sadly to the question of — "if you would resign what would you do afterwards?" 25 % said — I would choose a different lighter specialty such as dermatology, physiotherapy etc. 68% expressed that they would take the state university exam after all these years to study something extremely different (such as law, architecture etc.).

The topics concerning the employee rights and working conditions are naturally difficult to deal with because of the need of legislative challenges. On that matter, Turkish Pediatric Association works together with the Turkish Medical Association proposing issue changes on medical education and work conditions to the government. The questionnaire unraveled that there are also many issues where small but instant changes can be made.

Where we can't rectify the disorganized institutional pediatric education of residents we could do something on our own. These young residents at the beginning of their career need more support and motivation on their scope and feeling isolated is the first step where one can begin to make some changes. After all these results some action was compulsory:

### Communication:

"The Young Pediatricians" presented all their data in the "National Congress of the Turkish Pediatric Association" in 2012 and held an interactive symposium with lots of brain storming for solutions dealing all those problems. Some task-sharing for issues like education, working conditions, communication is done among them. To begin with, to almost every other resident or younger colleague received an e-mail explaining the scopes. An e-mail group is launched and the Facebook group of Turkish Pediatric Association is activated for easy communication.

In the newsletter of the society every three months there are columns written by the young pediatricians about their own problems and also photo galleries and interesting case presentations.

## INNERMED INHERITED NEUROMETABOLIC DISEASES INFORMATION NETWORK

Dear Colleagues,

I would like to draw your attention to the possibility of participating as collaborative partners to the Inherited Neurometabolic Diseases (InNerMed) Project and invite you to join a growing network. InNerMeD has been funded by the Executive Agency for Health & Consumers (DG-SANCO) under the Second Programme of Community action in the field of Health, 2008–2013 to be the first European Network on neurometabolic diseases.

InNerMeD's goal is to create a network of information targeted on diagnosis and treatment of inherited Neurometabolic Diseases (iNMDs) based on the collection and exchange of validated information among scientific community, health professionals, patients, patient associations and all interested stakeholders.

The project aims to increase and harmonise the current knowledge on iNMDs, at the benefit of patients and their families. In fact, InNerMed aims at helping the patients and the families affected by rare diseases by understanding the meaning of the rare disease which they suffer from, providing all validated information needed (from the description of the disease to the legislation of patient's right) and avoiding the confusion that is created by a random fishing of news from the web.

The network will also favour biomedical research, straightening research capacities and fostering innovative therapeutic tools derived from the recent scientific advancements based on biomarkers use and personalised approaches.

**Education:**  
In 2012–2013 we've arranged meetings for:

- interactive case presentations — every first Friday of the month-,
- daily courses of quick review of subspecialties (after the related case presentations)
- long-term courses — e.g. 4 Sundays in 2 months- on "how to plan a study", "analyzing medical statistical data's", "how to write a paper", "issues on medical ethics" and "how to make an impressive presentation".

All meetings took place at the central office of the Turkish Pediatric Association in Istanbul. All the participants were either resident in general pediatrics/pediatric subspecialties or specialists, who recently begun with their career. 6 case presentation evenings, 6 courses each with 30–45 participants were completed at the beginning of the summer

2013. The participation rates were high and the feed backs were great. Colleagues from other cities were able to watch the presentations online later on.

Requests for more meetings in different locations in Turkey have motivated us to keep on. This year (2013–2014) meetings in all 7 different regions of Turkey is started, and also broadcasted online to reach more pediatricians.

In conclusion, Young Pediatricians have just begun to communicate more among each other in our country for support, motivation and improvement of the conditions of pediatricians but there are many more things to be done. Especially in Europe, where active and effective organizations such as EPA/UNEPSA are connecting specialists throughout the continent. We, the younger ones from Turkey are looking forward to collaborate with our colleagues to make changes for the pediatrics practices in Europe.

InNerMeD is a very ambitious program. With the proper network of experts and the coordination of the information that will be uploaded in the artificial-intelligence information platform which is under development, we think that we can achieve our goals.

InNerMeD Information Network is coordinated by BRAINS FOR BRAIN FOUNDATION, ONLUS

c/o Dipartimento di Pediatria SalusPueri Via Giustiniani 3 I-35128 Padova (Italy) [www.brains4brain.eu](http://www.brains4brain.eu)

This is why we would need your help as expert in the field of the neurometabolic diseases.

We would greatly appreciate if you could provide the attached questionnaire which is designed to achieve all the information necessary to implement the network on a pilot group of disorders we thought might be useful to test our strategy and the results of the projects.

Please do not hesitate to contact me for any information you may need, we value your help and really appreciate your collaboration.

Best wishes

Maurizio Scarpa

For more information please contact me at Maurizio.

[scarpa@brains4brain.eu](mailto:scarpa@brains4brain.eu)

Direct link to the website:

<http://www.innermed.eu/index.php/cms/en/home>

Direct link to the questionnaire:

<http://survey.innermed.eu/index.php/survey/index/sid/161692/newtest/Y/>

# CALENDAR OF EVENTS

## Upcoming conferences

### EUROPEAN MEETINGS BY EPA/UNEPSA

#### 7th Europaediatrics

13–16 May 2015, Florence, Italy

### MEMBERS AND AFFILIATED SOCIETIES' MEETINGS

#### XVII Congress of Pediatricians of Russia with International Participation "Actual Problems of Pediatrics"

14–16 February 2014, Moscow, Russia

#### 110th Annual Meeting of the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ)

11–14 September 2014, Leipzig, Germany

#### 14th National Congress of the Portuguese Society of Pediatrics

3–5 October 2014, Porto, Portugal

#### 58th Turkish National Pediatrics Congress jointly held with the XIV Turkish Speaking Countries Congress of Pediatrics (UNPSTR), the 35th UMEMPS Congress and the 13th Turkish National Pediatric Nurses Congress

22–26 October 2014, Belek-Antalya, Turkey

### OTHER PAEDIATRIC MEETINGS

#### European Respiratory Society (ERS) Annual Congress 2014

6–10 September 2014, Munich, Germany

#### European Research Conference on Paediatric Neurology — EPNS Research Meeting 2014

11–14 September 2014, Bucharest, Romania

#### 53rd European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) Annual Meeting

18–20 September 2014, Dublin, Ireland

#### The AAP National Conference & Exhibition (AAP Experience)

11–14 October 2014, San Diego, USA

#### 5th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS 2014)

17–21 October 2014, Barcelona, Spain

#### European Paediatric Neurology Society Congress 2015

27–30 May 2015, Vienna, Austria

#### 54th European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) Annual Meeting

1–3 October 2015, Barcelona, Spain

145

## Информация для педиатров



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

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

В КДЦ проводится широкий спектр функциональных методов обследования у детей с рождения до 18 лет. Отделение инстру-

ментальных и лабораторных методов исследований располагает новейшей аппаратурой для проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ), денситометрии, ультразвуковых исследований всех видов, электрэнцефалографии (в том числе с длительным видеонаблюдением), суточного мониторинга артериального давления, определения функции внешнего дыхания и др. На базе Консультативно-диагностического центра успешно функционирует отделение стационарно-замещающих технологий, в составе которого открыт Центр семейной вакцинопрофилактики. Отделение стационарно-замещающих технологий семейной реабилитации — уникальное многопрофильное отделение дневного пребывания пациентов. Именно здесь дети с различными социально-значимыми болезнями могут получить высококвалифицированную консультативную и лечебную помощь и в сжатые сроки пройти полное общеклиническое и специализированное обследование, не разлучаясь с родителями и не нарушая повседневного графика своей жизни. А родителям детей без выраженных отклонений в состоянии здоровья, особенно младшего возраста, помогут правильно подобрать питание, составить индивидуальные программы наблюдения специалистов, проведения вакцинаций, психологического тренинга. Индивидуально подобранная терапия, возможность регулярного наблюдения специалистами отделения, образовательные программы для родителей, — все это является залогом успешного лечения детей и подростков, обеспечения им и их семьям высокого качества жизни.

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2, **тел:** регистратура — (499) 967-14-20, 134-03-64, 798-26-51, кабинет МРТ — (499) 134-10-65, ОСЗТ — (499) 134-03-92, Центр вакцинопрофилактики — (499) 134-20-92

**Интернет-сайт:** [www.kdcenter.ru](http://www.kdcenter.ru), [www.nczd.ru](http://www.nczd.ru).

# ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ ЕРА/UNEPSA № 20, 2014 г.

## ИНТЕРВЬЮ С КОНСУЛЬТАНТОМ-ПЕДИАТРОМ ОБЩЕСТВЕННОГО ЦЕНТРА ДЕТСКОГО ЗДОРОВЬЯ В ВЕЛИКОБРИТАНИИ САЙМОНОМ ЛЕНТОНОМ

— Поздравляем с избранием в Совет Европейской педиатрической ассоциации. Расскажите, пожалуйста, немного о себе.

— Я консультант-педиатр в Общественном центре детского здоровья в Великобритании, оказываю медицинскую помощь детям и молодежи вне больницы.

— Почему вы выбрали эту профессию?

— Я специализировался в педиатрии и неонатологии, занимался оказанием неотложной помощи и спасением жизней, но понял, что помочь детям с хроническими заболеваниями, детям-инвалидам и их семьям — та сфера медицины, которая требует более пристального внимания и модернизации.

— Не могли бы вы пояснить свою точку зрения?

— Когда я впервые начал работать в качестве консультанта-педиатра, детей ко мне направляли врачи общей практики. Я должен был осмотреть пациента в течение 20–30 мин, диагностировать его, затем либо перенаправить к врачам общей практики, либо проводить осмотры каждые шесть месяцев. Вероятно, я бы узнавал подробности о жизни некоторых семей и сталкивался с влиянием хронических заболеваний на жизнь ребенка, его родителей, братьев и сестер. Эта проблема заставила меня осознать, что специализированных услуг и центров поддержки для таких семей совсем немного.

— Итак, на что же вы решились?

