

Педиатрическая фармакология



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.

Заместители главного редактора

Коростовцев Д.С., д.м.н., проф.;

Чумакова О.В., д.м.н., проф.

Научные редакторы

Антонова Е.В., к.м.н.;

Буслаева Г.Н., д.м.н., проф.

Ответственный секретарь

Маргиева Т.В., к.м.н.

Секретариат редакции

Вишневая Е.А., к.м.н., Алексеева А.А.

Дизайн

Архутин А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Телефон (499) 132-30-43

Адрес редакции

119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2/62

Телефон (499) 132-72-04

Факс (499) 132-30-43

e-mail: pedpharm@nczd.ru

www.spr-journal.ru

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

Редакционный совет

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

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

Асанов А.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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

Блохин Б.М. (Москва), д.м.н., проф.

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

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

Волков А.И. (Нижегород), д.м.н., проф.

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

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

Гедике Г. (Германия), проф.

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

Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Захарова И.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.

Ефимова А.А. (Москва), д.м.н., проф.

Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Кешишян Р.А. (Москва), к.м.н.

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

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

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

Конова С.Р. (Москва), д.м.н., проф.

Конь И.Я. (Москва), д.м.н., проф.

Коровина Н.А. (Москва), д.м.н., проф.

Короткий Н.Г. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Ладодо К.С. (Москва), д.м.н., проф.

Лапшин В.Ф. (Украина), д.м.н., проф.

Латышева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Лукушкина Е.Ф. (Нижегород), д.м.н., проф.

Луцкий Я.М. (Москва), д.м.н., проф.

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

Мальцев С.В. (Казань), д.м.н., проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Пикуза О.И. (Казань), д.м.н., проф.

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

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

Потапов А.С. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Середа Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Симонова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

Смирнова Г.И. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Цой А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Цыгин А.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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

Шилиев Р.Р. (Иваново), д.м.н., проф.

Эрих Й. (Германия)

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

Издатель

Союз педиатров России

119991, г. Москва,

Ломоносовский проспект, 2/62

Тел./факс: (499) 132-72-04



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

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

незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ.

Отпечатано ООО «ДЕПО», 119146, Москва, 2-я Фрунзенская ул., д. 8, стр. 1.

Тел.: (499) 501-34-79.

Тираж 7000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»

Для физических лиц – 18100

Для юридических лиц – 18101

СОДЕРЖАНИЕ

	ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ
5	Л.С. Намазова-Баранова
	КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПЕДИАТРИИ. РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ
6	С.С. Завидова, Л.С. Намазова-Баранова, С.В. Тополянская
	КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕДИАТРИИ: ПРОБЛЕМЫ И ДОСТИЖЕНИЯ
	РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ
	Л.С. Намазова-Баранова
15	КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ «РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ НИМАННА-ПИКА ТИП С»
	James E. Wraith, Matthias R. Baumgartner, Bruno Bembi, Athanasios Covanis, Thierry Levade, Eugen Mengel, Mercé Pineda, Frédéric Sedel, Meral Topçu, Marie T. Vanier, Hakan Widner, Frits A. Wijburg, Marc C. Patterson
16	РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ НИМАННА-ПИКА ТИПА С
	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ
	А.В. Островская, С.А. Шер
25	ПРОБЛЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПЛОДА
	ФАРМАКОЭКОНОМИКА В ПЕДИАТРИИ
29	А.С. Колбин, Ю.Б. Белоусов, С.В. Сидоренко, К.А. Горячкина, О.А. Королева, Д.Ю. Белоусов, Н.Н. Климко
	ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ОСЛОЖНЕННЫХ АБДОМИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ КАРБАПЕНЕМОМ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ — ЭРТАПЕНЕМОМ
	ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
42	А.Л. Киселева, О.Ю. Килина, Л.М. Огородова
	РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОСТНОЙ ПРОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ПРИНИМАЮЩИХ ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ
	А.О. Лисицин, Е.И. Алексеева, В.Г. Пинелис, М.И. Баканов, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева, Г.В. Кузнецова, Е.Н. Арсеньева, Р.В. Денисова
48	ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АЛЕНДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ
	Н.Е. Щиголева, И.А. Матина, А.П. Пономарева, Л.М. Карпина, А.А. Бологов
55	ПРИМЕНЕНИЕ ИНФЛИКСИМАБА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ
	В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян, Е.В. Бекетова
62	ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ВИРУСНОЙ ПРОТЕАЗЫ У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ
	В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА
	Е.А. Вишнева, Р.М. Торшхоева, Ю.Г. Левина, А.А. Алексеева
68	КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПОДРОСТКОВ
	И.В. Киргизов, Н.Н. Куликов, В.П. Синюк, И.А. Шишкин
72	АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ В КОРРЕКЦИИ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПЕРТЕСА У ДЕТЕЙ
	М.О. Ревнова
76	АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ И ЦЕЛИАКИЯ — МЕХАНИЗМЫ СОПРИКОСНОВЕНИЯ И РАЗЛИЧИЯ
	С.В. Талашова
81	КРИТЕРИИ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ПРИМЕРЕ ВЫБОРА ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА В ПЕДИАТРИИ
	КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
	У.Н. Клочкова, И.М. Важнова
85	ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
	ПРЕСС-РЕЛИЗ
88	РАЦИОНАЛЬНАЯ НАРУЖНАЯ ТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ ПО МАТЕРИАЛАМ САТЕЛЛИТНОГО НАУЧНОГО СИМПОЗИУМА РОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ — ПРОБЛЕМА XXI ВЕКА»
91	ЗАСЕДАНИЕ МЕЖДУНАРОДНОГО ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА ПО ВОПРОСАМ ПРОФИЛАКТИКИ И БОРЬБЫ С ВЕТРЯНОЙ ОСПОЙ В ЕВРОПЕ
	ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ
	О.А. Евграфова, О.В. Кожевникова, Т.В. Турти
96	МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «EXCELLENCE IN PAEDIATRICS» (ФЛОРЕНЦИЯ, ИТАЛИЯ, ДЕКАБРЬ 2009 Г.)
100	ОСТРЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА ДЕТСКИХ ВРАЧЕЙ
102	КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
	ОБУЧЕНИЕ ОБУЧАЮЩИХ — ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ
	В.М. Краснов
108	СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЙОДДЕФИЦИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
	М.В. Федосеенко, Л.С. Намазова-Баранова
114	ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ: РЕАЛЬНАЯ УГРОЗА ДЛЯ ДЕТЕЙ. КАК ОТ НЕЕ ЗАЩИТИТЬСЯ?
	ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ
118	ЛЁНЮШКИН АЛЕКСЕЙ ИВАНОВИЧ (30 МАРТА 1929 Г. — 11 ЯНВАРЯ 2010 Г.)
119	ЮРИЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ ВЕЛЬТИЩЕВ (28 НОЯБРЯ 1930 Г. — 2 ЯНВАРЯ 2010 Г.)

Pediatric pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,
PhD, professor

Deputy editors-in-chief

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

Research editors

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

Editorial secretary

Margieva T.V., MD

Secretaries-general

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

Art director

Arkhutik A.B.

Publishing editor

Pugacheva U.G.

Advertising department

rek@nczd.ru

rek1@nczd.ru

Phone: (499) 132-30-43

Correspondence address

2/62, Lomonosovsky pr.,
Moscow, 119991

Phone: (499) 132-72-04

Fax: (499) 132-30-43

e-mail: pedpharm@nczd.ru

www.spr-journal.ru

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

Editorial board

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

Aliyev M.D. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member

Asanov A.Yu. (Moscow), PhD, professor

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

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

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

Baranov A.A. (Moscow), PhD, professor, RAMS academician

Belousov Yu.B. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member

Blokhin B.M. (Moscow), PhD, professor

Bochkov N.P. (Moscow), PhD, professor, RAMS academician

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

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

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

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

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

Efimova A.A. (Moscow), PhD, professor

Ehrich J. (Germany), prof.

Gaedicke G. (Germany), prof.

Garaschenko T.I. (Moscow), PhD, professor

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

Gorelov A.V. (Moscow), PhD, professor

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

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

Karpukhin E.V. (Kazan), MD

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

Keshishian R.A. (Moscow), MD

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

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

Kon I.Ya. (Moscow), PhD, professor

Konova S.R. (Moscow), PhD, professor

Korotky N.G. (Moscow), PhD, professor

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

Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor

Kuzenkova L.M. (Moscow), PhD, professor

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

Lapshin V.F. (Ukraine), PhD, professor

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

Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), RAMS cor. member

Lukhushkina E.F. (Nizhny Novgorod), PhD, professor

Lutsky Ya.M. (Moscow), PhD, professor

Makarova I.V. (St. Petersburg), MD

Maltsev S.V. (Kazan), PhD, professor

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

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

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

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

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

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

Poliakov V.G. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member

Postnikov S.S. (Moscow), PhD, professor

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

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

Rumiantsev A.G. (Moscow), PhD, professor, RAMS cor. member

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

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

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

Shilyaev R.R. (Ivanovo), PhD, professor

Sidorenko I.V. (Moscow), MD

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

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

Skripchenko N.V. (St. Petersburg), PhD, professor

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

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

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

Timofeeva A.G. (Moscow), MD

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

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

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

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

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

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

Volkov A.I. (Nizhny Novgorod), PhD, professor

Vyalkova A.A. (Orenburg), PhD, professor

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

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

Zhernosek V.F. (Minsk, Belarus), PhD, professor

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

Publishing group

The Union of Pediatricians of Russia

2/62, Lomonosovsky pr.,

Moscow, 119991

tel./fax: (499) 132-72-04



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

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

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

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

While reprinting publications one must make reference to the journal «Pediatric pharmacology»

Printed in the printing-office «DEPO»,

8/1, 2nd Frunzenskaya street,

Moscow, 119146.

Tel.: (499) 501-34-79.

Circulation 7000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

PEDIATRIC PHARMACOLOGY 2010 volume 7 № 1

CONTENT

	EDITORIALS
5	L.S. Namazova-Baranova
	CLINICAL TRIALS IN PEDIATRICS. AN EDITORIAL ARTICLE
	S.S. Zavidova, L.S. Namazova-Baranova, S.V. Topoljanskaya
6	CLINICAL TRIALS OF DRUGS IN PEDIATRICS: PROBLEMS AND ACHIEVEMENTS
	RARE DISEASES
	L.S. Namazova-Baranova
15	COMMENTS ON THE ARTICLE «RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF NIEMANN-PICK TYPE C DISEASE»
	James E. Wraith, Matthias R. Baumgartner, Bruno Bembi, Athanasios Covanis, Thierry Levade, Eugen Mengel, Mercé Pineda, Frédéric Sedel, Meral Topçu, Marie T. Vanier, Hakan Widner, Frits A. Wijburg, Marc C. Patterson
16	RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF NIEMANN-PICK TYPE C DISEASE
	MADICATIONS AND SIDE EFFECTS
	A.V. Ostrovskaya, S.A. Sher
25	ISSUES OF FETUS DRUG SAFETY
	PHARMACOECONOMICS IN PEDIATRICS
	A.S. Kolbin, Yu.B. Belousov, S.V. Sidorenko, K.A. Goryachkina, O.A. Koroleva, D.Yu. Belousov, N.N. Klimko
29	PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF TREATMENT OF OUT-OF-HOSPITAL COMPLICATED ABDOMINAL INFECTIONS WITH NEW-GENERATION CARBAPENEM — ERTAPENEM
	ORIGINAL ARTICLES
	A.L. Kiselyova, O.J. Kilina, L.M. Ogorodova
42	RESULTS OF BONE DENSITY RESEARCH IN CHILDREN WITH ASTHMA TREATED BY INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS
	A.O. Lisitsin, E.I. Alexeeva, V.G. Pinelis, M.I. Bakanov, S.I. Valieva, T.M. Bzarova, K.V. Isaeva, G.V. Kuznetsova, E.N. Arsenieva, R.V. Denisova
48	EFFICACY AND SAFETY OF ALENDRONIC ACID IN PATIENTS WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS AND OSTEOPOROSIS
	N.E. Schigoleva, I.A. Matina, A.P. Ponomaryova, L.M. Karpina, A.A. Bologov
55	USE OF INFLIXIMAB IN THE CASE OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN CHILDREN
	V.B. Denisenko, E.N. Simovanyan, E.V. Beketova
62	PRACTICE OF USING VIRAL PROTEASE INHIBITORS IN CHILDREN WITH HIV INFECTION FOR THE PRACTICAL USE IN PEDIATRICS
	E.A. Vishneva, R.M. Torshkheeva, Yu.G. Levina, A.A. Alekseeva
68	COMBINED PREPARATIONS IN THE THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN
	I.V. Kirgizov, N.N. Kulikov, V.P. Sinyuk, I.A. Shishkin
72	ANTICOAGULANT THERAPY FOR CORRECTION OF HEMOREOLOGIC PARAMETERS IN CHILDREN WITH PERTHES DISEASE
	M.O. Revnova
76	ALLERGIC PATHOLOGY AND CELIAC DISEASE — MECHANISM OF COMMUNITY AND DIFFERENCES
	S.V. Talashova
81	CRITERIA OF RATIONAL PHARMACOTHERAPY AS SHOW-CASED BY THE SELECTION OF VITAMIN-MINERAL COMPLEX IN PEDIATRICS
	CLINICAL OBSERVATION
	U.N. Klochkova, I.M. Vazhnova
85	PERIODIC DISEASE IN CHILDREN. CLINICAL CASE
	PRESS-RELEASE
88	RATIONAL EXTERNAL THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN BASED ON MATERIALS OF SATELLITE SCIENTIFIC SYMPOSIUM OF THE RUSSIAN WORKSHOP CONFERENCE «ALLERGIC DISEASES ARE THE ISSUE OF THE 21ST CENTURY»
91	MEETING OF WORKING AGAINST VARICELLA IN EUROPE
	INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
	O.A. Evgrafova, O.V. Kozhevnikova, T.V. Turti
96	«EXCELLENCE IN PAEDIATRICS» INTERNATIONAL CONFERENCE (FLORENCE, ITALY, DECEMBER 2009)
100	CRITICAL AND UNRESOLVED PROBLEMS OF PEDIATRICS: PEDIATRICIANS' INTERVIEW RESULTS
102	COMPETITION FOR YOUNG SCIENTISTS
	TRAINING FOR TEACHING — EDUCATIONAL PROGRAM FOR PARENTS
	V.M. Krasnov
108	CURRENT STATUS OF IODINE-DEFICIENCY DISEASES
	M.V. Fedoseenko, L.S. Namazova-Baranova
114	PNEUMOCOCCAL INFECTION: REAL THREAT TO CHILDREN. HOW TO PROTECT FROM IT?
	IN MEMORY OF
118	LYONYUSHKIN ALEKSEY IVANOVICH (30, MARCH, 1929 — 11, JANUARY, 2010)
119	VEL'TISHEV JURIY EVGENYEVICH (28, NOVEMBER, 1930 — 2, JANUARY, 2010)



Дорогие наши коллеги, соратники и друзья!

Наступил 2010-й год. Как и вы все, мы — коллектив единомышленников, работающий над созданием журнала «Педиатрическая фармакология», — очень любим свою Родину (поэтому стоим на страже ее будущего — здоровья детей), ценим свою специальность (ну что может быть лучше нашей педиатрии!) и уважаем себя (ведь мы — представители лучшей системы здравоохранения в мире!). Поэтому мы с очень большой ответственностью подходим к созданию каждого нового номера журнала, стараясь сделать его по-настоящему интересным для вас, наших требовательных читателей, полезным вам в повседневной работе, красивым, как все вы, наши дорогие педиатры! С 2010 г., кроме полюбившихся вам рубрик («Вакцинация в современном мире», «Генетика в педиатрии», «Фармакоэкономика в педиатрии», «Иммунопрофилактика и иммунотерапия», «Актуальные проблемы лечения заболеваний ЛОР-органов», «Информация Министерства здравоохранения и социального развития РФ»), мы решили ввести ряд новых. Так, с этого года ведущий специалист в области клинических исследований в педиатрии Светлана Спартаковна Завидова будет вести одноименную рубрику. Готовятся к открытию разделы — «Редкие болезни» и «Побочные действия лекарств». Так что журнал в новом году наполняется новым смыслом и содержанием, а наша жизнь — новыми событиями и встречами. Встречами с новыми людьми и новыми знаниями. И если первое зависит только от вас, то встреча со знаниями — целиком в зоне нашей ответственности. Мы сознаем ее и гордимся этой почетной миссией! С новым годом, друзья, с Новым годом!

**С уважением,
главный редактор журнала, профессор,
заместитель директора по научной работе — директор НИИ
профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН,
заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии
ФППО педиатров ММА им. И. М. Сеченова,
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова**



Ведущий рубрики «Генетика в педиатрии»

Асанов Алий Юрьевич,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры
медицинской генетики ММА
им. И.М. Сеченова, главный
научный сотрудник Научного
центра здоровья детей РАМН



Ведущий рубрики «Иммунопрофилактика и иммунотерапия»

Караулов Александр Викторович,
чл.-корр. РАМН, заведующий кафедрой
клинической иммунологии и аллергологии
факультета послевузовского профессионального
образования (врачей) Московской
медицинской академии им. И.М. Сеченова



Ведущая рубрики «Питание и иммунитет»

Булатова Елена Марковна,
доктор медицинских наук, профессор
кафедры поликлинической педиатрии
Санкт-Петербургской государственной
педиатрической медицинской академии,
главный специалист по питанию детей
Комитета по здравоохранению
Правительства Санкт-Петербурга



Ведущий рубрики «Фармакоэкономика в педиатрии»

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



Ведущий рубрики «Вакцинация в современном мире»

Таточенко Владимир Кириллович,
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник отделения
наследственных и врожденных
болезней органов дыхания
Научного центра здоровья детей РАМН,
заслуженный деятель науки РФ



Ведущая рубрики «Репродуктивное здоровье детей и подростков»

Уварова Елена Витальевна,
доктор медицинских наук,
профессор, руководитель
отделения гинекологии детского
и юношеского возраста
ФГУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова
Росмедтехнологий



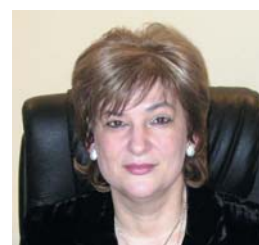
Ведущая рубрики «Информация Министерства здравоохранения и социального развития РФ»

Чумакова Ольга Васильевна,
заместитель директора Департамента
медицинской помощи детям
и службы родословия
Минздравоохранения РФ



Ведущий рубрики «Актуальные проблемы лечения заболеваний ЛОР-органов»

Солдатский Юрий Львович,
доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник Научной
группы НИЦ при кафедре
болезней уха, горла и носа
ММА им. И.М. Сеченова



Ведущая рубрики «Клинические исследования в педиатрии»

Завидова Светлана Викторовна,
исполнительный директор Ассоциации
организаций по клиническим исследованиям

С.С. Завидова¹, Л.С. Намазова-Баранова², С.В. Тополянская³¹ Ассоциация организаций по клиническим исследованиям² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва³ ЗАО «Алмедис»

Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения

Внедрение в практику лекарственных средств требует длительного многоэтапного предварительного изучения эффективности и безопасности препаратов для детского возраста. В статье дана информация о необходимости проведения таких исследований, о невозможности «переноса» данных, полученных у взрослых пациентов, на детей. Представлена историческая справка, подтверждающая необходимость участия государства в решении этой проблемы и проведения клинических исследований.

Ключевые слова: лекарственное средство, эффективность, безопасность, клинические исследования, дети.

6



Ведущая рубрики:
Завидова Светлана Викторовна,
 исполнительный директор
 Ассоциации организаций
 по клиническим исследованиям
Адрес: 127006, Москва,
 ул. Малая Дмитровка, д. 5,
тел.: (495) 699-41-98
Статья поступила: 15.12.2009 г.,
принята к печати: 23.12.2009 г.

Разработка и клинические исследования новых лекарственных средств

Преобразование научных достижений в лекарственные средства для практической медицины представляет собой очень сложный и крайне дорогостоящий процесс. Путь нового препарата от фармакологической лаборатории до аптечного прилавка долог и тернист: примерно 1 из 10 000 химических соединений проходит полный цикл от его открытия до внедрения

на рынок [1, 2]. Из всех синтезированных соединений отбирают приблизительно 250 «кандидатов»; их необходимо изучить в эксперименте, чтобы получить примерно 5 претендентов на дальнейшие клинические исследования у человека и, в конечном счете, предложить на рынок хотя бы один лекарственный препарат [2]. Данный процесс продолжается в среднем до 12–15 лет, причем фаза клинических исследований занимает около половины этого срока [1, 2].

Создание новых лекарственных средств невозможно без соответствующих научных исследований и разработок. Однако такие исследования являются чрезвычайно «дорогим удовольствием». По информации Департамента торговли и промышленности Великобритании, фармацевтическая отрасль занимает 2-е место в мире по объемам инвестиций в исследования и разработки лекарственных средств, опережая такие наукоемкие направления, как электроника и автомобилестроение [3]. Затраты на новое лекарство от синтеза молекулы до выхода готового препарата на рынок составляют от 500 до 2 млн долларов,

S.S. Zavidova¹, L.S. Namazova-Baranova², S.V. Topoljanskaya³¹ LLC «Association of the organisations of clinical researches», Moscow² Scientific Center of children's health of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow³ CJSC «Almedis», Moscow

Clinical trials of drugs in pediatrics: problems and achievements

The new drugs introduction in practice demands long multistage preliminary studying of efficacy and safety for children. The information on necessity of carrying out of such researches, on impossibility of «carrying over» of the data received in adult patients to children is given in this article. The historical inquiry confirming necessity of participation of the state for the decision of this problem and carrying out of clinical researches is presented.

Key words: drugs, efficacy, safety, clinical trials, children.

причем приблизительно одна треть этой суммы расходуется на клинические исследования [2].

Исследования новых препаратов в классическом варианте проходят следующие фазы:

- доклиническая — продолжительностью до 3,5 лет (лабораторные исследования, включая тесты на животных, для оценки безопасности и биологической активности лекарственного вещества);
- фаза I — продолжительностью около 1 года (исследования у здоровых добровольцев для оценки безопасности препарата и определения его дозы);
- фаза II — продолжительностью примерно 2 года (исследования у пациентов для оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата и определения его терапевтических доз);
- фаза III — продолжительностью до 3 лет (исследования на большом числе пациентов для подтверждения эффективности препарата и уточнения профиля его безопасности) [1, 2].

Собранную в ходе клинических исследований информацию анализируют, после чего подают документы на регистрацию лекарственного средства. Прежде чем зарегистрировать препарат, регуляторные органы — например, Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) — тщательно рассматривают результаты, полученные в ходе клинических исследований, при необходимости проверяют качество проведения исследования и достоверность представленных данных. При отрицательной оценке результатов исследований препарат не может быть зарегистрирован. После регистрации лекарственного средства клинические исследования могут быть продолжены: проводят пострегистрационные исследования IV фазы, основная цель которых заключается в выявлении и определении ранее неизвестных или неправильно оцененных побочных эффектов лекарственного средства, а также факторов риска на популяционном уровне [2]. *Следует отметить, что в настоящее время наблюдается тенденция к стиранию границ между различными фазами клинических исследований наряду с одновременным проведением исследований разных фаз.*

Проблемы применения лекарственных средств в педиатрии и необходимость их специального изучения

В настоящее время педиатрия не располагает достаточным арсеналом лекарственных средств, официально разрешенных к применению в детском возрасте. Так, по данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), для 75% детских заболеваний не существует пока еще специальных педиатрических препаратов, чрезвычайно мало данных по безопасности применения препаратов у детей и явно недостаточно специфических педиатрических лекарственных форм [4]. При отсутствии клинических исследований подавляющее большинство маленьких пациентов получают незарегистрированные для данного возраста препараты. Дефицит лекарственных средств, предназначенных специально для применения у детей, вынуждает педиатров рисковать, используя препараты, не зарегистрированные для лечения детей. Этот риск особенно возрастает при заболеваниях раннего детского возраста, а также при тяжелых, редко встречающихся у детей болезнях. Так, до 90% препаратов, назначаемых новорожденным, не зарегистрированы для применения в данной возрастной группе; в целом же

процент использования незарегистрированных лекарственных средств в педиатрии колеблется от 45% при их назначении в стационаре до 10–20% — при амбулаторном лечении [5]. В конечном счете, в большинстве областей педиатрии применяют лекарственные средства, обладающие сомнительной эффективностью, или даже небезопасные препараты — потому что их начинают применять до того, как их эффективность и безопасность будет оценена в соответствующих клинических исследованиях. Вместе с тем, использование некоторых потенциально эффективных препаратов у детей необоснованно откладывают на неопределенные сроки.

Следует также отметить, что свыше половины лекарственных препаратов назначается в педиатрии нерационально, притом, что около 20% детей получают долговременную медикаментозную терапию по поводу хронических или инвалидизирующих заболеваний; более чем у половины пациентов детского возраста неправильно применяются препараты, а 10% всех госпитализаций сопряжены с побочным действием лекарственных средств. В целом такая ситуация может быть связана с тем, что 70–80% лекарственных препаратов, применяемых в педиатрии, не проходили клинические исследования у детей, тогда как у взрослых до регистрации лекарственных препаратов проводят их самое тщательное исследование [5]. При этом, большинство сведений о действии лекарственных средств, применяемых в педиатрии, заимствованы из исследований с участием взрослых, однако переносить эту информацию в полном объеме на ребенка далеко не всегда возможно [6].

Необходимо всегда иметь в виду, что ребенок — это не «маленький взрослый», что младенец — «не маленький ребенок», тем более новорожденный — не просто «маленький младенец». Существуют патологические состояния, характерные только для детей или только для детей определенного возраста. Кроме того, метаболизм, в том числе лекарственных препаратов, у детей значительно отличается от аналогичных процессов у взрослых [7]. Физиологические особенности ребенка на каждом этапе его развития и роста обуславливают особенности эффективности, токсичности и подбора дозировок лекарственных препаратов, используемых у детей. Так, у детей 1–2-х лет клиренс лекарственных препаратов выше, чем у взрослых, что нередко требует назначения более высоких доз лекарственных препаратов (в пересчете на килограмм массы тела) [7]. У новорожденных и младенцев содержание плазменных белков, способных связывать лекарственные средства, снижено, что ведет к повышению концентрации «свободного» вещества в плазме крови и нередко к развитию токсических эффектов [7]. Лекарственные формы для детей и для взрослых в ряде случаев заметно различаются; очень часто ребенку не может быть назначено то или иное лекарство только потому, что оно неприятно на вкус или его невозможно проглотить [8].

Разработка безопасной и эффективной фармакотерапии для детей требует проведения клинических исследований с участием несовершеннолетних — особо уязвимых групп пациентов. Отсутствие целенаправленных исследовательских разработок в этой области создает предпосылки для возникновения немалого риска при лечении детей; в то же время научная ценность получаемых в ходе клинических исследований результатов должна быть уравновешена соблюдением этических норм, направленных на защиту каждого участника подобных исследований [6, 8]. При проведении клинических исследований у детей

очень важно постоянно следовать древнему принципу *non posere* (не навреди) и не забывать об уважении человеческой личности, независимо от ее возраста. Подход к таким исследованиям у детей должен быть еще более осторожным и взвешенным, чем у взрослых, в связи с анатомо-физиологическими особенностями ребенка и отсутствием у него психологического и социального опыта [6, 8]. Следует учитывать также участие родителей (или близких родственников) в процессе лечения ребенка.

Сравнительно небольшое число клинических исследований в педиатрии обусловлено не только более жесткими этическими и методологическими требованиями к ним, но и более высокой их стоимостью и большей продолжительностью [5, 8, 9]. Широко распространено мнение, что ребенок не может выразить своего отношения к исследованию и поэтому попадает в разряд уязвимых категорий, для которых участие в исследовании не желательно. Наряду с этим родители больных детей нередко не понимают, что означает информированное согласие и каковы его юридические последствия, а поэтому не способны принять осознанное решение [5]. В итоге многие полагают, что любое исследование с участием детей — это всегда опасно.

Что же этичнее: назначать детям лекарственные средства, которые в педиатрии вообще не исследовали, или проводить клинические исследования препаратов с участием детей?

Здесь будет уместно вспомнить те исторические события, которые обозначили жизненную необходимость проведения клинических исследований и тот нелегкий путь, который прошла эта важная область медицины за последний век.

Историческая справка о развитии зарубежного законодательства в области педиатрических клинических исследований

2007 г. ознаменовался двумя значительными событиями в области педиатрических клинических исследований. В Европе 2 новые директивы Европейского Союза (№ 1901/2006 и 1902/2006) вступили в действие с 26 января 2007 г. В США 27 сентября 2007 г. был подписан закон FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA)¹, продлевающий действие двух основных законов, регулирующих клинические исследования (КИ) у детей — Best Pharmaceuticals for Children Act² 2007 и Pediatric Research Equity Act 2007³. Оба законодательства имеют своей целью установление требований проведения педиатрических клинических исследований для улучшения

безопасности и эффективности лекарственных средств (ЛС) для детей, содействие разработке и широкому доступу к детским ЛС, обеспечение этических КИ высокого качества, улучшение информации по применению ЛС в детской популяции без излишних детских КИ и задержек в регистрации ЛС для других возрастных групп.

Путь к законодательству 2007 г. начался более 100 лет назад в США, и его причинами были детские трагедии, которые вызывали возмущение общества и последующие коррективные действия законодателей. В 1902 году в США после того, как несколько детей умерли после введения противодифтерийного антитоксина, загрязненного живыми столбнячными бациллами, был принят закон US Biologics Control Act⁴. В 1906 г. в США был принят закон Pure Food and Drug Act⁵, основной целью которого было введение этикеток (labels) на пищевые продукты и ЛС, содержащих правдивую информацию о продукте, что позволяло ограничить продажи небезопасных продуктов, содержащих яды, алкоголь и наркотики. Этот закон проложил путь к появлению в 1930 г. Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA).

В 1937 г. в США 105 пациентов, из них 34 ребенка, умерли после того, как приняли антибиотик сульфаниламид в форме эликсира на основе диэтиленгликоля⁶. В результате конгресс США принял, а президент Рузвельт 25 июня 1938 г. подписал Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FDCA)⁷, который давал Управлению по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) право контролировать безопасность пищевых продуктов, косметических и лекарственных средств. Для получения разрешения на продажу производители должны были проводить исследования безопасности ЛС, вносить данные по безопасности в инструкцию по применению и подавать данные на проверку в FDA для получения разрешения на продажу. **Таким образом, впервые возникло требование доказывать безопасность лекарств перед разрешением их широкого использования.** FDCA действует и по настоящее время, и все модификации законодательства вводятся поправками к этому основному закону о лекарственных средствах.

В конце 50 годов в Европе, невзирая на отсутствие систематических исследований и доказательств безопасности и эффективности, начал продаваться талидомид, который использовался как седативное средство для облегчения засыпания и как лекарство для беременных женщин от утренней тошноты. Несмотря на то, что талидомид не был одобрен FDA⁸, производитель

¹ Закон о поправках к закону о Федеральном управлении по контролю за продуктами и лекарствами 2007 года.

² Закон о лучших лекарствах для детей 2007 года.

³ Закон о справедливости в области педиатрических исследований 2007 года.

⁴ Закон США о контроле над биологическими препаратами.

⁵ Закон о чистых продуктах питания и лекарственных средствах, закон Уайли (по имени Гарви Вашингтона Уайли, который был главным химиком Министерства сельского хозяйства, добивался государственного контроля над содержанием консервантов в продуктах питания и внес немалый вклад в принятие Закона о «чистых» продуктах питания и лекарствах).

⁶ Токсичная для людей жидкость, аналог антифриза, сладковатая на вкус.

⁷ Закон о пищевых продуктах, косметических и лекарственных средствах, также называемый Title 21, Chapter 9 of the United States Code (21 CFR, 21 USC 9) — раздел 21 главы 9 Свода федеральных законов США.

⁸ Талидомид не был одобрен в США благодаря экспертизе FDA Френсис Олхэм Келси, которая, несмотря на то, что это была ее первая экспертиза, и на оказываемое давление, 6 раз отвергала регистрационное досье талидомида, требуя дополнительных данных по исследованию у животных, механизму действия, хронической токсичности и метаболизму. Подаваемые американским производителем данные были более похожи на рекомендательные свидетельства врачей, чем на результаты научных исследований, так как образцы «для исследования» распределялись отделом маркетинга и продаж.

талидомида предоставлял врачам в США бесплатные образцы для «исследования препарата», и врачи, горя желанием быстрее оценить эффективность нового ЛС, начали назначать талидомид своим пациентам. В результате с 1956 по 1962 г. более 10 000 детей от матерей, принимавших талидомид во время беременности в более чем 40 странах мира, появились на свет с врожденными пороками развития, включая фокомелию⁹. Первым ребенком, родившимся без ушей, была дочь сотрудника производителя талидомида, который принес домой несколько образцов чудесного лекарства для своей беременной жены. В США в ходе такого «исследования образцов» у более чем 20 000 американских пациентов, включая несколько сотен беременных женщин, родилось 17 детей с врожденными деформациями конечностей. Талидомидная катастрофа получила широкое освещение в прессе. Как следствие, законопроект Эстеса Кефопера, сенатора от штата Теннесси, и Орена Харриса, представителя от штата Арканзас, был одобрен конгрессом США, подписан президентом Кеннеди 10 октября 1962 г. и стал поправкой Кефопера–Харриса к Закону о пищевых продуктах, косметических и лекарственных средствах¹⁰.

В соответствии с этим законом производители отныне должны были доказывать не только безопасность, но и эффективность ЛС. Впервые было введено требование информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании, что положило начало эре контролируемых клинических исследований и введению принципов надлежащей клинической практики при проведении клинических исследований, включая подачу точных и своевременных сведений о нежелательных явлениях. Закон вступил в действие с 1966 г. и оказал огромное воздействие на фармацевтическую индустрию. **С 1966 г. ни один производитель не мог зарегистрировать ЛС без подробного регистрационного досье с данными преклинических и клинических исследований. Фармацевтические компании уже не могли делать рекламных заявлений об эффективности ЛС, которые не были бы подкреплены научными доказательствами и не были бы включены в инструкцию по применению ЛС!**

В результате назначение ЛС взрослым пациентам стало более безопасным и предсказуемым. Однако, парадоксальным образом, лекарственные средства для детей от этого пострадали, так как клинических исследований у детей с целью включения данных по безопасности и эффективности в инструкцию по применению ЛС в то время практически не проводилось.

Причины того, что фармацевтические компании неохотно проводили клинические исследования у детей, были в основном те же, что и в настоящее время. Основная причина — экономическая, это малый размер рынка ЛС для детей по сравнению с рынком ЛС для взрослых и меньший размер возврата на инвестиции в ЛС для детей. Среди других причин — трудности набора детей в клинические исследования, так как даже те родители, которые понимают необходимость детских клинических исследований, не всегда готовы дать согласие на участие своего ребенка. Это также необходимость инвестиций

в создание специальных детских лекарственных форм с меньшими дозировками, в виде сиропов и таблеток с улучшенным вкусом. Это дополнительные этические ограничения, связанные с тем, что согласие за ребенка дают его родители, поэтому права ребенка следует охранять более строго, дополнительные медицинские и юридические риски, технические и логистические трудности (например, для забора образцов крови нужны специальные детские иглы). Длительность КИ для выявления эффектов ЛС на растущий организм может быть очень велика, и результаты могут ожидаться более чем через 10 лет, когда уже истечет срок патентной защиты ЛС. Существуют также этические ограничения, связанные с тем, что ребенок должен иметь доступ к ЛС, которое принесло ему пользу в КИ, или к приемлемой по медицинским показаниям альтернативной терапии и после окончания клинического исследования. В 60-х годах к этим трудностям прибавлялась и та проблема, что не существовало специфических руководств и требований к тому, как нужно проводить педиатрические КИ и в каких возрастных группах.

Из-за этих проблем дети исключались практически из всех клинических исследований. В инструкции по применению ЛС производитель просто указывал, что имеющиеся данные относятся только к взрослым пациентам, и что безопасность и эффективность применения у детей не установлена. В то время FDA не обладало законной властью требовать проведения педиатрических КИ и могло только просить производителей проводить такие исследования, на что производители резонно отвечали, что они не собираются продавать свои лекарства для детей.

Это привело к ситуации, в которой в инструкции по медицинскому применению отсутствовали данные по применению у детей (pediatric label), и которую доктор Гарри Ширки, председатель комитета по лекарственным средствам Американской педиатрической академии, охарактеризовал термином «терапевтические сироты». Многочисленные обзоры¹¹ показывали, что более 80% ЛС не имеют никаких данных по применению у детей.

В таких обстоятельствах у врачей педиатров оставался выбор — или не назначать лекарство вообще, или назначать лекарство «off-label», т.е. в отсутствие разрешенных показаний к применению, на свой страх и риск, опираясь только на собственный опыт, рекомендации коллег, ограниченные данные академических научных исследований. Особенно остро эта ситуация переживалась большими медицинскими детскими центрами, в которые попадали дети с редкими болезнями, например, с аритмией, для лечения которых существовали только взрослые таблетированные и капсулированные лекарственные формы. Аптекам таких центров приходилось крошить таблетки, раскрывать капсулы и создавать жидкие лекарственные формы, которые смогли бы проглотить маленькие дети. Такие «домашние» лекарственные формы обладали неизвестными биодоступностью, эффективностью и сроком хранения, не были известны их оптимальные дозы, которые создавали бы

⁹ Фокомелия — недоразвитие или отсутствие конечностей.

¹⁰ Kefauver — Harris Amendments to the Food, Drug, and Cosmetic Act 1962.

¹¹ Gilman J.T. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection in children and neonates. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23: 1–9.

в крови детей уровень препарата, необходимый для достижения терапевтического эффекта без существенных побочных эффектов.

Конечно, американские педиатры не могли оставить такую вопиющую ситуацию без внимания и начали активно работать с законодателями, с FDA, с фармацевтической индустрией, чтобы увеличить число детских клинических исследований. **В 1974 г. Американская педиатрическая академия впервые опубликовала «Руководство по оценке препаратов, регистрируемых для использования у беременных, младенцев и детей», в 1977 г. было опубликовано «Руководство по этическому проведению исследований лекарственных средств в детской популяции», обновленное в 1995 г.¹² Федеральные рекомендации по защите детей, участвующих в КИ, были опубликованы в 1983 году и впоследствии стали частью Свода федеральных законов США¹³.**

Доминирующей идеей этих руководств было то, что участие ребенка в тщательно спланированном и контролируемом клиническом исследовании, которое проводится по единому протоколу под надзором этического комитета значительно безопаснее и этичнее, чем «off-label» лечение, представляющее практически эксперимент, в котором участвует один ребенок, без должного контроля и сбора данных. В Руководстве по этическому проведению исследований ясно сказано: «Существует моральный императив к формальному изучению лекарственных средств у детей, чтобы они могли получить равный с взрослыми доступ к существующим и новейшим видам терапии».

В 1984 г. была принята еще одна судьбоносная поправка к Закону о пищевых продуктах, косметических и лекарственных средствах — поправка представителя от штата Калифорния Генри Ваксмана и сенатора от штата Юта Оррина Хатча, которая ввела современную систему регистрации воспроизведенных (генерических) лекарственных средств и установила отчаянную гонку производителей инновационных брендовых ЛС за новыми патентами в стремлении убежать от производителей лекарственных средств — дженериков. С другой стороны, поправка Ваксмана–Хатча¹⁴ предусматривала для производителей инновационных ЛС награду в виде продления срока эксклюзивности данных¹⁵ на 3 года, если в регистрационное досье добавляются данные по безопасности и эффективности ЛС для новых популяций пациентов. К сожалению, на разработку ЛС для детей это не оказало практически никакого влияния, так как фармацевтические компании предпочитали выбирать для продления срока эксклюзив-

ности не детские популяции из-за сложностей проведения педиатрических исследований.

Поворотный пункт в отношении педиатрических КИ был пройден в 1990 г. в результате 3-дневного семинара по разработке ЛС в педиатрических популяциях, организованного Форумом по разработке ЛС Института медицины Национальной академии наук. В семинаре участвовали представители педиатров-клиницистов, академической науки, фарминдустрии и FDA, участники приняли рекомендации: FDA должно было разработать правила, призванные облегчить включение педиатрических данных в инструкцию по применению, конгресс должен разработать законопроекты, улучшающие экономический эффект педиатрических КИ, фарминдустрия должна была более активно проводить КИ, а Национальные институты здоровья — предоставлять инфраструктуру и финансирование для проведения эффективных детских КИ.

В 1994 году глава FDA Дэвид Кесслер предпринял попытку улучшения существующих инструкций по применению ЛС, обещав производителей пересмотреть имеющиеся инструкции в отношении данных применения у детей и подать соответствующие добавления (Педиатрическое правило Кесслера)¹⁶. Самое важное изменение состояло в том, что применение у детей могло быть основано на экстраполяции данных взрослых, если патогенез заболевания и ответы на терапию были одинаковы у детей и взрослых. При этом требовалось проведение только фармакокинетических исследований и сбор данных по безопасности. Но это Педиатрическое правило принесло только ограниченный успех в виде обновления примерно 100 инструкций (15% от поданных добавлений).

Прорыв в разработке детских ЛС наступил с принятием Закона о модернизации и ответственности Федерального управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDAMA)¹⁷. **Разработка идеи этого закона началась в 1994 г., когда сенатор Нэнси Кассебаум начала продвигать законопроект «О лучших лекарствах для детей».** В 1997 году, на волне давления на FDA с целью ускорения рассмотрения и регистрации препаратов для лечения СПИД, аналогичный законопроект, лоббируемый сенаторами Кристофером Доддом и Майком ДеВином, был подписан президентом Клинтоном. *Основной идеей FDAMA было предоставление 6-месячного продления срока эксклюзивности данных в качестве награды производителю за проведение детских КИ и разработку детских лекарственных форм («педиатрическая эксклюзивность»).* В соответствии с FDAMA FDA могло направлять письменный запрос производителям о проведении педиатрических КИ конкретного ЛС. Но FDAMA имел срок действия

¹² Guidelines for the Evaluation of Drugs to Be Approved for Use During Pregnancy and for Treatment of Infants and Children» и «Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Populations».

¹³ Common Rule» codified in CFR 45 Part 46, subparts A–D.

¹⁴ Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act 1984.

¹⁵ Эксклюзивность данных — один из 2 основных механизмов защиты временной монополии обладателя прав на интеллектуальную собственность, основанный на статье 39.3 Trade Related aspects of Intellectual Property rights (TRIPS) Всемирной торговой организации, которая обязывает государственные органы стран-участниц защищать от несправедливого коммерческого использования конфиденциальные данные производителя нового лекарственного средства. Поправка Ваксмана–Хатча позволяет регистрировать дженерики на основе доказательств биоэквивалентности с брендовыми ЛС без объемных преклинических и клинических исследований после истечения 5-летнего срока эксклюзивности данных, во время которого государственный орган не может использовать данные брендового ЛС для регистрации дженерика.

¹⁶ Kessler's Pediatric Rule 1994.

¹⁷ Food and Drug Administration Modernization and Accountability Act (FDAMA) 1997.

до конца 2001 г., после чего законодатели должны были снова оценить его эффективность.

Закон о модернизации и ответственности Федерального управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDAMA) получил подкрепление в виде Педиатрического правила 1998 года¹⁸. **В соответствии с этим правилом FDA требовало от всех производителей, под угрозой отказа в регистрации, включения оценки безопасности и эффективности у детей по все заявки на регистрацию новых ЛС, новых дозировок, новых показаний и способов введения, если только производитель не получал от FDA разрешения не проводить или отложить проведение детских КИ.** Педиатрическое правило также требовало от производителей разработки детских лекарственных форм. Это правило было применимо ко всем ЛС, которые могли применяться у детей, даже если производитель не намеревался подавать заявку на регистрацию ЛС у детей.

Совместное введение законодательных требований и экономической мотивации для производителей произвело разительный эффект на количество детских КИ в США. Если с 1991 по 1997 г. было начато менее 30 педиатрических КИ, то при действующих FDAMA и Педиатрическом правиле с 1997 по 2002 год было проведено более 400 исследований.

В 1997 г. в Европе в Европейском агентстве лекарственных средств (EMA)¹⁹ Европейская комиссия организовала круглый стол экспертов для обсуждения проблем детских ЛС. Эксперты уже имели перед глазами американский опыт, и одной из рекомендаций круглого стола было осознание необходимости усиления законодательства, особенно посредством введения системы экономических стимулов к проведению детских КИ.

Европейская комиссия инициировала в 1998 г. международное обсуждение проблем детских клинических исследований в рамках работы Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации медицинских препаратов, предназначенных для людей²⁰. Эта международная организация работает над гармонизацией регуляторных требований Европейского Союза, США и Японии в отношении регистрации ЛС. **Руководство E11 «Клинические исследования лекарственных средств в педиатрической популяции»²¹ было разработано рабочей группой экспертов, согласовано с соответствующими регуляторными органами, принято 20 июля 2000 г. и вступило в силу с 2002 г.**

В руководстве ICH E11 были рассмотрены следующие аспекты проведения педиатрических КИ.

Факторы, влияющие на содержание программы исследований:

- распространенность заболевания в детской популяции;
- серьезность заболевания;
- доступность альтернативного лечения с известной безопасностью и эффективностью;
- новизна ЛС;

- наличие уникальных педиатрических показаний;
- необходимость разработки педиатрических конечных точек;
- возрастной диапазон;
- наличие уникальных детских проблем безопасности;
- потенциальная потребность в будущих педиатрических разработках;
- потребность в разработке педиатрических лекарственных форм;
- своевременное начало программы исследований для ЛС для уникальных (орфанных/редких) детских болезней;
- ЛС для серьезных и угрожающих жизни заболеваний взрослых и детей, для которых ограничен выбор терапии;
- ЛС для всех остальных заболеваний.

Типы клинических исследований:

- фармакокинетические исследования;
- исследования эффективности;
- исследования безопасности;
- постмаркетинговые исследования.

Этические вопросы в педиатрических исследованиях:

- этический комитет;
- особенности набора в педиатрических исследованиях;
- письменное согласие родителей и мнение ребенка;
- минимизация риска для ребенка;
- минимизация дискомфорта для ребенка.

В 2000 году с совет министров здравоохранения Европейского союза принял резолюцию, в которой запрашивал Европейскую Комиссию создать проект резолюции по КИ у детей, так как считал проблему приоритетом охраны здоровья населения. В феврале 2002 года Европейская комиссия опубликовала для обсуждения документ «Лучшие ЛС для детей — предложение по законодательным действиям в отношении педиатрических препаратов»²², который обсуждался два года, и последние комментарии были внесены в июне 2002 года. Проект руководства далее подвергся всестороннему анализу для выявления экономических, социальных и экологических последствий внедрения руководства, что заняло еще 2 года.

В Японии до 2000 года действовало 2 руководства по педиатрическим КИ: «Руководство по разработке ЛС для педиатрического использования» 1982 года и краткое описание педиатрической регистрационной заявки в руководстве «Общие положения для клинических исследований новых ЛС»²³. Так как ICH E11 представляло собой более детальное руководство по педиатрическим исследованиям, оно было быстро принято в качестве закона, вступило в Японии в силу с декабря 2000 и заменило собой руководство 1982 года.

В Японии нет обязательного требования о проведении педиатрических КИ для регистрации ЛС, но Министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии поощряет проведение таких исследований.

¹⁸ Pediatric Rule 1998.

¹⁹ EMA, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.

²⁰ International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

²¹ ICH Harmonized Tripartite Guideline E11 «Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population».

²² 'Better medicines for children — proposed regulatory actions in paediatric medicinal products'.

²³ Позднее замененное на ICH E8.

Ранее для регистрации детских показаний нового ЛС в Японии Министерство здравоохранения требовало полный пакет КИ в японской популяции, начиная с первой фазы. В качестве поощрения подачи педиатрических КИ, Министерство стало принимать зарубежные данные с использованием обобщающей стратегии²⁴, т.е. принимать в составе регистрационного досье компилированные данные крупных зарубежных КИ и КИ по экстраполяции данных на японскую популяцию. Также при подаче данных педиатрических КИ может продлеваться до 10 лет срок переоценки ЛС (это аналог эксклюзивности данных в Японии). Но в силу меньшего объема японского рынка эти экономические стимулы не были настолько сильны для фарминдустрии, и количество педиатрических КИ в Японии остается неудовлетворительно малым, поэтому рассматриваются дальнейшие меры поощрения, образовательные программы и создание благоприятных условий для КИ в целом.

А в это время в США, несмотря на то, что большая часть фарминдустрии в целом согласилась с Педиатрическим правилом 1998 года, несколько общественных групп, включая Американскую ассоциацию врачей и хирургов и Институт конкурентного предпринимательства²⁵ оставались в оппозиции этому правилу и в декабре 2000 года подали иск против FDA с требованием отменить Педиатрическое правило, так как FDA превышало свои полномочия.

Срок действия FDAMA заканчивался, и 4 января 2002 года президент Буш подписал новый Закон о лучших лекарствах для детей (BPCA)²⁶, который продлевал действие программы поощрения детских КИ еще на 5 лет. BPCA также устанавливал механизм, посредством которого можно было проводить детские КИ для ЛС с истекшим сроком патентной защиты, а также для патентованных ЛС, для которых производитель ответил отказом на письменный запрос FDA, через Национальные институты здоровья²⁷.

В октябре 2002 года федеральный окружной судья Генри Кеннеди своим решением удовлетворил требование истцов и отменил Педиатрическое правило, так как не нашел в текущем законодательстве подтверждения полномочий FDA требовать от производителей обязательного проведения КИ по показаниям, которые производители не собираются регистрировать. При этом он посоветовал FDA обратиться за полномочиями в конгресс, что и было сделано.

Конгресс дал FDA полномочия, приняв Закон о справедливости в области педиатрических исследований (PREA) 3 декабря 2003 года с ретроактивным началом действия с 1 апреля 1999 года. В соответствии с PREA производители обязаны подавать данные детских клинических исследований для всех новых ЛС, новых показаний для лечения, новых дозировок,

режимов дозирования и способов введения, причем заявка на регистрацию должна содержать адекватные данные для оценки безопасности и эффективности ЛС и обоснования режима дозирования и способа введения для каждой педиатрической субпопуляции. Разрешалось экстраполировать данные эффективности КИ у взрослых, если такая экстраполяция подкреплялась соответствующими детскими исследованиями фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности. В определенных случаях производитель мог получить полный или частичный отказ от этого требования или получить отсрочку проведения детских КИ.

BPCA и PREA взаимно дополняли друг друга и имели срок действия до 1 октября 2007 года. Например, хотя PREA не распространялся на ЛС «сироты»²⁸, т.е. FDA не могло требовать обязательного включения педиатрических показаний в регистрационное досье, тем не менее, если производитель делал это добровольно, то мог быть вознагражден 6 месяцами продления срока эксклюзивности данных.

К февралю 2007 года совместный эффект 2 законов привел к увеличению педиатрических КИ до 782, 118 педиатрическим дополнениям к инструкции по применению ЛС, и в 87% случаев разработчики получали дополнительные 6 месяцев педиатрической эксклюзивности. В обсуждении продления обоих законов принимали активное участие сенаторы Хиллари Клинтон и Кристофер Додд, один из авторов BPCA. В результате 27 сентября был подписан закон FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA)²⁹, продлевающий действие этих двух основных законов, которые стали называться **Best Pharmaceuticals for Children Act 2007 и Pediatric Research Equity Act 2007.**

Статистика одобрения педиатрических дополнений к инструкции по медицинскому применению ЛС публикуется на сайте FDA <http://www.fda.gov/cder/pediatric/labelchange.htm>, и на 30 ноября 2007 года таких дополнений уже 138.

В 2004 г. в Европейском парламенте было проведено первое пленарное голосование по проекту Европейского руководства по ЛС для педиатрического использования. После голосования Европейская комиссия внесла в проект поправки парламентариев, и после согласования с Советом министров здравоохранения в 2005 году модифицированный проект руководства был принят Европейским парламентом 1 июня 2006 года.

Новое Европейское законодательство вступило в силу с 26 января 2007 г. Педиатрические регуляции No 1901/2006 и поправка 1902/2006 предлагают производителям ЛС набор требований и поощрений за проведение высококачественных клинических исследований у детей. Регуляции применимы как к новым, подаваемым на регистрацию ЛС, так и к новым показаниям и лекарственным формам уже зарегистриро-

²⁴ Bridging strategy.

²⁵ Association of American Physicians and Surgeons (AAPS), Competitive Enterprise Institute.

²⁶ The Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA).

²⁷ National Institutes of Health (NIH).

²⁸ В соответствии федеральным законом Orphan Drug Act (ODA) от января 1983, статус ЛС «сироты» присваивался ЛС для лечения редких болезней («болезней-сирот»), поражающих менее 5 человек на 10,000 (например, миеломная болезнь). Так как экономический эффект от инвестиций в разработку ЛС-сирот мал, предусмотрено поощрение за разработку таких ЛС в виде продления срока эксклюзивности данных до 7 лет и снижения налогообложения.

²⁹ Закон о поправках к закону об Федеральном управлении по контролю за продуктами и лекарствами 2007 года.

ванных ЛС, как все еще обладающих патентной защитой или находящихся по действию свидетельства о дополнительной защите³⁰, так и ЛС с истекшими сроками патентной защиты.

В соответствии с этими регуляциями любой производитель, подающий заявку на регистрацию, должен предоставить результаты педиатрических КИ в форме педиатрического плана разработки ЛС³¹, согласованного с **новым педиатрическим комитетом Европейского агентства лекарственных средств**. Так же как и в американском законодательстве, производители могут получить отказ от требований, если могут доказать, что ЛС не предназначено для использования у детей (например, ЛС для лечения болезни Альцгеймера), или получить отсрочку, если, например, проведение педиатрических КИ задержит регистрацию ЛС у взрослых.

Регуляции вступали в силу поэтапно. С 26 июля 2008 года педиатрический план разработки стал обязательным для всех подаваемых на регистрацию в Европейском союзе новых ЛС. С 29 января 2009 года эти требования стали обязательными для всех новых показаний, лекарственных форм и способов введения уже зарегистрированных ЛС. Компании могли добровольно начинать согласовывать педиатрические планы, т.к. педиатрический комитет провел свое первое заседание 4 июля 2007 года. Педиатрический комитет стал также ответственным за предоставление отказов и отсрочек, за бесплатное научное консультирование компаний-производителей по вопросам педиатрических разработок и разработку списка первоочередных потребностей в области педиатрических КИ.

Соблюдение педиатрического плана добавляет 6 месяцев к сроку действия свидетельства о дополнительной защите. Для ЛС-«сирот» срок эксклюзивности данных будет продлеваться на два года свыше обычных 10 лет.

Для старых ЛС с истекшим сроком патентной защиты регуляция предусматривает новый вид регистрации — педиатрическую³² и развитие сети клинических исследователей и исследовательских центров под эгидой Европейского агентства, специально для проведения научных исследований в самых приоритетных областях и с финансовой поддержкой в случае ЛС с истекшим сроком патентной защиты.

Другие меры для увеличения числа и повышения качества педиатрических КИ в Европе включают в себя усиление системы сбора данных по безопасности, введение штрафов и публикацию имен нарушителей, а также публикацию имен производителей, получивших награду за выполнение директивы.

Таким образом, необходимость клинических исследований лекарственных средств в педиатрии обусловлена, прежде всего, дефицитом конкретных знаний об особенностях фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов в детском возрасте, их взаимосвязи с физиологией ребенка, адекватных дозах и лекарственных формах для различных возрастных групп. Блестящим доказательством целесообразности клинических исследований в педиатрии может служить резкое (до 90% и более) повышение выживаемости детей, страдающих

острым лимфолейкозом, в результате проведения специальных многоцентровых исследований [10]. Согласно данным ученых из Великобритании, выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом, участвовавших в клинических исследованиях, составила в 1990-х годах 84%, тогда как у детей, не принимавших участия в исследованиях, — 68% [10].

Итак, если еще раз вернуться к тому вопросу, с которого мы начали: **«Что же этичнее: назначать детям лекарственные средства, которые в педиатрии вообще не исследовали, или проводить клинические исследования препаратов с участием детей?»**, становится понятным, что позиции в мире разделились весьма неоднородно. Врачебное сообщество и органы здравоохранения США и Евросоюза выбрали второй путь. В соответствии с этой стратегией они считают необходимым использовать для лечения маленьких пациентов только те лекарственные средства, которые эффективны и безопасны не только у взрослых, но и у детей. Без клинических исследований с участием детей такие данные получить невозможно.

Клинические исследования у детей в Российской Федерации

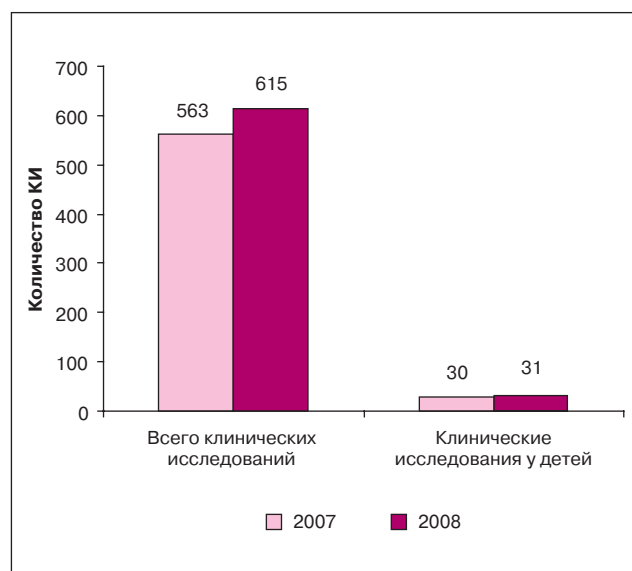
В настоящее время проведение клинических исследований, в том числе у детей, регламентируется Федеральным законом РФ «О лекарственных средствах» № 86-ФЗ от 22 июня 1998 года, где в статье 40, пункте 5 написано «Не допускаются клинические исследования лекарственных средств на несовершеннолетних, за исключением тех случаев, когда исследуемое лекарственное средство предназначается исключительно для лечения детских болезней или когда целью клинических исследований является получение данных о наилучшей дозировке лекарственного средства для лечения несовершеннолетних. В последнем случае клиническим исследованиям лекарственного средства на несовершеннолетних должны предшествовать клинические исследования его на совершеннолетних». В пункте 6 закон указывает, что «при проведении клинических исследований лекарственных средств на несовершеннолетних необходимо письменное согласие их родителей». Далее в пункте 7, подпункте 1. статьи 40 мы читаем, что «запрещается проведение клинических исследований лекарственных средств на несовершеннолетних, не имеющих родителей». Вот и все, что сказано про педиатрические клинические исследования. **По сравнению со стимулирующим (содержащим требования и наказания за невыполнение) и мотивирующим (предусматривающим вознаграждение за выполнение) законодательством США и Европейского союза в области педиатрических КИ, Российское законодательство можно назвать не только слабо проработанным, но и рестриктивным (запрещающим педиатрические КИ с некоторыми исключениями), что приводит к закономерно малому (менее 5% ММКИ к 2008 г.) и уменьшающемуся числу педиатрических КИ в России.**

С 2004 по 2007 г. Федеральной Службой по Надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор) было разрешено проведение 75 кли-

³⁰ Supplementary protection certificate (SPC).

³¹ Pediatric investigation plan (PIP).

³² Paediatric use marketing authorisation (PUMA).

Рис. Количество клинических исследований в РФ в 2007–2008 гг.

нических исследований в педиатрии, что в структуре всех клинических исследований составило только 4%. В 2007 г. Росздравнадзор одобрил в целом 563 исследования, 30 из них — с участием детей (5,3%) (рис.). Практически половину клинических учреждений, принимавших участие в педиатрических исследованиях, составили московские центры, около четверти — петербургские, и оставшиеся — единичные центры в других крупных городах РФ. В 2008 году ситуация существенно не изменилась: из 615 одобренных Росздравнадзором клинических исследований 31 (5,04%) — в педиатрии, при этом подавляющее число клинических центров — московские (см. рис.). Как по данным 2007 г., так и 2008 г., чаще всего клинические исследования проводятся у детей, страдающих бронхиальной астмой, эпилепсией, различными инфекционными заболеваниями и реже — при других заболеваниях (особенно гематологических) [18].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. Под ред. Белоусова Ю. Б. М.: Издательство Общества Клинических исследователей. 2000. 579 с.
2. PhRMA. Drug Discovery and Development. www.phrma.org.
3. http://www.innovation.gov.uk/rd_scoreboard/index.asp.
4. Вольская Е. Новые перспективы для детских лекарств. Ремедиум. 2007. № 8.
5. Намазова Л. С. Клинические исследования с участием детей: альтернативы нет. Фармацевтический вестник. 2006. № 37 (442).
6. Микиртичан Г. Л. Ребенок как объект медицинского исследования. <http://ideashistory.org.ru/pdfs/51mik.pdf>.
7. Kearns G. L., Abdel-Rahman S. M., Alander S. W. et al. Developmental pharmacology — drug disposition, action, and therapy in infants and children // *N Eng J Med*. 2003. 349 (12). P. 1157–1167.
8. Незнанов Н. Г., Никитин Е. Н., Мирошенков П. В. Биомедицинские исследования в педиатрии // *Качественная клиническая практика*. 2002. № 2.
9. Steinbrook R. Testing medications in children // *N Eng J Med*. 2002. V. 347 (18). P. 1462–1470.
10. Eden O. B. Therapeutic trials in childhood ALL: what's their future // *J Clin Pathol* 2000. № 53. P. 55–59.
11. Phmaprojects. www.pjbpubs.com/phmaprojects/index.htm.
12. Berntgen M. Ethical considerations for clinical trials performed in children. 2006. http://p9614.typo3server.info/fileadmin/archiv/Veranstaltungen/Vortrag_BfArM_Ethical_considerations.pdf.
13. Best pharmaceuticals for children Act. <http://www.fda.gov/CDER/pediatric/PL107-109.pdf>.
14. Drug research and children. FDA Consumer Magazine, January-February, 2003. http://www.fda.gov/fdac/features/2003/103_drugs.html.
15. Murphy D. Pediatric Therapeutic Regulations and Trial Design. 2008. <http://www.fda.gov/oc/opt/presentations>.
16. Murphy D. Update: USA Pediatric Drug Development. 2007. <http://www.fda.gov/oc/opt/presentations>.
17. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf.
18. www.roszdravnadzor.ru.

Несмотря на дискуссию, развернувшуюся в профессиональной среде и СМИ по поводу новой редакции этого закона, изменившего название на ФЗ «Об обороте ЛС в РФ», ни в одной из обсуждавшихся версий не было сделано изменений конкретно в тех пунктах, которые касаются педиатрических исследований. А это означает, что при сохранении существующих формулировок Российского законодательства в области детских КИ следует ожидать проведение в РФ только исследований поздних IIIB и IV фаз, т. е. российские педиатры будут получать доступ к участию в международных многоцентровых исследованиях с отставанием в несколько лет.

При регистрации новых ЛС в России придется практически полностью полагаться на данные зарубежных клинических исследований и получать современные ЛС для детей с задержкой в несколько лет. Как следствие, стандарты лечения детских болезней в РФ будут содержать устаревшие ЛС средства и подходы к диагностике, профилактике и лечению заболеваний у детей.

В целом, положение с клиническими исследованиями в педиатрии, как свидетельствует мировой опыт (но не российский!), в настоящее время медленно, но неуклонно меняется в лучшую сторону. Об этом было доложено и на прошедшем в Москве в июле 2009 г. Европейском конгрессе педиатров (доклад ЕМЕА будет представлен нашим читателем в следующем номере журнала).

Напомним, что результаты проводимых клинических исследований лекарственных препаратов у детей призваны способствовать постепенному заполнению достоверной информацией существовавших пробелов в педиатрической фармакотерапии. Педиатрам необходимо постоянно совершенствовать фармакотерапию своих маленьких пациентов. Один из путей достижения данной цели — проведение клинических исследований. Однако для того, чтобы исследования были успешными, и педиатры, и родители, и даже сами дети должны осознать их исключительную важность. Естественно, что без изменения существующего законодательства только понимания со стороны детских врачей, пациентов и их родителей будет недостаточно.

Л.С. Намазова-Баранова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Комментарий к статье «Рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна-Пика тип С»



От редакции:

Намазова-Баранова

Лейла Сеймуровна,

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Центра по научной работе, директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова

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

тел.: (499) 783-27-93

но раньше установить диагноз и начать лечение, чтобы предотвратить развитие необратимых патологических процессов в организме и/или замедлить их прогрессирование, а следовательно не только спасти жизнь ребенку, но и улучшить ее качество.

Для вас, дорогие коллеги-педиатры, кто первым стоит на страже здоровья и первым видит любые отклонения в состоянии ребенка, мы решили создать новую рубрику,

Уважаемые коллеги! Прогресс современной науки и внедрение в практику новых методов обследования (в первую очередь молекулярно-генетических) позволяют все чаще диагностировать болезни, которые ранее считались крайне редкими и самое главное — несовместимыми с жизнью. Но это еще не все. Прогресс науки таков, что позволяет не только подтвердить этот диагноз, но и сделать его именно диагнозом, а не приговором — потому что разработаны и уже широко применяются многие лекарственные средства для проведения заместительной и патогенетической терапии. При таких болезнях (а их оказалось немало) крайне важно как мож-

в которой специалисты нашей страны и зарубежья будут делиться своим опытом в диагностике и ведении больных с редкими болезнями.

Открываем рубрику информацией о болезни Ниманна-Пика тип С, которая в нашей стране пока еще диагностирована лишь у одного ребенка. Болезнь Ниманна-Пика тип С — это лизосомная болезнь накопления, при которой нарушение внутриклеточного транспорта липидов приводит к избыточному накоплению холестерина и гликофинголипидов в головном мозге и других тканях. При этом развиваются различные прогрессирующие неврологические расстройства, включая атаксию, дизартрию, дисфагию и ухудшение когнитивной функции (деменция). До последнего времени не существовало лекарственных препаратов, способных изменить течение болезни, а терапия была симптоматической. В большинстве стран такие пациенты находятся под наблюдением врачей в специализированных центрах. Адекватному ведению пациентов препятствует отсутствие национальных или международных клинических рекомендаций. Для решения этой проблемы члены экспертного совета по редким болезням встретились в Париже в январе 2009 г., чтобы обсудить оптимальные подходы к лечению этой болезни у детей, подростков и взрослых и разработать соответствующие рекомендации.

К сожалению, мы не можем поверить в то, что в стране действительно нет таких пациентов. Поэтому искренне надеемся, что рекомендации международной Рабочей группы по диагностике болезни Ниманна-Пика тип С позволят вам вовремя выявить и начать лечение этой тяжелой патологии.

Детей с подозрением на болезнь Ниманна-Пика тип С можно направить на обследование для уточнения диагноза в отделение восстановительного лечения детей с заболеваниями нервной системы Научного центра здоровья детей РАМН (заведующий отделением д.м.н. Мамедъяров Аяз Магеррамович, тел. (499) 134-01-69).

Рабочая группа:

James E. Wraith¹, Matthias R. Baumgartner², Bruno Bembi³, Athanasios Covanis⁴, Thierry Levade⁵, Eugen Mengel⁶, Mercé Pineda⁷, Frédéric Sedel⁸, Meral Topçu⁹, Marie T. Vanier¹⁰, Hakan Widner¹¹, Frits A. Wijburg¹², Marc C. Patterson¹³

- ¹ Willink Biochemical Genetics Unit, Royal Manchester Children's Hospital, Manchester M27 4HA, UK: e-mail, ed.wraith@cmft.nhs.uk
- ² Division of Metabolism, University Children's Hospital, Steinwiesstrasse 75, Zurich 8032, Switzerland: e-mail, Matthias.Baumgartner@kispi.uzh.ch
- ³ Regional Coordinator Centre for rare diseases, Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Udine, Italy: e-mail, bembi.bruno@aoud.sanita.fvg.it
- ⁴ The Children's Hospital Agia Sophia, Athens, Greece: e-mail, graaepil@otenet.gr
- ⁵ INSERM Unit 858, Toulouse 31432, France: e-mail, thierry.levade@inserm.fr
- ⁶ Villa Metabolica, University of Mainz, Mainz, Germany: e-mail, mengel@kinder.klinik.uni-mainz.de
- ⁷ Centre for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBERER), Hospital Sant Joan de Déu, Passeig de Sant Jaon de Déu n° 2, Barcelona 8950, Spain: e-mail, pineda@hsjdbcn.org
- ⁸ Hôpital Pitié Salpêtrière, 47, Boulevard de l'hôpital, Paris 75651, Cedex 13, France: email, frederic.sedel@psl.aphp.fr
- ⁹ Department of Child Neurology, Hacettepe University Children's Hospital, Ankara 6100, Turkey: e-mail, mtopcu@hacettepe.edu.tr
- ¹⁰ INSERM Unit 820, 7 rue G. Paradin, Laennec Medical School, Lyon 69372, Cedex 08, France: e-mail, marie-t.vanier@inserm.fr
- ¹¹ Department of Neurology, Lund University Hospital, Lund, Sweden: e-mail, hakan.widner@skane.se
- ¹² Academic Medical Center, Meibergdreef 15, Amsterdam 1100 DD, The Netherlands: email, f.a.wijburg@amc.uva.nl
- ¹³ Department of Neurology Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, Minnesota 55905, USA: patterson.marc@mayo.edu

Рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна-Пика типа С

Болезнь Ниманна-Пика типа С (НП-С) — нейродегенеративная болезнь с аутосомно-рецессивным типом наследования, заболеваемость которым составляет, по крайней мере, 1:150 000 живых новорожденных [1–5]. Этот показатель, скорее всего, занижен, а фактическая заболеваемость может достигать 1:120 000 живых новорожденных, если сопоставить число диагностированных случаев и число детей, родившихся за последние 20 лет (Vanier M. T., неопубликованные данные). НП-С характеризуется различными прогрессирующими и инвалидирующими неврологическими расстройствами, включая неповоротливость, атаксию конечностей и походки, дизартрию, дисфагию и ухудшение когнитивных функций (деменция) [1, 6–8]. В терминальной фазе заболевания пациенты прикованы к постели, получают питание через зонд и страдают деменцией [6, 7, 9]. Несмотря на относительно невысокую распространенность, НП-С пред-

ставляет собой значительное бремя (как с эмоциональной, так и экономической точки зрения) для пациентов, их близких и общества в целом.

В отличие от болезни Ниманна-Пика типов А и В, которые развиваются в результате первичной недостаточности кислой сфингомиелиназы, НП-С обусловлена мутациями генов *NPC1* и *NPC2* при отсутствии первичного дефекта катаболизирующих ферментов. Мутации гена *NPC1* определяются в 95% случаев, а мутации гена *NPC2* — примерно в 4%; у остальных пациентов диагноз устанавливают на основании биохимических данных, однако выявить мутацию не удастся [10–13]. На клеточном уровне эти мутации вызывают характерные нарушения транспорта холестерина, гликофинголипидов и сфингозина [14–21]. Нарушение функции продуктов *NPC1* и *NPC2* генов, которые принимают участие во внутриклеточном транспорте липидов [1, 14],

Recommendations for diagnostics and treatment of Niemann-Pick type C disease

приводит к их накоплению в лизосомах клеток различных тканей. В печени и селезенке увеличивается содержание неэстерифицированного холестерина, сфингомиелина, бис(моноацилглицеро)фосфата, гликосфинголипидов и сфингозина, а в ткани головного мозга — глюкозилацирамида, лактозилацирамида и GM2 и GM3 ганглиозидов [8, 19, 20, 22–24].

НП-С характеризуется исключительно неоднородной клинической картиной и различными неспецифическими симптомами, которые появляются и нарастают в различные сроки [6–8]. Это затрудняет диагностику и в некоторых случаях приводит к ошибочным заключениям. После выполнения различных скрининговых тестов, позволяющих дифференцировать НП-С от других неврологических заболеваний, для подтверждения диагноза необходимо провести специальные биохимические и молекулярно-генетические исследования [1, 2]. В связи с этим, для установления диагноза НП-С требуется время, а информацию об этом заболевании должны иметь представители многих дисциплин [8, 9, 25]. На протяжении первого десятилетия жизни у пациента чаще всего встречаются неврологические расстройства, хотя раннюю форму болезни обычно диагностируют на основании изолированных системных проявлений [26, 27]. Во многих случаях диагноз устанавливают в зрелом возрасте (иногда на седьмом десятилетии жизни) [8, 28–30]. Возраст, в котором появляются неврологические симптомы, оказывает выраженное влияние на прогрессирование болезни. Если симптомы наблюдаются в молодом возрасте, прогрессирование обычно происходит быстрее, а смерть наступает раньше [7, 28, 31].