— Я решил, что начну работать с самыми сложными случаями, поэтому выбрал детей с онкологическими болезнями и угрожающими жизни состояниями. Я исследовал сопутствующие хроническим состояниям уровни заболеваемости, частоту осложнений и процент смертности (исследовано впервые в мире — ред.) и обнаружил, что данные показатели в четыре раза превышают официальную статистику. Неудивительно, что достаточно высоким оказался и уровень заболеваемости среди родителей, братьев, сестер и целых семей с детьми с хроническими заболеваниями. Далее следовало спланировать работу детской паллиативной медицинской помощи, известной как «Служба поддержки в течение жизни», основанной на услугах детских медсестер и клинических психологов, обладающих необходимыми навыками, чтобы поддержать эти семьи. Работа службы была положительно оценена и получила ряд наград.

— Что было дальше?

— Модель «Забота в течении всей жизни» была взята за основу в работе шести групп сестринского обслуживания им. Дианы (созданы в честь принцессы Дианы после ее смерти — ред.), а затем правительство инвестировало 35 млн фунтов стерлингов для внедрения данной модели по всей Англии. С членами благотворительной органи-

зации «Вместе всю короткую жизнь» я разрабатывал комплексный межведомственный подход, своего рода матрицу, к планированию, предоставлению и улучшению качества услуг по уходу за детьми. Цель разработанного «Документа пожеланий» заключается в регулярном обновлении плана по уходу за ребенком с угрожающим состоянием здоровья, который включает в себя решение вероятных проблем, возникающих перед ребенком и его семьей, в том числе уход из жизни.

— Думаю, вы хотели бы добиться развития детской паллиативной медицинской помощи в Европе?

— Простым ответом было бы «Да». Я хотел выяснить, как другие педиатры решают подобные проблемы по всей Европе, чтобы учиться у лучших, а затем реализовать эти идеи на местном уровне. Например, для некоторых детей, которые ранее жили в педиатрических или больничных палатах интенсивной терапии, мы установили системы вентиляции легких в их домах. Это позволяет детям расти дома с родителями, ходить в школу и жить нормальной жизнью. Мне было бы интересно узнать, как другие педиатры решают технологические проблемы детей, находящихся на иждивении.

— Что вы считаете основным препятствием развитию детских медицинских услуг в Европе?

— Недавно я возглавлял экспертную группу по проверке программы детского здравоохранения с индивидуальным подходом от имени Совета Европы. По всей Европе наблюдаются схожие проблемы — рост спроса на услуги, снижение уровня инвестиций в услуги; часто наблюдаются значительные различия в качестве предоставления схожих услуг как внутри страны, так и между разными странами. Складывается общее впечатление, что услуги как внутри сферы здравоохранения, так и других учреждений не имеют комплексного подхода: следовательно, с точки зрения детей и их семей, такие услуги разрозненные и фрагментарные.

— Расскажите подробнее о программе детского здравоохранения с индивидуальным подходом.

— Сначала мы выявили проблемы, с которыми сталкиваются учреждения, оказывающие медицинские услуги детям и их семьям. Затем рассмотрели Конвенцию ООН о правах ребенка и выделили принципы, которые относятся к предоставлению услуг (а не индивидуального ухода, признавая, что существует определенное дублирование).

Три ключевых принципа, которые имеют практические последствия, заключаются в профилактике, участии и предоставлении медицинских услуг. Если позволите, я кратко их охарактеризую.

1. Профилактика. Включает в себя защиту от рисков, которые в последствии могут как причинить вред, так

и стимулировать разработки с положительным эффектом в рамках поддержания благополучия и устойчивости к внешним воздействиям. В некотором смысле они являются двумя сторонами профилактики, отражающими патогенез.

- Участие. Мы должны дать детям, молодым людям и их семьям больше прав в «системе», вовлекать в процесс принятия решений по предоставлению медицинских услуг, так как они — именно те, кто пользуется данными услугами; наконец, дать возможность участия в процессе формирования политики и распределения ресурсов частей системы так, что вопросы, которые важны для современных детей, станут предпосылками для дальнейшего развития здравоохранения.
- Предоставление медицинских услуг на протяжении обслуживания. Для достижения хороших результатов в процессе оказания медицинских услуг нужно, чтобы каждый работал на своем месте и слаженно в команде, выступал с соответствующими инициативами по повышению качества, мог исправить любой из найденных недостатков (результат настолько хорош, насколько можно оценить самую слабую составляющую всего процесса).

Программа детского здравоохранения с индивидуальным подходом создает практическую схему работы, которую представители других стран могут перенимать и адаптировать к местным условиям в качестве отправной точки для улучшения интеграции и опыта помощи детям и их семьям.

Хотя данная программа написана для здравоохранения, в равной степени она применима для всех учреждений, которые способствуют улучшению результатов работы общественных служб.

**— Как вы этого достигли?**

— Два дня работы с 47 государственными служащими, представляющими все народы Европы, включали просмотр документов построчно с устранением частей текста, неприемлемых для министров здравоохранения. Достигнув консенсуса, программа детского здравоохранения с индивидуальным подходом была одобрена по всей Европе в Лиссабонской декларации в 2011 г.

**— Что изменилось с тех пор?**

Сложно сказать. Совет Европы был реорганизован, так что формально стратегия внедрения этой программы или оценка ее выполнения так и не были разработаны. Я адаптировал концепции программы детского здравоохранения с индивидуальным подходом к работе Национальных учреждений здравоохранения Великобритании, работа которых в последнее время претерпела значительные преобразования. Так называемая «Ориентированная на семью программа» направлена на улучшение медицинских услуг, оказывающих семьям.

**— Если я дам вам волшебную палочку и разрешу загадать одно желание, что вы загадаете?**

— Мы все живем на маленькой планете, у которой нет неограниченных запасов ресурсов, а бесконечный экономический рост является экологически невозможным. Мы уже видим последствия глобального изменения климата, вызванные человеческим фактором, растет неравенство внутри стран и между ними, неизбежна миграция населения впоследствии. Я бы пожелал конструктивного международного сотрудничества для устранения основных экономических проблем, с тем чтобы добиться реалистичного устойчивого развития и извлечь выгоду для будущих поколений детей.

## 7-Й ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ ВО ФЛОРЕНЦИИ (13–16 мая 2015 г.)

**Профессор Теренс Стивенсон**

председатель научного комитета Europaediatrics-2015

Работа над проведением этого важного международного научного мероприятия идет полным ходом, и мы надеемся, что вы присоединитесь к нам на 7-м Европейском конгрессе педиатров в мае 2015 г. и оцените инновационную, интерактивную образовательную программу. Встреча, на которую соберутся почти 2000 педиатров и других специалистов в области детского здравоохранения из Европы и других частей света, чтобы поделиться знаниями, опытом и идеями, пройдет во Флоренции — одном из самых красивых городов Италии с уникальной художественной историей, замечательным средиземноморским климатом, итальянской кухней и стилем!

Программа для конгресса, который является важным событием в деятельности Европейской педиатрической ассоциации, Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA), разрабатывается научным комитетом Europaediatrics-2015. Инновационный формат мероприятия включает пленарные выступления международных экспертов в области здравоохранения и сессии во главе

с европейскими специалистами, которые расширят знания педиатров в области доказательной медицины. Тема обмена передовым опытом будет продолжена в интерактивных сессиях личной практики, где лидерами в своих областях будут представлены подходы к организации работы в важных педиатрических условиях.

В программе конгресса запланированы также дебаты, постерная сессия, пленарные доклады, семинары и дискуссии по таким аспектам здоровья и благополучия детей и молодых людей во всем мире, как равенство и права детей, а также мастер-классы по нескольким узким педиатрическим специализациям; сателлитные симпозиумы. Участники «персональных практик» получат сертификаты о прохождении курса за сессию; делегаты, которые посетят 3 «персональные практики», получат диплом.

Помимо научной будет предложена культурная программа с посещением всемирно известных музеев и художественных галерей, прогулками по улицам и историческим местам города ([www.epa-unepsa.org](http://www.epa-unepsa.org)).

# СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ — ЯДРО ОБЩЕЙ ПЕДИАТРИИ?

Тони Уотерстон

член Исполнительного комитета Международного общества социальной педиатрии и детского здоровья

## Что такое социальная педиатрия?

В моем понимании, социальная педиатрия лежит в основе каждодневной работы педиатра — лечение ребенка, семьи и среды как единого целого. Это влечет за собой слияние профилактики и лечения, психического и физического здоровья, интеграции школы с домашней обстановкой, а также необходимость серьезного рассмотрения социальных детерминант здоровья.

Так, например, «социальный педиатр» (педиатр с социальной направленностью) будет гарантировать, что у ребенка с отитом будет определен статус иммунизации, показатели роста и развития речи; у восьмилетнего пациента с жалобами на постоянные боли в животе — будут уточнены отношения с родителями, не подвергается ли он издевательствам в школе; у ребенка с диагнозом ожирения выяснят подробности социального статуса и материальные возможности семьи, прежде чем выдавать диетические рекомендации по здоровой пище. Такой подход давно и уместно используется мудрыми педиатрами всех специализаций. «Социальный» педиатр пойдет дальше, используя в своей работе особенности других дисциплин (в том числе социальной работы и школьных учителей), чтобы гарантировать, что план ведения больного составлен грамотно. В мире, когда социальные условия имеют большое влияние на жизнь детей, социально ориентированный подход является обязательным.

## Международное общество социальной педиатрии и детского здоровья

Международное общество социальной педиатрии и детского здоровья (МОСПДЗ) было основано в 1978 г. как Европейское общество (ЕОСПДЗ). Его целями было образование, обучение и исследование в отношении разрушительного воздействия таких социальных явлений, как нищета и неравенство, прием нездоровой пищи, курение, загрязнение от двигателей автомобилей, изменение климата в совокупности с пропагандой улучшения здоровья детей. Педиатры должны бороться с внешними факторами, которые негативно влияют на здоровье детей, их развитие и благополучие.