До последнего времени не существовало средств, способных модифицировать течение НП-С. Лечение ограничивалось применением симптоматических средств, в частности уменьшающих неврологические проявления [9, 32]. В связи с этим, необходима разработка подходов к лечению, способных стабилизировать состояние пациентов и замедлить или остановить прогрессирование неврологических симптомов. Важным шагом в лечении НП-С стала разработка миглуста, эффективность которого установлена в доклинических исследованиях [33], проспективном клиническом исследовании [34–36] и ретроспективном когортном исследовании [31].

Редкость НП-С, выраженная неоднородность и неспецифичность клинических симптомов, трудности диагностики, в том числе технические, и отсутствие единого мнения по поводу лечения болезни создают серьезные проблемы при ведении таких пациентов. В большинстве стран больные НП-С находятся под наблюдением специализированных центров. Эффективному их лечению препятствует также отсутствие национальных или международных клинических рекомендаций.

Члены экспертного совета собрались в январе 2009 г., чтобы обсудить оптимальные подходы к лечению НП-С. В данном документе рассматриваются ключевые аспекты ведения детей, подростков и взрослых пациентов с НП-С и содержатся практические рекомендации по их лечению, принятые на конференции. Данные об эпидемиологии и лечении больных НП-С относительно немногочисленные, тем не менее эксперты попытались разработать рекомендации на основании опубликованных исследований.

ОБЩИЕ АСПЕКТЫ

Типы болезни и номенклатура

НП-С характеризуется нарушением транспорта липидов и отличается от типов А и В заболевания (НП-А и НП-В),

которые вызваны первичной недостаточностью кислой сфингомиелиназы. Причиной развития НП-С являются мутации одного из двух генов — *NPC1* или *NPC2*. Клинические проявления мутаций *NPC1* и *NPC2* не отличаются, а симптоматическое лечение идентичное. Иногда мутацию выявить не удастся. Ниже обсуждаются методы скрининга, диагностики и симптоматической терапии НП-С в целом. Если рассматриваются особенности ведения пациентов с мутациями *NPC1* и *NPC2*, то указываются подтипы 'NPC1' и 'NPC2'. Термин «болезнь Ниманна-Пика D типа» (НП-D), который применяли для обозначения формы заболевания, описанной в Новой Шотландии, использовать не следует. НП-D по биохимическим нарушениям и клиническим проявлениям не отличается от НП-С и связана с мутацией *NPC1* гена [8, 37].

Заболеваемость

НП-С — это спорадическое заболевание, встречающееся у представителей любых этнических групп. Выделены генетические варианты, характеризующиеся более высокой средней заболеваемостью [8, 38].

Прогноз

Практически все пациенты с НП-С умирают рано, хотя скорость прогрессирования заболевания и ожидаемая продолжительность жизни варьируются в широких пределах в зависимости от возраста, когда появляются неврологические симптомы. В очень редких случаях пациенты доживают до 60–70-летнего возраста. Описаны пациенты, у которых полностью отсутствовали неврологические расстройства. Возраст, в котором начинается заболевание, и прогноз оценивали на основании исследований, которые проводились в США и Европе [6, 7, 39].

Наблюдение в специализированных центрах

Пациенты с НП-С обращаются к врачам различных специальностей, включая неонатологов, семейных врачей, педиатров, пульмонологов, генетиков, гематологов, гастроэнтерологов, неврологов, терапевтов и психиатров. Если при скрининге заподозрен диагноз НП-С, пациента следует направить в региональный или национальный центр, занимающийся диагностикой и лечением лизосомных болезней накопления. Если пациенты не могут приехать в подобный центр, то необходимо проконсультироваться со специалистом.

Ассоциации пациентов и исследовательские фонды

Организации пациентов и исследовательские фонды обеспечивают поддержку пациентам и их близким и играют важную роль в распространении информации о заболевании. Важное значение для улучшения результатов лечения редких заболеваний, таких как НП-С, имеет развитие соответствующей инфраструктуры, включая создание национальных специализированных центров. Ниже перечислены организации, оказывающие помощь пациентам с НП-С в Европе:

Ассоциации пациентов

- Франция: Vaincre les Maladies Lysosomales; <http://www.vml-asso.org/>.
- Германия: Niemann-Pick Selbsthilfegruppe. V; <http://www.niemannpick.de/news.php>.
- Италия: Associazione Italiana Niemann-Pick Onlus; <http://www.niemannpick.org/>.
- Нидерланды: Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS); <http://www.stofwisselingsziekten.nl/>.

- Испания: Fundacion Niemann-Pick de Espana; <http://www.fnp.es/>.
- Великобритания: Niemann-Pick disease group; <http://www.niemannpick.org.uk/>.

Исследовательский фонд

- European Study Group on Lysosomal Diseases (ESGLD); www.esglid.org.

СКРИНИНГ И ДИАГНОЗ

Характерные симптомы

НП-С — это заболевание нервной системы и внутренних органов, которое проявляется системными, неврологическими симптомами и психическими расстройствами.

Клинические фенотипы НП-С выделяют с учетом возраста, в котором начинается заболевание: пре- или перинатальный период [12, 26, 28, 40, 41], новорожденные [28, 39, 42], дети дошкольного возраста [7, 43–48] и подростки/взрослые [2, 6, 29, 30, 49, 50]. При естественном течении НП-С неврологические симптомы появляются в различном возрасте, а между возрастными категориями существует перекрест [6, 28, 39, 40, 44]. Основные симптомы НП-С перечислены ниже.

Системные проявления

НП-С — это важная причина холестатического заболевания печени со спленомегалией у новорожденных, а также изолированной спленомегалии или гепатоспленомегалии у детей. НП-С, развивающийся в пре- или перинатальном периоде, обычно диагностируют на основании системных проявлений, таких как анасарка плода, асцит, стойкий холестаз и холестатическая гепатопатия, которые могут быть изолированными [26].

У пациентов с НП-С, развившимся в старшем возрасте, гепатоспленомегалия обычно бессимптомная и часто остается нераспознанной. Размеры печени и селезенки нужно определить не только пальпаторно, но и с помощью ультразвукового исследования. При изучении анамнеза часто отмечается наличие увеличения печени или селезенки неясного генеза в детском возрасте. Инфильтрация легких пенистыми клетками в основном наблюдается у пациентов с НП-С, развившимся в раннем возрасте.

Офтальмологические проявления

Изменения пигментации сетчатки, которые характерны для некоторых лизосомальных болезней накопления, не встречаются у пациентов с НП-С. В частности, при этом типе заболевания не выявляли вишнево-красные пятна в области макулы, наблюдающиеся при НП-А и НП-В. Самым ранним неврологическим симптомом при НП-С часто оказываются саккадические движения глаз. У большинства пациентов отмечаются движения глазного яблока в вертикальной плоскости, поэтому им становится трудно смотреть вверх или вниз (а в конечном итоге — и вверх, и вниз). В дальнейшем нарушаются движения глазных яблок в горизонтальной плоскости, а затем развивается надъядерный паралич взора. При этом ухудшается способность пациента читать и следить за движущимися объектами [51, 52]. **Паралич взора вверх — это характерный симптом НП-С.** Нарушения движений глазных яблок чаще всего встречаются, когда заболевание развивается в детском и старшем возрасте.

Нейропсихические расстройства

Нейропсихические расстройства обычно развиваются в детском и старшем возрасте. У детей в возрасте 6–15 лет часто затруднена учеба в школе и/или возникают нарушения поведения. Если заболевание начинается

в более старшем возрасте, то наблюдаются прогрессирующие нейропсихические проявления, которые варьируются в широких пределах [8, 29, 30]. Такие пациенты обычно испытывают проблемы в обучении или профессиональной деятельности.

Характерно прогрессирующее ухудшение когнитивной функции — от скрытых нарушений, которые могут быть выявлены только с помощью специальных психометрических проб, до выраженной деменции, которая в конечном итоге приводит к апатии и мутизму.

Психоз — чаще это проявление поздних форм болезни. Если неврологические симптомы отсутствуют или не распознаются, то может быть установлен неправильный диагноз шизофрении или других форм психозов [53]. Другие распространенные психические симптомы включают в себя агитацию, гиперактивность, расстройства сна, биполярное расстройство или депрессию. Хотя по отдельности эти симптомы мало специфичны, в сочетании с ухудшением когнитивных функций, зрительными галлюцинациями, нарастанием проявлений под влиянием нейролептиков или кататонией они указывают на органическое заболевание.

Первичное обследование (скрининг)

Цель скрининга — дифференцировать НП-С от других лизосомальных болезней накопления; при выборе скрининговых методов учитывают характер клинических проявлений. Хотя клинические проявления НП-С отличаются у детей и взрослых, для скрининга и установления диагноза могут быть использованы одни и те же методы. Выбор первичных методов диагностики зависит от их доступности. Более подробно методы скрининга рассматриваются ниже.

Хитотриозидаза плазмы

Хитотриозидазу плазмы считают критерием тяжести и скрининговым параметром при других лизосомальных болезнях накопления (например, болезни Гоше) [54, 55]. Однако информативность этого показателя при НП-С не установлена. Активность хитотриозидазы плазмы может быть полезной при скрининге НП-С, особенно у детей с изолированной гепатоспленомегалией. Однако уровень этого фермента не является чувствительным или специфичным маркером НП-С [56].

Активность хитотриозидазы плазмы у молодых людей обычно повышается в большей степени, чем у взрослых. Примерно у 6% людей в общей популяции хитотриозидаза не определяется [57].

Стандартные лабораторные методы

Результаты стандартных биохимических исследований, в том числе уровни липидов и неконъюгированного билирубина, у больных с НП-С обычно нормальные, однако они могут измениться у пациентов с гиперспленизмом или холестатическим заболеванием печени. Иногда у пациентов со спленомегалией наблюдается небольшая тромбоцитопения. Низкий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (Х-ЛНП) — это частый, но не обязательный признак. Хотя активность аминотрансфераз обычно нормальная, уровень АСТ может повыситься, но со временем он, как правило, возвращается к норме.

Гистология

Исследование биоптатов тканей с помощью **световой микроскопии** позволяет выявить характерные (но неспецифические) пенистые клетки и/или голубые гистициты в костном мозге, селезенке, печени, легких и лимфатических узлах [8, 43, 58]. В некоторых случа-

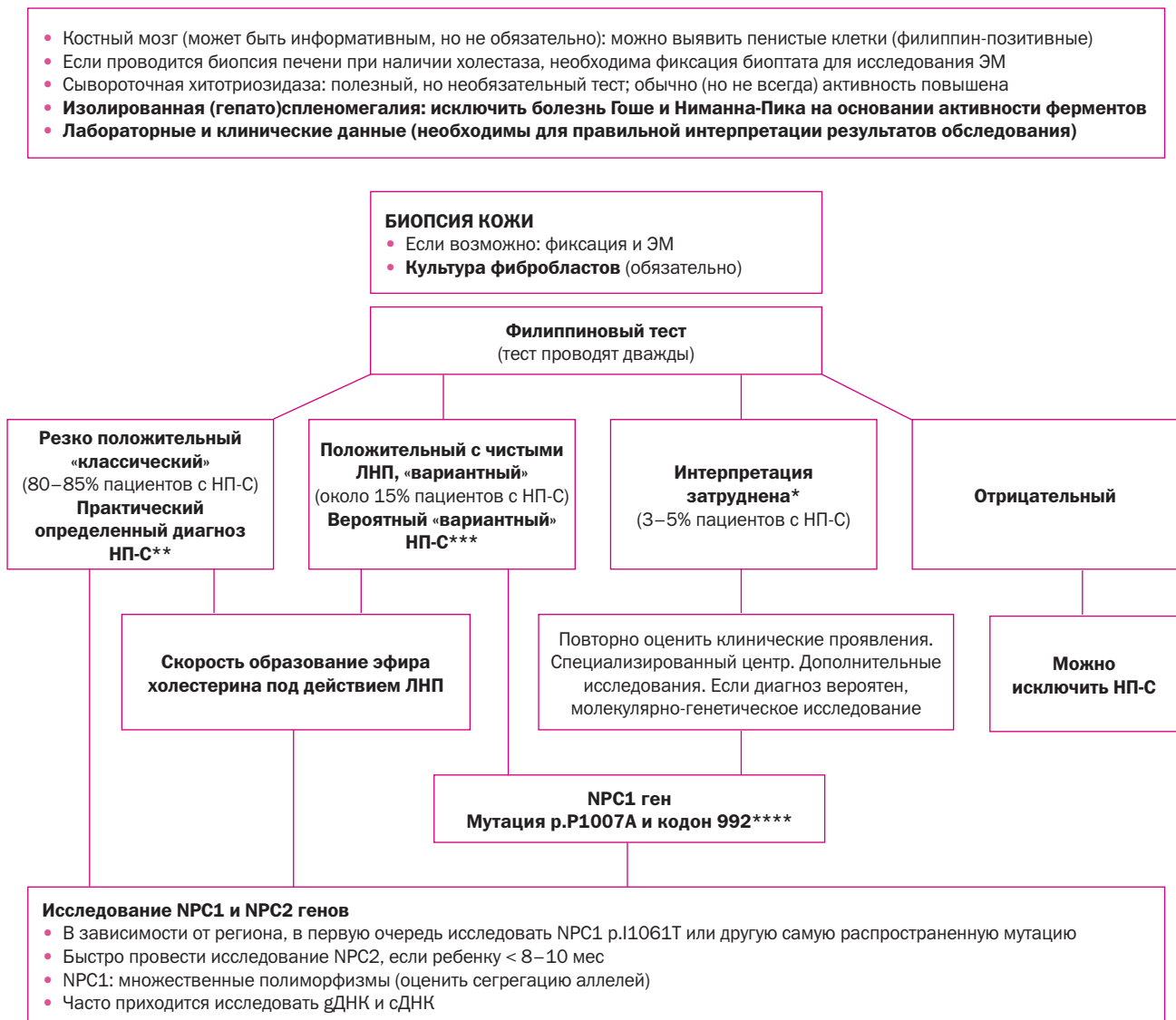
ях диагностируют скрытое поражение кожи, скелетных мышц и глаз [8, 59]. При световой микроскопии без электронной микроскопии биоптатов печени можно пропустить диагноз НП-С, проявляющийся холестатическим поражением печени у новорожденных.

При **электронной микроскопии** (ЭМ) биоптатов кожи [59] (или печени) иногда выявляют полиморфные цитоплазматические включения, которые фактически патогномоничны для НП-С. Интерпретация биоптатов кожи предполагает тщательную подготовку образцов, которые должны быть изучены опытным патологоанатомом [8].

Лабораторный диагноз

В настоящее время основными методами диагностики НП-С считают биохимические тесты, позволяющие выявить нарушение внутриклеточного транспорта и гомеостаза холестерина. Наличие мутаций *NPC1* или *NPC2* генов в сочетании с характерными клиническими проявлениями подтверждает диагноз. Для изучения новых мутаций необходимы дополнительные исследования. На рис. 1 изображен алгоритм обследования, которое в идеале позволяет установить достоверный диагноз НП-С.

Рис. 1. Алгоритм лабораторной диагностики



Примечание:

ЭМ — Электронная микроскопия; ЛНП — липиды низкой плотности; НП-С — болезнь Ниманна-Пика тип С.

* — При дефиците сфингомиелиназы (включая тип А) возможен сомнительный результат пробы с филиппином с нормальной скоростью образования эфира холестерина под действием ЛНП — генетические исследования в большинстве случаев позволяют исключить НП-С;

** — ложно-положительный: болезнь I-клеток (клинические проявления резко отличаются);

*** — у гетерозигот могут наблюдаться изменения (окраска с филиппином и кинетика образования эфира холестерина), сходные с таковыми при вариантном фенотипе;

**** — во многих странах наиболее распространенными вариантными мутациями являются NPC1 p.P1007A или различные missense мутации. Применение: молекулярно-генетические исследования могут быть проведены, если клинические симптомы позволяют с высокой вероятностью заподозрить диагноз НП-С, даже при отрицательном результате пробы с филиппином.

Результаты лабораторных диагностических методов при НП-С неоднозначны, а интерпретировать их бывает трудно из-за различных методологических факторов. При проведении исследований необходимо использовать как положительный, так и отрицательный контроль. Тесты должны выполняться в специализированных центрах. Желательно обеспечить адекватный контроль качества, чтобы стандартизировать исследования в различных центрах. Методы исследования, которые применяются для подтверждения диагноза НП-С после скрининга, зависят от доступности соответствующего оборудования.

Биохимические методы

Чтобы установить биохимический диагноз НП-С, необходимо иметь живые клетки (обычно культуру фибробластов кожи). Самым чувствительным и специфичным методом диагностики НП-С считают тест с окраской филиппином. Фибробласты культивируют в среде с большим содержанием ЛНП, после чего клетки фиксируют и окрашивают филиппином. При флуоресцентной микроскопии позитивных клеток в типичном случае выявляют многочисленные флуоресцирующие (заполненные холестерином) перинуклеарные пузырьки. Эти классические изменения наблюдаются примерно в 85% случаев. Менее выраженное накопление холестерина отмечается в 15% случаев («вариантный биохимический фенотип»). Интерпретировать результаты микроскопии в таких случаях часто трудно, а результаты могут быть как ложно-положительными, так и ложно-отрицательными [60, 61]. Однако инкубация культивируемых клеток с ЛНП в особых условиях позволяет оптимизировать пробу с филиппином и облегчает выявление «вариантных» клеточных линий [61].

Вторым по информативности тестом является измерение скорости образования эфира холестерина, индуцированного ЛНП, в культуре фибробластов [60, 61]. В клеточных линиях пациентов с «классическим биохимическим фенотипом» скорость эстерификации холестерина равна 0 или очень низка. В клеточных линиях пациентов с «вариантным биохимическим фенотипом» наблюдается легкое нарушение эстерификации холестерина. Соответственно, результаты теста могут оказаться неоднозначными. В таких случаях для подтверждения диагноза необходим анализ генетических мутаций. Учитывая сложность, высокую стоимость и трудоемкость биохимического исследования, при положительной пробе с филиппином часто сразу проводят анализ мутаций (см. рис. 1).

Биохимические тесты не позволяют надежно идентифицировать гетерозиготных носителей НП-С. Результаты пробы с филиппином могут быть нормальными. У значительной части носителей наблюдаются легкие нарушения, сходные с таковыми в «вариантных» клеточных линиях.

Пренатальное биохимическое тестирование имеет ряд недостатков и, возможно, не во всех случаях [62, 63]. Оно проводится только в отдельных центрах. В связи с этим, для пренатальной диагностики НП-С следует использовать молекулярно-генетический метод.

Исследование мазков костного мозга, окрашенных филиппином, а также по Гимзе, позволяет выявить пенистые клетки, заполненные холестерином, и является экспресс-методом скрининга НП-С, однако он не дает возможность установить окончательный диагноз.

Генетическое исследование

Причиной НП-С являются мутации двух генов — *NPC1* (расположенного на хромосоме 18, q11–q12) или *NPC2* (локализуемого на хромосоме 14; q24.3), которые передаются по аутосомно-рецессивному типу. Мутации *NPC1* гена имеются более чем у 95% больных с НП-С,

а мутации *NPC2* — примерно у 4%. У остальных пациентов причиной заболевания считают неустановленные мутации [10–13]. Молекулярно-генетическое исследование *NPC1* и *NPC2* генов проводится в специализированных лабораториях. Выявить мутации *NPC1* гена в некоторых случаях бывает трудно. Для этого может потребоваться комбинированное исследование гДНК и сДНК. Учитывая многочисленные полиморфизмы этих генов, интерпретировать новые мутации следует осторожно. «Вариантный» биохимический фенотип ассоциируется с определенными мутациями *NPC1* [11].

Генетическое тестирование имеет ключевое значение для подтверждения диагноза у пациентов с «вариантным» биохимическим фенотипом, а также для пренатальной диагностики [8, 63]. Если клинические симптомы позволяют с высокой вероятностью предполагать диагноз НП-С, генетические исследования могут быть проведены даже при отрицательном результате пробы с филиппином (см. раздел «Биохимические методы»).

Выявление носителей и пренатальный диагноз

Если у ребенка выявлены мутации, то необходимо обследовать его родителей. Это позволяет выявить гетерозиготных носителей мутированного гена. Если результаты генетических тестов на НП-С положительные, необходима генетическая консультация пациентов (характер заболевания, тип наследования, планирование семьи). Если у пары уже рождались дети с НП-С, следует рекомендовать пренатальное исследование. ДНК следует исследовать у обоих родителей, в идеале до генетической консультации.

Пренатальный диагноз может быть установлен на основании исследования хорионических ворсинок на 10–12-й неделе беременности. Предпочтительным считают молекулярно-генетический анализ (для исследования не требуется культура клеток). Для биохимической пренатальной диагностики необходима культура клеток (см. раздел «Биохимические методы»). Этот метод надежен, только если больной член семьи имеет «классический биохимический фенотип». В настоящее время его применяют только в последнюю очередь [62, 63].

Дифференциальный диагноз

Учитывая разнообразие клинических проявлений, НП-С приходится дифференцировать с различными заболеваниями, особенно при наличии фрагментарного фенотипа.

Системные проявления, такие как желтуха и изолированная спленомегалия у новорожденного, неврологические симптомы, в том числе дистония, деменция, катаплексия и надъядерный паралич зрения, встречаются при разных заболеваниях, включая наследственные нарушения метаболизма, такие как GM2 ганглиозидоз и болезнь Гоше 3 типа [64].

Нейропатология

Нейропатологическое исследование позволяет получить специфические данные, однако для исследования необходима биопсия головного мозга или прямой кишки, поэтому метод не пригоден для скрининга НП-С.

Характерные изменения включают в себя накопление липидов в нейронах, образование меганевритов, эктопический дендритогенез, нейроаксональную дистрофию, гибель нейронов и нейрофибриллярные клубки [65–69]. Анализ липидов в замороженных тканях, предпочтительно селезенки, а также печени и головного мозга, в специализированной лаборатории позволяет быстро получить необходимую информацию.

ЛЕЧЕНИЕ

До последнего времени не существовало средств, способных модифицировать течение НП-С. Симптоматические средства обладают вариательной эффективностью, но могут улучшить качество жизни пациентов. Ключевое значение для улучшения качества жизни больных с НП-С имеет высококачественная общая педиатрическая и медицинская помощь.

Паллиативные средства могут применяться для лечения дистонии, катаплексии, судорог, нарушений сна, желудочно-кишечных симптомов и редко — поражения легких [9, 32].

После появления миглустата целью лечения может быть стабилизация неврологических проявлений.

Симптоматическая терапия

Неврологические расстройства

- Трициклические антидепрессанты или средства, стимулирующие ЦНС, позволяют контролировать катаплексию [8, 45, 46].
- Противоспазматические средства предупреждают или уменьшают частоту судорог.
- Дистония и тремор у некоторых пациентов хорошо отвечают на антихолинергические препараты. В отдельных случаях может быть эффективным ботулинический токсин.
- Для лечения бессонницы можно применять мелатонин. В некоторых случаях полезна консультация специалиста.
- К решению поведенческих проблем, таких как гиперактивность, галлюцинации и ажитация, необходимо привлекать группу поддержки пациента. Возможна консультация психиатра.

Лечение системных проявлений

При нарастании дисфагии у пациентов с НП-С нарушается питание. Следует контролировать способность больных глотать пищу, учитывая риск скрытой аспирации. При дисфагии рекомендуется жидкая и полужидкая пища. Большинству пациентов с НП-С в конечном итоге приходится накладывать гастростому, чтобы обеспечить адекватное потребление жидкости и калорий. У пациентов с дисфагией часто наблюдается слюноотделение. В таких случаях иногда эффективны атропин внутрь в небольших дозах или субмандибулярные инъекции ботулинического токсина. Дисфагия часто осложняется вторичным поражением легких. Профилактическое применение антибиотиков позволяет предупредить развитие легочной инфекции. Первичное поражение легких, непосредственно связанное с НП-С, встречается редко. При его наличии показано лечение бронходилататорами и иногда физиотерапия. Эффективность этих методов в контролируемых клинических исследованиях не изучалась.

У больных НП-С обычно развиваются желудочно-кишечные проявления, в частности диарея, которая встречается у пациентов, получающих и не получающих лечение. Таким пациентам назначают средства от диареи и специальную диету. Следует контролировать функцию кишечника, чтобы избежать запора.

Специфические методы лечения

Цели лечения

Цели лечения НП-С определяются предполагаемыми и известными механизмами поражения нервной системы. В целом, функция зависит от общего числа жизнеспособных нейронов в ЦНС. Эти нейроны представляют собой мишень для лечения при прогрессирующих нейродегенеративных заболеваниях, таких как НП-С.

Когда устанавливают диагноз и начинают специфическое лечение, часть нейронов уже необратимо повреждена или погибла, поэтому цель длительной терапии — стабилизация заболевания и снижение скорости его прогрессирования.

Учитывая вариательность прогрессирования болезни в различном возрасте, план лечения выбирают индивидуально.

Методы лечения, разработанные на основании экспериментальных данных (*in vitro* или опыты на животных)

Клеточные сигнальные системы. Мобилизация содержимого эндосом может быть целью применения небольших молекул, которые проникают внутрь клеток. Прямое или не прямое увеличение экспрессии ГТФазы, Rab 9, может уменьшить проявления НП-С и восстановить транспорт липидов в культуре ткани [70, 71]. В недавнем исследовании было показано, что повышение экспрессии Rab 9 приводит к уменьшению депо липидов и увеличению длительности жизни мышей с НП-С [72]. Потенциальной целью лечения считают подавление апоптоза и родственных механизмов гибели и дисфункции клеток [9, 32]. Необходимо дальнейшее изучение подобных подходов к лечению НП-С.

Нейростероиды оказывают влияние на рост и дифференцировку нейронов и могут модулировать различные рецепторы нейромедиаторов. В опытах на мышах с мутацией *NPC1* раннее внутрибрюшное введение аллопрегнанолона на β -циклодекстрине задерживало прогрессирование некоторых нейропатологических изменений и неврологических симптомов и увеличивало выживаемость [73–75].

Необходимы дополнительные исследования для изучения возможной роли нейростероидов в лечении НП-С.

Средства, связывающие холестерин. Недавно было показано, что раннее применение 2-гидрокси- β -циклодекстрина у мышей с мутацией *NPC1* приводит к значительному снижению концентраций холестерина в печени и селезенке, улучшению функции печени, уменьшению нейродегенеративных изменений и увеличению выживаемости [76].

Необходимо дальнейшее изучение эффективности подобных средств при НП-С.

Куркумин оказывал благоприятное влияние на внутриклеточный гомеостаз кальция и метаболизм липидов у мышей с мутацией *NPC1* [77]. Повышение концентрации кальция в цитоплазме под действием куркумина вызвало нормализацию клеточного фенотипа и увеличение выживаемости у мышей с мутацией *NPC1* [77].

Необходимы клинические исследования для изучения эффективности куркумина.

Методы лечения, изучавшиеся в клинических исследованиях

Трансплантация тканей и органов. Возможность передачи продукта гена *NPC1* клетками не установлена, в то время как белок *NPC2* может секретироваться, а затем захватываться другими клетками [13, 78]. Соответственно, трансплантация костного мозга может оказаться эффективной у пациентов с мутациями *NPC2*, хотя клинический опыт применения этого вмешательства весьма ограниченный. Доклинические и клинические исследования показали, что трансплантация костного мозга или печени позволяет частично нормализовать накопление холестерина и сфингомиелина в тканях. Эти методы неэффективны в лечении неврологических симптомов у пациентов с мутациями *NPC1* [79–82].

Гипохолестеринемические средства. В клинических исследованиях изучалась эффективность средств, снижающих внутриклеточный уровень холестерина. Хотя комбинированная терапия вызывала снижение содержания холестерина в печени и плазме, улучшения неврологических проявлений отмечено не было [83, 84].

Миглустат. Максимальный эффект в замедлении или стабилизации НП-С был достигнут при применении миглустата (N-бутилдеоксиноджиримицин; NB-DNJ; Завеска, Actelion Pharmaceuticals Ltd). Миглустат — это небольшая молекула (иминосакхар), которая конкурентно ингибирует фермент глюкозилцерамид синтетазу, катализирующую первый этап синтеза гликосфинголипидов (ГСЛ) [85, 86]. Миглустат подавляет накопление нейротоксичных ганглиозидов GM2 и GM3, лактозилцерамида и глюкозилцерамида. Он не ингибирует синтез сфингомиелина (основного сфинголипида) или галактозил церамида (ключевого компонента миелина). Препарат не вызывает накопления церамида [87].

Миглустат может также оказывать не прямое модулирующее влияние на внутриклеточный гомеостаз кальция за счет влияния на уровни глюкозилцерамида [88]. Нарушение гомеостаза кальция при накоплении сфингозина может быть иницирующим фактором патогенеза NPC1 [77].

В доклинических исследованиях миглустат проникал через гематоэнцефалический барьер [89] и уменьшал накопление ГСЛ и патологические изменения головного мозга, задерживал появление неврологических симптомов и увеличивал выживаемость [33].

В ЕС, США и некоторых других странах миглустат применяют для лечения больных с легкой или среднетяжелой формами болезни Гоше 1 типа, которым не показана заместительная терапия ферментами [90, 91]. Миглустат был зарегистрирован для лечения НП-С в ЕС и США в 2006 и 2008 гг., соответственно. В январе 2009 г. Комиссия ЕС расширила показания к применению миглустата для лечения прогрессирующих неврологических проявлений НП-С у взрослых и детей [90].

В рандомизированном контролируемом исследовании (OGT-918-007) [36] сравнивали эффективность, безопасность и переносимость миглустата в дозе 200 мг три раза в день и стандартной терапии у подростков в возрасте ≥ 12 лет и взрослых ($n = 29$) с НП-С. В параллельном исследовании изучали эффективность миглустата у детей в возрасте от 4 до 12 лет ($n = 12$). Опубликованы также результаты длительного открытого исследования (до 66 месяцев) [34, 35]. Скорость горизонтальных саккадических движений глаз у детей, подростков и взрослых улучшилась (по сравнению с контролем) в течение 12 мес [36] и стабилизировалась в течение 24 мес [35]. Кроме того, было отмечено улучшение глотания, двигательной активности и когнитивной функции [35, 36]. В целом, у 72,4% пациентов, продолжавших лечение ≥ 12 мес, была отмечена стабилизация заболевания на основании суммарной оценки горизонтальных саккадических движений глаз, двигательной активности, глотания и когнитивных функций [92].

В международном, многоцентровом, наблюдательном, когортном исследовании ретроспективно оценивали прогрессирование неврологических проявлений у 66 пациентов, получавших миглустат в клинической практике [93], с помощью специфической модифицированной шкалы инвалидизации [39] (см. раздел «Функциональная недостаточность как общий показатель ухудшения неврологической функции»). У большинства пациентов до назначения миглустата отмечались нарушение функции и прогрессирование заболевания [93], в то время как

после начала лечения состояние оставалось стабильным или улучшилось. Медиана длительности лечения составила 533 дня (18–1646). В течение указанного срока ежегодная скорость ухудшения суммарного индекса по шкале инвалидизации значительно снизились. У 75,4% пациентов ответ на лечение был расценен как «хороший». Частота ответа была выше у пациентов с более поздним развитием заболевания [93].

В клинических исследованиях эффекты миглустата на системные проявления НП-С не изучались и не описаны.

Безопасность и переносимость миглустата при НП-С были сходными с таковыми при болезни Гоше 1 типа [94–96] и в целом были сопоставимыми у детей и подростков/взрослых с НП-С. Основными нежелательными явлениями были легкая или умеренная диарея, вздутие живота, снижение массы тела и тремор [35]. Желудочно-кишечные нарушения и небольшое и умеренное снижение массы тела (в целом, у 50% пациентов) уменьшались при продолжении терапии (методы коррекции см. в разделе «Модификация и прекращение терапии»). У детей и подростков скорость линейного роста не изменялась [35]. У некоторых пациентов отмечалось небольшое снижение числа тромбоцитов, которое рекомендуется контролировать у таких больных [90]. Миглустат не следует назначать во время беременности или кормления грудью. В опытах на крысах было показано, что миглустат оказывает нежелательное влияние на сперматогенез и показатели спермы и снижает репродуктивную функцию [97, 98]. В то же время, в пилотном исследовании 6-недельная терапия миглустатом у здоровых мужчин не влияла на концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов [99]. Пока не будет получена дополнительная информация, мужчинам, пытающимся зачать детей, следует прекратить прием этого препарата, а во время лечения следует пользоваться надежными методами контрацепции [90].

Рекомендуемая доза миглустата при лечении НП-С у взрослых и подростков составляет 200 мг три раза в день [90]. У детей в возрасте от 4 до 12 лет дозу подбирают с учетом площади поверхности тела [90]. Опыт применения миглустата у детей в возрасте менее 4 лет ограничен.

Кому показано лечение?

Паллиативную фармакотерапию проводят для уменьшения основных неврологических и желудочно-кишечных проявлений НП-С в соответствии с зарегистрированными показаниями.

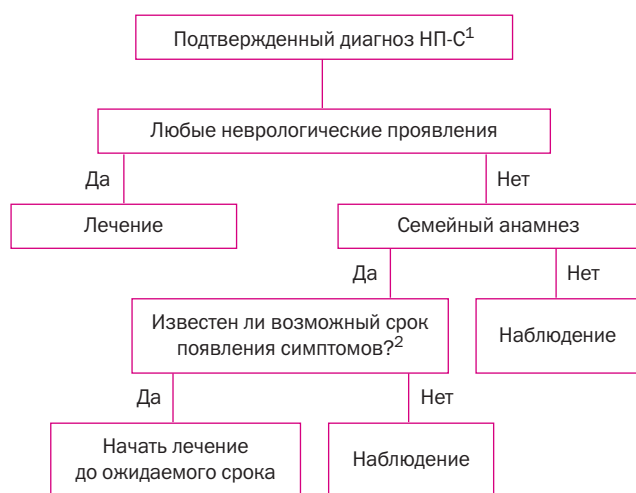
В настоящее время миглустат является единственным специфическим препаратом, разрешенным для применения при НП-С. На рис. 2 изображен алгоритм лечения миглустатом. Формальных противопоказаний к применению миглустата при любых формах болезни нет.

У пациентов с неврологическими проявлениями лечение следует начинать немедленно. Если неврологические симптомы отсутствуют, но можно предсказать их развитие с учетом семейного анамнеза, то лечение следует начинать с учетом ожидаемого срока появления неврологических расстройств (рис. 2).

У пациентов с НП-С, развившейся вскоре после рождения, и больных с тяжелой деменцией в терминальной стадии болезни вероятность ответа на миглустат ниже, поэтому вопрос о лечении следует решать индивидуально.

При лечении НП-С необходимо учитывать локальные подходы и юридические аспекты, обсуждение которых выходит за рамки настоящих рекомендаций.

Рис. 2. Алгоритм лечения миглустатом при НП-С



Примечание:

¹ — биохимический и/или молекулярно-генетический диагноз ± системные или другие клинические проявления;

² — бессимптомные пациенты или изолированная спленомегалия + по крайней мере один СИБС старшего возраста, у которого известны сроки появления неврологических симптомов и скорость прогрессирования.

Когда начинать лечение?

- Паллиативную фармакотерапию начинают после появления основных неврологических и желудочно-кишечных симптомов НП-С (см. раздел «Симптоматическая терапия»).
- Лечение миглустатом следует начинать как можно раньше (рис. 2, см. также раздел «Кому показано лечение?»).
- У пациентов с НП-С, развившейся вскоре после рождения, клинический эффект иногда отмечается только через 6–12 мес, а у пациентов с поздними формами болезни — через 2–3 года.

Модификация и прекращение терапии

- Паллиативную фармакотерапию прекращают с учетом мнения врача.
- При хорошей переносимости и отсутствии нежелательных реакций терапию миглустатом продолжают до тех пор, пока сохраняется ощутимый терапевтический эффект.
- Учитывая значительную вариабельность клинических проявлений и скорости прогрессирования НП-С, решение о прекращении или продолжении терапии миглустатом принимают индивидуально после обсуждения этого вопроса с пациентом и его близкими.
- Основными нежелательными эффектами миглуста являются желудочно-кишечные расстройства, для уменьшения которых применяют симптоматические средства (например, лоперамид) или диету (снижение потребления лактозы и других углеводов) [90, 94]; в некоторых случаях может оказываться эффективным временное снижение дозы [90].
- Если ответ отсутствует, возможно изменение дозы с учетом соотношения польза/риск и переносимости.

Комбинированная терапия

Большинство больных НП-С получают различные лекарственные препараты. Миглустат не ингибирует и не инду-

цирует изоферменты цитохрома P450 в печени [90]. Фармакокинетическое взаимодействие с препаратами, являющимися субстратами изоферментов цитохрома P450, маловероятно.

МОНИТОРИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Мониторирование прогрессирования и ответа на лечение

При первичном обследовании пациентов с подтвержденным диагнозом НП-С (см. разделы «Первичное обследование» и «Лабораторный диагноз») необходимо оценить основные неврологические симптомы в зависимости от фенотипов, которые выделяют с учетом возраста на момент начала болезни.

Для контроля прогрессирования болезни целесообразно проводить видеозапись клинического обследования (речь, ходьба, дисметрия, письмо, дистония и движения глазных яблок) (см. Приложение).

Функциональная недостаточность как общий

показатель ухудшения неврологической функции

Чтобы контролировать прогрессирование болезни и оценивать ответ пациента на лечение, необходимо определить степень инвалидизации пациента, связанную с неврологическими расстройствами.

Iturriaga и соавт. предложили шкалу, основанную на анализе 4 ключевых неврологических параметров: двигательная активность, манипуляции, речь и глотание. Ухудшение каждого параметра оценивают в баллах, затем рассчитывают суммарный индекс, отражающий общую функциональную недостаточность [39].

Изучение функциональной недостаточности больных с НП-С с помощью указанной шкалы имеет важное значение для их длительного наблюдения. Хотя шкала пока не валидизирована в специальных исследованиях, она позволяет выявить разницу тяжести и скорости прогрессирования НП-С в различных возрастных группах [31].

Расчетные индексы, как и любые клинические показатели, могут меняться спонтанно. В связи с этим, следует оценивать максимальную функцию пациента за предыдущую неделю или месяц.

Дополнительные неврологические тесты

Хотя шкала оценки функциональной недостаточности позволяет в целом оценить прогрессирование заболевания, существуют дополнительные неврологические пробы, которые используют для более тщательной оценки определенных доменов. Они перечислены ниже. Неврологические исследования следует фиксировать на видео.

Движения: стандартный индекс Хаузера [100], который отражает способность пациента пройти 7,62 м (25 футов). Ходьбу оценивают по шкале от 0 (симптомы отсутствуют, активность полная) до 5 (необходима двусторонняя поддержка, проходит 7,62 м более чем за 20 с) и 9 (может передвигаться только в кресле-каталке).

Двигательная функция/контроль: важную информацию можно получить с помощью дополнительных тестов, таких как кинематический анализ с помощью акселерометрии (тремор) и электромиография (общие нарушения движений).

Глотание: нарушение глотания, которое на поздних стадиях болезни наблюдается у всех пациентов, оценивают при осмотре (способность проглотить различные продукты, отличающиеся по консистенции, например, воду, пюре, мягкую и твердую пищу) и с помощью флюорокопии.

Другие методы

Движения глазных яблок

Как и при скрининге (см. раздел «Характерные симптомы»), может оцениваться движение глазных яблок с помощью стандартизированных протоколов (см. Приложение). Специальный анализ саккадических движений глаз может проводиться на основании видеозаписи движений глазных яблок. С помощью компьютера измеряют максимальную скорость, амплитуду и длительность саккад в горизонтальной и вертикальной плоскостях [101].

Психометрические шкалы

У пациентов с НП-С наблюдаются прогрессирующие нейропсихические расстройства, прежде всего ухудшение когнитивной функции (деменция). Для психометрического обследования больных с НП-С используют различные шкалы, опыт применения которых отличается в разных регионах. Шкала MMSE (Mini-Mental State Examination) — это широко используемый инструмент оценки когнитивной функции [102], который был валидизирован у детей [103, 104]. Хотя шкала характеризуется невысокой чувствительностью в диагностике деменции при НП-С, она применялась в исследованиях, в которых изучали прогрессирующее ухудшение нейропсихической функции. Шкала FAB (Frontal Assessment Battery) применяется для оценки доменов когнитивной функции, которые часто страдают при НП-С, особенно у пациентов с поздними формами болезни с преобладающей лобной деменцией [105]. Для обследования новорожденных и детей применяют оценочные шкалы развития.

Визуализирующие методы

У пациентов с медленно прогрессирующей формой болезни при магнитно-резонансной томографии (МРТ) можно выявить церебральную атрофию и/или выраженную атрофию червя мозжечка и менее выраженную церебральную атрофию на поздних сроках болезни [29]. Другие изменения включают в себя истончение мозолистого тела и усиление сигналов от полуовального центра, отражающее вторичную демиелинизацию.

У пациентов с нейропатической формой болезни, развившейся вскоре после рождения, можно выявить повышение интенсивности сигналов белого вещества на T2-взвешенных МРТ.

На основании немногочисленных наблюдений в качестве более чувствительного метода контроля прогрессирования НП-С предложена протонная магнитно-резонансная спектроскопия (ПМРС), позволяющая измерить отношение уровней холина и креатина [106]. У пациентов с НП-С коэффициент N-ацетиласпартат/креатин значительно снижается в коре лобной и теменной долей, полуовальном центре и хвостом ядра, а коэффициент холин/креатин увеличивается в лобной коре и полуовальном центре. ПМРС применяется для диагностики нескольких врожденных нарушений метаболизма и позволяет получить объективные количественные данные [107, 108].

У 3 больных, получавших миглустат, с помощью ПМРС было выявлено улучшение биохимии головного мозга [107], однако необходимо дальнейшее изучение этого метода исследования.

Метод DTI (Diffusion Tensor Imaging), позволяющий оценить целостность белого вещества на основании диффузии воды в головной мозг, также может оказаться полезным для мониторингирования изменения белого вещества при НП-С [109].

Биохимические маркеры

В настоящее время не существует надежных и валидизированных биохимических маркеров тяжести/прогрессирования неврологических расстройств при НП-С. Хотя стандартные биохимические показатели плазмы не информативны при НП-С, они имеют важное значение для контроля безопасности и переносимости лечения.

Хитотриозидаза плазмы — это информативный показатель, который применяют для скрининга (см. раздел «Хитотриозидаза плазмы»), однако он не позволяет контролировать течение болезни, учитывая отсутствие корреляции с прогрессированием неврологических расстройств.

ПЕРСПЕКТИВЫ

Данный документ представляет собой первые рекомендации по лечению этого редкого наследственного заболевания. В будущем рекомендации будут обновляться по мере публикации новых данных. В специализированных центрах продолжается изучение эпидемиологии, патофизиологии, методов диагностики и лечения НП-С. В течение ближайшего года ожидается публикация важных данных, касающихся скрининга и методов контроля течения НП-С.

ПРИЛОЖЕНИЕ: стандартный видео протокол клинического обследования

1. Речь (30–45 сек).

Скажите, например: «Привет, сегодня прекрасный день» (три раза).

2. Сидеть в кровати, не касаясь ногами пола, и вытянуть руки (45 сек).

3. **Движения кистями.** При выполнении следующих упражнений пациент должен сидеть в удобном положении (при необходимости следует обеспечить поддержку стопам и туловищу):

- печатающие движения (быстрые соединения большого и указательного пальцев 5–10 раз);
- сжать и разжать ладони (5–10 раз);
- быстрые альтернирующие движения обеими руками (5–10 раз, обе руки одновременно);
- проба на противопоставление большого пальца (поочередное касание большого пальца остальных пальцев кисти);
- пальце-носовая проба с широко открытыми глазами (5–10 раз).

4. Стопы:

- удар стопой по полу (10 раз каждой);
- подъем и опускание пятки (Heel–shin) (5 раз каждой).

5. Стояние и ходьба босиком:

- свободная стойка (без поддержки) (15 сек);
- стойка «носки и пятки вместе» (15 сек);
- стойка «одна стопа перед другой» (15 сек);
- ходьба + поворот (15 сек);
- ходьба с постановкой пятки одной ноги перед пальцами другой впритык (по линии) (15 сек).

6. Письмо/рисование (доминирующая рука).

Напишите предложение, например, «Сегодня прекрасный день». Маленьким детям предлагают что-то нарисовать или изобразить спираль.

7. Движения глазами яблоками:

- произвольные движения вверх, вниз, вправо и влево (два цикла);
- слежение глазами за пальцем: вверх, вниз, вправо, влево (два раза, оценивают скорость).

Список литературы можно посмотреть в редакции журнала.

От редакции

Уважаемые коллеги! В этом году мы начинаем публиковать материалы на тему, которая сегодня особенно заботит педиатров. Ведь если границы педиатрии сдвинулись с 0 (момента рождения) на 9 мес (момент зачатия), то становится очевидным — груз ответственности за здоровье будущего ребенка лежит не на акушерах (они все-таки в большей степени стоят на страже здоровья женщины, матери), а на нас, детских врачах! Вот почему мы всерьез думаем о том, что в перспективе всех беременных должны вести целые бригады докторов (акушеры, педиатры, психологи и др.). Но и сегодня мы должны помнить, что здоровье будущего человека формируется, в основном, на этапе пренатальном. А потому именно здесь надо с особой тщательностью относиться к применению беременными тех или иных лекарственных средств. Об этом статья докторов А.В. Островской и С.А. Шер.

А.В. Островская, С.А. Шер

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Проблемы лекарственной безопасности плода

Контактная информация:

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

Адрес: 119991, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: 8 (495) 967-15-71

Статья поступила: 11.09.2009 г., принята к печати: 23.12.2009 г.

Статья посвящена проблеме лекарственной безопасности плода. Формирование здоровья ребенка зависит как от наследственной информации, так и от факторов окружающей среды. Причиной отклонений в процессе нормального внутриутробного развития могут быть как любые ксенобиотики, физические факторы, так и некоторые лекарственные средства, оказывающие в период беременности патогенный эффект на эмбрион и плод. В связи с этим, большое значение должно придаваться профилактической работе врача, основанной на знаниях процессов эмбриогенеза и критических периодов развития.

Ключевые слова: тератогенное действие, лекарственные средства, пренатальное развитие, врожденные пороки развития, новорожденные, дети.

В настоящее время во всех документах Всемирной организации здравоохранения проблема сохранения жизни и здоровья детей в возрасте до 5 лет определена как важнейшая стратегическая задача. Это обусловлено тем, что в возрастной структуре детского населения именно дети до 5 лет определяют формирование здоровья всех последующих возрастных категорий [1]. Формирование здоровья ребенка зависит как от наследственной информации, так и от факторов окружающей среды. Причиной отклонений в процессе нормального внутриутробного развития могут быть как любые ксенобиотики, так и физические факторы, оказывающие

в период беременности патогенный эффект на эмбрион и плод [2]. Таким образом, охрана здоровья ребенка должна начинаться с пренатального периода.

Неблагоприятными факторами, нарушающими правильное развитие плода, могут быть как недостаточное, так и избыточное питание матери, внутриутробные инфекции (токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, краснуха, герпес и др.) и соматические болезни матери (инсулинозависимый диабет, патология соединительной ткани, недостаточность щитовидной железы и др.), вредные привычки и аддиктивное поведение матери (табакокурение, употребление алкоголя, наркотики), средовые

A.V. Ostrovskaya, S.A. Sher

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

Issues of fetus drug safety

The article is focused on the issue of fetus drug safety. Development of a child's health depends both on hereditary information and environment factors. The reason for deviation from the process of normal prenatal development could be any xenobiotics, physical factors and some medications having a pathogenic effect during pregnancy on the embryo and fetus. Due to that, the physician's preventive work based on the knowledge of embryogenesis processes and critical development periods.

Key words: teratogenic action, medications, prenatal development, congenital malformation, newborns, children.

и производственные вредности (воздействие химических веществ, тяжелых металлов, неблагоприятная радиологическая обстановка), лекарственное воздействие [2]. **Кроме того, достаточно широко используемые в настоящее время вспомогательные репродуктивные технологии, способствуют повышению тератогенного риска и формированию врожденных пороков развития (ВПР) почти в 10% случаев.**

Перечисленные неблагоприятные факторы могут вызывать репродуктивную токсичность, т.е. морфологические и функциональные изменения в системах и органах эмбриона. Неблагоприятное воздействие на внутриутробный рост и развитие организма происходит путем нарушения размножения, деления, дифференцировки и миграции клеток.

Здоровье младенца напрямую зависит от неблагоприятных факторов, оказывающих влияние на организм будущей матери. Остановимся на лекарственных средствах (ЛС).

По данным американского врача-тератолога L. Holmes, в настоящее время известно около 30 лекарственных препаратов, тератогенное и эмбриотоксическое действие которых доказано [2].

Вопрос лекарственной безопасности особенно актуален при незапланированной беременности. По данным коллег из Северной Америки, половина всех беременностей — незапланированные. Ежегодно сотни тысяч женщин подвергают свой эмбрион воздействию того или иного медикамента, прежде чем узнают о своей беременности. Часто встречающаяся в аннотациях лекарственных препаратов формулировка — «использование во время беременности не рекомендуется» нередко вынуждает женщину прервать беременность, даже если она желала бы ее сохранить [3, 4].

По данным ВОЗ, за последние десятилетия медикаментозная нагрузка на беременных женщин значительно возросла, что связано как с ухудшением здоровья населения в целом, включая женщин фертильного возраста, так и с повышением среднего возраста материнства. Следствием этого факта является необходимость лекарственного сопровождения предшествующих беременности диагностируемых болезней [3].

Сложность проблемы безопасности применения лекарственных препаратов связана с тем, что медикаменты могут воздействовать как на половые клетки, на процессы их формирования и функционирования, так и на сам многоступенчатый процесс беременности, т.е. на оплодотворение, имплантацию, эмбрио- и фетогенез.

Несмотря на то, что все лекарственные средства перед внедрением в клиническую практику проходят оценку на тератогенность в экспериментах на животных, от 3 до 5% всех врожденных пороков развития связаны с приемом фармакологических препаратов. Это обусловлено тем, что тератогенный эффект того или иного лекарства у человека трудно предсказать на основании экспериментальных данных, полученных на животных. Разница метаболических и детоксикационных процессов у млекопитающих различных видов настолько велика, что делает невозможным достоверное моделирование воздействия ЛС на организм человека в экспериментах на грызунах. Так, в конце 50-х — начале 60-х годов XX столетия в странах Западной Европы и Северной Америки произошла так называемая «талидомидовая трагедия»: у женщин, которым во время беременности назначали

седативный препарат талидомид, родилось, по разным данным, от 8 до 12 тысяч детей с врожденными пороками развития, несмотря на то, что в эксперименте не было выявлено тератогенности этого препарата. После этой катастрофы мировая медицинская общественность осознала не только жизненную необходимость хорошо спланированных клинических исследований эффективности и безопасности ЛС, но и потенциальный риск использования лекарств для эмбриона и плода в гестационный период. Тем не менее, беременные женщины принимают ЛС, хотя не всегда их назначение оправдано [4].

По данным ряда зарубежных авторов, от 64 до 83% женщин принимают во время беременности хотя бы один лекарственный препарат [5]. По данным ВОЗ, в период беременности женщина, в среднем, принимает 5 фармакологических препаратов. К наиболее часто используемым медикаментозным средствам относятся анальгетики, антигипертензивные, противорвотные, седативные, снотворные, антигистаминные, отхаркивающие препараты, антибиотики, диуретики, антациды. В ряде случаев из-за полипрагмазии трудно оценить, какой из препаратов вызвал порок развития [6].

Однако даже известные лекарственные средства, обладающие тератогенными свойствами, не во всех случаях развивают данный эффект. Так, талидомидный синдром сформировался у 20% детей, матери которых во время беременности на одних и тех же сроках принимали одинаковые дозы талидомида. Другие медикаменты, являющиеся тератогенами, повышают риск развития врожденных мальформаций на 1–3%. Например, женщины, получавшие такой тератогенный препарат, как вальпроевая кислота, в 95% случаев имеют шанс родить здорового ребенка [7]. Что же влияет на возникновение врожденного порока развития?

Во внутриутробном развитии выделяют критические периоды эмбриогенеза, которые отличаются повышенной чувствительностью к тератогенным воздействиям, в том числе к ЛС. Вероятность формирования отклонений от нормы в эти критические периоды, когда эмбрион или плод становится высокореактивным и лабильным по отношению к действию внешних факторов, наиболее высока.

Реализация тератогенного эффекта зависит от ряда факторов, определяющих степень повреждающего действия: природы тератогена, продолжительности его воздействия и пути проникновения; возраста и периода развития эмбриона или плода; генотипа формирующегося организма и генетических особенностей организма матери (от функционирования системы детоксикации ксенобиотиков, нейтрализации свободных радикалов); доз тератогена, вызывающих различные последствия, начиная от полного отсутствия влияния до летального исхода [8, 9].

Потенциал любого тератогена определяется специфичностью механизма воздействия. Последствия такого воздействия могут быть различными: от нарушения имплантации зиготы, самопроизвольных выкидышей до задержки внутриутробного развития плода, рождения младенцев с одиночными или сочетанными аномалиями развития [10].

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

По данным ВОЗ, первый, или начальный, критический период внутриутробного развития, приходится на конец 1-й — начало 2-й недели беременности с момента оплодотворения до имплантации бластоцисты. В этом периоде наблюдается максимальный риск эмбриотоксического действия лекарственных средств, проявляющегося чаще всего в гибели зародыша до установления беременности. Возможно возникновение таких морфологических нарушений, как анэмбриония, формирующаяся вследствие ранней гибели и резорбции эмбриобласта, аплазия желточного мешка и др. Обычно зародыши, поврежденные в этот период, элиминируются путем спонтанных аборт, вследствие которых число новорожденных с врожденными дефектами снижается с 12 до 2–3% [8].

Второй критический период эмбриогенеза — с 3-й недели и до конца 8-й недели внутриутробного развития. В это время происходит закладка и формирование всех жизненно важных органов, формируется плацентарное кровообращение. Воздействие неблагоприятных факторов на развивающийся организм во второй критический период приводит к формированию наибольшего количества врожденных пороков развития, включая структуральные и метаболические нарушения.

Так, под действием тератогенных факторов в данный период возможно недостаточное развитие мезодермы каудальной области зародыша, результатом которой может быть сериномелия, т.е. сращение нижних конечностей (синдром русалки). Высокий риск рождения ребенка с сериномелией отмечается у женщин с сахарным диабетом. Результатом каудальной дисгенезии, кроме недоразвития нижних конечностей, являются аномалии позвоночника, почечная агенезия, неперфорированный анус, дефекты гениталий. Результатом тератогенных воздействий может быть анэнцефалия (0,1% всех беременностей), исход которой всегда летальный. Встречается и такая аномалия, как *spina bifida* — спинномозговая грыжа. Исход и прогноз данного врожденного порока развития зависят от размера несомкнутого участка нервной трубки — величины грыжи: от случайных находок при рентгенографии позвоночника до ситуаций, требующих немедленного хирургического лечения новорожденного и грозящих формированием тяжелых параличей конечностей [8].

Прием в первом триместре беременности некоторых лекарственных средств, в частности вальпроевой кислоты, используемой в терапии разных форм эпилепсии, повышает риск дефектов нервной трубки у 1–2% эмбрионов. Кроме того, возможны пороки сердечно-сосудистой и мочеполовой системы, дефекты лица и костей скелета, расщепление верхней губы. Во время беременности эпилепсия лучше поддается контролю с помощью вальпроевой кислоты, чем при использовании других антиэпилептических препаратов, при которых возможны рецидивы болезни, что крайне отрицательно отражается на течении беременности. Менять тактику терапии во время беременности не рекомендуется. Смена препаратов возможна лишь при планировании беременности за 6 месяцев до ее наступления. В более поздние сроки вальпроевую кислоту назначают в уменьшенных дозах исключительно при неэффективности других противосудорожных средств [4, 11, 12].

Еще одним препаратом, который не рекомендуется назначать беременным женщинам в первом триместре (особенно в период между 6 и 9 неделями) в связи

с выявленным тератогенным действием, является варфарин. Внутриутробное воздействие данного препарата обуславливает такие изменения, как точечная хондродисплазия осевого скелета, проксимальных отделов бедренных и пяточных костей, гипоплазию носа. При его воздействии возможны различные нарушения со стороны центральной нервной системы — умственная отсталость, судороги, микро- и гидроцефалия, атрофия зрительного нерва, развитие кровотечений у плода и его гибель [4, 13].

В течение фетального периода, который продолжается с 12-й недели до момента рождения, происходит тонкая дифференцировка органов и тканей, сопровождающаяся быстрым ростом. Неблагоприятные факторы, воздействующие на плод во время фетального периода, провоцируют развитие фетопатий, для которых характерны не морфологические пороки, а функциональные нарушения органов и систем плода, поведенческие расстройства. В результате патогенного воздействия непосредственно на плод или повреждения плаценты развиваются инфекционные и неинфекционные фетопатии. Инфекционные фетопатии могут вызываться вирусами (цитомегаловирусом, вирусами группы герпеса, Коксаки), бактериями (листериями, кокками), простейшими (токсоплазмами). К неинфекционным фетопатиям относится фиброэластоз, диабетическая, тиреотоксическая, алкогольная фетопатии и др. [8, 9].

При злоупотреблении на поздних сроках беременности обезболивающими препаратами из группы нестероидных противовоспалительных препаратов возможно развитие синдрома первичной легочной гипертензии, формирующегося вследствие преждевременного закрытия баталова протока. Нередко у детей, рожденных женщинами с плохо корригируемой эпилепсией вне зависимости от принимаемого противосудорожного средства, отмечаются нарушения психоинтеллектуального развития [4, 12].

Врожденные пороки развития являются одной из ведущих причин младенческой смертности. Около 21% всех умерших младенцев — это дети с ВПР. Общее число больших структуральных аномалий развития составляет 4–6% случаев среди всех живорожденных младенцев, из них 2–3% выявляются при рождении и еще 2–3% распознаются только к пятилетнему возрасту [9]. Согласно данным отечественных ученых, около четверти всех случаев смерти на первом году жизни в Российской Федерации обусловлены врожденными аномалиями (2,8 на 1000 живорожденных) [14]. Они занимают второе место в структуре младенческой смертности: 22,9% случаев среди мальчиков и 24,4% среди девочек (на 2003 г.), причем отмечается тенденция к росту пороков развития [15]. По данным Федеральной службы государственной статистики, коэффициент младенческой смертности по причине врожденных аномалий (пороков развития) за 2008 г. составляет 20,6 (число детей, умерших в возрасте до 1 года на 1000 родившихся живыми) [16].

Врожденные пороки развития являются одной из ведущих причин детской инвалидности. В структуре первичной инвалидности по обусловившему их заболеванию среди детей в возрасте от 0 до 17 лет в РФ врожденные аномалии составляют 20,2% (18,6% среди мальчиков и 22,2% среди девочек) [17].

Большая часть глобального бремени болезней и преждевременной смерти предотвратима, а потому непри-

емлема [18]. В XXI столетии ВПР являются единственной массовой причиной младенческой смертности и относятся к непредотвратимым или мало предотвратимым потерям. В результате прогресса и достижений медицины некоторые болезни, которые прежде считались неизлечимыми, в настоящее время вполне могут поддаваться терапии. Возможно, пройдут годы, и благодаря современным технологиям ВПР попадут в категорию предотвратимых потерь. По крайней мере, в цивилизованном обществе смертность от них расти не должна [19].

К сожалению, достаточно часто у врачей отсутствуют необходимые знания о побочных действиях ряда препаратов в гестационном периоде. В странах Западной Европы, США, Канаде, Израиле существуют тератологические программы и службы. Их специалисты обладают достоверной информацией о безопасности и/или риске применения различных лекарственных средств, действия химических веществ, радиации для организма плода, а также о токсическом воздействии ЛС на младенца, находящегося на грудном вскармливании, если его мать вынуждена получать лекарственную терапию в период лактации.

Достаточно высокий удельный вес и рост частоты смертности плодов и новорожденных от ВПР свидетельствуют об их тяжести и несовместимости с жизнью. Однако данная патология может быть выявлена в первом или втором триместре беременности с последующим искусственным прерыванием, что является одним из приоритетных резервов в снижении перинатальной заболеваемости и смертности [19]. В качестве профилактики врожденных пороков используется фолиевая кислота. Прием данного препарата на этапе планирования и в первые месяцы беременности уменьшает риск формирования пороков центральной нервной системы и расщелин твердого

неба у новорожденных. При наступлении беременности у больной эпилепсией, получающей лечение вальпроатом, назначается высокая доза фолиевой кислоты вплоть до 12-й недели беременности. Большой интерес представляет исследование канадских докторов из Квебека, свидетельствующее о том, что прием фолиевой кислоты в первом триместре беременности способствует снижению частоты возникновения врожденных пороков сердца (ВПС), наиболее распространенных среди всех аномалий развития. **После законодательного введения обогащенных фолиевой кислотой продуктов, например, муки и макаронных изделий, отмечалось достоверное ежегодное снижение на 6,2% распространенности различных форм тяжелых врожденных пороков сердца.** Однако, механизмы положительного влияния фолиевой кислоты в отношении формирования данных пороков развития выяснены не до конца [20].

Таким образом, проблема лекарственной безопасности плода в нашей стране чрезвычайно актуальна для демографической политики, приоритетным направлением которой является забота о здоровье будущих матерей и новорожденных. В связи с этим, большое значение должно придаваться профилактической работе врача, основанной на знаниях процессов эмбриогенеза, критических периодов развития. Создание в России информационной службы, обеспечивающей будущих матерей и врачей разных специальностей сведениями о лекарственной безопасности плода или, наоборот, о риске развития у него врожденных аномалий в случае невозможности отказа от лекарственной терапии беременной женщины, позволит снизить количество детей с врожденными пороками развития и предупредить постнатальную гибель новорожденных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Отчет о научно-исследовательской работе. Анализ региональных особенностей материнской, младенческой и детской смертности в субъектах Российской Федерации (заключительный). Лот № 11. М., 2008.
2. Holmes L.B. Principles of Teratology / In the Postgraduate course book: Human Teratogens: Environmental Factors which Cause Birth Defects. April 26–28, 2009. Boston, 2009. P. 1–17.
3. Koren G., Pastuszak A., Ito S. Maternal-Fetal Toxicology. 2001. P. 37–56.
4. Shaeffer C., Peters P., Miller R.K. Drugs during Pregnancy and Lactation. Treatment options and risk assessment. UK — USA. 2007. 875 p.
5. Matsui D., Knoppert D. Drugs and Chemicals Most Commonly used by Pregnant Women // In the book: Medication safety in Pregnancy and Breast Feeding. Editor Coren G. New York — Toronto. 2007. P. 75–84.
6. Кулес В.Г. Клиническая фармакология. М. 2008. С. 433–447.
7. Nulman I., Izmaylov Y., Staroselsky A., Koren G. Teratogen drugs and chemicals in humans. In the book: Medication Safety in Pregnancy and Breastfeeding. New York — Toronto. 2007. С. 21–30.
8. Данилов Р.К., Боровая Т.Г. Учение о критических периодах развития человека. Аномалии развития. В кн.: Общая и медицинская эмбриология. СПб. 2003. С. 17–177.
9. Sadler T.W. Birth Defects and Prenatal Diagnosis // In the book: Langman's Medical Embryology. USA. 2006. P. 11–122.
10. Островская А.В., Шеффер К., Штакельберг Л. // Педиатрическая фармакология. 2007. Т. 4, № 5. С. 32–36.
11. Nulman I., Koren G. Epilepsy and Pregnancy / In the book: Medication Safety in Pregnancy and Breastfeeding. New York — Toronto. 2007. P. 31–38.
12. Koren G., Kennedy D. Safe use of Valproic Acid during Pregnancy / In the book: Medication Safety in Pregnancy and Breastfeeding. The Evidence-Based A-to-Z Clinician's Pocket Guide. New York — Toronto, 2007. С. 145–149.
13. Grabowski E.F. Teratogenic Effects of Vitamin K Antagonists / In the Postgraduate course book: Human Teratogens: Environmental Factors which Cause Birth Defects. April 26–28, 2009. Boston, 2009. P. 1–17.
14. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Землянова Е.В. и др. Атлас «Смертность детского населения в России. М., 2007. (Серия «Социальная педиатрия»; вып. 6).
15. Михайлова Ю.В., Иванова А.Е. Предотвратимая смертность в России и пути ее снижения. М., 2006. С. 10.
16. Естественное движение населения РФ за 2008 год // Статистический бюллетень. Министерство здравоохранения и социального развития РФ, департамент развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Москва, 2009.
17. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н. Инвалидность детского населения России, М., 2008. С. 92–94.
18. Глобальная несправедливость в отношении здоровья: необходимость действий / Из доклада комиссии ВОЗ «Ликвидировать разрыв в течение жизни одного поколения». ВОЗ, 2009. С. 29–34.
19. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Смертность детского населения России. М., 2007. С. 328.
20. Ionescu-Ittu R., Marelli A.J., Mackie A.S. et al. Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada // BMJ. 2009. № 338. b1637.

А.С. Колбин¹, Ю.Б. Белоусов², С.В. Сидоренко³, К.А. Горячкина⁴, О.А. Королева⁵, Д.Ю. Белоусов⁶, Н.Н. Климов⁷

¹ Медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета

² Российский государственный медицинский университет, Москва

³ Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

⁴ Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

⁵ Факультет прикладной математики — процессов управления Санкт-Петербургского государственного университета

⁶ ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

⁷ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Фармакоэкономический анализ лечения внебольничных осложненных абдоминальных инфекций карбапенемом нового поколения — эртапенемом

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 10.11.2009 г., принята к печати: 23.12.2009 г.

В практике врача хирурга осложненные абдоминальные инфекции (ОАИ) — одни из наиболее часто встречающихся нозологических форм. Ведущими возбудителями внебольничных ОАИ считают *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* Авторами впервые в российских экономических условиях при помощи методов математического моделирования было произведено клинко-экономическое исследование использования нового карбапенема — эртапенема для монотерапии осложненных абдоминальных инфекций. Была рассчитана суммарная стоимость, включающая стоимость лечения ОАИ, с учетом таких показателей, как эффективность лечения и вероятность связанной с инфекциями смертей (атрибутивная летальность). Для оценки влияния приобретенной бактериальной резистентности на эффективность лечения осложненных абдоминальных инфекций были использованы результаты модели «восприимчивый — зараженный — восприимчивый». В результате было показано, что при внебольничных осложненных абдоминальных инфекциях с клинко-экономических позиций целесообразнее начинать лечение с эртапенема; менее целесообразно — с комбинации цефтриаксон + метронидазол или с комбинации ципрофлоксацина и метронидазола.

Ключевые слова: клинко-экономический анализ, эртапенем, осложненные абдоминальные инфекции, резистентность.

A.S. Kolbin¹, Yu.B. Belousov², S.V. Sidorenko³, K.A. Goryachkina⁴, O.A. Koroleva⁵, D.Yu. Belousov⁶, N.N. Klimko⁷

¹ Medical Faculty of the Saint-Petersburg University

² The Russian State Medical University, Moscow

³ Scientific-Research Institute of Infection diseases, Saint-Petersburg

⁴ I.I. Mechnikov's Saint-Petersburg State Medical Academy

⁵ Applied Mathematics and Management Process Faculty — Saint-Petersburg State University

⁶ OOO Centre for Pharmacoeconomic Research, Moscow

⁷ Saint-Petersburg Medical Post-Graduate Academy

Pharmacoeconomic analysis of treatment of out-of-hospital complicated abdominal infections with new-generation carbapenem — ertapenem

In a surgeon's practice, complicated intra-abdominal infections (CII) are one of the most frequent nosological entities. *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* are considered to be leading activators of out-of-hospital CII. For the first time in a Russian economic environment the authors, using mathematical modeling methods, have conducted a clinical and economic research of the new carbapenem, ertapenem, for monotherapy of complicated intra-abdominal infections. They have calculated the total cost, including the cost of CII treatment subject to indicators such as efficiency of treatment and infection-related probability of death (attributive lethality). Results of the «susceptible-infected-susceptible» model were used to assess the impact of acquired bacterial resistance on the efficacy of treating complicated intra-abdominal infections. As a result it was found that in the case of out-of-hospital complicated intra-abdominal infections, it is more advisable from the clinical and economic standpoint to start treatment with ertapenem; less advisable is to start with the combination of ceftriaxone and metronidazole or the combination of ciprofloxacin and metronidazole.

Key words: clinical and economic analysis, ertapenem, complicated intra-abdominal infections, resistance.

Осложненные абдоминальные инфекции (ОАИ) — одна из значимых клинических ситуаций в хирургии [1]. Наиболее частой клинической формой ОАИ является вторичный перитонит, который, в свою очередь, становится основной причиной сепсиса у хирургических больных. В 80% случаев причиной вторичного перитонита считают деструктивные поражения органов брюшной полости, а в 20% — различные абдоминальные хирургические операции [2]. К ведущим возбудителям внебольничных осложненных абдоминальных инфекций относят *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*), реже — грамположительные организмы и анаэробы [3]. Для госпитальных ОАИ характерна значительная этиологическая роль *Pseudomonas aeruginosa* и других неферментирующих бактерий, а также преимущественно устойчивых грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

При лечении внебольничных осложненных абдоминальных инфекций применяют как хирургическое вмешательство, так и назначение антибактериальных препаратов (АБ) и других противоинфекционных средств [2–5]. В течение долгого времени классической комбинацией для терапии этой патологии рассматривали «хирургическую триаду»: ампициллин + гентамицин + клиндамицин. Приведенная комбинация перекрывала весь спектр потенциальных бактериальных возбудителей внебольничных абдоминальных инфекций. Однако, в связи с распространением β -лактамаз широкого спектра, разрушающих ампициллин, ростом устойчивости неспорообразующих анаэробов к клиндамицину и появлением новых АБ, подходы к антибактериальной терапии ОАИ существенно изменились.

Современные режимы лечения осложненных абдоминальных инфекций основаны либо на монотерапии, либо на применении комбинаций антибиотиков. Для монотерапии применяют защищенные пенициллины или карбапенемы. Режимы комбинированной терапии основываются на цефалоспорины III–IV поколений или фторхинолонах; однако, поскольку указанные препараты не обладают антианаэробной активностью, их применяют в сочетании с метронидазолом [3, 6].

Фактором, существенно затрудняющим рациональную антибактериальную терапию осложненных абдоминальных инфекций, стало распространение в последние годы во внебольничной среде энтеробактерий, обладающих механизмами устойчивости, ранее считавшимися типичными для госпитальных патогенов. Речь идет об устойчивости к фторхинолонам и продукции β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), разрушающих цефалоспорины III–IV поколений и частично — защищенные пенициллины. Таким образом, наиболее надежными средствами эмпирической терапии осложненных абдоминальных инфекций можно рассматривать карбапенемы, которые не чувствительны к действию β -лактамаз расширенного спектра и не проявляют перекрестной устойчивости к фторхинолонам. В качестве аргумента против широкого применения карбапенемов обычно указывают на их способность к селекции устойчивости среди *P. aeruginosa*.

Одним из представителей группы карбапенемных антибиотиков является эртапенем. В отличие от других карбапенемов (имипенем, меропенем и дорипенем) эртапенем не обладает значимой активностью в отношении *P. aeruginosa* и других неферментирующих бактерий, а следовательно, не приводит к селекции резистентности. Препарат назначают один раз в день в виде монотерапии, в том числе и при осложненных абдоминальных инфекциях. В ряде исследований, проведенных в Европе,

было показано, что применение эртапенема, по сравнению со стандартными схемами антибиотикотерапии данной патологии, на фоне схожей эффективности, обладает более предпочтительными клинико-экономическими показателями [7]. В то же время, если данные клинических результатов можно переносить из страны в страну, то данные фармакоэкономических исследований из-за выраженных различий в ценообразовании и оплате медицинских услуг экстраполировать данным образом не представляется возможным [8, 9].

В связи с этим, был проведен клинико-экономический анализ использования эртапенема для лечения внебольничных осложненных абдоминальных инфекций.

Для осуществления поставленной цели были решены две основные задачи:

- 1) оценка клинико-экономической целесообразности лечения пациентов данной патологией эртапенемом в сравнении со стандартной комбинированной терапией цефтриаксоном и метронидазолом;
- 2) оценка клинико-экономической целесообразности лечения пациентов с осложненными абдоминальными инфекциями эртапенемом в сравнении со стандартной комбинированной терапией ципрофлоксацином и метронидазолом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали общепринятую в Российской Федерации методику расчетов клинико-экономического анализа, отраженную в отраслевых стандартах «Клинико-экономического исследования» (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [10]. При проведении клинико-экономической оценки использовали два метода: описательный анализ и фармакоэкономический анализ [8, 9]. Под описательным анализом понимали метод определения стоимости болезни (СБ). Формула для расчета: $СБ = \text{сумма прямых затрат (ПЗ)}$. При проведении фармакоэкономического анализа был применен анализ эффективности затрат с определением коэффициента CER (cost-effectiveness ratio). Формула $CER = ПЗ/ЭФ$, где CER — коэффициент стоимость-эффект; $ПЗ$ — прямые затраты на терапию (в рублях); $ЭФ$ — эффективность лечения (в%).