Первоначально большинство европейских стран были представлены в ЕОСПДЗ; наиболее активными представителями являлись Швеция, Великобритания, Нидерланды, Греция, Испания, Венгрия, Турция, Швейцария и Исландия. В 2012 г. членами общества было принято решение, что ЕОСПДЗ должно стать международным и расширить сферу компетенции на глобальном уровне: вести борьбу с ВИЧ/СПИД, малярией, калечащими операциями на женских половых органах, эксплуатацией детского труда, недоеданием, а также привлекать новых членов из Африки, Южной Америки и Азии. Интернет-форум для семьи Hifa-2015/CHILD2015 ([www.Hifa2015.org/CHILD2015](http://www.Hifa2015.org/CHILD2015)) направлен на удовлет-

ворение информационных и образовательных потребностей лиц, ответственных за заботу о детях в странах с низким уровнем доходов; в их полномочия входит право детей на здоровье, здравоохранение и социальные детерминанты здоровья (нанесениеувечий, согласие на вакцинацию, телесные наказания).

## Некоторые ключевые темы общества

Ключевыми темами МОСПДЗ являются права ребенка, социальные детерминанты здоровья, учет условий в школе, использование эпидемиологических данных как способа влияния на оказание медицинских услуг. Подходы, основанные на доказательствах, рассматриваются как важный фактор в определении новых методов профилактики и укрепления здоровья. В настоящее время МОСПДЗ составил меморандумы о неравенстве в отношении здоровья, грудного вскармливания детей-мигрантов в ЕС и готовит еще один проект о спонсорстве педиатров со стороны производителей детского питания ([www.issop.org](http://www.issop.org)).

МОСПДЗ проводит ежегодную встречу в разных странах; в июне будущего года встреча «Измерение здравоохранения — перспективы детского здравоохранения» пройдет в Гётеборге (Швеция).

## Всемирная социальная педиатрия

Какие вопросы рассматривает социальная педиатрия во всем мире? Вот некоторые из них: должна ли иммунизация быть обязательной; влияние производителей детского питания на показатели грудного вскармливания; пути снижения распространенности калечащих операций на женских половых органах. МОСПДЗ также признает, что решение многих общих вопросов, таких как жестокое обращение с детьми, эксплуатация детей, отсутствие внимания к здоровью подростка, равно для стран с низким, и с высоким уровнем доходов. В первую очередь мы должны найти сильных партнеров для совместной работы. Мы надеемся, что Европейская педиатрическая ассоциация станет одним из них.

## Поддержание связи с Европейской педиатрической ассоциацией

Может ли МОСПДЗ более тесно сотрудничать с Европейской педиатрической ассоциацией (ЕПА) для взаимной выгоды? Члены МОСПДЗ были рады прочесть стимулирующую речь нового президента ЕПА профессора Лейлы Намазовой в последнем электронном бюллетене по вопросу пропаганды борьбы с неравенством в отношении здоровья и качества жизни в Европе. Президент также подчеркнула, что ее единственное желание заключается в распространении принципов Конвенции ООН по правам ребенка по всей Европе и в мире. Мы полностью согласны и рады помочь в реализации этих благородных целей!

# EuTEACH: РЕСУРС ДЛЯ ПОДГОТОВКИ ЕВРОПЕЙСКИХ ПЕДИАТРОВ И ДРУГИХ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, СПЕЦИАЛИЗИРУЮЩИХСЯ НА ЗДОРОВЬЕ ПОДРОСТКОВ

Рассел Винер, Великобритания, Кирстен Бойзен, Дания, Анна Мейнард, Швейцария

Педиатрам и другим медицинским работникам по всей Европе требуется лучшая подготовка в области оказания медицинских услуг подросткам. Европейская педиатрическая ассоциация, Союз национальных европейских обществ и ассоциаций педиатров (EPA/UNEPSA) признали растущий интерес к здоровью подростков и включили данный вопрос в программу предстоящего конгресса European Pediatrics во Флоренции в 2015 г. ([www.euteach.com](http://www.euteach.com)). EuTEACH (Лозанна, Швейцария) — это сеть педиатров и врачей общей практики, созданная в 1999 г. для обучения эффективному оказанию медицинских услуг подросткам в Европе под руководством профессора Пьера-Андре Мишо. В EuTEACH разработали учебную программу для улучшения здоровья подростков, запустили успешную Летнюю школу в Лозанне и в других европейских странах, а также проводят консультации в области охраны здоровья подростков для таких организаций, как ВОЗ, ЮНИСЕФ и ЮНФПА. Российский филиал EuTEACH создан в 1999 г. под руководством профессора Александра Куликова в партнерстве с ЮНИСЕФ.

## EuTEACH-расписание

Сайт EuTEACH — замечательный ресурс с обучающими материалами по здоровью подростков и оказанию им медицинских услуг. Основные педиатрические вопросы: половое созревание и развитие подростков, общение с молодежью, хронические заболевания, согласие и конфиденциальность в подростковом возрасте, общие медицинские проблемы, затрагивающие молодежь. Учебный план также содержит ряд модулей, которые имеют непосредственное отношение к работе педиатров: от психического, сексуального здоровья и контрацепции до расстройств питания и вакцинации. Каждый модуль представляет собой учебный ресурс и предлагает следующую схему: обучающие сессии от самых простых до весьма прогрессивных для изучения здоровья подростков. Интерактивные методы обучения находятся в центре каждого модуля. Модули также содержат ряд примеров на слайдах программы PowerPoint, ссылки на другие веб-ресурсы и видеофильмы для самоподготовки.

На данный момент проведено 12 курсов Летней школы, в том числе один продвинутый курс.

### Цели летней школы EuTEACH:

- улучшить качество медицинской помощи и профилактических услуг, предоставляемых подросткам, с использованием имеющихся доказательных баз;
- разработать более эффективные навыки защиты здоровья подростков и план обучения по оказанию медицинских услуг.

Участники приезжают со всего мира, включая Европу, Египет, Казахстан, Новую Зеландию, США, Мадагаскар и Таиланд, чтобы приобрести опыт как в клинической медицине, так и в сфере общественного здравоохранения.

Большинство участников — это врачи и медсестры, а также психологи, социальные работники и другие специалисты. EuTEACH-посредники используют интерактивные методы обучения, включая групповые дискуссии, мини-лекции, интерактивные упражнения, ролевые игры. Участники работают в группах, а участники бывшей Летней школы выступают в роли помощников и помогают в выполнении упражнений, групповой работе и дискуссии.

Программа включает следующие темы:

- развитие подростков;
- хронические заболевания;
- психическое здоровье;
- употребление психоактивных веществ;
- коммуникативные навыки и интервьюирование подростка;
- молодежные медицинские услуги;
- здравоохранение и пропаганда.

За последние два года участники смогли выбрать 2–3 модуля:

- расстройства пищевого поведения;
- общие медицинские проблемы;
- вопросы культуры;
- правовые вопросы и этика;
- сексуальное здоровье;
- эпидемиология и исследования;
- влияние семьи;
- исследовательское поведение.

Средний рейтинг (по шкале от 1 — очень плохой до 10 — великолепный) составляет > 9 баллов, и почти все участники рекомендовали бы курс коллегам.

## Консультации по подростковому здоровью

EuTEACH тесно сотрудничает с Европейским подразделением Международной ассоциации здоровья подростков (МАЗП; <http://www.iaah-paris2014.org>).

Совместная работа помогла в развитии подростковой медицины в разных странах. Например, Центр подростковой медицины (ЦПМ) открылся в Копенгагенском университете (Дания) в 2008 г. Миссией ЦПМ является улучшение условий для молодых людей с критическими состояниями и хроническими заболеваниями. Работа мультидисциплинарной команды направлена на персонал через обучение, инспектирование и развитие переходных программ, а также на пациентов за счет работы социальных педагогов, специализирующихся на подростках, госпитализированных для долгосрочного пребывания.

Одной из первоочередных целей подготовки кадров в ЦПМ является программа обучения послов молодежи — медсестер, получающих опыт работы с пациентами подросткового возраста. Программа обучения включает девять дней интерактивных тренингов и дискуссий, небольшой проект на местном факультете и непрерывную работу в сети после теоретической программы.

# АМЕРИКАНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПЕДИАТРИИ (ААП)

## Здоровье детей в мире. Повестка дня

В 2012 г. 6,6 млн детей умерли, не дожив до 5 лет, причем от болезней не только излечимых, но и полностью предотвратимых. ААП не может примириться с этой статистикой. Соединенные Штаты и их партнеры считают своей обязанностью покончить с предотвратимыми случаями смерти детей в клинической практике. ААП выступает за поддержание высокого качества и эффективности медицинской помощи, оказываемой матерям, новорожденным и детям, с целью спасения жизни, создания благоприятных условий для здорового развития и укрепления подрастающего поколения, семей и общин.

Устойчивый прогресс будет возможен при применении комплексной стратегии, включающей основные мероприятия по непрерывному уходу. Инициатором медицинского вмешательства должны выступать врачи и другие заинтересованные стороны для укрепления своих систем здравоохранения при одновременном решении вопроса равнозначного оказания медицинских услуг всем категориям граждан внутри страны.

ААП сотрудничает с правительством США, другими партнерами и через Международную педиатрическую ассоциацию (МПА) добивается того, чтобы глобальные программы здравоохранения финансировались, а дети могли получить медицинскую помощь в любой части земного шара.

В рамках этой задачи следует подчеркнуть необходимость низкотехнологичного, результативного и недорогого медицинского вмешательства, стабильность при осуществлении услуг первичной системы попечения, обеспечение равных прав при получении медицинского обслуживания внутри стран и спектра помощи от профилактики до лечения.

## Спасение жизни новорожденных

- Работа квалифицированной акушерки в течение 24 ч до и после родов.
- Немедленное оказание необходимой помощи новорожденным; профилактика и лечение инфекций; наблюдение за недоношенными и новорожденными с низкой массой тела; неонатальный скрининг и наблюдение.
- Хорошее питание, в том числе исключительно грудное вскармливание в течение первых 6 мес.

## Растим здоровых детей

- Всеобщий доступ к иммунизации и укрепление системы ее регулярного применения; меры по ликвидации полиомиелита, элиминации кори и краснухи, разработке новых вакцин; поддержка работы Глобального альянса по проблемам вакцин и иммунизации.
- Меры, нацеленные на борьбу с малярией и другими инфекционными заболеваниями, а также на обеспечение правильным питанием, безопасной водой и условий гигиены.
- Профилактика и лечение неинфекционных заболеваний, в том числе воздействия табачного дыма, а также травматизма; внимание к психическому здо-

ровью детей с особыми потребностями в оказании медицинских услуг.

- Поддержка и координация планов на территории страны, инициаторами которых выступают врачи и другие заинтересованные стороны.

## Поддержка развития в раннем детстве

- Обеспечение благоприятной среды для всех детей в целях избежать токсический стресс, способствование здоровому развитию мозга.
- Хорошее питание для матери и ребенка в целях обеспечения здорового роста и развития.
- Профилактика и лечение неинфекционных заболеваний и травм у детей и подростков, укрепление первичной, вторичной и третичной медико-санитарной помощи, пропаганда здорового образа жизни, профилактика ожирения, а также поощрение профилактики курения и прекращения употребления табака (в том числе вдыхания дыма от внутренних кухонных плит); привлечение внимания к психическому здоровью, особым потребностям детей с ограниченными возможностями, образованию и осведомленности по вопросам профилактики травматизма.
- Обучение готовности к стихийным бедствиям и нормам поведения в случае их возникновения.

ААП принимает активное участие в консультационных процессах ООН, чтобы убедиться, что мнение педиатров учтено при формировании новых целей. Наши приоритеты будут основой предложений для программы здравоохранения в период после 2015 г. ААП поддерживает предложения, направленные на решение вопросов неинфекционных заболеваний, неравенства при получении медицинских услуг; выступает за формирование определенных целей в политике стран: развитые страны будут нести ответственность за соблюдение строгих норм и стандартов в области здравоохранения детей в той же мере, что и развивающиеся страны.

В мае 2014 г. ААП включил новое обязательство в план действий для каждого новорожденного в виде нового многонационального партнерства. Так, инициатива «Помочь 100 000 младенцам выжить и процветать» — это новое партнерство между ААП и педиатрическими обществами Индии, Эфиопии, Нигерии. Работа включает четыре учебных модуля по схеме «учись учить», которые непосредственно нацелены на предотвращение смерти новорожденных. При применении навыков, полученных в модулях, акушерки смогут оказать полноценную помощь новорожденным, особенно с низкой массой тела, недоношенным и с другими патологиями при рождении.

В программу Национальной конференции и Выставки ААП-2014 включены несколько сессий, касающихся программы здравоохранения на период после 2015 г., включая пленарное заседание под председательством Ганса Рослинга (Швеция) — профессора, врача и одного из основателей Gapminder фонда.

Для получения дополнительной информации о ААП и ее международной деятельности посетите [www.aapglobal.org](http://www.aapglobal.org) или свяжитесь с нами по адресу [aapglobal@aap.org](mailto:aapglobal@aap.org).

# SWEET\*: КЛЮЧ К ЛУЧШЕМУ УХОДУ ЗА ДЕТЬМИ И ПОДРОСТКАМИ, СТРАДАЮЩИМИ ДИАБЕТОМ

Несмотря на руководства и соглашения, связанные с подходами, целями и методами лечения, в Европе наблюдаются огромные различия в количестве и качестве научных исследований, связанных с вопросами доступной для людей с диабетом помощи. Такие различия — следствие многих факторов; наиболее значимые из них — социальные и культурные различия между странами, различия в управлении учреждениями здравоохранения, отсутствие структурированных сетей заинтересованных сторон с общими согласованными целями. На сегодняшний день можно выявить недостатки в педиатрической медицинской помощи, оказываемой при лечении диабета. Несмотря на современные возможности лечения, более чем у 50% детей с диабетом развиваются осложнения или сопутствующие заболевания в течение 12 лет после установления диагноза. Кроме того, неравенство в уровнях, доступе к специализированному многопрофильному лечению диабета наблюдается на всей территории Евросоюза. Европейский проект «Диакарта» отметил, что исследования вопросов диабета значительно продвинулись бы, если клиническое исследовательское сообщество выдвинет совместную инициативу. Необходимость в регистрации больных, сети специализированных исследователей, доступ к биобанкам и биологическим материалам человека, необходимость в стандартизации принципов лечения неоднократно упоминается в качестве контрольно-пропускных пунктов в области исследования диабета в Европе.

## SWEET-сети в Центрах ведения больных

Наиболее простым решением является создание сети детских центров по лечению диабета в Европе, которые будут подчиняться общим целям и стандартам.

## SWEET-проект: как все начиналось

Некоммерческая организация SWEET образовалась из проекта, финансируемого ЕС (2008–2011), под названием «SWEET-проект». SWEET — усиленный контроль над детским и подростковым диабетом: работа по созданию центров ведения больных. Основная цель этого проекта состояла в улучшении вторичной профилактики, диагностики и контроля сахарного диабета 1-го и 2-го типа у детей и подростков, поддерживая развитие центров ведения больных (ЦВБ) для детей и подростков, предоставляющих услуги по лечению диабета в странах ЕС. Основным результатом SWEET-проекта была разработка Детской диабетической прикладной программы, которая включает рекомендации:

- 1) для минимального лечения и ухода;
- 2) образовательной программы пациента;
- 3) учебных программ для специалистов в области здравоохранения.

Кроме того, были разработаны минимальные критерии для ЦВБ детей и подростков. Во время SWEET-проекта 13 центров были частью сети SWEET-ЦВБ. Во всех центрах многопрофильная команда, состоящая по меньшей мере из одного педиатра-диабетолога, одной медсестры со специализацией по диабету, одного диетолога, психо-лога и социального работника, работает вместе, чтобы

обеспечить не только специализированную помощь для детей и подростков с диабетом, но и индивидуализированное медицинское профессиональное образование этим пациентам. Кроме того, все центры тесно сотрудничают друг с другом (в сети) и используют общую систему сбора данных для оценки и сравнения данных здоровья (уход), которые также используются в научных целях. К концу SWEET-проекта (апрель 2011) стало очевидно, что не удалось ликвидировать все недостатки в ведении больных диабетом и неравенства в уровнях и доступе к специализированному многопрофильному медицинскому обслуживанию и образованию на всей территории ЕС. Для этого сеть SWEET-проекта была преобразована в юридическое лицо (некоммерческая организация Sweet) в качестве благотворительного общества под руководством Международного общества детского и подросткового диабета (ISPAD).

## Сеть ЦВБ: задачи и цели SWEET

Организация SWEET стремится распространить справочные центры, чтобы все европейские медицинские работники и пациенты имели доступ к инновационному узконаправленному педиатрическому лечению диабета. Кроме того, электронная база данных (Sweetbase) и SWEET-сайт в настоящее время рассматривают возможность использования защищенных порталов как для специалистов в области здравоохранения, так и, в будущем, для пациентов.

## Преимущества SWEET-сети ЦВБ

Доступ к инновационному узконаправленному педиатрическому лечению диабета и руководствам по лечению на национальном и международном уровнях. Различия между руководящими принципами может повлиять на наблюдение и качество медицинской помощи при лечении детского диабета в Европе.

Мы оценили национальные принципы по уходу за детьми с сахарным диабетом по всей Европе: хотя в большинстве стран рекомендуются Согласованные нормы клинической практики ISPAD (CPCG), эти руководящие принципы далеки от применения на территории всей Европы. Основные причины — языковые барьеры и необходимость регулировать принципы в европейском контексте. Целью организации SWEET стало одобрить дальнейший перевод и контекстуализацию Согласованных норм клинической практики ISPAD, чтобы сделать их доступными для всех медицинских работников.

После успешной реализации на европейском уровне сравнение с изначальным уровнем оказания медицинских услуг и тщательно определенное качество медицинской помощи и показателей качества жизни позволит нам улучшить руководящие принципы на регулярной основе, обеспечивая медицинской помощью всех детей на основе фактических данных.

## Доступ к стандартизованным программам обучения пациентов и педиатрическим учебным программам для специалистов здравоохранения

Так как ведение диабета требует значительных изменений образа жизни, необходимо чтобы пациент, его семья и другие опекуны прошли гарантированно качественное

и соответствующее возрасту обучение не только в начале заболевания, но и в дальнейшем, вплоть до достижения зрелого возраста. Кроме того, структурные планы, опытные и обученные педагоги являются неотъемлемой частью долгосрочного ухода. Однако, лишь немногие страны опубликовали и реализовали структурированный учебный план и программы для различных возрастных групп пациентов и их законных представителей. Кроме того, существует огромное разнообразие творческих вспомогательных программ для обучения детей разных возрастных групп и их родителей, но большинство из них не связаны со структурированной программой образования. Целью SWEET является согласование и интегрирование этих учебных материалов в целостную национальную программу образования. Опубликована Европейская комплексная образовательная прикладная программа для больных диабетом.

Медицинское профессиональное образование также разнообразно представлено и обладает общими стандартами, что делает задачу по передаче концепции образования и квалификаций внутри ЕС сложновыполнимой. SWEET придерживается стандартизированного, аккредитованного подхода к обучению и непрерывному профессиональному образованию специалистов в области здравоохранения.