При различиях в эффективности и стоимости одного из исследуемых режимов по сравнению с другим режимом был проведен инкрементальный анализ (incremental cost-effectiveness ratios — ICERs). Формула $ICER = (ПЗ\ 1\ \text{метода} - ПЗ\ 2\ \text{метода}) / (ЭФ\ 1\ \text{метода} - ЭФ\ 2\ \text{метода})$, где $ICER$ — инкрементальный коэффициент; $ПЗ\ 1\ \text{метода} / 2\ \text{метода}$ — прямые затраты на терапию 1 метода/2 метода (в рублях); $ЭФ\ 1\ \text{метода} / 2\ \text{метода}$ — эффективность лечения 1 метода/эффективность лечения 2 метода. Данный анализ проводили для определения дополнительных затрат (стоимости) для предотвращения 1 случая неэффективности терапии и/или 1 года сохраненной жизни [8, 9].

Стоимость лечения. Прямые затраты включали: клинико-лабораторные процедуры, проведенные при постановке диагноза осложненных абдоминальных инфекций; затраты на антибиотики при их лечении; затраты на введения антибактериальных препаратов. При диагностике осложненных абдоминальных инфекций в прямых затратах учитывали: консультации специалистов (клинического микробиолога, клинического фармаколога); компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости; ультразвуковые исследования (УЗИ) почек, органов брюшной полости; посевы крови, материала из очагов воспаления, отделяемого из дренажей и пр.; микроскопия мокро-

ты, отделяемого из дренажей. Затраты на приобретение меропенема, метронидазола, цефтриаксона, ципрофлоксацина, эртапенема были оценены на основании данных фармацевтического портала ФАРМиндекс [11]. При составлении прямых затрат на одно введение антибиотика, кроме его цены из расчета средней суточной дозы, также учитывали прямые затраты на растворы, системы, катетеры и перевязочный материал.

Эффективность лечения. Основными показателями эффективности лечения осложненных абдоминальных инфекций были: 1) частота успеха лечения на фоне применения различных режимов антимикробной терапии на 2-й неделе применения анализируемых антибиотиков; 2) предупреждение развития осложнений, приведших к оперативному вмешательству, госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или развитию суперинфекции; 3) предупреждение развития приобретенной бактериальной резистентности; 4) выживаемость (число сохраненных лет жизни) [1, 2, 4, 12, 13].

Анализ клинических исследований. Для выявления данных клинических исследований для построения моделей был проведен систематический анализ литературы. Систематическому анализу были подвергнуты клинические исследования, касающиеся использования антибиотиков при лечении пациентов с осложненными абдоминальными инфекциями, находящихся на стационарном лечении вне отделения реанимации и интенсивной терапии. При проведении данного исследования использовали базы данных «Medline» (с 1966 по январь 2009 г.), Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Review (опубликованных на январь 2009 г.), Clinical trials.gov. При поиске информации использовали следующие ключевые слова: ertapenem, intraabdominal infections, microbial resistance. С ограничением поиска по следующим критериям: randomized clinical trial, humans, hospital, в ряде случаев — clinical recommendations.

Критерии включения в анализ. В анализ вошли клинические исследования по лечению осложненных абдоминальных инфекций у взрослых пациентов, проходящих стационарное лечение вне ОРИТ.

Критерии исключения из анализа. В анализ не вошли исследования по лечению пациентов с внутрибольнич-

ной инфекцией, находящихся в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, а также у детей и беременных.

Анализируемые данные. Для последующего систематического анализа в базу данных заносили следующие параметры клинических исследований: дизайн; количество исследуемых пациентов; используемые лекарственные средства; показания к использованию; доза; длительность приема; критерии эффективности использования; смертность; выживаемость; частота развития осложнений в связи с неэффективностью проводимой антибактериальной терапии. Затем проводили анализ полученных данных с позиций доказательной медицины. Применяли классификацию категорий надежности доказательств, используемую Форумным комитетом Российской академии медицинских наук (РАМН) и в Российской системе стандартизации в здравоохранении. Использовались убедительные доказательства (шкала А), когда был проведен высококачественный систематический обзор (мета-анализ) или большие рандомизированные клинические исследования (РКИ) с низкой вероятностью ошибок и однозначными результатами.

В результате, основные клинические исследования, на которых основывались при построении моделей, соответствующие шкале «А», приведены в табл. 1.

Основные результаты исследований, используемые в построении моделей, приведены в табл. 2. При построении «модели анализа решений» была использована медиана полученных данных.

Популяционные данные пациентов. Популяционные данные пациентов (вес, пол, возраст, диагноз основного заболевания), эффективность лечения осложненных абдоминальных инфекций, вероятность исхода были взяты из соответствующих клинических исследований (см. табл. 1) и дополнительных источников [6, 14–17].

Cohn с соавт. в 2000 г. провели многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование эффективности и безопасности применения эртапенема по сравнению с цефтриаксоном/метронидазолом у пациентов с осложненными абдоминальными инфекциями. Были обследованы госпитализированные пациенты старше 18 лет с клинически доказанной интраабдоминальной

Таблица 1. Основные клинические исследования по применению антибиотиков АБ при ОАИ, соответствующие шкале «А»

	Автор, год	Антибиотики	Количество пациентов	Номер ссылки
1.	Cohn, 2000	Пиперациллин/тазобактам	113	14
2.	Navarro, 2005	Эртапенем	225	7
		метронидазол/цефтриаксон	225	
3.	Namias, 2007	Эртапенем	250	15
		пиперациллин/тазобактам	250	
4.	Falagas, 2008	Эртапенем	2002*	16
		метронидазол/цефтриаксон		
		пиперациллин/тазобактам		
5.	Paladino, 2008	Ципрофлоксацин/метронидазол	131	17

Примечание.

* — мета-анализ 6 рандомизированных клинических исследований.

Таблица 2. Показатели и источники данных для клинико-экономической оценки лечения осложненных абдоминальных инфекций

Параметры модели	Оценка показателя *	Источник данных
Вероятность эффективности стартовой терапии		
Эртапенем	0,93	7, 15,16
Цефтриаксон/метронидазол	0,93	7
Ципрофлоксацин/метронидазол	0,75	17
Вероятность эффективности терапии 2-й линии		
Меропенем	0,92	19
Вероятность смерти в связи с основным или сопутствующим заболеванием		
Эртапенем	0	15,16
Цефтриаксон/метронидазол	0,09	15
Ципрофлоксацин/метронидазол	0,07	17
Меропенем	0,01	19
Стоимость (руб.)		
Стоимость антибиотика (в сутки)		
Эртапенем (в сутки)	1 816 ¹	11
Цефтриаксон/метронидазол (в сутки)	$814^2 + 15^3 = 829$	11
Ципрофлоксацин/метронидазол (внутривенно в сутки)	$3864^4 + 446^5 = 4310$	11
Ципрофлоксацин/метронидазол (перорально в сутки)	$196^6 + 15^3 = 211$	11
Меропенем (в сутки)	6157 ⁷	11
Длительность (дни)		
Эртапенем (дни)	6	7,15
Цефтриаксон/метронидазол	6	13
Коэффициент дисконтирования (%)		
	5	10

Примечание.

* — данные по клинической и бактериологической эффективности были получены в клинических исследованиях на оригинальных препаратах.

¹ — Инванз, лиоф. д/р-ра д/ин. 1,0 № 1;

² — Роцефин, пор. д. ин. фл. 1,0 № 1;

³ — Клион таб. 0,25 № 20;

⁴ — Ципробай амп. 200 мг 100 мл № 1;

⁵ — Клион, фл. 0,5% 100 мл;

⁶ — Ципробай таб. п/обол. 500 мг №10/клион таб. 0,25 № 20;

⁷ — Меронем фл. 500 мг № 10.

инфекцией, выходящей за пределы стенки или полости органа, нуждающиеся в открытом или лапароскопическом оперативном вмешательстве [6].

В 2008 г. Paladino с соавт. было проведено многоцентровое контролируемое двойное слепое клиническое исследование применения ципрофлоксацина/метронидазола в сравнении с пиперациллином/тазобактамом у пациентов с абдоминальными инфекциями. Под наблюдением также находились госпитализированные пациенты старше 18 лет с клинически доказанной интраабдоминальной инфекцией, выходящей за пределы стенки или полости органа, нуждающиеся в открытом или лапароскопическом оперативном вмешательстве [14, 17].

На момент проведения настоящего исследования (январь–март 2009 г.) пиперациллин/тазобактам еще не был перерегистрирован на территории РФ, поэтому из анализа было исключено многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование применения эртапенема в сравнении с пиперациллином/тазобактамом [15].

В исследование были включены пациенты с APACHE < 10 и с APACHE от 10 до 30 (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation — система APACHE используется для оценки тяжести состояния у больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии). При этом, у пациентов с APACHE < 10 эффективность терапии осложненных

абдоминальных инфекций была достоверно выше, чем у пациентов с АРАСНЕ 10–30, а именно: 83–95% и 3–4%, соответственно [6, 12, 14–17].

Длительность терапии и общий период наблюдения. Во время периода наблюдения регистрировали следующие клинические исходы: клиническая эффективность (купирование клинических признаков инфекции); микробиологическая эффективность (эрадикация доказанного возбудителя); летальный исход, связанный с инфекцией; неблагоприятные побочные эффекты, вызвавшие отмену препарата; обострение инфекционного процесса после окончания терапии; инфекцию, вызванную резистентностью. Вероятность клинических исходов в каждой из исследуемых групп лечения была смоделирована в дереве решений.

В 1-м исследовании лечение проводили в течение 4–14 дней. Оценку эффективности проводили через 2 недели после окончания терапии и еще через 2–4 недели. Общий период наблюдения составил 8–10 недель [6].

В 5-м исследовании пациенты получали лечение ципрофлоксацином 400 мг 2 раза в сутки с метронидазолом 500 мг 4 раза в сутки или пиперацillin/тазобактам 3,375 г 4 раза в сутки внутривенно в течение 48 ч, затем, при наличии клинического улучшения, пациенты получали ципрофлоксацин (500 мг 2 раза в сут) и метронидазол перорально. Общая продолжительность терапии составляла не более 14 дней. Продолжительность наблюдения составила 3–5 недель [14,17].

Бактериальная резистентность. Наиболее часто выделяемые возбудители соответствующих заболеваний (с процентом эрадикации) представлены в табл. 3 [3, 6, 14–17]. Профили чувствительности этих микроорганизмов могут изменяться со временем и различаться в различных регионах и странах. В основном на различия в эффективности лечения β -лактамами антибиотиками влияют продуценты β -лактамаз. Данные о частоте внебольничных штаммов, продуцирующих β -лактамаз расширенного спектра, в РФ отсутствуют. Согласно данным международного исследования SMART, регистри-

ровавшего частоту таких штаммов у пациентов с интраабдоминальными инфекциями в США, странах Европы и Азии, частота β -лактамаз расширенного спектра продуцирующих штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* составляла 12 и 18%, соответственно [18]. Несмотря на неизбежные ограничения, связанные с экстраполяцией, в качестве данных о частоте распространения резистентности, связанной с продукцией β -лактамаз расширенного спектра, использовали результаты приведенного исследования, как единственного доступного.

Выживаемость во время исследований. Данные по выживаемости во время наблюдения пациентов в рамках исследований: в течение 6–8 недель были взяты из соответствующих публикаций [6, 14–17]. Данные исследований представляют показатели частоты летальных исходов вследствие основных и сопутствующих заболеваний и нежелательных явлений. У пациентов с АРАСНЕ < 10 — прогнозируемая летальность при абдоминальных инфекциях была 4,8%, а при АРАСНЕ 10–30 — от 30 до 56% [12, 14–17].

Выживаемость после наблюдения пациентов в исследовании. Данные по выживаемости после периода наблюдения были оценены с использованием вторичных источников. Так, данные по выживанию для пациентов с осложненными абдоминальными инфекциями были сопоставлены с рекомендациями по лечению ОАИ Американского Хирургического Общества [19]. Основным источником информации, однако, служили исходные исследования, где пациенты были стратифицированы по прогностическими значимой шкале тяжести состояния АРАСНЕ II.

Структура модели. При построении «модели анализа решений» были использованы рекомендации международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [20]. «Модель анализа решений» была основана на клинических исследованиях по лечению осложненных абдоминальных инфекций у пациентов, госпитализированных в стационар (не в отделения интенсивной терапии), а также данных из дополнительных источников.

Таблица 3. Источники данных для прогнозирования микробиологической эффективности терапии в связи с развитием осложненных абдоминальных инфекций

Возбудитель	Вероятность высеваания	Вероятность устойчивости	Источники
Эртапенем			
<i>Escherichia coli</i>	0,51	0,03	7,18
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,53	0	7,18
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,54	0,12	7,18
Цефтриаксон/метронидазол			
<i>Escherichia coli</i>	0,52	0,05	7,18
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,04	0,10	7,18
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,02	0	7,18
Ципрофлоксацин/метронидазол			
<i>Escherichia coli</i>	0,22	0,18	17,18
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,09	0,26	17,18
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,06	0,24	17,18

Модель начинали с выбора антибиотика для лечения осложненной абдоминальной инфекции после хирургического вмешательства (рис. 1). Средством стартовой терапии был эртапенем (внутривенно в дозе 1 гр в сутки). Средствами сравнения были цефтриаксон и метронидазол (внутривенно или внутримышечно в дозе 1 гр в сутки и внутривенно или перорально 500 мг 3 раза в сутки, соответственно). Альтернативной схемой сравнения, соответственно рекомендациям по лечению исследуемой категории пациентов, было применение комбинации цiproфлоксацина (внутривенно 400 мг 2 раза в сутки) и метронидазола (внутривенно 500 мг 4 раза в сутки). При неэффективности терапии в течение 4–14 дней пациентам могла потребоваться смена антибиотика на меропенем (в/в 1 гр каждые 8 ч). Пациенты, получающие антибиотики 2-й линии, были подвержены риску летального исхода из-за инфекции, а также повторному оперативному вмешательству. У пациентов с исходно положительным эффектом от лечения инфекционный процесс мог обостриться через 1–2 недели после окончания терапии, а также через 4–6 недель. Пациенты получали антибиотики парентерально в среднем диапазоне от 2 до 14 дней. Если терапия была неэффективна, а инфекционный процесс продолжался, то пациент получал антибактериальные препараты 2-го ряда, либо подвергался повторному оперативному вмешательству. При этом была смоделирована ситуация, когда больной получал меропенем в/в (1 гр каждые 8 ч) до купиро-

вания клинических и микробиологических признаков инфекции. Данные по альтернативным схемам лечения и эффективности терапии получали на основе отечественных и международных рекомендаций [2–5]. Также было учтено, что успех терапии каждым из рассматриваемых антибиотиков может изменяться со временем в связи с развитием резистентности.

Источники данных для математического моделирования. Оценочная модель определяла стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в различных моделях и вероятность каждого исхода. Все параметры для моделей и источники данных приведены в табл. 2–4.

АНАЛИЗ

Основной сценарий. Стоимость болезни была оценена для каждой стратегии лечения. Если менее дорогостоящая стратегия была также и более эффективна, то это была «доминирующая» альтернатива. Если более дорогая альтернатива была более эффективна ($ЭФ_1 > ЭФ_2$) или дороже ($ПЗ^1 > ПЗ^2$), то был проведен инкрементальный анализ путем расчета инкрементального коэффициента стоимость-эффективность (ICER). Коэффициенты эффективности затрат (ICERs) оценивали первичным упорядочиванием стратегий лечения по величине затрат. Если менее дорогостоящая стратегия более эффективна, то она являлась «доминирующей», и коэффициент эффективности затрат не вычислялся. Если более дорогое лечение было более эффективным, то коэффициент эффек-

Рис. 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки лечения осложненных абдоминальных инфекций (ОАИ)

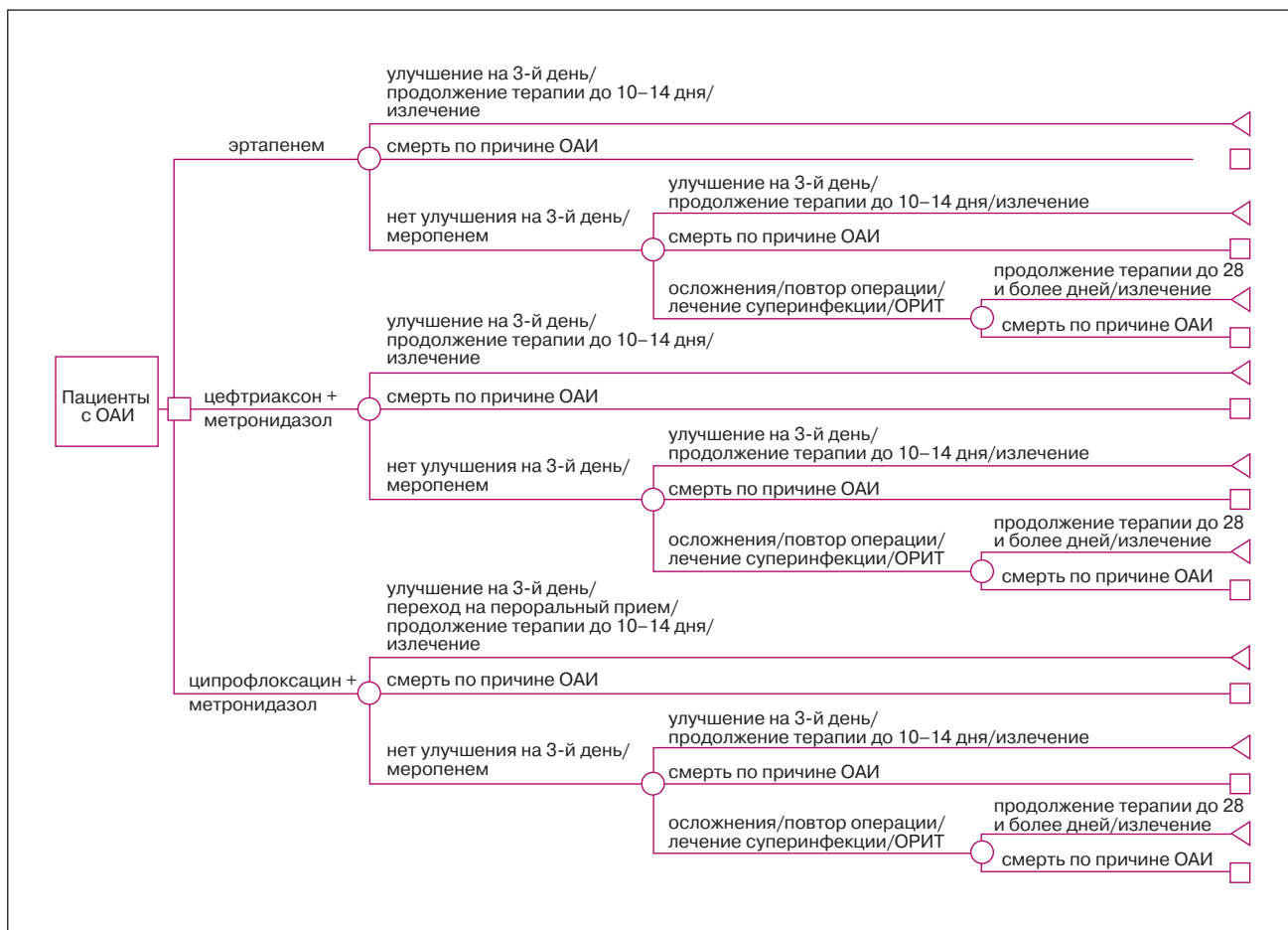


Таблица 4. Лечебно-диагностические процедуры при осложненных абдоминальных инфекциях (ОАИ)

Показатель	Значение (диапазон), руб. (*)	Средняя частота
Койко-день при ОАИ	3956	15
Консультации специалистов (клинического фармаколога, клинического микробиолога)	170	1
Компьютерно-томографическое исследование органов брюшной полости	2205	1
Лапароскопия диагностическая	1184	1
Микроскопия и посев отделяемого из очага	400	2
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	300	1
Уход за дренажем	150	5
Посев крови	400	2
Оперативное вмешательство	12 000	1

Примечание.

* — усредненные показатели Российской Федерации по данным поисковых систем, в том числе прайс-лист, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва.

тивности вычислялся как отношение возрастающей стоимости к возрастающей эффективности. Все затраты и результаты здоровья были дисконтированы в размере 5% за каждый год.

Альтернативный сценарий. Был проведен альтернативный сценарий, в котором стоимость препаратов стартовой терапии (в сутки) была равноценной. При этом, за основу была взята минимальная стоимость.

Анализ чувствительности. Были проведены многократные односторонние исследования чувствительности для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность лечения, смертность, финансовые затраты. Это определялось изменением параметров по одному от 75 до 125% их ценностей; от полученного результата вычислялась рентабельность.

Общий период наблюдения в рамках исследований составил 8–10 недель. Были зарегистрированы следующие клинические исходы эффективности лечения осложненных абдоминальных инфекций: летальный исход, связанный с ОАИ; другой летальный исход, не связанный с ОАИ. Вероятность клинических исходов в каждой из исследуемых групп профилактики смоделирована в дереве решений.

Модель «восприимчивый — зараженный — восприимчивый» (SIS-model). Для оценки влияния приобретенной бактериальной резистентности на эффективность лечения осложненных абдоминальных инфекций были использованы результаты модели «восприимчивый — зараженный — восприимчивый» (SIS-model) для развития антимикробной резистентности (то есть снижение чувствительности/эффективности с течением времени) для эртапенема и сравниваемых антибиотиков (цефтриаксон/метронидазол; цефтриаксон; ципрофлоксацин/метронидазол, эртапенем) [21]. Результат расчетов по модели «восприимчивый — зараженный — восприимчивый», который нас интересовал, — это помесечные изменения в чувствительности бактерий к антибиоти-

кам как функция от распределения предписанных антибиотиков (т.е. от выбора стратегии лечения), исходной резистентности ($1 - W_{t=0}$), естественной скорости отмирания бактерий под действием факторов защиты хозяина и скорости отмирания при лечении антибиотиками. Чем большая доля пациентов принимает определенный антибактериальный препарат, тем быстрее будет развиваться резистентность. Следует отметить, что эта формула предполагает, что скорость повышения резистентности больше выражена в случае, если исходная резистентность не слишком высока и не слишком низка. Согласно математическим расчетам авторов данной модели, показатели скорости естественного отмирания бактерий и скорости отмирания при лечении антибиотиками не изменяются во времени и одинаковы для всех антибиотиков [21]. Учитывая этот факт, хотя он и обсуждаем для разных групп антибиотиков (к примеру, β -лактамы и фторхинолоны), нами была выбрана эта SIS-model.

Чувствительность с течением времени превращается в эффективность лечения по формуле:

$$p_{\text{success}_t} = \frac{w_t}{w_0} p_{\text{success}_0}, \text{ где}$$

p_{success_0} — доля зараженных пациентов, успешно вылеченных согласно клиническим критериям с помощью антибиотика 1 в момент времени $t = 0$ (исходная эффективность); p_{success_t} — доля зараженных пациентов, успешно вылеченных согласно клиническим критериям с помощью антибиотика 1 за t (1-й, 2-й...) месяц; w_t — чувствительность штаммов к антибиотикам в момент времени t [21].

Были последовательно проведены два вида анализа:

- 1) анализ базового сценария с учетом данных о резистентности;
- 2) анализ альтернативного сценария.

Рис. 2. Структура затрат в расчете на одного пациента

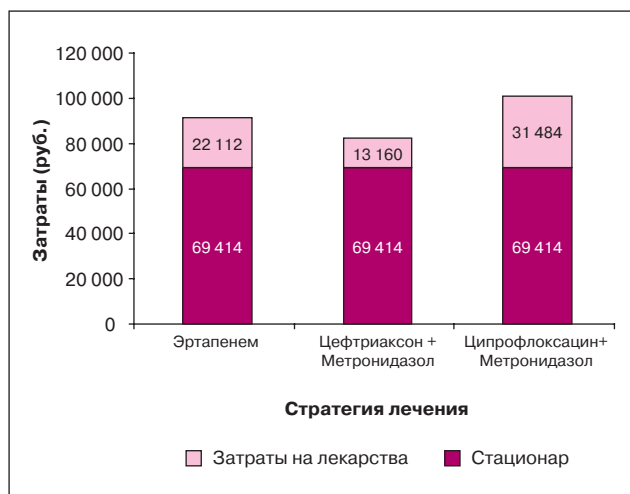


Рис. 3. Показатели эффективности лечения осложненных абдоминальных инфекций, в расчете на одного пациента (по итогам периода наблюдения)

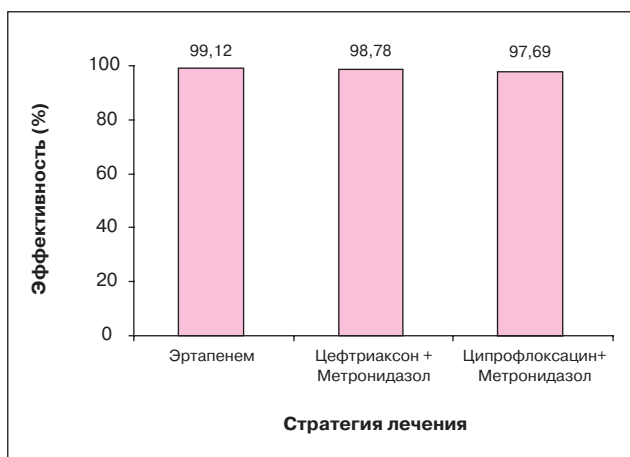
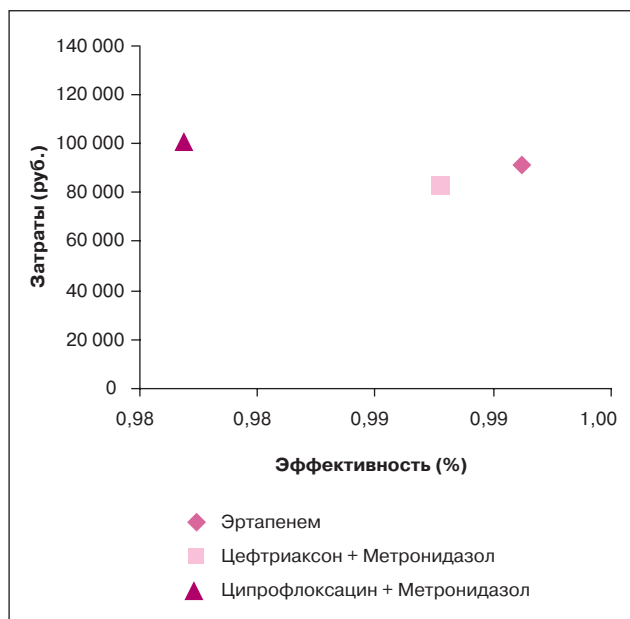


Рис. 4. Соотношение эффективности и затрат, в расчете на одного пациента



Безусловно, можно допустить, что исходные данные могут характеризоваться некоторыми неточностями. Чтобы учесть неточность при оценке, был проведен вероятностный анализ чувствительности для измерения неточности результатов по каждому сценарию модели «восприимчивый — зараженный — восприимчивый» [21].

Для начальной эффективности основного курса лечения и смертности было использовано бета-распределение. Для определения дозировки и длительности лечения, расходов на продолжительность пребывания в больнице и других медицинских ресурсов применяли треугольные распределения в связи с тем, что данных в литературе недостаточно. Каждый результат был представлен в виде точечной оценки с доверительным интервалом 2,5–97,5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основной сценарий. На рис. 2 отражена предполагаемая стоимость лечения осложненных абдоминальных инфекций по каждой стратегии из расчета на одного пациента (рассчитывается с учетом вероятностей изменений состояния больного).

Суммарные затраты в случае стратегии лечения комбинации ципрофлоксацин + метронидазол были оценены как наиболее высокие (100 898 руб.) по сравнению с монотерапией эртапенемом (91 526 руб.) и комбинацией цефтриаксон + метронидазол (82 547 руб.) (см. рис. 2).

Структура затрат на стационар составляла большую часть от общих затрат, а именно от 68 до 84%. В прямые затраты на стационар были включены затраты на гостиничные услуги, консультации специалистов, анализы, обследования.

Затраты на лекарственные средства включали в себя затраты на эртапенем, цефтриаксон, ципрофлоксацин, меропенем и метронидазол. При этом прямые затраты на лекарства в случае стратегии лечения комбинацией ципрофлоксацин + метронидазол были в 2,3 раза больше, чем затраты на лекарства в случае стратегии лечения цефтриаксон + метронидазол и в 1,4 раза больше, чем затраты на лекарства в случае стратегии лечения монотерапии эртапенемом.

На рис. 3 отображены результаты по эффективности лечения осложненных абдоминальных инфекций в группах сравнения (в качестве показателя эффективности — излечение инфекций без осложнений).

Эффективность лечения осложненных абдоминальных инфекций можно считать сравнимой (учитывая погрешности вычислений), а именно для эртапенема — 99,1%; цефтриаксон + метронидазол — 98,7%; ципрофлоксацин + метронидазол — 97,7% (рис. 3).

Стратегия лечения осложненных абдоминальных инфекций эртапенемом доминировала над стратегией применения комбинации ципрофлоксацин + метронидазол (эффективнее и дешевле) (рис. 4). При сравнении стратегии применения эртапенема и цефтриаксон + метронидазол вывод неочевиден, так как стратегия применения эртапенема эффективнее, но и затратнее. Для более подробного сравнения был проведен инкрементальный анализ эффективности затрат (табл. 5).

При использовании стратегии с эртапенемом, коэффициент ICER был 2 639 591. Таким образом, чтобы вылечить дополнительно 1 больного с применением эртапенема, потребуется потратить указанную сумму (при расчете затрат на 100 человек).

Для оценки влияния приобретенной бактериальной резистентности на эффективность лечения были

Таблица 5. Эффективность затрат при лечении осложненных абдоминальных инфекций в режимах: эртапенем или цефтриаксон + метронидазол

Стратегия	Суммарные затраты	Прирост издержек	Вероятность излечения без осложнений	Улучшение эффективности	Icer (1 дополнительно вылеченный пациент)
Цефтриаксон + метронидазол	82 574	–	0,9878	–	–
Эртапенем	91 526	8 953	0,9912	0,0034	2 639 591

использованы результаты модели «восприимчивый — зараженный — восприимчивый» (SIS-model). Наиболее частыми возбудителями осложненных абдоминальных инфекций являются *E. coli* (в диапазоне от 22 до 51%), *K. pneumoniae* (6–53%) и *B. fragilis* (2–54%) (табл. 3). Вероятность устойчивости в диапазоне от 3 до 26% в зависимости от возбудителя.

Чувствительность к эртапенему бактериальных возбудителей сохраняется значимо дольше, чем к комбинациям цефтриаксона и метронидазола (рис. 5), а также дольше, чем к комбинации цiproфлоксацина и метронидазола (рис. 6). При этом прослеживается прямая зависимость между сохранением чувствительности и эффективностью лечения абдоминальных инфекций. Обращает на себя внимание тот факт, что чувствительность в процентном соотношении выше, чем клиническая эффективность. Исходные параметры для модели SIS при лечении ОАИ приведены в табл. 6 и 7 [13].

Альтернативный сценарий. Был рассмотрен случай, когда стоимость лечения (в сутки) эртапенемом, комбинацией цефтриаксон + метронидазол или цiproфлоксацин + метронидазол была одинакова и приравнена к стоимости терапии цефтриаксон + метронидазол как наиболее низкой (табл. 8, 9).

Стратегия применения эртапенема доминировала над стратегией применения комбинаций цефтриаксон + метронидазол или цiproфлоксацин + метронидазол.

Анализ чувствительности. Эффективность затрат наиболее чувствительна к изменению уровня эффективности препарата (табл. 10). Изменение затрат, связанных с закупочной ценой на эртапенем, даже при отклонении ± 25% не оказывает столь существенного влияния на результаты модели. Односторонний анализ также показал, что при отклонении параметров результаты и выводы, полученные в ходе основного сценария, сохраняются.

Обсуждение полученных данных. Осложненные абдоминальные инфекции — актуальная проблема для врача-хирурга. Антибактериальная терапия ОАИ — ключевой момент лечения. Выбор антибактериальных средств должен опираться на четыре критерия. Во-первых, лекарство должно быть качественным.

Рис. 5. Динамика изменений уровня резистентности при осложненных абдоминальных инфекциях при сравнении эртапенема и комбинации цефтриаксон + метронидазол

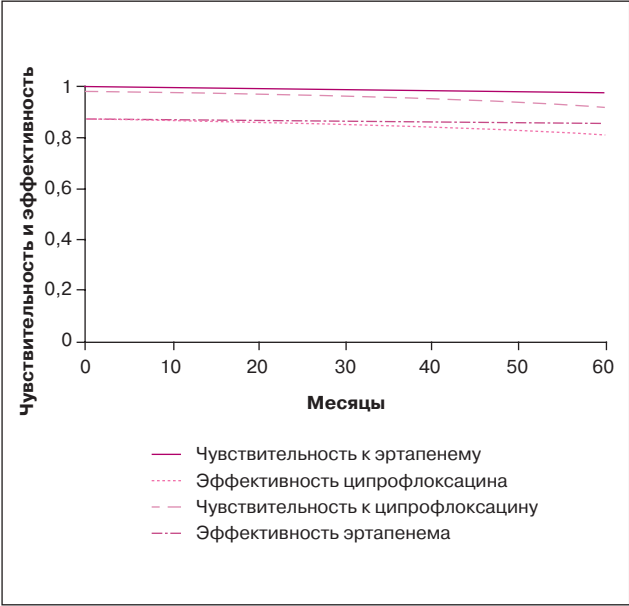


Рис. 6. Динамика изменений уровня резистентности при осложненных абдоминальных инфекциях при сравнении эртапенема и цiproфлоксацина + метронидазола

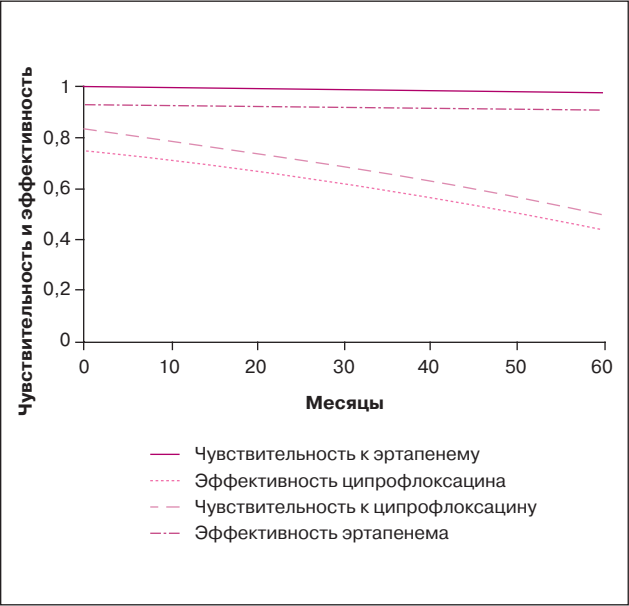


Таблица 6. Параметры для модели SIS при лечении осложненных абдоминальных инфекций эртапенемом или цефтриаксон метронидазол

Стратегия	h	r	p_0	$1 - w_0$
Эртапенем	0,137	0,103	0,93 (0,88; 0,98)	$1 - (0,979/0,984)$
Цефтриаксон + метронидазол	0,137	0,103	0,93 (0,88; 0,98)	$1 - (0,967/0,984)$

Таблица 7. Параметры для модели SIS при лечении осложненных абдоминальных инфекций эртапенемом или ципрофлоксацин + метронидазол

Стратегия	h	r	p_0	$1 - w_0$
Эртапенем	0,137	0,103	0,93 (0,88; 0,98)	$1 - (0,979/0,984)$
Цефтриаксон + метронидазол	0,137	0,103	0,75 (0,71; 0,79)	$1 - (0,825/0,984)$

Таблица 8. Эффективность затрат при лечении осложненных абдоминальных инфекций — эртапенем или цефтриаксон + метронидазол

Стратегия	Суммарные затраты	Прирост издержек	Вероятность излечения без осложнений	Улучшение эффективности	ICER (1 дополнительно вылеченный пациент)
Цефтриаксон + метронидазол	82 574	–	0,9878	–	–
Эртапенем	82 170	-404	0,9912	0,0034	Эртапенем доминировал

Таблица 9. Эффективность затрат при лечении осложненных абдоминальных инфекций — эртапенем или ципрофлоксацин + метронидазол

Стратегия	Суммарные затраты	Прирост издержек	Вероятность излечения без осложнений	Улучшение эффективности	ICER (1 дополнительно вылеченный пациент)
Цефтриаксон + метронидазол	93 723	–	0,98	–	–
Эртапенем	82 170	-11 553	0,99	0,01	Эртапенем доминирует

Таблица 10. Односторонний анализ чувствительности фармакоэкономической целесообразности применения эртапенема

Параметр	Базовое значение	Отклонение в меньшую сторону*	Отклонение в большую сторону*	ICER для отклонения в меньшую сторону (руб./1 дополнительно вылеченный пациент)	ICER для отклонения в большую сторону (руб./1 дополнительно вылеченный пациент)	Величина отклонения ICER
Эффективность эртапенема	0,93	0,88	0,976	Доминировал цефалоспорин	885 739	
Эффективность цефтриаксона	0,93	0,88	0,976	1 524 992	3 754 444	2 229 452
Стоимость эртапенема	1 816	1 362	2 270	1 370 699	3 908 484	2 537 785

Примечание.
* — значения эффективности вычислялись как отклонения $\pm 5\%$ от значений модели.
Стоимость эртапенема отклонялась $\pm 25\%$ от значения модели.

Во-вторых, соответствовать этиологической структуре выделяемых возбудителей и быть высокоэффективным. В-третьих, иметь высокий профиль безопасности. И, наконец, иметь удовлетворительные фармакоэкономические показатели.

Впервые в российских экономических условиях при помощи методов математического моделирования было произведено клинко-экономическое исследование использования эртапенема для лечения осложненных абдоминальных инфекций. Была рассчитана суммарная стоимость, включающая стоимость лечения, с учетом таких показателей, как эффективность лечения и вероятность связанной с инфекциями смертей (атрибутивная летальность). Критериями эффективности терапии бактериальных инфекций были также предупреждение развития осложнений, приведших к оперативному вмешательству, госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (или развитию суперинфекции) и предупреждение развития приобретенной бактериальной резистентности. После проведенного систематического анализа литературы была предложена модель исследования [6, 14–17]. В качестве стартовой терапии после хирургического вмешательства был выбран эртапенем. Средствами сравнения были цефтриаксон и метронидазол или комбинация цiproфлоксацина и метронидазола. При неэффективности терапии в течение 4–14 дней — меропенем. Пациенты, получающие антибиотики 2-й линии, были подвержены риску летального исхода из-за инфекционного процесса, а также повторному оперативному вмешательству в связи с текущим инфекционным процессом. Также было учтено, что успех терапии каждым из рассматриваемых антибиотиков может изменяться со временем в связи с развитием резистентности.

Для выявления наиболее значимых показателей, был проведен альтернативный сценарий, в котором стоимость препаратов стартовой терапии (в сутки) была равноценной. При этом, за основу была взята минимальная стоимость — по цефтриаксону. Чтобы оценить степень неточности результатов, был проведен детерминистический односторонний анализ чувствительности.

Для оценки влияния приобретенной бактериальной резистентности на эффективность лечения осложненных абдоминальных инфекций были использованы результаты модели «Восприимчивый — зараженный — восприимчивый» (SIS-model) для эртапенема и сравниваемых антибиотиков (цефтриаксон/метронидазол; цефтриаксон; цiproфлоксацин/метронидазол; эртапенем) [21]. Наибольшие сложности представляло проведение именно этого раздела исследования, так как российские данные по структуре внебольничных возбудителей осложненных абдоминальных инфекций отличаются низкой степенью доказательности (некоторые авторы считают, что их вообще нет). В связи с этим, в анализ были взяты зарубежные данные. Так, наиболее частыми возбудителями абдоминальных инфекций считали *E. coli* (в диапазоне от 22 до 51%), *K. pneumoniae* (6–53%) и *B. fragilis* (2–54%) [6, 14–17]. Вероятность резистентности была в диапазоне от 3 до 26% в зависимости от возбудителя [19]. Необходимо также указать, что принятая нами SIS-model достаточно обоснована для анализа цефтриаксона и эртапенема (бета-лактамов антибиотиков) и спорна для метронидазола и цiproфлоксацина, учитывая разные механизмы формирования у микроорганизмов приобретенной резистентности.

В результате, при анализе модели фармакоэкономической целесообразности лечения осложненных абдоминальных инфекций было показано, что структура затрат на стационар составляла большую часть от общих затрат — от 68 до 84%. Затраты при лечении комбинацией цiproфлоксацин + метронидазол были больше (100 898 руб.), чем при монотерапии эртапенемом (91 526 руб.) или комбинацией цефтриаксон + метронидазол (82 547 руб.). При оценке эффективности лечения было показано, что все стратегии сравнимы, и эффективность находилась в пределах от 97 до 99%, хотя тактика применения эртапенема все же была более эффективна (99,1%). При анализе эффективности затрат, стратегия применения эртапенема доминировала над стратегией применения комбинации цiproфлоксацин + метронидазол (эффективнее и дешевле).

Результаты дополняются более благоприятными показателями и при анализе SIS модели — чувствительность к эртапенему бактериальных возбудителей сохраняется значительно дольше, чем к комбинации цiproфлоксацина и метронидазола (в течение 60 месяцев). Так как применение эртапенема было эффективнее, но и затратнее, чем применение комбинации цефтриаксон + метронидазол, был проведен инкрементальный анализ эффективности затрат (ICER). При этом, коэффициент ICER был 2639591, то есть, чтобы вылечить дополнительно 1 больного стратегией «эртапенем», потребуется потратить указанную сумму.

При анализе SIS модели было показано, что чувствительность к эртапенему бактериальных возбудителей сохраняется значительно дольше, чем к комбинации цефтриаксон и метронидазол (в течение 60 мес). Данный показатель может оправдать целесообразность применение эртапенема вместо комбинации цефтриаксон + метронидазол при лечении ОАИ. При этом дополнительным преимуществом эртапенема является тот факт, что применение препарата не приводит к селекции резистентности *P. aeruginosa* и других неферментирующих бактерий [22].

При анализе альтернативного сценария, когда стоимость лечения (в сутки) эртапенемом, комбинацией цефтриаксон + метронидазол или цiproфлоксацин + метронидазол была одинакова и приравнена к стоимости терапии цефтриаксон + метронидазол как наиболее низкой, было показано, что стратегия применения эртапенема доминировала над стратегиями применения комбинаций цефтриаксон + метронидазол или цiproфлоксацин + метронидазол. Односторонний анализ чувствительности таких показателей как эффективность и стоимость препаратов показал, что эффективность затрат наиболее чувствительна к изменению уровня эффективности препарата. Односторонний анализ свидетельствует о том, что при отклонении параметров результаты и выводы, полученные в ходе основного сценария, сохраняются.

Настоящие выводы основаны на «определенных предположениях» и на результатах анализа чувствительности. Конечно, результаты авторов не могут считаться окончательными, но, несомненно, могут служить как маркерами, отражающими современное состояние затрат на лечение осложненных абдоминальных инфекций в РФ, так и инструментом для разработки дизайна последующих исследований. Необходимость проведения подобных исследований обусловлена клинко-микробиологической ситуацией, сложившейся в РФ. Например, данные об уровне резистентности

и частоте выделения возбудителей при внебольничных осложненных абдоминальных инфекциях практически отсутствуют, а то, что есть, далеко не всегда не соответствует принципам доказательной медицины. Авторы исследования понимают, что изложенный материал не является окончательным инструментом для принятия решений по данной проблеме и с готовностью рассмотрят конструктивные замечания и пожелания. Необходимо также с клинко-экономических позиций определить место при лечении осложненных абдоминальных инфекций таких антибиотиков, как ампициллин/сульбактам, моксифлоксацин, пиперацillin/тазобактам, тикарциллин/клавуланат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хирургические инфекции. Руководство для врачей / Под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. СПб.: Питер. 2003. 864 с.
2. Шляпников С.А. Сепсис. В кн.: Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руководство для практикующих врачей / Ред. В.П. Яковлев, С.В. Яковлев. М.: Литера. 2003. С. 435–442.
3. Gilbert D.N., Moellering R.C., Epiopoulos G.M. et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-ninth edition). USA. 2009.
4. Pacelli P., Doglietto G., Alfieri S. et al. Prognosis in intra-abdominal infections. Multivariate analysis on 604 patients // Arch Surg. 1996. № 131. P. 641–645.
5. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ. 2007. 464 с.
6. Navarro N.S., Campos M.I., Alvarado R. et al. Ertapenem vs ceftriaxone and metronidazole as treatment for complicated intra-abdominal infections // Int J Sur. 2005. № 4. P. 25–34.
7. Jansen J.P., Kumar R., Carmeli Y. Cost-Effectiveness Evaluation of Ertapenem versus Piperacillin/Tazobactam in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections Accounting for Antibiotic Resistance // Value in Health. 2009. V. 12, № 2. P. 234–244.
8. Клинко-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / Под ред. П.А. Воробьева. М.: Ньюдиамед. 2004. 404 с.
9. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Ю.Б. Белоусов [и др.]. М.: Общество клинических исследователей. 2000. 579 с.
10. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт клинко-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001–2002. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 27 мая 2002 года № 163.
11. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс». 2009 (www.pharmindex.ru).
12. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Baron E.J. et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections // Clin Infect Dis. 2003. 37 (8). P. 997–1005.
13. Белобородов В.П. Антибактериальная терапия абдоминальных инфекций // Consilium medicum (Хирургия). 2005. 7 (1).

ВЫВОДЫ

При осложненных абдоминальных инфекциях, таких как вторичный перитонит, а также первичный перитонит; послеоперационный перитонит; инфицированные формы панкреонекроза, панкреатогенный абсцесс; третичный перитонит, когда основными возбудителями являются *E. coli*, *K. pneumoniae* и *B. fragilis*, с клинко-экономических позиций целесообразнее начинать лечение с эртапенема.

С фармакоэкономических позиций менее целесообразно начинать лечение с комбинации цефтриаксон + метронидазол или комбинации ципрофлоксацин + метронидазол.

14. Cohn S.M., Lipsett P.A., Buchman T.G. et al. Comparison of intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections // Ann Surg. 2000. № 2. P. 254–262.
15. Namias N., Solomkin J., Jensen E.H. et al. Randomized, multicenter, double-blind study of efficacy, safety and tolerability of intravenous ertapenem vs piperacillin/tazobactam in treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults // Surg Infect (Larchmt). 2007. 8 (1). P. 15–28.
16. Falagas M.E., Peppas G., Makris G.C. et al. Meta-analysis: ertapenem for complicated intra-abdominal infections. Aliment Pharmacol Ther. 2008. 27. P. 919–931.
17. Paladino J.A., Gilliland-Johnson K.K., Adelman M.H., Cohn S.M. Pharmacoeconomics of ciprofloxacin plus metronidazole vs. piperacillin-tazobactam for complicated intra-abdominal infections // Sur Infect. 2008. 9 (3). P. 325–333.
18. Baquero F., Hsueh P.R., Paterson D.L. et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2005 results from Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) // Surg Infect (Larchmt). 2009. 10 (2). P. 99–104.
19. Mazuski J.E., Sawyer R.G., Nathens A.B. et al. The surgical infection society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations. Surg Infect (Larchmt). 2002. 3 (3). P. 175–233.
20. Weinstein M., O'Brien B., Hornberger J. et al. Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies // Value Health. 2003. 6. P. 9–17.
21. Laxminarayan R., Brown G.M. Economics of antibiotic resistance: a theory of optimal use // J Environ Econ Manage. 2001. 42. P. 183–206.
22. Burkhardt O., Derendorf H., Welte T. Ertapenem: the new carbapenem 5 years after first FDA licensing for clinical practice // Expert Opin Pharmacother. 2007. 8 (2). P. 237–256.



ЗАДУМАЙТЕСЬ

Карбапенем стартовой терапии

ИНВАНЗ[†]
(эртапенем, MSD) вв/вм

Правильный спектр действия. Первый выбор.

ИНВАНЗ показан для лечения пациентов с инфекциями средней степени тяжести и с тяжёлыми инфекциями, вызванными чувствительными штаммами микроорганизмов, а также для начала эмпирической терапии до момента определения микроорганизмов, вызвавших инфекционные воспаления, такие как:

- ✓ осложнённые интраабдоминальные инфекции
- ✓ инфекции кожи и подкожной клетчатки, включая инфекции нижних конечностей при сахарном диабете («диабетическая стопа»)
- ✓ внегоспитальная пневмония
- ✓ инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит
- ✓ острые инфекции органов малого таза, включая послеродовой эндометрит, септический аборт и постхирургические гинекологические инфекции
- ✓ бактериальная септицемия
- ✓ используется у детей старше 3-х месяцев*

Метициллин-устойчивые стафилококки нечувствительны к Инванзу. Многие штаммы *Enterococcus faecalis* и большинство штаммов *Enterococcus faecium* устойчивы. *Clostridium difficile* устойчива к Инванзу.

У пациентов, получающих терапию бета-лактамами, были отмечены серьёзные, а в некоторых случаях фатальные случаи гиперчувствительных (анафилактических) реакций. Более вероятно развитие таких реакций у пациентов с анамнезом чувствительности к нескольким аллергенам. Были отмечены пациенты с анамнезом гиперчувствительности к пенициллину, у которых развивалась тяжёлая реакция гиперчувствительности при лечении другим бета-лактамом. До начала лечения Инванзом следует тщательно собрать информацию о предыдущих реакциях гиперчувствительности к пенициллинам, цефалоспорином, другим бета-лактамам и другим аллергенам. В случае развития аллергической реакции на Инванз, незамедлительно прекратите лечение препаратом. Серьёзные анафилактические реакции требуют экстренного лечения. Как и при использовании других антибактериальных препаратов, длительное лечение Инванзом может привести к росту условно патогенной флоры. При лечении практически всеми антибиотиками, в том числе эртапенемом, отмечался псевдомембранозный колит, который по степени тяжести может варьировать от легкой до жизнеугрожающей. В клинических исследованиях наиболее частыми, связанными с приемом препарата нежелательными явлениями, отмеченными при парентеральном лечении пациентов эртапенемом, были диарея (4,3%), осложнения после введения препарата в вену (3,9%), тошнота (2,8%) и головная боль (2,1%). Связанные с препаратом нежелательные явления были отмечены примерно у 20% пациентов, получавших лечение эртапенемом. Связанные с лечением нежелательные явления оценивались исследователем как возможно, вероятно и определенно связанные с препаратом. Прекращение лечения эртапенемом по причине нежелательных явлений, оцененных как связанные с препаратом, было у 1,3% пациентов.

Перед назначением препарата ИНВАНЗ, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по его применению.



[†] ИНВАНЗ® (эртапенем) – зарегистрированная торговая марка компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Авторские права © 2009 принадлежат компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Все права защищены. 121059, г. Москва, пл. Европы, 2, гостиница «Славянская-Радиссон», Южное крыло, 2-й этаж. Тел.: (495) 941-8275. Факс: (495) 941-8276. www.msd.ru

*дозирование у детей: в возрасте от 3-х месяцев до 12 лет составляет 15 мг/кг 2 раза в сутки (но не более 1 г в сутки), в возрасте 13 лет и старше составляет 1 г детские показания исключают послеродовой эндометрит, септический аборт, постхирургические гинекологические инфекции, «диабетическую стопу»

09-11-IVZ-2009-RUCA-31(W-1287508)-J

А.Л. Киселева, О.Ю. Килина, Л.М. Огородова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Результаты исследования костной прочности у детей, страдающих бронхиальной астмой и принимающих ингаляционные глюкокортикостероиды

Контактная информация:

Киселева Анастасия Львовна, аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: (3822) 51-49-67, e-mail: ansiya@yandex.ru

Статья поступила: 27.10.2009 г., принята к печати: 23.12.2009 г.

42

Известно, что бронхиальная астма и ее терапия могут отрицательно влиять на состояние костной ткани у взрослых. В детском возрасте кость наиболее чувствительна к воздействию неблагоприятных факторов. Для выявления связи бронхиальной астмы, а также ее терапии ингаляционными глюкокортикостероидами, с костной прочностью проведено обследование методом костной ультрасонометрии 105 детей, страдающих бронхиальной астмой, и 700 условно здоровых детей. Результаты данного исследования продемонстрировали отсутствие отрицательного влияния приема ингаляционных глюкокортикостероидов на плотность костной ткани. Снижение показателей костной прочности у детей с бронхиальной астмой, выявленное в некоторых возрастных группах, не ассоциируется с тяжестью и давностью болезни, а также приемом ингаляционных глюкокортикостероидов. Оно обусловлено образом жизни детей, в том числе уровнем физической активности и употреблением кисломолочных продуктов.

Ключевые слова: костная прочность, бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, костная ультрасонометрия, образ жизни, дети.

Остеопороз (ОП) — это сложное многофакторное заболевание с медленным бессимптомным прогрессированием до момента развития переломов костей. Проведенные в последнее десятилетие эпидемиологические исследования убедительно доказали, что проблема ОП ассоциирована с периодом детства. Нарушение

процессов костеобразования у ребенка под действием генетических, гормональных, алиментарных и механических факторов, а также хронических заболеваний, ведет к тому, что в детском возрасте пиковая костная масса не достигает оптимальных значений и, как следствие, повышен риск развития ОП и переломов костей в после-

A.L. Kiselyova, O.J. Kilina, L.M. Ogorodova

Siberian State Medical University, Tomsk

Results of bone density research in children with asthma treated by inhaled glucocorticosteroids

It is known that asthma and its treatment could have negative impact on the bone tissue in adults. In childhood, bone is most sensitive to the influence of adverse factors. In the study 105 children with asthma and 700 healthy children were examined by bone ultrasonometry to reveal the relation of asthma and the treatment of inhaled glucocorticosteroids on bone density. The results of this study are demonstrated that the therapy with inhaled glucocorticosteroids have no adverse effects on the bone density. The reductions of bone density in children with asthma in some age groups are not associated with the severity of illness, age and therapy with inhaled glucocorticosteroids. Reduction of bone density is due to a way of life of children, the level of physical activity and consumption of dairy products.

Key words: bone density, asthma, inhaled glucocorticosteroids, bone ultrasonometer, children.

дующем. Поэтому изучение особенностей формирования костной массы в детском возрасте является актуальным направлением современной педиатрии [1–3].

Сегодня предложено несколько методов выявления этой патологии. Особое внимание привлекает ультразвуковое исследование костной ткани, преимущества которого в педиатрии очевидны: простота исследования, портативность аппаратуры и экономическая доступность, а также, что очень важно для детского возраста, отсутствие лучевой нагрузки [4]. Имеются публикации о том, что ультразвуковой метод дает более полное представление о свойствах и прочности костной ткани, чем измерение минеральной плотности костной ткани [5, 6]. Костная ультрасонометрия (КУС) позволяет выявить снижение костной прочности у детей, страдающих заболеваниями, влияющими на костеобразование (например, такими как злокачественные заболевания крови, гемофилия и сахарный диабет) [7].

Остеопороз — это заболевание, в основе которого лежат процессы нарушения костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани и снижением костеобразования. Процесс костного ремоделирования регулируется многими гормонами, цитокинами, факторами роста, идентифицированы тканевые факторы костного ремоделирования. Широко обсуждается влияние воспаления на костный метаболизм. Известно, что цитокины, регулирующие воспаление, принимают также участие в костной резорбции. Так, ФНО α , ИЛ 1 β и ИЛ 6 известны пульмонологам как цитокины «раннего ответа». Они продуцируются в большом количестве при таких болезнях как астма, хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ), туберкулез, муковисцидоз и саркоидоз. Они же участвуют в процессе костной резорбции. Эти и другие цитокины, включая ИЛ 11 и макрофагальный колониестимулирующий фактор, вероятно, обеспечивают общность механизмов воспаления в бронхолегочной системе и костного ремоделирования, способствуя потере костной ткани [8]. Перспективным направлением является изучение взаимного влияния и связи между ОП и бронхиальной астмой (БА), учитывая возрастающую распространенность и социально-экономическую значимость этой патологии [9]. Немало накоплено данных относительно риска снижения костной прочности у взрослых пациентов, страдающих БА, особенно в связи с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). У детей аналогичных исследований проведено недостаточно, а полученные результаты противоречивы.

Согласно исследованиям среди взрослых, распространенность ОП довольно высока у больных ХОБЛ, принимающих системные стероиды и высокие дозы ингаляционных стероидов. Однако даже у больных ХОБЛ, не принимавших ингаляционные или системные стероиды, частота развития остеопороза составляет около 50%, что вдвое выше,

чем у лиц той же возрастной категории, не страдающих ХОБЛ. В одном из исследований, включающем 130 детей с БА, выявлены изменения в содержании паратиреоидного гормона и кальцитонина, снижение прочности костной ткани по данным денситометрии у значительной части обследованных, установлена также зависимость этих изменений от тяжести астмы и длительности применения ИГКС [10]. В другом исследовании (1041 ребенок в возрасте 5–12 лет с легкой и среднетяжелой БА) установлено, что наличие этой болезни в течение 4–7 лет даже при приеме стероидных гормонов не оказало отрицательного эффекта на линейный рост и костную плотность [11].

Предложено несколько механизмов для объяснения возможной связи между обструктивными болезнями дыхательных путей и повышенным риском перелома или ОП. Они включают недостаточную физическую активность [12], низкий индекс массы тела у пациентов с ХОБЛ [13], курение [14], сниженное воздействие солнечного света [15], сниженный уровень тестостерона [16], гиперкапнию [17] и хроническое воспаление. Цитокины, которые экспрессируются при воспалительных заболеваниях, таких как БА и/или ХОБЛ, включают фактор некроза опухоли (ФНО), трансформирующий фактор роста β (ТФР β), ИЛ 1 β , ИЛ 4 и ИЛ 8. Для этих цитокинов показано воздействие на ремоделирование кости *in vivo* и *in vitro* [18–21].

Целью данного исследования является оценка ассоциации бронхиальной астмы и используемых для ее лечения ингаляционных глюкокортикостероидов с костной прочностью детей с помощью костной ультрасонометрии.

Обследовано 700 условно здоровых детей (5–17 лет), не страдающих заболеваниями, обуславливающими риск развития вторичного ОП, и составивших группу контроля (381 девочка и 319 мальчиков). Основную группу составили 105 детей, страдающих БА и получающих лечение ИГКС (42 девочки и 63 мальчика), характеризующихся высоким риском развития снижения костной массы по сравнению со здоровыми. Диагностика тяжести БА проведена по критериям GINA 2008, согласно которой все больные разделены на 3 группы: больные легкой, среднетяжелой и тяжелой БА: 53 (50,5%), 32 (30,5%) и 20 (19%) человек, соответственно. ИГКС получали все включенные в исследование пациенты. Распределение больных БА в зависимости от принимаемой дозы ИГКС и степени тяжести болезни представлены в табл.

В целом, продолжительность применения ИГКС в среднем составила $2,30 \pm 0,25$ года, причем при легкой степени тяжести БА — $1,54 \pm 0,21$ года, при среднетяжелой — $2,03 \pm 0,38$ года, при тяжелой — $5,00 \pm 0,84$ лет.

Системные стероиды короткими курсами ($150,0 \pm 26,1$ мг на курс) в периоды клинической манифестации БА получали 5 пациентов (4,8%).

Для исследования были специально разработаны анкеты, которые представляют собой вопросник, учитываю-

Таблица. Распределение больных бронхиальной астмой (БА) в зависимости от дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и степени тяжести болезни

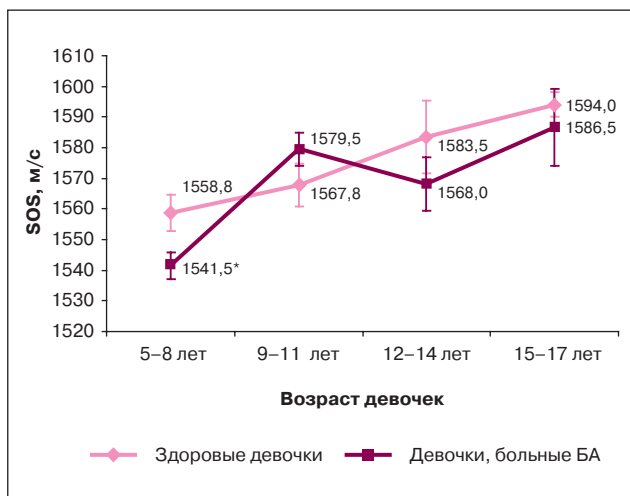
Тяжесть БА	Распределение пациентов в зависимости от суточной дозы ИГКС, человек (%)		
	низкие дозы	средние дозы	высокие дозы
Легкая	39 (37%)	14 (13,3%)	0
Среднетяжелая	13 (12,4%)	14 (13,4%)	5 (4,8%)
Тяжелая	1 (1%)	8 (7,6%)	11 (10,5%)

щих факторы, приводящие к снижению костной прочности. В анкету включались вопросы, касающиеся как самой болезни (манифестация и течение БА, получаемая терапия), так и характеризующие двигательный режим детей (виды физической нагрузки и занятие спортом), алиментарный фактор (употребление различных молочных продуктов, кофе), прием препаратов кальция. Так как количество больных детей не позволяет провести сравнение со здоровыми в каждой возрастной группе, все обследованные стратифицированы по возрасту следующим образом: девочки: 5–8, 9–11, 12–14 и 15–18 лет; мальчики: 5–8, 9–12, 13–15 и 16–18 лет. КУС пяточной кости проводили на аппарате «Achilles Express» (фирма «LUNAR», США) по методике, описанной в прилагаемом паспорте аппарата. Оценивали следующие

показатели: SOS — скорость распространения ультразвуковой волны, BUA — широкополосное рассеивание, STI — индекс прочности кости.

Результаты. Исследование группы контроля показало, что все показатели КУС повышались с возрастом как у мальчиков, так и у девочек. В группе детей, страдающих БА, выявлены аналогичные закономерности изменения показателей КУС в зависимости от возраста. Сравнение результатов КУС детей, больных БА, с группой контроля показало, что значения SOS оказались достоверно ниже у девочек в возрастной группе 5–8 лет ($p = 0,008$) и у мальчиков 13–15 лет ($p = 0,017$), страдающих БА (рис. 1, 2). Что касается показателя BUA, то достоверных различий не установлено ни в одной возрастной группе как среди мальчиков, так и среди девочек (рис. 3, 4).

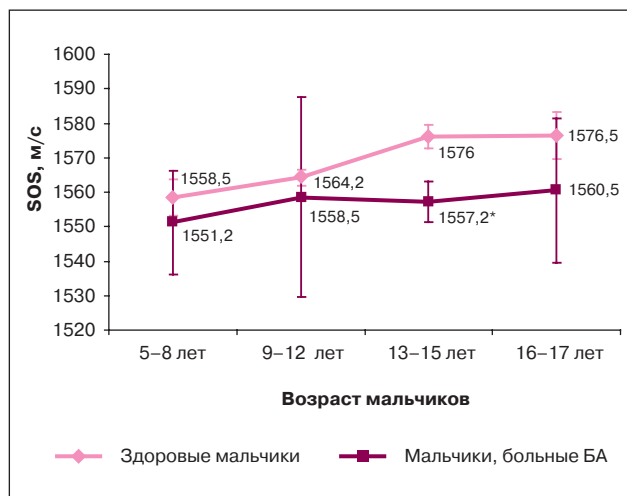
Рис. 1. Сравнение SOS — скорости распространения ультразвуковой волны среди девочек, больных БА, с группой контроля



Примечание.

* — $p = 0,008$ при сравнении девочек, больных БА, со здоровыми девочками 5–8 лет.

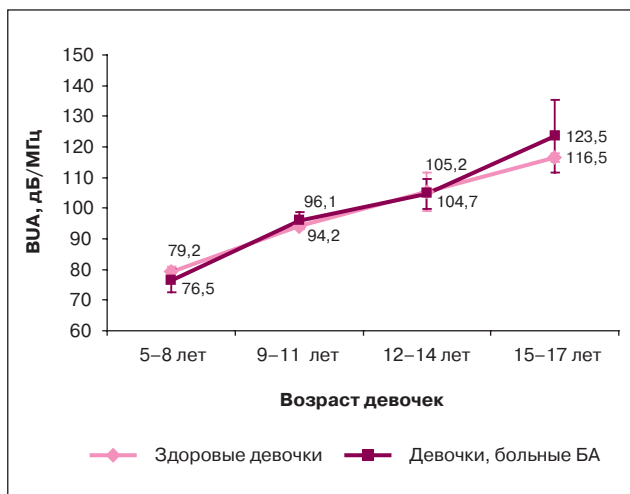
Рис. 2. Сравнение SOS — скорости распространения ультразвуковой волны среди мальчиков, больных БА, с группой контроля



Примечание.

* — $p = 0,017$ при сравнении мальчиков, больных БА, со здоровыми мальчиками 13–15 лет.

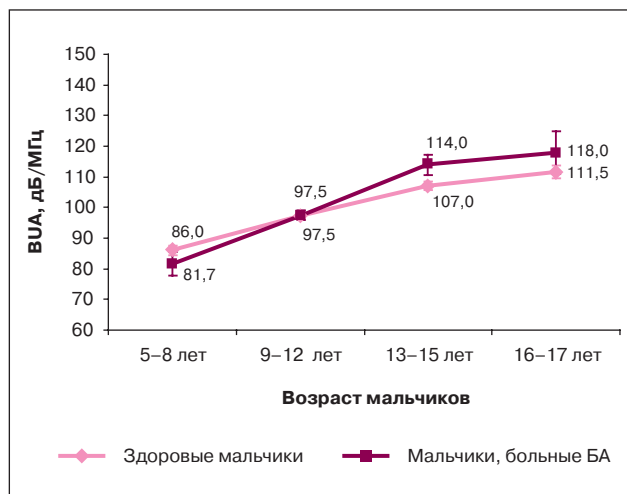
Рис. 3. Сравнение BUA — коэффициента широкополосного рассеивания девочек, больных БА, с группой контроля



Примечание.

Достоверных различий нет.

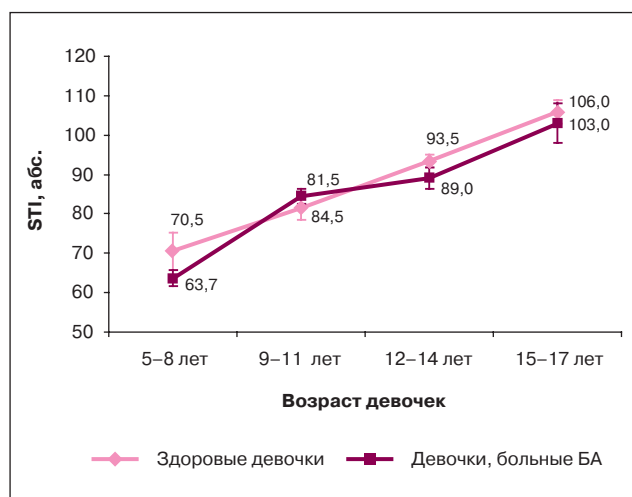
Рис. 4. Сравнение BUA — коэффициента широкополосного рассеивания мальчиков, больных БА, с группой контроля



Примечание.

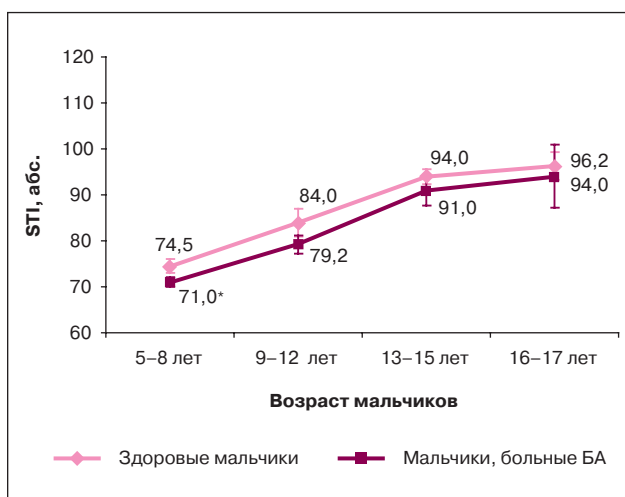
Достоверных различий нет.

Рис. 5. Сравнение STI — индекса прочности кости среди девочек, больных БА, с группой контроля



Примечание.
Достоверных различий нет.

Рис. 6. Сравнение STI — индекса прочности кости среди мальчиков, больных БА, с группой контроля



Примечание.
* — $p = 0,029$ при сравнении мальчиков, больных БА, со здоровыми мальчиками 5–8 лет.

Значения STI у мальчиков 5–8 лет, больных БА, оказались достоверно ниже в сравнении со здоровыми детьми этого возраста ($p = 0,029$). Значения STI у девочек с БА статистически не отличались от аналогичного показателя контрольной группы (рис. 5, 6).

Влияние БА и ее терапии на костную прочность у детей

Предполагается, что БА может неблагоприятно влиять на формирование костной прочности у детей. В этом случае изучаемые показатели должны варьировать в зависимости от тяжести, длительности и течения БА.

При анализе тяжести болезни среди девочек установлено достоверно большее число среднетяжелой БА в возрасте 5–8 лет по сравнению с возрастной группой 9–11 лет ($p = 0,05$). Больных тяжелой БА было больше в группе 9–11 лет, а среди девочек 5–8 лет таких больных не было вообще. В целом, число больных среднетяжелой и тяжелой БА достоверно преобладало в возрастной группе 15–17 лет ($p = 0,01$). Что касается мальчиков, то в возрасте 5–8 лет преобладали дети с легкой астмой по сравнению с группой 16–17 лет ($p = 0,05$). Других статистически значимых различий по тяжести БА у мальчиков не выявлено.

На основании распределения больных по тяжести и результатов КУС, наихудших у девочек 5–8 лет и у мальчиков 5–8 и 13–15 лет, видно, что тяжесть БА не связана в данном исследовании с вариабельностью этих показателей.

При анализе течения БА как у мальчиков, так и у девочек всех возрастных групп не отмечено достоверных различий ни в частоте обострений БА в течение последнего года, ни в количестве госпитализаций и вызовов скорой помощи по поводу обострений БА. Продолжительность болезни у больных БА возрастает с возрастом ребенка. В связи с отсутствием различий в течении БА в разных возрастных группах, связать вариабельность показателей КУС с данными параметрами в рамках этого исследования не представляется возможным.

ИГКС — основные препараты базисной терапии БА. Есть данные о возможном их влиянии на костную ткань при применении в высоких дозах. При проведении данной

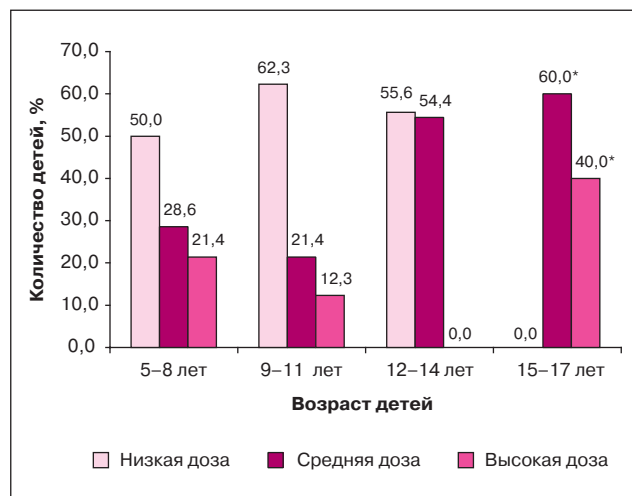
работы установлено, что продолжительность применения ИГКС достоверно не различается между возрастными группами. Выявлено преобладание средних и высоких доз ИГКС в группе девочек 15–17 лет по сравнению с девочками 5–8 лет ($p = 0,01$). В других возрастных группах (как у девочек, так и у мальчиков) значимых различий величин суточных доз ИГКС не обнаружено (рис. 7, 8). Так как снижение одного из показателей КУС обнаружено у девочек 5–8 лет, в то время как у девочек старшей возрастной группы эти показатели в норме, связать изменение ультразвукометрического показателя с применением ИГКС нельзя.

Ассоциация физической активности и костной прочности у детей с БА

Известно, что низкая физическая активность является одним из основных предикторов снижения костной прочности. Отсутствие постоянной физической нагрузки может приводить к потере костной ткани. В целом, у большинства детей, больных БА (66,7%, $n = 70$), отсутствует ограничение физической активности. Из них 42,9% ($n = 45$) составляют дети с легкой астмой, 16,2% ($n = 17$) и 7,6% ($n = 8$) со среднетяжелой и тяжелой формой, соответственно. 27,6% ($n = 29$) больных посещали уроки физической культуры в школе, 39% ($n = 41$) — дополнительные занятия в различных спортивных секциях, 31,4% ($n = 33$) детей, страдающих БА, не занимались спортом.