#### **Доступ к общей базе обращения пациентов, международная оценка изначального уровня медицинских услуг, качества и исследовательских проектов**

Поскольку тщательный, безопасный и надежный сбор данных имеет важное значение для продольной оценки, последующего врачебного наблюдения и сравнения данных одного пациента, пациентов и центров ведения больных, SWEET разработала электронную базу данных Sweetbase, где собраны, обезличены и представлены стандартизованные электронные показатели здоровья и методы лечения. Группа экспертов, состоящая из статистика, ИТ-специалиста и нескольких специалистов по лечению диабета, обсуждает открытые сопоставимые данные, идентифицирует пробелы, недостатки и неравенства между центрами в различных странах-членах ЕС и разрабатывает решения для ликвидации данного неравенства. Структура отчетности позволяет наблюдать за текущими изменениями в центрах на национальном и общеевропейском уровне, она также может быть использована в исследовательских целях. Наконец,

современные терапевтические рекомендации могут быть адаптированы на основе текущих сравнений и оценок, распространены успешные подходы и методы лечения.

В настоящее время 27 ЦВБ из 19 различных стран подключаются к базе данных через интернет-платформы. Два раза в год все центры представляют данные для продольного анализа здоровья. Количество пациентов и их обращений постоянно растет: с 2006 г. зафиксировано более 10 000 пациентов и почти 130 000 человеко-посещений.

#### **Организация SWEET-мечты и миссии на ближайшее будущее**

Сеть SWEET будет освещать вопросы, связанные с детским диабетом, как на национальном, так и на европейском уровне.

Другие поставленные цели: достижение прозрачности стоимости медицинских услуг при лечении диабета и улучшение качества жизни детей с диабетом в Европе. SWEET планирует расширение платформы электронного здравоохранения, что позволит анализировать экономические данные.

#### **SWEET-сети**

Пациенты будут иметь возможность подключения к их собственному безопасному порталу для заполнения результатов наблюдения, получения соответствующих напоминаний и учебного материала, а также общения с местными педиатрическими центрами лечения диабета, в том числе с целью профилактики отдаленных осложнений.

Задумана разработка новейших подходов и наиболее успешных программ, доступных всем медицинским работникам в Европе, для современного и высококвалифицированного лечения всех молодых пациентов с диабетом.

Чтобы стать участником организации SWEET, для получения дополнительной информации и ссылок, пожалуйста, свяжитесь с нами по адресам:

SWEET e.V. Coordination Centre  
Diabetes Centre for Children and Adolescents  
Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT  
Janusz-Korczak-Allee 12  
30173 Hannover  
GERMANY  
Тел.: + 49 (511) 8115-3337  
Факс: + 49 (511) 8115-3334  
E-mail: sweet-project@hka.de  
Сайт: [www.sweet-project.eu](http://www.sweet-project.eu)

## **ДЕТСКИЕ ТРАВМЫ: ПРОЕКТ В ХОРВАТИИ**

**Аида Муйкис**, доктор медицинских наук, специалист в педиатрии, доцент

**Джули Местрович**, доктор медицинских наук, вице-президент Европейской педиатрической ассоциации, президент Хорватской педиатрической ассоциации, доцент

В последние десятилетия совершен большой шаг в сфере здравоохранения детей в Хорватии. Улучшились общий уровень жизни, охват вакцинацией, появилась возможность лечения многих заболеваний, что способствовало улучшению состояния здоровья детей и спасению многих жизней. Подобный успех, к сожалению, не был достигнут в области детских травм, хотя некоторые позитивные изменения можно заметить. После первого года жизни, в течение всего детства и до 18 лет основной причиной детских смертей являются травмы.

Инвалидность среди детей также зачастую связана с травмами. Травмы влияют на развитие психологических нарушений, таких как депрессия и посттравматический стресс. Частые аварии влияют на социальное здоровье общества, демографические потери ощутимы. Общество несет огромные экономические потери, в основном в секторе здравоохранения. Профилактика травматизма является одним из важнейших приоритетов в области укрепления здоровья и охраны здоровья детей. В 2005 г. начал свою работу проект, финансируемый Международным

центром Фогарти Национального института здоровья (США). Основными партнерами были Университет штата Айова, колледж здравоохранения (США), школа общественного здравоохранения Андрия Стампар, медицинская школа (Загреб, Хорватия). Хорватское общество педиатрии, Министерство здравоохранения и отделение ЮНИСЕФ в Хорватии поддерживают деятельность проекта с первых дней. Целью проекта было исследование детского травматизма с последующим вмешательством в общественное здравоохранение (пропаганда безопасности/профилактика травматизма). Проект дал широкие возможности для исследования как в родной стране, так и в США с помощью различных образовательных программ. Десять специалистов из Хорватии получили возможность пройти обучение в США. В рамках крупного травматологического проекта при поддержке Министерства науки Хорватии с 2007 по 2013 г. осуществлялась «Пропаганда безопасности и профилактика травматизма у детей дошкольного возраста» (108–1081871–1895; руководитель проекта Аида Муйкис). Гипотеза проекта заключалась в том, что образование

родителей и дополнительное образование специалистов, направленное на профилактику травматизма и пропаганду безопасности, приведет к снижению детской смертности и госпитализации детей раннего возраста. Было представлено исследование об отношении и поведении родителей и медицинского персонала (педиатров, семейных врачей, гинекологов, медицинских сестер). Последующее вмешательство заключалось в повышении образовательного уровня: в разработанный образовательный пакет вошли буклет, листовки, а также образовательные семинары (один курс непрерывного медицинского образования для врачей и четыре региональных семинара для медицинских сестер). Сравнивая данные за 1995 и 2011 гг., можно проследить разницу в общем количестве жертв (в возрасте 0–19 лет) в результате травм среди детей Хорватии, количество которых сократилось с 291 в 1995 г. до 78 в 2011. Но анализ данных по возрастной группе детей доказывает, что снижение произошло только среди дошкольного населения, а школьники и подростки по-прежнему составляют группу риска.

## **СПРАВКА О III МЕЖДУНАРОДНОМ ФОРУМЕ «СНИЖЕНИЕ ДЕТСКОЙ СМЕРТНОСТИ: РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ВСЕОБЩЕГО ОХВАТА ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИМИ УСЛУГАМИ КАК ИНСТРУМЕНТ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕЙ РАЗВИТИЯ ТЫСЯЧЕЛЕТИЯ» (15–17 апреля 2014, Москва, Россия)**

153

Российская Федерация — страна с одной из наиболее эффективных систем детского здравоохранения, добившаяся значительных успехов в снижении младенческой, детской и материнской смертности, а также в области профилактики, диагностики и лечения инфекционных и неинфекционных заболеваний у детей — продолжает свои последовательные шаги в помощи другим государствам по достижению Целей развития тысячелетия. Включившись в 2010 г. в реализацию Мускокской инициативы по охране здоровья матерей, новорожденных и детей в возрасте до 5 лет, Россия сосредоточила свои усилия в первую очередь на передаче накопленного опыта службам здравоохранения стран с развивающейся экономикой. Для этой цели в течение последних 3 лет правительство РФ финансирует ряд проектов по дополнительному обучению педиатров, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов и других специалистов, работающих с детьми, из Азии, Африки и Латинской Америки. А международные форумы, ежегодно организуемые на базе ведущих медицинских учреждений страны в области педиатрии и родовспоможения, стали высоковостребованной площадкой для обмена мнениями и выработки дальнейших рекомендаций по улучшению педиатрической и акушерско-гинекологической помощи в странах-участницах.

Во исполнение поставленных задач 15–17 апреля 2014 г. в Москве в ведущем педиатрическом учреждении

страны — Научном центре здоровья детей — состоялся III Международный форум «Снижение детской смертности: российский опыт всеобщего охвата детского населения педиатрическими услугами как инструмент достижения целей развития тысячелетия». Приветствия участникам форума прислали Председатель Совета Федерации Федерального Собрания РФ В.И. Матвиенко, Председатель Государственной Думы РФ С.Е. Нарышкин, министр иностранных дел РФ С.В. Лавров. В работе форума приняли участие первый заместитель Председателя Совета Федерации РФ А.П. Торшин, Председатель Комитета Государственной Думы РФ по охране здоровья С.В. Калашников, министр здравоохранения РФ В.И. Скворцова, руководитель Федерального агентства научных организаций М.М. Котюков, посол по особым поручениям МИД России В.Б. Луков, особый представитель Президента РФ А.Г. Квасов.

Среди делегатов форума — детские врачи и организаторы здравоохранения из 21 страны: более 130 зарубежных участников из Азербайджана, Анголы, Армении, Беларуси, Ботсваны, Вьетнама, Германии, Зимбабве, Испании, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Монголии, Намибии, Никарагуа, США, Таджикистана, Узбекистана, Франции, Эфиопии, а также более 100 российских участников форума из Москвы, Санкт-Петербурга и других регионов РФ. Были представлены доклады по наиболее

актуальным вопросам организации детского здравоохранения и образования специалистов в области педиатрии; продемонстрировано многообразие педиатрических систем (Германии, Испании, России, США, Франции, Японии) с описанием сильных и слабых сторон каждой из них. О прогрессе в деле достижения целей тысячелетия доложили представители Всемирной организации здравоохранения и Европейской педиатрической ассоциации. Представители руководства EPA сосредоточили свое внимание на современных педиатрических и социальных проблемах: роль педиатра в защите прав детей (про-

фессор Л. Намазова-Баранова), национальные и международные профессиональные ассоциации в реализации ЦРТ (профессор J. Ehrich), новые аспекты неонатального скрининга (профессор M. Moya).

Делегатам форума были продемонстрированы уникальные возможности вновь построенного на базе Научного центра здоровья детей высокоспециализированного симуляционно-тренингового центра, где в течение 2014–2015 гг. будут проходить обучение детские врачи из стран-участниц Проекта. По итогам работы форума принято Итоговое заявление.

## МОЛОДЫЕ ПЕДИАТРЫ ТУРЦИИ

В Турции насчитывается около 9000 педиатров, работающих на огромной территории. В 1929 г., в первые дни Турецкой республики, несколько проницательных педиатров основали Турецкую ассоциацию педиатров, для взаимодействия и поддержки друг друга в целях улучшения медицинских педиатрических услуг. С первых дней, когда количество членов увеличилось, встречи, симпозиумы и ежегодные конгрессы привлекли многих специалистов по всей Турции, помогли укрепить международные связи с целью защиты здоровья ребенка и развития медицинских услуг.

В конце 2011 г. Турецкая ассоциация педиатров организовала подразделение под названием «Молодые педиатры» с упором на представителей педиатрии и молодых специалистов в каждом сфере медицины.

Был подготовлен вопросник для оценки и выявления проблемы педиатров. Многие педиатры прошли опрос, и по его результатам были сформированы следующие проблемы:

- 1) отсутствие образования в ординатуре (в связи с различными типами учреждений с переменным числом профессоров и специальными дисциплинами);
- 2) нечетко определенный круг обязанностей и требований для вступления в педиатрическую ассоциацию;
- 3) условия труда и личной безопасности (продолжение ночной смены в течение дня — это 33 часа работы и т.д.);
- 4) несоответствующий и неравный доход у специалистов (различие доходов в разных учреждениях при выполнении одинаковых обязанностей);
- 5) проблемы иностранных граждан (нет дохода, те же обязанности, никаких гарантий на получении работы впоследствии и т.д.);
- 6) обязательное государственное обслуживание (после прохождения всех экзаменов требуется до 500 дней обязательной службы в государственной больнице в любой области Турции, чтобы получить диплом, даже для тех, кто не хочет работать в государственном учреждении).

Опрос показал, что многие молодые коллеги недовольны своей карьерой (выбором/социальным статусом специальности). К сожалению, на вопрос «если вы уйдете в отставку, что сделаете после этого?» 25% ответили: «Я бы выбрал другую, более легкую специальность, например дерматолога, физиотерапевта» и т.д.; 68% заявили, что они сдали бы государственный экзамен в университете для овладения другой специальностью, например архитектора и т.д.

Турецкая ассоциация педиатров совместно с Турецкой медицинской ассоциацией рассматривает проблемы, касающиеся прав работников и рабочих условий, а также готовит вопросы возможных изменений в сферах

медицинского образования и условий работы на рассмотрение правительству.

После обнародования результатов опроса были предприняты конкретные шаги.

### Связь

«Молодые педиатры» представили все свои данные в Национальный конгресс Турецкой ассоциации педиатров в 2012 г. и провели интерактивный симпозиум для решения интересующих их проблем. На обсуждение были вынесены вопросы образования, условий труда, осуществление связи. Почти каждый второй специалист или младший коллега получил электронное письмо с поставленными перед ассоциацией целями. Была запущена группа электронной почты, и группа Facebook Турецкой ассоциации педиатров активирована для непринужденного общения.

В бюллетене общества каждые три месяца печатаются колонки, в которых молодые специалисты делятся своими проблемами, интересными тематическими презентациями; запущена фотогалерея.

### Образование

В 2012–2013 гг. организованы встречи:

- а) для проведения интерактивных презентаций (каждая первая пятница месяца);
- б) дневных курсов быстрого обзора специализированных дисциплин (после соответствующих темам презентаций);
- в) долгосрочных курсов (например, 4 воскресенья в течение 2 мес изучались темы: «как планировать исследование», «анализируя медицинские статистические обработки данных», «как написать статью», «вопросы медицинской этики», «как сделать впечатляющую презентацию»).

Все встречи проходили в центральном офисе Турецкой ассоциации педиатров в Стамбуле. Участники являлись студентами по специальности «общая педиатрия»/другие педиатрические специализации или специалистами, которые недавно начали свою карьеру.

В начале лета 2013 г. были завершены 6 курсов по 6 блоков тематических презентаций (каждый по 30–45 участников). Уровень посещаемости был высокий, отзывы — великолепными. Коллеги из других городов смогли посмотреть презентации онлайн позже. Просьбы о проведении встреч в разных регионах Турции стимулировали нас продолжить работу. В этом году (2013–2014) встречи пройдут во всех 7 регионах Турции, а также онлайн-трансляции с целью привлечения большего числа педиатров.

# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Маурицио Скарпа

Уважаемые коллеги, приглашаю к участию в качестве сотрудничающих партнеров в проекте «Наследственные нейрометаболические болезни» (InNerMed; [www.brains4brain.eu](http://www.brains4brain.eu)). InNerMeD финансируется Исполнительным агентством по вопросам здравоохранения и потребителей (DG-SANCO) в рамках Второй общественной программы в области здравоохранения, которая в 2008–2013 гг. стала первой Европейской сетью по нейрометаболическим заболеваниям.

Целью InNerMeD является создание информационной сети, нацеленной на диагностику и лечение наследственных нейрометаболических болезней (iNMDs), на основе сбора и обмена достоверной информацией, полученной от научного сообщества, специалистов в области здравоохранения, пациентов, ассоциаций и всех заинтересованных сторон.

Проект нацелен на повышение и структуризацию существующих знаний о наследственных нейрометаболических болезнях, на благо пациентов и их семьям (помощь пациентам с редкими заболеваниями и их семьям; представление всей необходимой проверенной информации — от описания болезни, от которой они страдают, до законодательных прав пациента).

Сеть также будет способствовать биомедицинским исследованиям, увеличению научно-исследовательского потенциала и внедрению инновационных терапевтических технологий, предоставленных в результате последних научных достижений, на основе использования биомаркеров и индивидуализированных подходов.

InNerMeD — амбициозная программа при условии правильной работы сети экспертов и координированной информации, которая будет загружена в информационную платформу с искусственным интеллектом.

Будем признательны, если вы предоставите прилагаемый вопросник [прямая ссылка (<http://survey.innermed.eu/index.php/survey/index/sid/161692/newtest/Y/>), предназначенный для получения всей информации, необходимой для реализации сети, на пилотной группе с патологиями.

С наилучшими пожеланиями

Маурицио Скарпа

Для получения дополнительной информации, пожалуйста, свяжитесь со мной по [Maurizio.scarpa@brains4brain.eu](mailto:Maurizio.scarpa@brains4brain.eu)

Прямая ссылка на сайт: <http://www.innermed.eu/index.php/cms/en/home>

155

## КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

### ЕВРОПЕЙСКИЕ СОВЕЩАНИЯ, ОРГАНИЗОВАННЫЕ ЕРА/UNEPSA

#### 7-й Конгресс *Europaediatrics*

13–16 мая 2015 г., Флоренция, Италия

### ВСТРЕЧИ ЧЛЕНОВ И ОБЪЕДИНЕННЫХ ОБЩЕСТВ

#### XVII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии»

14–16 февраля 2014 г., Москва, Россия

#### 110-я Ежегодная конференция Немецкого общества детской и подростковой медицины (DGKJ)

11–14 сентября 2014 г., Лейпциг, Германия

#### 14-й Национальный конгресс Португальского общества педиатрии

3–5 октября 2014 г., Порту, Португалия

#### 58-я Турецкая национальная педиатрическая конференция совместно с XIV конгрессом педиатров туркоговорящих стран (UNPSTR), 35-м конгрессом Союза средневосточных и средиземноморских педиатрических обществ (UMEMPS) и 13-й Турецкой национальной педиатрической конференцией медсестер

22–26 октября 2014 г., Белек–Анталия, Турция

### ДРУГИЕ ВСТРЕЧИ ПЕДИАТРОВ

#### Европейское респираторное общество (ERS), ежегодный конгресс-2014

6–10 сентября 2014 г., Мюнхен, Германия

#### Европейская научно-практическая конференция по детской неврологии — EPNS Научная конференция-2014

11–14 сентября 2014 г., Бухарест, Румыния

#### 53-е Ежегодное собрание Европейского общества детской эндокринологии (ESPE)

18–20 сентября 2014 г., Дублин, Ирландия

#### ААП Национальная конференция и выставка (опыт ААП)

11–14 октября 2014 г., Сан-Диего, США

#### 5-й Конгресс Европейской академии педиатрических обществ (EAPS-2014)

17–21 октября 2014 г., Барселона, Испания

#### Конгресс Европейского общества детской неврологии-2015

27–30 мая 2015 г., Вена, Австрия

#### 54-е Ежегодное собрание Европейского общества детской эндокринологии (ESPE)

1–3 октября 2015 г., Барселона, Испания

# 117-й Конгресс педиатров Японии

10.04.–12.04.2014 в городе Нагоя (Япония) состоялся 117-й Конгресс педиатров Японии. Конгресс является центральным отраслевым мероприятием Организации педиатров Японии (The Japan Pediatric Society). Проводится ежегодно с 1896 г. Японское общество педиатров было организовано 3 декабря 1896 г. и в тот же день состоялась встреча членов Педиатрического научного общества в местечке Нихонбаси (парк Кайракуэн, Токио), которая позже была признана первым общим собранием. В качестве слушателей в работе Конгресса приняли участие заведующая отделением для недоношенных детей д.м.н. И. А. Беляева, заведующая Отделом по клиническим исследованиям в педиатрии НЦЗД д.м.н. Т. В. Турти. Представляем аннотации некоторых докладов.

## ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ И АЛЛЕРГИЯ

Руководитель секции: Мицуфуми Маюми (Университет Фукуи, Япония)

Докладчик: Хирохито Кита (Клиника Мэйо, Рочестер, штат Миннесота, США)

Давно известно о зависимости развития аллергических болезней от приобретенного иммунитета — Т клеток, производящих Th2-цитокины, и В клеток, производящих IgE; однако только в последнее время была установлена тесная связь между врожденным иммунитетом и этими клетками. Врожденный иммунитет не только вызывает аллергические реакции, но и играет важную роль в управлении приобретенным иммунитетом. Например, клетки, связанные с врожденным иммунитетом, такие как эпителиальные клетки респираторного тракта, выполняют не только барьерную функцию по отношению к внешней среде, но также путем выработки антибактериальных антител и цитокинов защищают респираторный тракт. Особенное внимание привлечено к изучению новых цитокинов, таких как тимический стромальный лимфопоэтин (thymic stromal lymphopoietin, TSLP), интерлейкин (interleukin, IL) 25, а также IL 33. Доказано, что эти цитокины оказывают воздействие на эпителиальные клетки, находящиеся в слизистой оболочке и коже, а также на Т клетки, тем самым управляя иммунными клетками Th2-пути.