При анкетировании больных БА установлено, что активно занимаются физической культурой в школе и посещают дополнительные спортивные секции девочки в возрасте 9–11 и 12–14 лет, что достоверно больше, чем девочки 5–8 лет ($p = 0,01$), среди которых большинство не занимается спортом (по сравнению с девочками 9–11 лет, $p = 0,01$) (рис. 9). Мальчики в возрасте 5–8 лет также достоверно меньше занимаются спортом, чем в 9–12 лет ($p = 0,05$). В результате анализа числа детей, занимающихся профессиональным спортом, выяснено, что такие мальчики преобладают в возрасте 13–15 лет, и таковых достоверно больше, чем в группе 16–17 лет, $p = 0,05$ (рис. 10).

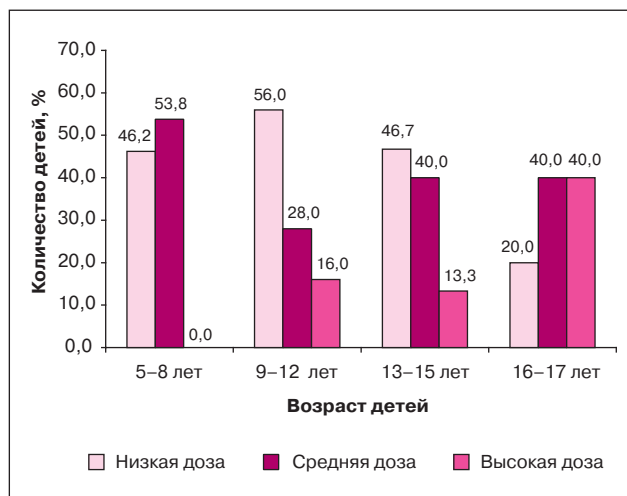
Рис. 7. Распределение суточных доз ИГКС у девочек разного возраста, больных БА



Примечание.

* — $p = 0,01$ при сравнении девочек 15–17 лет с девочками 5–8 лет.

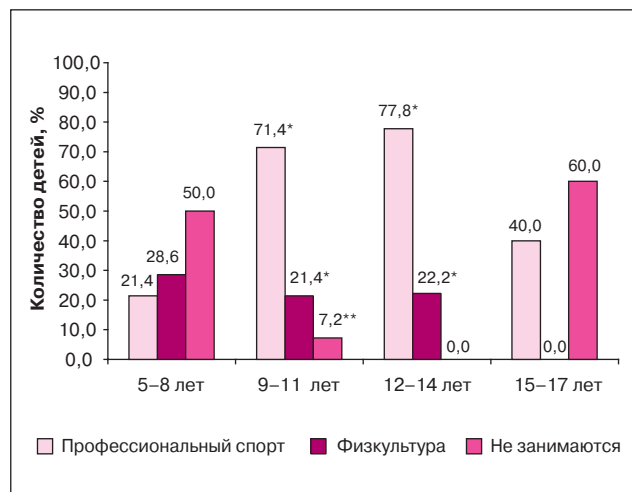
Рис. 8. Распределение суточных доз ИГКС у мальчиков разного возраста, больных БА



Примечание.

Достоверных различий нет.

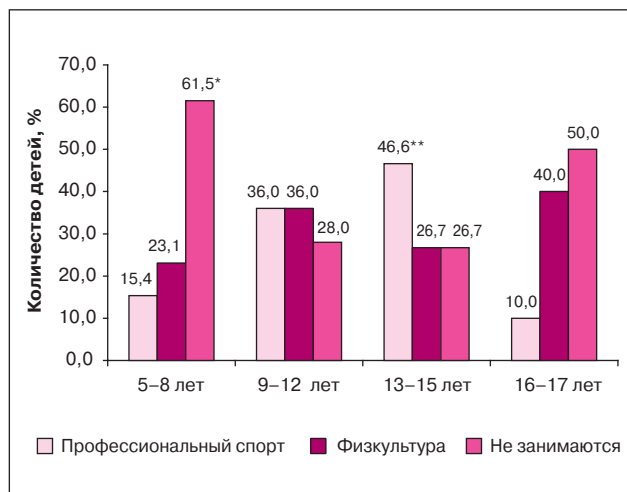
Рис. 9. Характеристика физической активности девочек разных возрастных групп



Примечание.

* — $p = 0,01$ при сравнении девочек в возрасте 9–11 и 12–14 лет с группой 5–8 лет; ** — $p = 0,01$ при сравнении девочек 9–11 лет с девочками 5–8 лет.

Рис. 10. Характеристика физической активности мальчиков разных возрастных групп



Примечание.

* — $p = 0,05$ при сравнении мальчиков 5–8 лет с мальчиками 9–12 лет; ** — $p = 0,05$ при сравнении мальчиков 13–15 лет с мальчиками 16–17 лет.

Представленные данные подтверждают, что низкая физическая активность является фактором риска ОП. Особенно это актуально для детей, больных БА, которым неоправданно ограничивают физическую нагрузку из-за их болезни. Вышесказанное справедливо для младшей возрастной группы мальчиков и девочек, у которых недостаток физической активности ассоциирован со снижением показателей КУС.

Взаимосвязь питания и костной прочности у детей, больных БА

Доказано, что достаточное количество кальция, поступающего с пищей, уменьшает риск переломов. Отмечена

достоверная связь употребления молока и более высокой минеральной плотности кости [22]. В данном исследовании все дети опрошены по поводу употребления молока и кисломолочных продуктов. Установлено, что наиболее употребляемыми продуктами у детей, страдающих БА, являются сыр, молоко, йогурт, сметана и творог. Реже всего в их рационе встречаются плавленый сыр и кефир. Периодически употребляют все кисломолочные продукты 14,3% ($n = 15$) детей.

Лидерами среди кисломолочных продуктов по содержанию кальция являются твердые сорта сыра (до 600 мг на 100 г). В результате опроса выявлено, что сыр употребляют 70,5% больных БА, но ежедневно он встречается

в рационе только у 18,1% детей. Суточную потребность в кальции можно восполнить также с помощью молока, но для этого его потребуется не менее 1 л ежедневно. Что касается участников данного исследования, то периодически молоко употребляют 69,5% детей, больных БА, но ежедневно — только 23,9%. Полученные данные свидетельствуют, что большинство больных БА употребляют недостаточное для восполнения потребности в кальции количество кисломолочных продуктов.

Девочки 5–8 лет достоверно реже и в меньших объемах употребляют молоко, кефир, сметану и йогурт ($p = 0,05$ по сравнению с группами 9–11 и 12–14 лет). Напротив, мальчики 5–8 лет чаще употребляют сыр, сметану и йогурт по сравнению с группами 9–12 и 16–17 лет ($p = 0,05$). У мальчиков 13–15 лет в рационе чаще встречаются молоко, кефир, твердый и плавленый сыры, чем у мальчиков других возрастных групп. Предположительно недостаточное употребление молока и кисломолочных продуктов больными БА может влиять на формирование их костной плотности. Данная ассоциация, возможно, объясняет сниженные параметры КУС, установленные в рамках данного исследования у девочек 5–8 лет.

При поиске факторов, повлиявших на снижение одного из показателей костной прочности у мальчиков 13–15 лет,

обнаружено, что в этой возрастной группе преобладал ускоренный темп роста, по сравнению с мальчиками возрастной группы 9–12 лет ($p = 0,05$): в этом возрасте оказалось больше тех, чей рост за последний год перед исследованием увеличился на 8 см и более ($p = 0,05$).

Выводы

Показатели костной прочности — SOS и STI, верифицированные методом КУС, снижены у больных БА некоторых возрастных групп, что непосредственно не связано с их болезнью и ее терапией.

Низкая физическая активность, недостаточное употребление молока и кисломолочных продуктов ассоциировано со снижением SOS у девочек 5–8 лет.

Низкие показатели SOS у мальчиков 13–15 лет коррелируют с быстрыми темпами их роста за последний год перед исследованием.

Снижение индекса прочности кости у мальчиков 5–8 лет связано с их низкой физической активностью в период активного роста костей.

В целом, в рамках данного исследования получены достоверные факты, свидетельствующие, что на формирование костной прочности у детей, больных БА, не влияет прием ИГКС, но большое значение имеет их образ жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сытый В.П. Остеопороз: практическое пособие для врачей. М., 2004. 96 с.
2. Килина О.Ю., Зятицкая А.Л., Завадовская В.Д., Маевская З.А. Ультразвуковая остеометрия пяточной кости в оценке костной прочности у детей. Материалы первой межрегиональной научно-практической конференции с международным участием (Иркутск, 15–16 мая 2008 года). Иркутск: Изд-во ООО «Мегапринт», 2008. С. 188–191.
3. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики // Русский медицинский журнал. 2003. № 27 (199). С. 1554–1556.
4. Зятицкая А.Л. Проблема диагностики снижения костной прочности у детей (обзор литературы) // Бюллетень сибирской медицины. 2009. № 2. С. 76–85.
5. Baran D.T., Faulkner K.G., Genant H.K. et al. Diagnosis and management of osteoporosis: guidelines for the utilization of bone densitometry // *Calcif. Tissue Int.* 1997. V. 61. P. 433–440.
6. Yeap S.S., Pearson D., Cawte S.A., Hosking D.J. The relationship between bone mineral density and ultrasound in postmenopausal and osteoporotic women // *Osteoporosis Int.* 1998. V. 8, № 2. P. 141–146.
7. Зятицкая А.Л., Килина О.Ю. Оценка возможностей костной ультрасонометрии пяточной кости в педиатрии. Невский радиологический форум 2009: материалы. СПб.: Издательство СПбГМУ, 2009. С. 210–212.
8. Баранова И.А. Бронхиальная астма и остеопороз // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11, № 22. С. 1229–1234.
9. Почкайло А.С., Жерносек В.Ф. Остеопенический синдром и аллергические заболевания у детей и подростков // Медицинская панорама. 2007. № 14 (82). С. 24–29.
10. Арсеньева Е.Н., Акоев Ю.С., Тюменцева Е.С. и др. Система ионизированный кальций-кальцийрегулирующие гормоны при соматических болезнях у детей // Рос. педиатр. журн. 2006. № 4. С. 60–63.
11. Kelly H.W., Strunk R.C., Donithan M. et al. Growth and bone density in children with mild-moderate asthma: a cross-sectional

- study in children entering the Childhood Asthma Management Program (CAMP) // *J. Pediatr.* 2003. V. 142, № 3. P. 286–291.
12. Ford E.S., Heath G.W., Mannino D.M., Redd S.C. Leisure-time physical activity patterns among US adults with asthma // *Chest.* 2003. V. 124. P. 432–437.
13. Incalzi R.A., Caradonna P., Ranieri P. et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease // *Respir Med.* 2000. V. 94. P. 1079–1084.
14. Ward K.D., Klesges R.C. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density // *Calcif Tissue Int.* 2001. V. 68. P. 259–270.
15. Sin D.D., Man J.P., Man S.F. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease // *Am J Med.* 2003. V. 114. P. 10–14.
16. Kamischke A., Kemper D.E., Castel M.A. et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy // *Eur Respir J.* 1998. V. 11. P. 41–45.
17. Dimai H.P., Domej W., Leb G., Lau K.H. Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia // *J Bone Miner Res.* 2001. V. 16. P. 2132–2141.
18. Lam J., Takeshita S., Barker J.E. et al. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand // *J Clin Invest.* 2000. V. 106. P. 1481–1488.
19. Hock J.M., Krishnan V., Onyia J.E. et al. Osteoblast apoptosis and bone turnover // *J Bone Miner Res.* 2001. V. 16. P. 975–984.
20. Boyle W.J., Simonet W.S., Lacey D.L. Osteoclast differentiation and activation // *Nature.* 2003. V. 423. P. 337–342.
21. Bendre M.S., Montague D.C., Peery T. et al. Interleukin-8 stimulation of osteoclastogenesis and bone resorption is a mechanism for the increased osteolysis of metastatic bone disease // *Bone.* 2003. V. 33. P. 28–37.
22. Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // *CMAJ.* 2002. V. 167, № 10. Suppl. P. S1–S34.

А.О. Лисицин, Е.И. Алексеева, В.Г. Пинелис, М.И. Баканов, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева, Г.В. Кузнецова, Е.Н. Арсеньева, Р.В. Денисова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность и безопасность алендроновой кислоты при остеопорозе у больных ювенильным артритом

Контактная информация:

Лисицин Александр Олегович, врач-педиатр ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 12.10.2009 г., принята к печати: 23.12.2009 г.

48

Поиск и внедрение в практику новых лекарственных препаратов для лечения остеопороза является одной из актуальных проблем детской ревматологии. Статья посвящена изучению эффективности и безопасности алендроновой кислоты у 64 больных ювенильным артритом и системным остеопорозом. Показано, что терапия алендронатом в дозе 1 мг/кг массы тела в неделю в течение 12 месяцев способствовала достоверному повышению минеральной плотности кости, уменьшению интенсивности болевого синдрома, снижению сывороточной концентрации С-концевых телопептидов, что свидетельствует об улучшении процессов костного метаболизма.

Ключевые слова: ювенильный артрит, остеопороз, дети, лечение, бисфосфонаты, алендроновая кислота.

Ювенильный артрит является одной из наиболее частых и инвалидизирующих ревматических болезней у детей [1] и характеризуется сложным иммуноагрессивным патогенезом, неуклонно прогрессирующим течением, преимущественным деструктивным поражением суставов, а также патологией других органов и тканей с формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности [2]. Тяжелым осложнением ювенильного артрита является системный остеопороз [3].

Результаты ряда исследований свидетельствуют, что у детей с ювенильным артритом выявляют снижение минеральной плотности кости во всех участках скелета. У этих пациентов чаще, чем у здоровых сверстников, отмечаются переломы костей скелета [4]. Также было отмечено, что у взрослых больных с дебютом ревматоидного артрита в раннем возрасте риск формирования компрессионных переломов выше, чем в среднем в популяции [5].

A.O. Lisitsin, E.I. Alexeeva, V.G. Pinelis, M.I. Bakanov, S.I. Valieva, T.M. Bzarova, K.V. Isaeva, G.V. Kuznetsova, E.N. Arsenieva, R.V. Denisova

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

Efficacy and safety of alendronic acid in patients with juvenile rheumatoid arthritis and osteoporosis

Search for and practical application of new medications to treat of osteoporosis is one of the critical issues in pediatric rheumatology. The article reviews the efficacy and safety of alendronic acid in 64 subjects with juvenile rheumatoid arthritis and systemic osteoporosis. It is demonstrated that alendronate-based therapy in weekly 1 mg/kg doses over 12 months facilitated reliably increased bone density, decreased intensity of pain syndrome, and lowered C-terminal telopeptide serum concentration, which indicates improved bone metabolism processes.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, osteoporosis, children, treatment, bisphosphonates, alendronic acid.

При ювенильном артрите развивается околосуставной и системный остеопороз [1]. Околосуставной остеопороз является наиболее ранним рентгенологическим проявлением (диагностическим критерием) болезни и связан с синтезом провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке сустава. Системный остеопороз развивается во всех участках скелета и приводит к увеличению частоты переломов. В основе развития системного остеопороза лежит гиперпродукция провоспалительных цитокинов, простагландинов, протеолитических ферментов, являющихся активаторами костной резорбции, и гипопродукция противовоспалительных цитокинов — ингибиторов костной резорбции [6, 7]. Важная роль в развитии системного остеопороза при ювенильном артрите также принадлежит особенностям проводимой противоревматической терапии, в частности лечению глюкокортикоидами [8].

Необходимо отметить, что в настоящее время не существует четких клинических рекомендаций по профилактике и лечению остеопороза у детей, не разработаны подходы к лечению остеопороза при ювенильных артритах. Для лечения остеопороза у взрослых больных препаратами первой линии являются бисфосфонаты, высокая эффективность которых и удовлетворительная переносимость хорошо доказаны [9]. Способность бисфосфонатов подавлять патологическую резорбцию костной ткани определяет их лечебное действие при остеопорозе. Применение бисфосфонатов достоверно повышает минеральную плотность костной ткани и предупреждает возникновение переломов позвонков у взрослых больных.

Опыт применения бисфосфонатов в детской практике ограничен в связи с тем, что они официально разрешены к применению с 18 лет. Число исследований эффективности бисфосфонатов при остеопорозе у детей с ювенильными артритами крайне невелико. В доступных исследованиях для лечения остеопороза использовался бисфосфонат для перорального приема — алендронат. В 2005 г. Rudge и соавт. [10] провели одномоментное двойное слепое рандомизированное исследование эффективности алендроновой кислоты у детей с ревматическими болезнями, лечившихся преднизолоном. В исследование было включено 22 ребенка (из них 7 пациентов с ювенильным артритом) в возрасте $9,9 \pm 2,8$ лет: 11 детей основной группы в течение 1 года лечились алендроновой кислотой в дозе 1–2 мг/кг массы тела в нед, 11 больных группы сравнения получали плацебо. До назначения алендроната показатель минеральной плотности кости BMAD в основной группе составил $0,266 \text{ г/см}^3$, в группе плацебо — $0,255 \text{ г/см}^3$. Через год лечения показатель BMAD повысился и составил в основной группе $0,307 \text{ г/см}^3$, в группе плацебо — $0,276 \text{ г/см}^3$. Прирост минеральной плотности кости у детей, лечившихся алендроновой кислотой, был статистически достоверным ($p = 0,013$). На фоне терапии у больных основной группы было отмечено снижение экскреции с мочой маркера костной резорбции — N-концевого телопептида ($p = 0,007$). Серьезных нежелательных явлений на фоне лечения зафиксировано не было.

В другом проспективном мультицентровом исследовании изучалась минеральная плотность кости у 76 детей в возрасте $12,8 \pm 3,6$ лет, страдающих ревматическими болезнями [11]. Число детей с ювенильным артритом, включенных в исследование, составило 35. У 38 пациентов оценка минеральной плотности кости проводилась на фоне лечения алендронатом. Пациентам с массой тела менее 20 кг алендроновая кислота назначалась ежедневно в дозе 5 мг; больные с массой более 20 кг лечились алендронатом в дозе 10 мг/сут. Через 12 мес

терапии прирост минеральной плотности кости у пациентов, лечившихся алендронатом, составил $14,9 \pm 9,8\%$ от исходного значения ($p < 0,002$). У детей, не лечившихся алендронатом, повышение минеральной плотности кости было значительно ниже и составило $2,6 \pm 5\%$. Авторами было отмечено статистически значимое снижение суточной концентрации костной щелочной фосфатазы, а также экскреции с мочой N-концевого телопептида в группе детей, лечившихся алендроновой кислотой.

В других исследованиях оценка эффективности алендроната проводилась у меньшего контингента детей, без групп сравнения, либо представлена клиническими сообщениями [12–16]. В доступных нам на сегодняшний день публикациях суммарное число детей с ревматическими болезнями, лечившихся алендроновой кислотой, составляет около 100 человек, а детей с ювенильным артритом — около 45. Во всех исследованиях было показано увеличение минеральной плотности кости на фоне терапии алендроновой кислотой. Авторами также наблюдалось значительное улучшение качества жизни пациентов, уменьшение интенсивности болевого синдрома, восстановление способности к самообслуживанию.

Таким образом, опыт авторов, применявших алендроновую кислоту у детей с ревматическими болезнями, свидетельствует о возможности использования бисфосфонатов в детской ревматологической практике. Полученные обнадеживающие результаты определяют необходимость проведения дальнейших исследований эффективности бисфосфонатов у детей.

Все вышеизложенное стало основанием для проведения настоящего исследования, целью которого являлось изучение эффективности и безопасности алендроновой кислоты при остеопорозе у больных ювенильным артритом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены больные ювенильным артритом в возрасте от 6 до 18 лет (34 девочки, 30 мальчиков). Средний возраст пациентов на момент исследования составил 14,3 (12,8–15,6) лет. У большинства больных был поздний юношеский артрит длительностью более 2-х лет. Средняя длительность заболевания составила 7,2 (5,3–10,4) лет. Для изучения динамики показателей костного метаболизма на фоне терапии алендроновой кислотой все больные были разделены на 2 группы. В первую группу вошло 39 детей, лечившихся глюкокортикоидами (ГК), во вторую — 25 пациентов, не получавших лечение ГК. Группы были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1).

У большинства детей активность болезни соответствовала II степени. У всех больных выявлялись функциональные нарушения суставов: у 13 — функциональная способность суставов была ограничена, но не сопровождалась ограничением способности к самообслуживанию (ФК II), у 39 — была ограничена способность к самообслуживанию (ФК III), 12 больных себя не обслуживали (ФК IV). У детей 1-й группы было зафиксировано 11 переломов позвонков, у больных 2-й группы — 6.

Всем детям проводилась иммуносупрессивная терапия, которая оставалась неизменной в течение всего периода наблюдения (табл. 2).

Показаниями для назначения алендроновой кислоты были: наличие у детей тяжелого системного остеопороза и неэффективность антиостеопоретической терапии комбинированными препаратами кальция и витамина D в сочетании с кальцитонином лосося в течение минимум 6 мес. Алендронат назначался с разрешения Этического и Формулярного комитетов, Ученого Совета Научного центра здоровья детей РАМН и при наличии информи-

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика больных ювенильным артритом, лечившихся алендроновой кислотой

Показатель	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 25)
Юношеский артрит с системным началом (абс.)	30	4
Юношеский полиартрит (абс.)	5	10
Анкилозирующий спондилит (абс.)	4	11
Девочки (абс.)	24	12
Мальчики (абс.)	15	13
Возраст, годы (Ме (25%; 75%))	13,5 (13; 15)	14,5 (14; 16)
Длительность заболевания, годы (Ме (25%; 75%))	8,1 (6,4; 8,8)	7,4 (6,5; 9)
Активность болезни		
0	0	0
I	7	14
II	18	9
III	6	10
Функциональный класс		
I–II	9	4
II–III	21	18
III–IV	5	7
Число детей, лечившихся преднизолоном, абс.	39	25
Длительность противоревматической терапии (годы) (Ме (25%; 75%))	4,1 (2,5; 8,3)	4,8 (1,3; 8,9)
Число переломов позвонков	11	6

Таблица 2. Характеристика противоревматической терапии больных, включенных в исследование

Препарат	Группа 1 (n = 39)		Группа 2 (n = 25)	
	доза (М ± m)	число детей	доза (М ± m)	число детей
Преднизолон	6,2 ± 2,5 мг/сут	39	–	–
Циклоспорин	4,4 ± 0,24 мг/кг в сут	23	4,25 ± 0,33 мг/кг в сут	8
Метотрексат	16,68 ± 3,4мг/м ² в нед	36	15,67 ± 4,2 мг/м ² в нед	23
Сульфасалазин	–	–	40 мг/кг в сут	4
Ритуксимаб	375 мг/м ² за введение	11	375 мг/м ² за введение	2
Инфликсимаб	7,4 ± 2,2 мг/кг за введение	5	6,7 ± 1,8 мг/кг за введение	9

рованного согласия родителей пациента и самих детей в возрасте старше 14 лет. Алендроновая кислота назначалась в дозе 1 мг/кг массы тела 1 раз в неделю в сочетании с комбинированным препаратом кальция и витамина D. Критериями включения в исследование являлись: отсутствие данных на эрозивные и язвенные процессы верхних отделов желудочно-кишечного тракта, нормальный сывороточный уровень кальция (общего и ионизированного), мочевины, креатинина, паратиреоидного гормона. При наличии у больных острых заболеваний верхних отделов ЖКТ проводилось соответствующее лечение. Коррекция гипокальциемии проводилась до назначения алендроната. Всем пациентам перед началом лечения было проведено полное клинико-лабораторное обследование, которое

затем проводилось на 24 и 48 неделях терапии. Контроль биохимического анализа крови, клинического анализа мочи осуществлялся каждые две недели. Для оценки эффективности проводимой терапии использовались следующие показатели: интегральный показатель минеральной плотности костной ткани Z-score, оценка пациентом или его родителем выраженности болевого синдрома (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы — ВАШ, где 0 мм соответствует отсутствию боли, 100 мм — очень сильной боли), сывороточный уровень «золотого» маркера остеообразования — остеокальцина, сывороточный уровень маркера костной резорбции — С-концевого телопептида. Безопасность терапии алендронатом оценивалась путем учета нежелательных явлений, регулярного контроля показателей биохимического анализа крови, клиниче-

ского анализа мочи, проведения контрольных эндоскопических исследований.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Для описания данных использовались 50-й процентиль или медиана (Me), а также 25-й и 75-й процентиля. Для сравнения данных в группах использовался метод Манна–Уитни для 2-х независимых групп. Для выявления зависимости между изучаемыми признаками применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Достоверными считались различия при уровне вероятности $p < 0,05$.

Длительность терапии алендроновой кислотой составила 48 нед.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До назначения алендроновой кислоты медиана значения показателя Z-score у всех пациентов, включенных в исследование, превышала $-2,5$ SD, что свидетельствует о тяжелом остеопорозе (рис. 1, 2). У нескольких детей Z-критерий имел сверхнизкие значения (ниже -4 SD). Эти пациенты отмечали выраженные боли в спине, требовавшие ежедневного применения НПВП.

На фоне лечения алендронатом у детей обеих групп был отмечен прирост минеральной плотности костной ткани. Обращает на себя внимание уменьшение размаха значений z-критерия, выходящих за пределы 25–75 перцентилей, за счет уменьшения числа детей с низкими показателями МПКТ. На фоне проводимого лечения статистически значимый рост медианы значения Z-критерия (в сравнении с исходным показателем) был выявлен спустя 12 мес терапии в группе детей, лечившихся глюкокортикоидами ($p < 0,05$, рис. 1), а также спустя 6 и 12 мес терапии

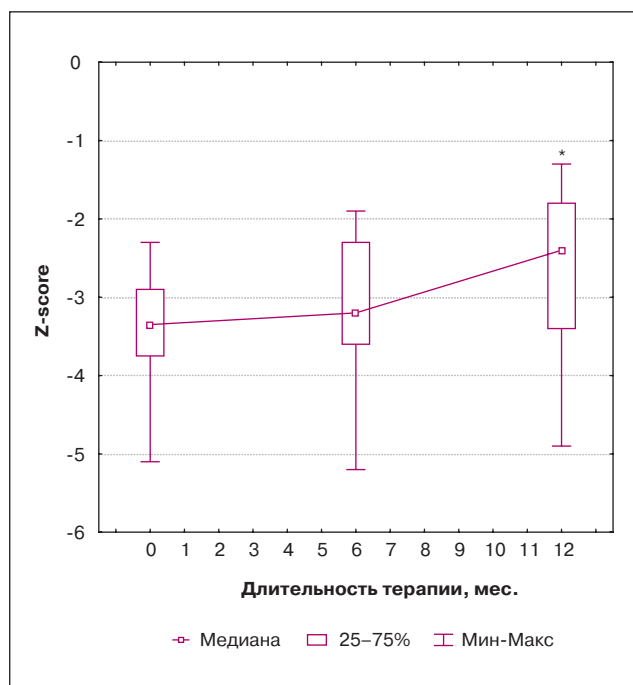
в группе детей, не лечившихся ГК ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно, рис. 2).

Необходимо отметить, что на фоне лечения алендронатом у 1 ребенка, не лечившегося ГК, через 12 мес наблюдения медиана значения Z-критерия превысила пороговую границу остеопении (-1 SD). Таким образом, уровень минеральной плотности костной ткани у этого пациента нормализовался.

На фоне лечения алендроновой кислотой в течение 12 мес отрицательная динамика значения показателя минеральной плотности костной ткани Z-score была отмечена у 2 больных первой и 3 пациентов второй группы. Данное обстоятельство явилось причиной отмены алендроната.

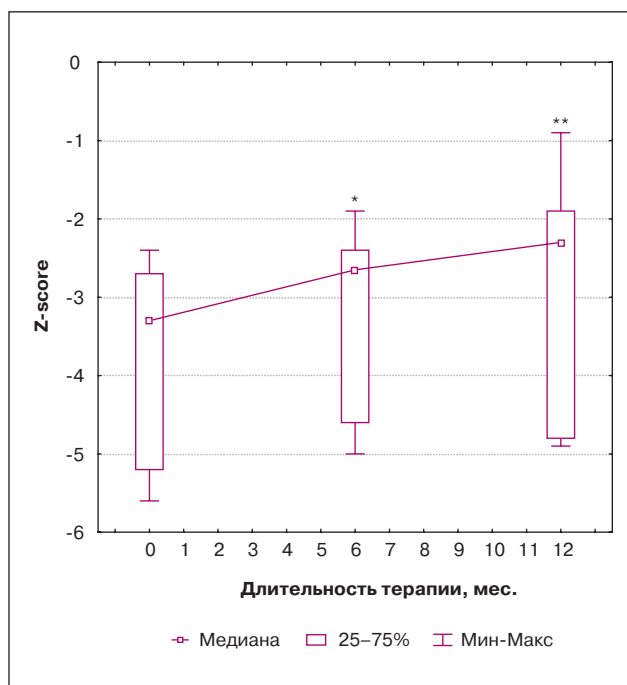
На момент включения в исследование все пациенты предъявляли жалобы на боли в спине. У большинства детей индекс боли составил 50 мм, что свидетельствует о выраженном болевом синдроме. На фоне проводимой терапии у большинства больных было отмечено снижение выраженности болевого синдрома. Уже через 6 мес лечения алендронатом в обеих группах наблюдалось статистически значимое уменьшение индекса боли ($p < 0,001$, в сравнении с исходным показателем, рис. 3, 4). Через год приема препарата указанная тенденция сохранялась: медиана значения индекса боли в обеих группах составила 10 мм. У 4-х пациентов первой и 9-ти — второй группы на фоне терапии удалось достичь полного купирования болевого синдрома (через 12 мес терапии значение индекса боли по визуальной аналоговой шкале составило 0). Снижение интенсивности болевого синдрома через год терапии алендронатом было статистически достоверным ($p < 0,0001$ и $p < 0,001$ в группах пациентов, лечившихся и не лечившихся глюкокортикоида-

Рис. 1. Динамика показателя минеральной плотности костной ткани Z-score на фоне терапии алендронатом у детей, лечившихся глюкокортикоидами (ВАШ) ($n = 39$)



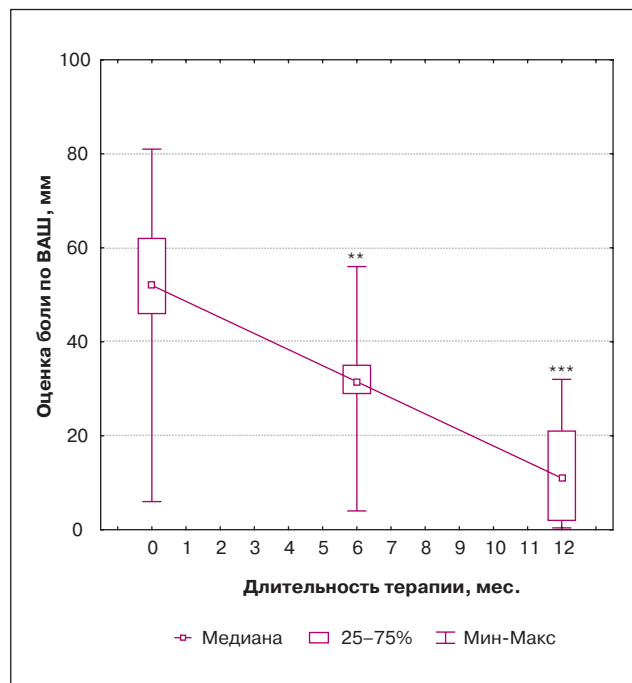
Примечание.
* $p < 0,05$.

Рис. 2. Динамика показателя минеральной плотности костной ткани Z-score на фоне терапии алендронатом у детей, не лечившихся глюкокортикоидами (ВАШ) ($n = 25$)



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

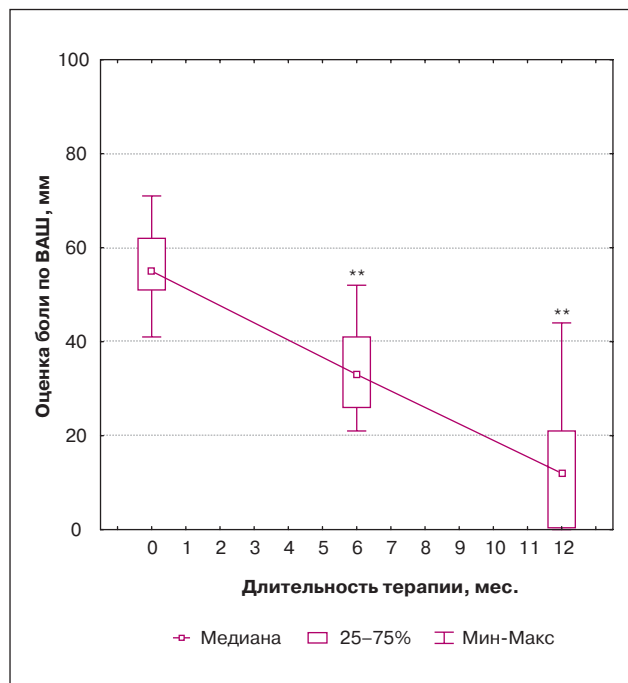
Рис. 3. Динамика интенсивности болевого синдрома на фоне терапии алендронатом у детей, лечившихся глюкокортикоидами ($n = 39$)



Примечание.

** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Рис. 4. Динамика интенсивности болевого синдрома на фоне терапии алендронатом у детей, не лечившихся глюкокортикоидами ($n = 25$)



Примечание.

** $p < 0,01$.

ми, соответственно). Повторных переломов позвонков и костей периферического скелета через год наблюдения не зафиксировано.

Через 12 мес лечения алендроновой кислотой у 2 пациентов первой группы индекс боли превышал значение 40.

Динамика сывороточного уровня остеокальцина у больных, включенных в исследование, представлено на рис. 5, 6. Как видно из представленных диаграмм, медиана значения концентрации остеокальцина в группе детей, не лечившихся глюкокортикоидами (рис. 6), не отличалась от нормативных значений и составила 61,2 нг/мл (при норме: 41,75–117 нг/мл). Сывороточный уровень остеокальцина у пациентов данной группы оставался практически неизменным в течение всего срока наблюдения.

В группе детей, получающих терапию глюкокортикоидами, до назначения алендроновой кислоты медиана значения остеокальцина была ниже нормативных значений и составила 40 нг/мл (рис. 5). У ряда больных отмечались сверхнизкие значения данного маркера остеобластического (до 3 нг/мл), что, по всей видимости, связано с негативным влиянием глюкокортикоидов на остеобласты. У детей, лечившихся глюкокортикоидами, через 6 и 12 мес терапии алендронатом сывороточный уровень остеокальцина достоверно повысился ($p < 0,05$) и достиг нормативных значений (рис. 5).

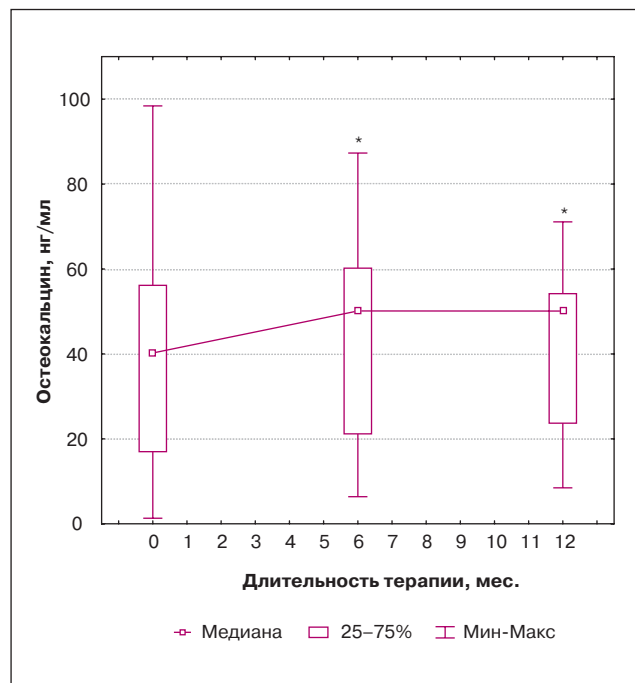
До начала терапии алендроновой кислотой медиана значения концентрации С-концевого телопептида в обеих группах превышала нормативные значения (7,38–11,3 нмоль/л), что свидетельствует о высокой скорости резорбции костной ткани (рис. 7, 8). Уровень С-концевого телопептида у детей, лечившихся глюкокор-

тикоидами, составил 12,1 нмоль/л, а у больных, не получавших ГК, — 12,42 нмоль/л. В группе больных, лечившихся глюкокортикоидами, через 6 и 12 мес терапии алендроновой кислотой было выявлено статистически значимое снижение концентрации С-концевого телопептида сыворотки крови ($p < 0,05$, $p < 0,001$, соответственно). Через 12 мес терапии медиана значения С-концевого телопептида достигла нормального уровня и составила 7,89 нмоль/л (рис. 7). Медиана значения концентрации С-концевого телопептида у детей, не лечившихся ГК, достоверно снизилась через 12 мес терапии алендронатом ($p < 0,05$) и достигла верхней границы нормы (рис. 8). Переносимость алендроновой кислоты у больных ювенильным артритом была удовлетворительной.