Эпителиальные клетки респираторного тракта под воздействием аллергенов и микроорганизмов вырабатывают эти цитокины. Например, выработка TSLP эпителиальными клетками стимулируется воздействием вирусных атак, а также аллергенов (плесень, клещи и др.) и ферментов, расщепляющих белки. В процесс вовлекаются Толл-подобные рецепторы (toll-like receptor, TLR) и рецепторы, активируемые протеазами (protease-activated receptors, PAR). С другой стороны, IL 33 постоянно производятся эпителиальными клетками, и когда на них оказывается стрессовое или агрессивное воздействие, вызванное заражением эпителиальных клеток или аллергенами, они приобретают свойства иммунной активности, проявляющиеся и за пределы клеток. Выделяемые при этом молекулярные структуры пока не достаточно изучены, но установлено, что они связаны с так называемым сигналом опасности (danger signal), вырабатываемого во время повреждения клеток. Исследования показывают, что эти новые цитокины воздействуют не только на давно известные Т клетки, имеющие отношение к приобретенному иммунитету,

но и на так называемые новые врожденные иммунные клетки (innate lymphoid cell) семейства ILC2, которые активно реагируют на IL 33 и TSLP и быстро выделяют цитокины Th2-пути в большом количестве. Кроме этого, изначальные цитокины эпителиальных клеток респираторного тракта управляют В клетками и активизируют фолликулярные Т клетки (follicular T-cell), которые тесно связаны с выработкой антител. В действительности в животных моделях ингибирование IL 33, TSLP, IL 25 воздействует на воспаление респираторного тракта, гиперреактивность дыхательных путей, выработку специфических IgE-антител. У людей возникновение астмы связано с большим числом генов IL 33 и TSLP. Установлено наличие клеток ILC2 в капиллярной крови человека и слизистой оболочке респираторного тракта.

Таким образом, не подвергается сомнению очевидность факта самого тесного взаимодействия цитокинов, связанных с врожденным иммунитетом и его клетками, с клеточным иммунитетом Th2. В дальнейшем предстоит более детальное изучение структуры образования их молекул, а также разработка способов управления, что будет весьма важным для развития новых стратегий лечения и диагностики аллергических заболеваний.

## ТРАВМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ: ВАЖНОСТЬ КАЖДОГО ДНЯ

Руководитель секции: Акира Ока (Научное медицинское отделение аспирантуры Токийского университета, Япония)

Докладчик: Стивен Миллер (отделение неврологии департамента педиатрии детской больницы Университета Торонто, Канада)

Рождение детей раньше срока (т.е. недоношенность) — самая распространенная причина такой тяжелой болезни, как детский церебральный паралич. У детей, рожденных недоношенными, высок риск позднего развития речи и сложностей в обучении, что зачастую приводит к проблемам в школе. Повреждение белого вещества головного мозга — характерный тип поражения, который можно увидеть во время магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у недоношенных детей. Однако повреждение белого вещества не обязательно приводит к отставанию в психомоторном развитии у таких детей.

Применяя структурную МРТ, диффузионно-тензорную методику визуализации, магнитно-резонансную спектро-

скопию, докладчик и другие исследователи отмечают, что повреждения белого вещества, обнаруживаемые при МРТ-визуализации, связаны с обширными отклонениями в созревании мозга. Важно, что медленное созревание мозга можно обнаружить как в структуре серого, так и белого вещества.

Кроме гипоксически-ишемического, геморрагического повреждения мозга некоторые заболевания служат основными причинами отклонений в развитии мозга. Медленное созревание мозга имеет связь с такими часто встречающимися болезнями, как постнатальные инфекции. Некоторые методы интенсивной терапии новорожденных (например, пролонгированная искусственная вентиляция легких), а также стероиды имеют отношение к церебральным поражениям в отдельных аспектах неонатального развития мозга.

Новорожденные в процессе лечения в отделениях интенсивной терапии нередко подвержены многочисленным болезненным процедурам во время фазы быстрого развития мозга. Боль во время таких процедур у недоношенных новорожденных детей связана с замедленным созреванием нейронных структур, а также медленным постнатальным ростом, что является показателем плохого развития коры.

У недоношенных новорожденных детей аномальное созревание микроструктур мозга и нарушенный метаболизм в ранние сроки жизни оказывает усиленное воздействие на неблагоприятное течение психомоторного развития в более поздний младенческий период, чем такие последствия, как тяжелые деструктивные поражения головного мозга, поражения белого вещества. Важным является то, что аномальное созревание мозга нестабильно и изменяется в процессе интенсивной терапии. В целом, учитывая эти две особенности, мы можем предположить, что ежедневный уход и терапия новорожденных детей предоставляют возможности для улучшения исходов в долгосрочной перспективе неврологического развития.

Источники исследований: НИИ здоровья, Отделение неврологии медико-реабилитационного детского центра Bloorview (Канада).

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ СЛЕДУЮЩЕГО ПОКОЛЕНИЯ**

Руководитель секции: Синьити Хиросэ (Отделение педиатрии медицинского факультета Университета Фукуока, Япония)

Докладчик: Ацуши Иси (Отделение педиатрии клиники при Университете Фукуока, Япония)

У детей младенческого возраста, особенно в сфере болезней нервной системы, существует множество редких заболеваний и симптомов с неизвестными причинами возникновения, которые нередко имеют только названия по определенным признакам, но не имеют точной классификации как заболевание. Это сложное состояние препятствует достаточному пониманию болезни и приводит к недостаточно пристальному вниманию среди специалистов к проблеме нервных болезней у детей первого года жизни, за исключени-

ем врачей, непосредственно работающих с такими пациентами.

Головной мозг — важный орган, который координирует и регулирует все жизненные функции организма и контролирует поведение человека. Несмотря на то, что для поддержания развития и функционирования головной мозг более связан с генами по сравнению с другими органами, он не имеет прямого влияния на продолжительность жизни. Но даже при наличии врожденных аномалий в большинстве случаев мозг продолжает свой рост. Кроме того, после рождения и в процессе развития изменяется выявляемость многих маркеров (молекул) генетических отклонений. В то же время генетическая патология является важной причиной детских болезней нервной системы.

До недавнего времени, до того, как был найден ген, являющийся причиной отклонения:

- проводился анализ связей, взаимодействия в генных сетях или дискретных рядах;
- изучались сети сбалансированных транслокаций или области, где находится пробанд, имеющий отклонения (отсутствие клеток), и в точке соприкосновения или отсутствия/зоне перекрытия — ген, имеющий отклонения, схожие с проявлениями изучаемых заболеваний;
- существовал только способ скрининга гена-кандидата, предполагаемого гена, ответственного за заболевание.

В связи с этим диагностика была сопряжена с большими трудностями: наличие или отсутствие пробанда предопределяло, соответственно, высокую или малую вероятность совпадения с предполагаемым геном.

Появление методов секвенирования нового поколения кардинально перевернуло понимание проблемы не только в клинических исследованиях, но и в случае пробанда с малым числом и однородностью генов или отсутствия клеток/зон перекрытия: даже когда из множества генов-кандидатов не удается выделить ответственный, то существует возможность фиксировать новый ответственный ген и, соответственно, одну за другой устанавливать причину возникновения редких заболеваний. В области редких детских нервных заболеваний именно благодаря появлению методов секвенирования были установлены многие ответственные гены. В зависимости от течения заболевания в клиниках стали применяться «целевые препараты» для «молекулярных мишеней». В наше время знания о генетике не только применяются в медико-генетическом консультировании, но они становятся неотъемлемой частью процесса лечения.

## **ДЕФИЦИТ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ У ДЕТЕЙ С ГЛУБОКИМ ОТСТАВАНИЕМ В РАЗВИТИИ**

Руководитель секции: Ацуо Нэдзу (Медицинский центр Иокогамы, Япония)

Докладчик: Хироси Одзawa (Медицинский центр Симада, Хатиодзи, Япония)

Дети с тяжелой физической или умственной отсталостью зачастую получают питательные вещества энтераль-

но. По этой причине возникает недостаток отдельных элементов, витаминов, селена и др. В докладе сообщалось о боре, кремнии, карнитине.

**Бор** необходим живым существам. Например, африканской шпорцевой лягушке давали корм с отсутствием бора, вследствие чего в отложенных яйцах зафиксировано 90% отклонений в развитии, которые в дальнейшем привели к смерти. Бор также влияет и на формирование костей. В альвеолярной кости у мыши, получавшей корм с низким содержанием бора, число остеокластов сокращается, а клетки, находящиеся в периоде покоя, растут. Кроме того, бор влияет на иммунитет. У коровы, получавшей бор, не было изменений в массе тела, но был отмечен рост числа В клеток, повышение способности выработки цитокинов моноцитами, увеличение выработки IgG. Также существуют исследования, результаты которых говорят о связи бора с когнитивными функциями.

**Кремний.** Тело человека содержит 7 г кремния. Кремний связан через кислород с элементами углеродного скелета — коллагеном, гликозаминогликаном. Особенно много содержится кремния в гликозаминогликане, он также способствует формированию коллагена при формировании перекрещенных мостов. Если выращивать цыплят на корме с экстремально пониженным содержанием кремния, то эффект от добавления силиката натрия проявляется через 2–3 нед: разница массы тела до 30–50%. У группы, которой не давали кремний, отмечены вялый процесс роста костей, маленькая и деформированная черепная кость. В 2004 г. R. Jugdaohsingh и соавт. провели исследование, изучив питание и плотность костей у 2846 человек. Зафиксирована следующая закономерность: чем больше потребление кремния у мужчин и женщин (до менопаузы), тем выше плотность головки бедренной кости. Кроме того, алюминий, повышающий риск слабоумия, соединяясь с кремнием в живом организме, становится неактивным. Именно поэтому возникло предположение, что кремний способствует снижению риска слабоумия. Несмотря на то, что такие элементы, как бор и кремний, обладают важными свойствами, в Японии вопросам их применения уделяется недостаточное внимание.

**Карнитин** абсолютно необходим для процесса окисления жирных кислот. Создавая соединение в основном с длинноцепочечной жирной кислотой, он выполняет функцию транспортера в митохондрию. В Японии карнитин в большинстве случаев отсутствует в питательных веществах, используемых энтерально, в связи с чем у детей с тяжелой физической/умственной отсталостью часто возникает проблема низкого содержания карнитина. Группа исследователей наблюдала за 21 ребенком с тяжелой физической/умственной отсталостью. В результате у 8 человек выявлен низкий уровень карнитина в крови. Кроме того, из 3 человек с нормальным уровнем карнитина двое находились на искусственном вскармливании. При контролльном исследовании через 1 мес наблюдения у 15 больных с недостаточным содержанием карнитина после введения препарата в объеме 30 мг/кг уровень карнитина достиг нормального значения. Однако через 6 мес наблюдения уровень

карнитина вернулся к исходным показателям. Группа исследователей Одзава наблюдала за 12 пациентами с низким уровнем концентрации свободного карнитина, которым был введен L-карнитин по 2 и 4 мг/кг в день. В 1-й группе (доза 2 мг/кг) до введения препарата уровень концентрации свободного карнитина составлял  $12,37 \pm 2,51$ , после введения —  $21,59 \pm 4,18$ ; во 2-й (доза 4 мг/кг) —  $9,10 \pm 1,97$  и  $39,08 \pm 6,06$ , соответственно.

**Заключение.** В области нутрициологии еще много неизученного, что следует рассматривать в будущих исследованиях.

## ДЕФИЦИТ КАРНИТИНА У ДЕТЕЙ С ГЛУБОКИМ ОТСТАВАНИЕМ В РАЗВИТИИ

Руководитель секции: Ацуо Нэдзу (Медицинский центр Иокогамы, Япония)

Докладчик: Киетака Томива (Клиника здравоохранения Тодайдзи, Япония)

**Карнитин** — одна из разновидностей аминокислот, выступает в качестве транспортера для перемещения длинноцепочечных жирных кислот в митохондрию, влияет на энергетический обмен. Поступление карнитина обеспечивается на 75% за счет питательных веществ, находящихся в пище. До 25% карнитина, находящегося в теле, почти полностью распределено в сердечной и скелетных мышцах. Содержание карнитина в крови у женщин ниже, чем у мужчин. Уровень карнитина у девочек к 10 годам, а у мальчиков — к 15 достигает показателей взрослого человека. Применение длинноцепочечных жирных кислот в основном касается случаев некетонемической гипогликемии, гипераммониемии и заболеваний, причина которых связана с расстройством сознания, недееспособностью, сердечной недостаточностью, замедлением роста. У здоровых детей зачастую встает проблема нарушения метаболизма карнитина и низкого содержания сахара в крови как следствие применения антибиотиков на основе пивоксила. В последние годы все больше научных работ посвящено дефициту карнитина в крови у детей с глубоким отставанием в развитии. Причина кроется в широком применении вальпроевой кислоты (VPA) и других лекарственных препаратов, принимаемых энтерально. Кроме этого, оказывают влияние и состав питания, и персональные особенности метаболизма. Симптомы низкого содержания карнитина в крови сочетаются с симптомами других заболеваний, что осложняет дифференциацию. Мы провели исследование ( $n = 26$ ) поступивших к нам в клинику пациентов (возраст от 3 лет до 41 года, средний возраст 17 лет), измерив содержание карнитина до и после приема противосудорожных препаратов с учетом возраста, а также поджожно-жировую клетчатку и характеристики питания. В качестве сравнения использовали данные таких же измерений у девушек 19–25 лет. В результате у детей с глубоким отставанием в развитии определенно был зафиксирован дефицит карнитина в крови, особенно его уровень снижался после приема питательных веществ. У девушек группы сравнения не отмечено четкой связи между увеличением и сокращением уровня карнитина до и после

приема препаратов. У пациентов, которые принимали противосудорожные средства, уровень был ниже. После приема в течение 2 нед левокарнитина по 30 мг/кг в день во всех случаях уровень карнитина постепенно рос и достигал нормального значения. В качестве причины дефицита карнитина в крови у детей с глубоким отставанием в развитии можно привести недостаточный его прием с пищей. В частности, изучение ситуации показало, что питательные вещества в большинстве своем не содержат достаточного объема карнитина, что в свою очередь приводит к еще большему его снижению в крови. Данные исследования не показали явной зависимости приема VPA и противосудорожных препаратов на уровень карнитина, но есть вероятность оказания влияния на метаболизм карнитина и других препаратов, помимо VPA.

Средний результат показателей мышечной массы (окружность мышц руки, площадь мышц плеча) у пациентов был значительно ниже, чем у их ровесников. В теле карнитин в основном расположен в мышечных тканях, поэтому полагаем, что при сокращении мышечной массы запас накопленного в теле карнитина также сокращается. Установлена зависимость между приемом карнитина и уровнем свободного вещества в крови. После приема препарата особенно улучшается ситуация при низком объеме накопленного карнитина. Кроме того, дефицит карнитина приводит к нарушениям энергетического обмена сердечной мышцы, разрушению клеток сердечной мышцы вследствие отравления накопленными свободными жирными кислотами, сердечной дисфункции. Имеются доклады о положительных результатах при заболеваниях сердца, сердечной недостаточности, а также об улучшении сердечной функции благодаря приему карнитина. У детей с глубоким отставанием в развитии с низким уровнем карнитина в крови высок риск потери восприимчивости к этому фактору. Причина заключается в низкой мышечной массе и, соответственно, низком содержании накопленного карнитина в теле. Однако, после приема карнитина такие пациенты становятся более восприимчивыми, и проявляются положительные результаты лечения.

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И БОРЬБА С ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ У МАТЕРЕЙ И ИХ ДЕТЕЙ

Руководитель секции: Хироюки Мориути (Отделение педиатрии аспирантуры Университета Нагасаки, Япония)

Совместный доклад: Каоруко Тая (Государственный научно-исследовательский центр вирусологии, Япония), а также 5 других специалистов.

Существует множество причин появления вирусных инфекционных заболеваний у матерей и их новорожденных детей. Обычно среди самых распространенных вирусных инфекционных заболеваний выделяют цитомегаловирусные (CMV), энтеровирусные, а также инфекции, вызванные вирусом простого герпеса (HSV), ретровирусы человека HTLV-1, HIV, HBV, HCV. Что касается CMV, то в год регистрируется около 1000 случаев инфицирования детей, и, несмотря на то, что растет число беременных с отрицательными антителами вследствие изменения условий жизни, профилактические мероприятия окончательно не сформированы. Кроме того, казалось бы, несмотря на имеющуюся программу по профилактике ветряной оспы, с 2012 по 2013 г. зафиксирован рост инфицирования приобретенной ветряной оспой. С другой стороны, методы диагностики герпетической инфекции у новорожденных детей полностью сформированы, однако технологии лечения на последующих этапах разработаны недостаточно. В качестве мер профилактики HTLV-1 у матерей и их детей можно считать мероприятия по скринингу антител у беременных женщин. Но система контроля и консультирования по данным направлениям все еще остается недостаточной. Заметны результаты работы по гармонизации методов профилактики HBV с международными стандартами.

В будущем прогнозируется усугубление негативного воздействия на социально-экономическое развитие вследствие нанесенного вреда здоровью инфекционными заболеваниями матерям и их детям. Профилактика данных болезней — важная задача для социального развития. Именно поэтому на симпозиуме были подняты вопросы современного положения профилактики вирусных инфекций CMV, RV, HTLV-1, HBV, HCV.



## Симуляционно-тренинговый центр Научного центра здоровья детей

Научный центр здоровья детей — уникальный педиатрический центр с инновационной технологической и научной инфраструктурой, являющийся крупнейшим образовательным центром послевузовского профессионального образования детских врачей (педиатров и детских хирургов) России и стран СНГ.

В 2013 г. на базе Центра открыт современный высокоспециализированный компьютеризированный симуляционно-тренинговый центр. Центр оснащен современным оборудованием: роботы-симуляторы (PediaSIM, BabySIM), виртуальные симуляторы (ЛапСим, ВиртуОрт), педиатрические манекены (НьюБОРН, ВиртуБэби, ТравмаКинд

и др.), респираторный тренажер (ТестЧест), медицинские видеотренажеры для лапароскопии, манекены и фантомы для отработки практических навыков различной сложности. Пять учебных классов снабжены видеокамерами и объединены в сеть, изображение из них транслируется в зал дебрифинга. В ходе тренингов манекены-имитаторы высочайшего уровня позволяют создать множество приближенных к реальности клинических ситуаций, овладеть мануальными навыками оказания базовой и экстренной медицинской помощи детям в возрасте до 5 лет, смоделировать принципы оказания экстренной посиндромной терапии.



### Тематические курсы: \*

- базовая и расширенная сердечно-легочная реанимация (основы тренинга PALS);
- нарушения сердечного ритма и антиаритмическая терапия;
- острая дыхательная недостаточность и респираторная терапия;
- первая помощь при неотложных состояниях в педиатрии;
- оказание помощи при травмах у детей;
- эндоскопическая хирургия;
- отработка навыков наложения детских швов и основ десмургии.

### Преподаватели-тренеры:

- высококвалифицированные специалисты Центра, ежедневно оказывающие неотложную помощь (педиатрическую, хирургическую, реанимационную) детям,
- профессионалы, имеющие специализацию в неонатологии, анестезиологии-реаниматологии, пульмонологии, аллергологии, нефрологии, хирургии, ортопедии и др.

В рамках программы подготовки национальных кадров стран-участниц российского проекта по реализации Мускокской инициативы в 2014 году на базе Центра проведено 5 обучающих научно-практических семинаров.



\* — с выдачей сертификатов государственного (российского и международного) образца.