Наиболее частые нежелательные явления были связаны с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (табл. 3). Через 6 мес терапии у 3 пациентов, получавших терапию глюкокортикоидами, и у 1, не принимавшего ГК, отмечено развитие эрозивного эзофагита. Геморрагический гастрит был выявлен у 2 детей первой и 1-го второй группы. В 3 из 10 указанных случаев поражение ЖКТ было связано с нестрогим соблюдением правил приема алендроната: 1 пациентка запивала препарат фруктовым соком, 2 ребенка периодически принимали препарат после завтрака. Всем больным алендронат был временно отменен. Лечение препаратом было продолжено после завершения курса гастропротективной терапии.

Частота нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ была выше через 12 мес лечения алендроновой кислотой. Эрозивный эзофагит был диагностирован у 4 больных, получавших терапию глюкокортикоидами, и у 3-х детей, не принимавших ГК. Развитие

Рис. 5. Динамика сывороточного уровня остеокальцина (норма 41–117 нг/мл) на фоне терапии алендронатом у детей, лечившихся глюкокортикоидами ($n = 39$)



Примечание.

* $p < 0,05$.

Рис. 6. Динамика сывороточного уровня остеокальцина (норма 41–117 нг/мл) на фоне терапии алендронатом у детей, не лечившихся глюкокортикоидами ($n = 25$)

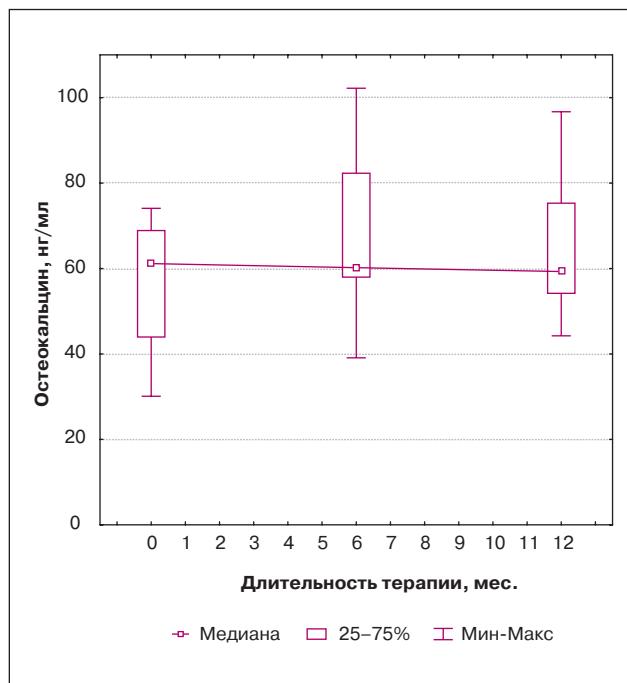
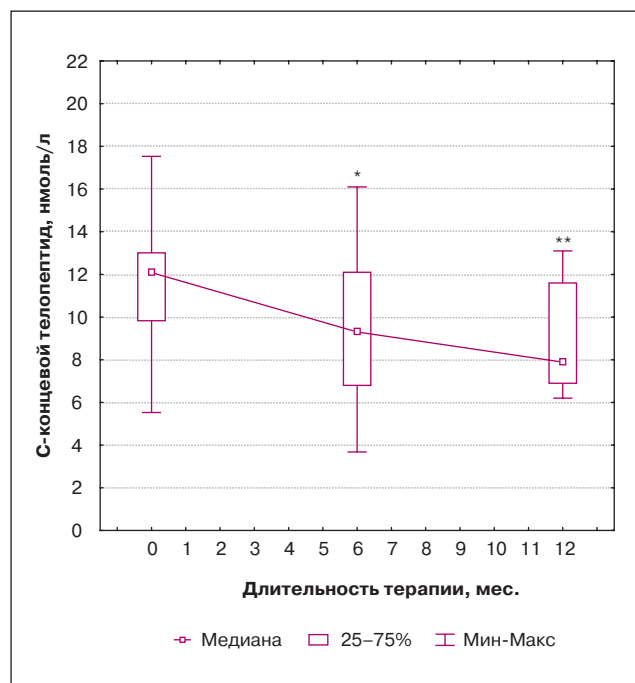


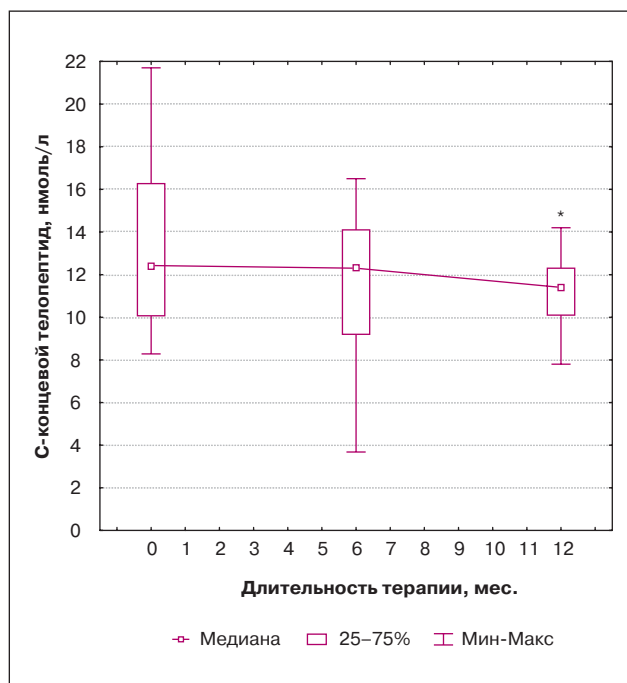
Рис. 7. Динамика сывороточного уровня С-концевого телопептида (норма 7,38–11,3 нмоль/л) на фоне терапии алендронатом у детей, лечившихся глюкокортикоидами ($n = 39$)



Примечание.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Рис. 8. Динамика сывороточного уровня С-концевого телопептида (норма 7,38–11,3 нмоль/л) на фоне терапии алендронатом у детей, не лечившихся глюкокортикоидами ($n = 25$)



Примечание.

* $p < 0,05$.

Таблица 3. Нежелательные явления терапии алендроновой кислотой у больных ювенильным артритом, включенных в исследование

Нежелательные явления	6 месяцев терапии		12 месяцев терапии	
	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2
Эзофагит	3	1	4	3
Гастрит	2	1	2	2
Гипокальциемия	2	1	–	–
Аллергические реакции	–	2	–	–
Всего	7	5	6	5

геморрагического гастрита было отмечено у 2 пациентов первой и 2-х — второй. По поводу выявленных изменений всем детям назначалась гастропротективная терапия. Повторное поражение верхних отделов ЖКТ явилось основанием для отмены алендроната 6 больным.

В течение первых 6 мес терапии алендроновой кислотой у 3 детей при контрольном биохимическом исследовании отмечалась гипокальциемия. Сывороточный уровень кальция восстановился после коррекции дозы комбинированного препарата кальция и витамина D. Через год терапии алендронатом сывороточный уровень кальция у всех пациентов оставался в норме.

После первого приема алендроновой кислоты у 2 больных было отмечено развитие аллергической реакции в виде появления зудящей сыпи вокруг рта и на локтях. Указанная реакция купировалась после назначения антигистаминных препаратов и не повторялась при последующем приеме алендроната.

Таким образом, настоящее исследование представляет данные о лечении остеопороза алендроновой кислотой у 64 пациентов с ювенильным артритом. На сегодняшний день это одно из первых исследований эффективности

и безопасности бисфосфонатов у детей с ревматическими болезнями в России. Результаты исследования показали, что алендроновая кислота обладает выраженным антиостеопоретическим эффектом у 87% больных ювенильным артритом. У детей, лечившихся глюкокортикоидами, терапия алендронатом в течение 12 мес способствовала достоверному уменьшению интенсивности болевого синдрома, повышению минеральной плотности костной ткани, нормализации сывороточной концентрации маркеров костного метаболизма (остеокальцина и С-концевого телопептида). У больных, не лечившихся глюкокортикоидами, терапия алендроновой кислотой в течение 12 мес способствовала достоверному уменьшению интенсивности болевого синдрома, повышению минеральной плотности костной ткани, снижению сывороточной концентрации С-концевого телопептида.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что алендроновая кислота высокоэффективна для лечения остеопороза у больных ювенильным артритом. Для разработки алгоритма лечения этого тяжелого контингента больных бисфосфонатами необходимо проведение дальнейшего исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M. et al. Lindsley Textbook of Pediatric Rheumatology 5 th ed. Philadelphia W.B. Saunders, 2005.
- Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: рук-во для врачей, преподавателей, науч. сотр. / Под общ. ред. А.А. Баранова. — М.: Веди, 2007.
- Prieur A.M., Chedeville G. Prognostic factors in juvenile idiopathic arthritis // Curr Rheumatol Rep. 2001. V. 3, № 5. P. 371–378.
- Thornton J., Ashcroft D., O'Neill T. et al. A systematic review of the effectiveness of strategies for reducing fracture risk in children with juvenile idiopathic arthritis with additional data on long-term risk of fracture and cost of disease management // Health Technol Assess. 2008. V. 12, № 3. P. 1–208.
- French A.R., Mason T., Nelson A.M. et al. Osteopenia in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis. A population based study // J Rheumatol. 200. V. 29, № 5. P. 1065–1070.
- Feldmann M., Maini S. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics // Immunological Reviews. 2008. V. 223. P. 7–19.
- Mundy G.R. Osteoporosis and inflammation // Nutrition reviews. 2007. V. 65, № 12. P. 147–151.
- Falcini F., Trapani S., Civinini R. et al. The primary role of steroids on the osteoporosis in juvenile rheumatoid patients evaluated by dual energy X-ray absorptiometry // J Endocrinol Invest. 1996. V. 19, № 3. P. 165–169.
- Остеопороз. Диагностика, профилактика, лечение. Клинические рекомендации. Российская ассоциация по остеопорозу / Под редакцией Л.И. Беневоленской и О.М. Лесняк. — М.: Гэотар, 2005.
- Rudge S., Hailwood S., Horne A. et al. Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment // Rheumatology (Oxford) 2005. V. 44. P. 813–818.
- Bianchi M.L., Cimaz R., Bardare M. et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study // Arthritis Rheum 2000. V. 43. P. 1960–1966.
- Cimaz R., Gattorno M., Sormani M.P. et al. Changes in markers of bone turnover and inflammatory variables during alendronate therapy in pediatric patients with rheumatic diseases // J Rheumatol. 2002. V. 29. P. 1786–1792.
- Fernandes J.L., Viana S.L., Rocha A.L. et al. Biphosphonate-induced radiographic changes in two pediatric patients with rheumatic diseases // Skeletal Radiol. 2004. V.33. P. 732–736.
- Bardare M., Grassi A., Dell'Era L. et al. Alendronate in the treatment of osteoporosis in rheumatic diseases of childhood // Ann Rheum Dis. 2000. V. 59. P. 742.
- Bayer M., Stepan J., Kutilek S. Alendronate in treatment of osteoporosis in childhood // Osteologicky Bulletin 2002. V. 7. P. 23–24.
- Unal E., Abaci A., Bober E. et al. Efficacy and safety of oral alendronate treatment in children and adolescents with osteoporosis // J Pediatr Endocrinol Metab. 2006. V. 19, № 4. P. 523–528.

Н.Е. Щиголева, И.А. Матина, А.П. Пономарева, Л.М. Карпина, А.А. Бологов

ГУ Российская детская клиническая больница, Москва

Применение инфликсимаба при воспалительных заболеваниях кишечника у детей

Контактная информация:

Щиголева Наталья Евгеньевна, кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии Российской детской клинической больницы

Адрес: 117513, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: 8 (495) 936-93-38, e-mail: Schigoleva_N_E@rdkb.ru

Статья поступила: 10.09.2009 г., принята к печати: 23.12.2009 г.

Статья посвящена актуальной проблеме — терапии воспалительных заболеваний кишечника. Подробно рассмотрены аспекты использования моноклональных антител к фактору некроза опухоли при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите. В статье описаны результаты собственных наблюдений и приведены данные зарубежных исследователей.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, лечение, инфликсимаб, антитела к фактору некроза опухоли, дети.

55

Инфликсимаб (Ремикейд) — моноклональные химерные антитела к фактору некроза опухоли (ФНО), был одобрен для клинического применения при рефрактерной и свищевой форме болезни Крона у взрослых в 1998 г. В это же время началось активное использование данного препарата и в детской практике. Так, в опубликованном в 2000 г. обзоре Северо-Американского общества детских гастроэнтерологов и диетологов сообщалось о 617 детях, пролеченных инфликсимабом по поводу язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) [1]. Тем не менее, официально препарат разрешен к применению только у детей старше 6 лет и только при болезни Крона. В связи с ростом встречаемости воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) среди детского населения, частым выявлением тяжелых форм и обнадеживающими результатами педиатрических исследований, целесообразно еще раз поднять вопрос о терапевтических возможностях инфликсимаба при ВЗК, показаниях к применению и безопасности в детской практике.

Фактор некроза опухоли (ФНО) — провоспалительный цитокин, который играет ведущую роль в патогенезе системных иммуновоспалительных и аутоиммунных

болезней, в том числе и ВЗК. Он необходим для привлечения и активации различных иммунных клеток в очаг воспаления и повышения продукции γ интерферона Т лимфоцитами слизистой оболочки [2]. Комбинация этих двух цитокинов ускоряет апоптоз кишечного эпителия и приводит к разрушению целостности эпителиального барьера [3]. В связи с этим, нейтрализация растворимого ФНО путем связывания специфическими антителами и последующего удаления возникающих белковых комплексов, должна снижать активность воспаления. Блокирующему действию инфликсимаба и приписывается клиническая эффективность препарата при болезни Крона. Однако, период полураспада инфликсимаба в сыворотке составляет около 10 дней, а благоприятный эффект присутствовал у пролеченных больных еще на протяжении года и дольше. Это свидетельствует о существовании иных механизмов действия антител к ФНО при воспалительных заболеваниях кишечника. Очевидно, что инфликсимаб реализует свое действие, связывая мембранный ФНО. Активируя каспазы 8, 9, 3 и увеличивая соотношение проапоптотических белков bax/bcl-2 в митохондриях, он вызывает в иммунных

N.E. Schigoleva, I.A. Matina, A.P. Ponomaryova, L.M. Karpina, A.A. Bologov

State Establishment Russian Children's Clinical Hospital, Moscow

Use of infliximab in the case of inflammatory bowel disease in children

The Article is focused on the pressing issue, i.e. the therapy of inflammatory bowel diseases. It reviews in detail the aspects of using monoclonal antibodies to the tumor necrosis factor in the case of Crohn's disease and unspecific ulcerative colitis. The article describes the results of the authors' observations and provides data obtained by foreign researchers.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, treatment, Infliximab, antibodies to the tumor necrosis factor, children.

клетках апоптоз [4–6]. Инфликсимаб селективно уничтожает активированные моноциты и Т лимфоциты в очаге воспаления, не затрагивая клетки, циркулирующие в крови и находящиеся в покое. Таким образом, преодолевается барьер устойчивости к апоптозу Т лимфоцитов в собственной пластинке слизистой, присущий болезни Крона.

Первым пациентом, получившим анти-ФНО антитела в качестве лечения, была 13-летняя девочка с тяжелой рефрактерной формой болезни Крона. Эффект был поразительно быстрым и сопровождался заживлением язвенных дефектов [7]. В 1999 г. совместными усилиями гастроэнтерологов США и Европы было проведено первое контролируемое многоцентровое исследование применения инфликсимаба у детей [8]. Двадцать одному ребенку с тяжелой рефрактерной формой болезни Крона однократно был введен инфликсимаб. В зависимости от рандомизации пациенты получили препарат в дозе 1, 5, или 10 мг/кг. По истечении месяца после инъекции 86% детей отреагировали на терапию инфликсимабом 5 мг/кг и 14% пациентов достигли ремиссии. Больные, получившие 10 мг/кг, отреагировали в меньшем проценте случаев (57%), но достигли ремиссии в 43% случаев. К 12 и 20 неделе ремиссия была констатирована у 14 и 50% пациентов, соответственно, в группе, получившей препарат в дозировке 5 мг/кг; и у 33 и 33%, соответственно, в группе, получившей 10 мг/кг. Таким образом, по результатам исследования, доза 5 мг/кг выглядела предпочтительнее, но на достижение ремиссии заметное влияние оказывала сопутствующая кортикостероидная терапия. За этим наблюдением последовала серия небольших пилотных испытаний. Результаты всех их оказались схожи: препарат демонстрировал высокие результаты у детей с рефрактерной формой болезни Крона [6, 9–14], в том числе и с осложненным метастатическим поражением [15]. Эффективность препарата по результатам проспективного мультицентрового рандомизированного открытого исследования REACH у детей со среднетяжелой и тяжелой формой болезни Крона [16] превосходила подобные результаты у взрослых в исследовании ACCENT [17]. К десятой неделе клинический эффект был достигнут у 88,4% детей, клиническая ремиссия — у 58,9% пациентов; тогда как у взрослых к десятой неделе клинический эффект отмечался только у 66,7%, ремиссия — у 39,1% больных. В данном исследовании также изучалось два режима поддерживающей терапии: введение инфликсимаба каждую 8-ю и каждую 12-ю неделю. Лучший результат был получен при более интенсивной терапии — при введении препарата каждую 8 неделю. В этой группе к 54-й неделе терапии клинический эффект сохранялся у 63,5% пациентов, а клиническая ремиссия — у 55,8% больных. При режиме введения инфликсимаба 1 раз в 12 недель, к 54-й неделе лечения положительный терапевтический эффект сохранялся лишь у 33,3% больных, а клиническая ремиссия — у 23,5% больных. Интересен тот факт, что при однократной инфузии инфликсимаба клинический эффект был более продолжительным у больных с длительностью заболевания менее 2 лет [10].

Наиболее важный вопрос — снимает ли препарат анти-ФНО необходимость в стероидной терапии у детей с болезнью Крона, остается открытым. Имеются и сторонники, и противники данного подхода [18–21]. По данным единственного многочисленного мультицентрового рандомизированного исследования REACH, включавшем 112 детей, свободная от стероидов ремиссия к 54 неделе была достигнута у 75% больных, получавших инфликсимаб каждые 8 недель.

Обнаделяющие результаты, но с меньшей доказательной основой были получены и при лечении язвенного

колита у детей. Ретроспективное наблюдение 9 пациентов детского госпиталя в Филадельфии показало, что кратковременное лечение ассоциировано с благоприятным эффектом (клиническое улучшение наблюдалось у 7 пациентов), который мог сохраняться и в дальнейшем [22]. В другом исследовании 14 детей с язвенным колитом получали три внутривенные инфузии инфликсимаба в дозировке 5 мг/кг на 0, 2 и 6-й неделях. Отреагировали на терапию 11 пациентов [23]. В открытом исследовании, проведенном в детском центре Джонса Хопкинса, включившем 12 детей, полная ремиссия была достигнута у 9 пациентов, из них у 8 ответ на лечение сохранялся и в отдаленном периоде (медиана длительности наблюдения составила 10,4 месяца), доза стероидов была снижена с 45 мг/сут после первой инфузии инфликсимаба до 7,8 мг/сут через 7 нед ($p = 0,008$) [24]. Все три испытания были ретроспективными и не контролируемыми, а потому их интерпретация должна осуществляться с большой осторожностью.

Первые публикации об успешном применении инфликсимаба вызвали некоторую эйфорию. Однако вслед за этим появились и отрезвляющие сообщения о неудачах и серьезных побочных явлениях, иногда приводивших к летальным исходам [25]. К настоящему времени этот препарат получили уже около 1 млн 200 тыс. пациентов во всем мире. Именно по инфликсимабу имеется наибольший опыт применения и наибольшая база данных по безопасности.

Побочные действия инфликсимаба включают реакции, связанные с непосредственным введением препарата (лихорадка, головная боль, уртикарная сыпь, тошнота, боль в животе, боль в месте инъекции), различные инфекции и гнойно-воспалительные процессы, которые в большинстве случаев не носят серьезного характера. Поскольку инфликсимаб — это мышино-человеческие химерные антитела, то они сами могут служить объектом продукции антихимерных антител после однократной или повторных инфузий. Исследования у взрослых показывают, что антихимерные антитела обнаруживаются у 13% больных; их наличие, по мнению ряда авторов, ассоциировано с более высокой частотой инфузионных реакций [26]. В редких случаях развиваются демиелинизирующие процессы и аллергические реакции. Установлено, что инфликсимаб может вызывать активацию старых очагов туберкулеза, поэтому у врачей должна быть соответствующая настороженность. Перед назначением препарата необходимо обследовать больных рентгенологически и с применением туберкулиновых проб.

Согласно TREAT-регистру, на август 2004 г. анализ безопасности длительной (более года) терапии был проведен у 6290 пациентов с болезнью Крона, из которых 3179 больных получали инфликсимаб и 3111 находились на других видах терапии [27]. Острые постинфузионные реакции встречались у 4,6% больных, получавших инфликсимаб, на 20 309 инфузий. Достоверно выше в этой группе была частота серьезных инфекционных осложнений 1,27 на 100 пациентов-лет. Однако дополнительный логический регрессионный анализ показал, что независимыми факторами развития инфекций были преднизолон, тяжесть заболевания и использование наркотических анальгетиков, а не инфликсимаб. Случаев туберкулеза не было отмечено ни в одной группе. Конечно, наибольшие беспокойства обусловлены риском развития злокачественных новообразований. В регистре TREAT не выявлено повышение риска развития новообразований у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, получавших инфликсимаб. Частота развития неоплазий была одинаковой в обеих группах.

В литературе идут оживленные дискуссии о взаимосвязи между лечением инфликсимабом и возникновением лимфомы, так как описаны случаи развития лимфом среди

пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, получавших инфликсимаб [28]. К 1999 г. у 7 человек из 917 больных, участвовавших в клинических испытаниях, развилась лимфома [29]. В июне 2006 г. были опубликованы постмаркетинговые сообщения о 6 случаях развития редкого подтипа неходжкинской лимфомы (гепатолиенальная Т клеточная лимфома) у подростков и молодых пациентов с болезнью Крона в возрасте от 12 до 31 года (5 из этих пациентов были в возрасте от 12 до 19 лет). Все они одновременно с инфликсимабом получали азатиоприн и 6-меркаптопурин. Длительность терапии составляла от 1–2 инфузий до 4 лет поддерживающей терапии. Причинная роль инфликсимаба в развитии гепатолиенальной Т клеточной лимфомы не установлена и остается неясной. Нет ни одного упоминания о случаях развития лимфомы у пациентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориазическим артритом, псориазом или язвенным колитом, по поводу которых назначалось лечение инфликсимабом.

Таким образом, решение о назначении инфликсимаба детям нужно принимать, учитывая потенциальные побочные явления. Очень важны детальный сбор анамнеза, физикальные данные, результаты лабораторных исследований. Перед назначением иммуносупрессивной и анти-ФНО терапии соответствующими методами обследования должна быть исключена возможность инвазии паразитами или инфицирование микроорганизмами и вирусами. За пятилетний период (2004–2009 гг.) в отделении гастроэнтерологии Российской детской клинической больницы (г. Москва) терапию инфликсимабом получили 24 ребенка с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом. В данной группе пациентов было проведено 27 индукционных курсов, так как 3 детям препарат назначался повторно. Препарат вводился в соответствии с инструкцией из расчета 5 мг/кг массы тела, у 4 детей доза препарата повышалась до 10 мг/кг массы тела. Индукционный курс включал 3 введения препарата по схеме 0–2–6 нед. Поддерживающее лечение различной длительности проводилось планово после индукционного курса с регулярными инфузиями инфликсимаба каждые 8 нед. Возраст пациентов варьировал от 3 до 17 лет, средний возраст составил $12,17 \pm 0,58$ лет, медиана 12,0 лет (рис. 1).

Необходимо отметить, что у большинства детей на момент начала терапии инфликсимабом была значительная длительность болезни и в среднем составила $3,92 \pm 0,17$ года (медиана 2,5 г.). Кроме того, всем пациентам ранее без эффекта была проведена иммуносупрессивная терапия: только 3 ребенка до начала терапии инфликсимабом получали иммуносупрессивную терапию менее 6 месяцев; остальные пациенты находились на поддерживающем лечении стероидами, азатиоприном от 1 года до нескольких лет.

На момент начала терапии инфликсимабом 18 пациентов получали преднизолон, 21 — азатиоприн, 1 — циклоспорин и 1 — метотрексат. Полностью отменить терапию стероидами, на фоне поддерживающего лечения анти-ФНО, не смогли 7 человек, из них 5 больных с тяжелым течением язвенного колита, 1 ребенок с болезнью Крона толстой кишки, осложненной хроническим ювенильным артритом, в связи с сохраняющейся высокой активностью артрита и 1 ребенок с болезнью Крона тонкой кишки и экссудативной энтеропатией. У всех пациентов удалось снизить дозу стероидов до 0,2–0,3 мг/кг в сут (рис. 2). Можно отметить, что чем выше была исходная доза преднизолона, тем значительнее оказалась степень ее снижения на фоне терапии инфликсимабом.

До начала терапии всем пациентам проводилось обследование для исключения латентного туберкулеза (рентгено-

графия легких и реакция Манту с 2 ТЕ, консультация фтизиатра) и активной ЦМВ-инфекции (иммуноферментный анализ сыворотки крови на наличие IgM, IgG, по показаниям — ПЦР).

Мы использовали инфликсимаб у 13 пациентов с рефрактерным течением язвенного колита с высокой эндоскопической активностью (рис. 3).

В группе больных с язвенным колитом только индукционный курс был проведен 3 детям, из них 1 ребенку повторно через год. У всех пациентов клиническая ремиссия была достигнута после 2-го введения препарата, эндоскопическая (оценивалась по результатам ректороманоскопии, проводившейся после 3-го введения инфликсимаба) — только у 2-х больных, у третьего пациента сохранялась выраженная эндоскопическая активность. В качестве поддерживающего лечения после окончания индукционного курса все пациенты получали азатиоприн. На фоне приема азатиоприна у 2 детей обострения болезни на протяжении двух лет наблюдения не отмечалось (именно у этих пациентов была достигнута эндоскопическая ремиссия на фоне индукционного курса). У 1-го пациента имело место среднетяжелое обострение язвенного колита через 12 мес после окончания индукционного курса и в качестве поддерживающего лечения был назначен микофенолат мофетил. Обострений заболевания на протяжении двух лет наблюдения у этого пациента не было, по данным фиброколоноскопии, проведенной через 2 года от окончания повторного индукционного курса инфликсимаба, констатирована эндоскопическая ремиссия.

Рис. 1. Распределение по возрасту больных, получавших терапию инфликсимабом

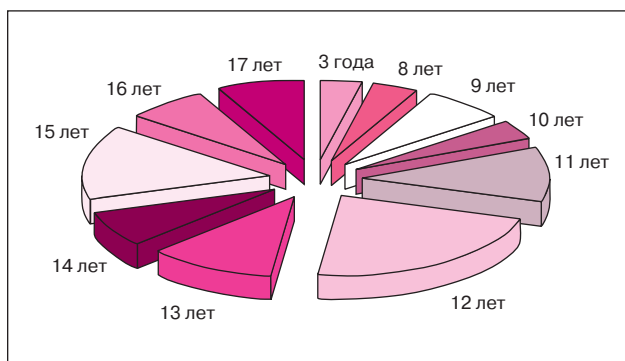


Рис. 2. Индивидуальная динамика дозы преднизолона на фоне терапии инфликсимабом у больных с воспалительными заболеваниями кишечника

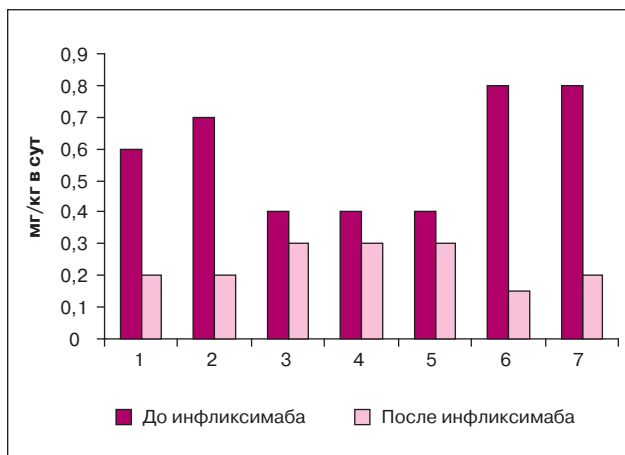


Таблица. Терапия неспецифического язвенного колита у детей на момент начала поддерживающей терапии инфликсимабом

Препарат	Количество больных (9 человек)
Преднизолон:	8
1 мг/кг в сут	1
0,5 — меньше 1 мг/кг в сут	5
до 0,5 мг/кг в сут	2
Азатиоприн (с преднизолоном)	7
Селлсепт (с преднизолоном)	1
Метотрексат (без преднизолона)	1

Одному ребенку, получившему только индукционный курс инфликсимаба, через 6 месяцев, в связи с умеренным обострением язвенного колита и гормонозависимостью, препарат был назначен повторно в качестве поддерживающей терапии как монотерапия. Проведено 7 инфузий:

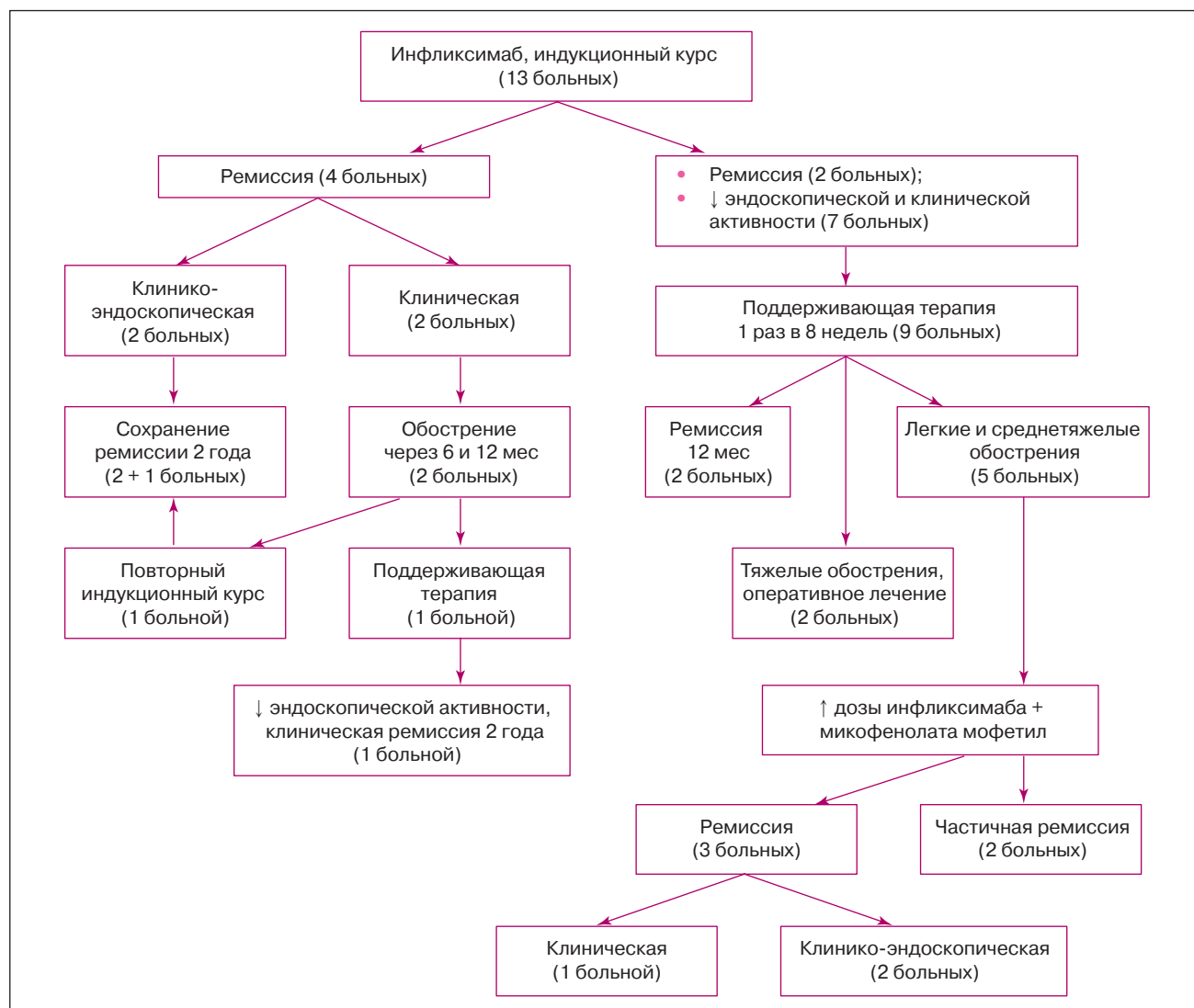
после 1-го введения была достигнута стойкая клиническая ремиссия, по данным контрольной фиброколоноскопии отмечалось снижение эндоскопической активности с выраженной до минимальной. Ребенок был переведен на терапию азатиоприном.

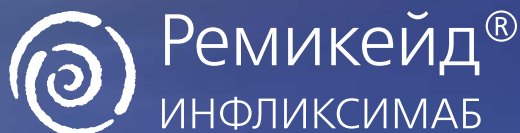
Плановое поддерживающее лечение инфликсимабом проведено у 9 больных: на момент начала терапии 8 детей получали преднизолон (7 — в сочетании с азатиоприном и 1 пациент — в сочетании с микофенолата мофетилом) и 1 больной получал метотрексат, который в последующем был отменен (табл.).

Свободную от стероидов ремиссию удалось достичь у 3 пациентов, из них у 2 — через 3 месяца от начала терапии и у 1 — через 6 месяцев. Отменить стероиды не удалось 5 пациентам, однако у всех детей доза преднизолона была снижена до $\leq 0,3$ мг/кг массы тела в сутки.

На фоне поддерживающего лечения инфликсимабом обострений болезни в течение одного года после 1-го введения препарата не было у 2 детей. Двое больных были прооперированы: один через 16 нед, другой через 22 нед от начала терапии инфликсимабом. У остальных 5 пациентов на протяжении 38 нед терапии анти-ФНО имело место клиническое улучшение. Зафиксированы 3 среднетяжелых и 10 легких обострений язвенного колита на протяжении периода терапии. В последующем эти

Рис. 3. Эффективность применения инфликсимаба при язвенном колите у детей





ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



РЕМИКЕЙД®
Международное непатентованное название (МНН): инфликсимаб. **Состав:** Активное вещество: инфликсимаб. Вспомогательные вещества: сахароза, полисорбат 80, натрия дигидрофосфат, натрия гидрофосфат.
Фармакотерапевтическая группа. Селективные иммунодепрессанты. Код АТХ: L04AA12. **Биологические свойства.** Ремикейд является химерным соединением на основе гибридных мышечных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд обладает высоким сродством к фактору некроза опухоли альфа (ФНО α), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. **Показания к применению в педиатрии: болезнь Крона у детей и подростков.** Лечение больных детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно, страдающих болезнью Крона в активной форме, средней или тяжелой степени при неэффективности, непереносимости или наличии противопоказаний к стандартной терапии, включающей глюкокортикостероиды и/или иммунодепрессанты. Лечение Ремикейдом способствует уменьшению симптомов заболевания, достижению и поддержанию ремиссии, снижению дозы или отмене глюкокортикостероидов, улучшению качества жизни больных. **Противопоказания.** Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие мышечные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция. Сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет. **Способ применения и дозы.** Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроеным стерильным апиогенным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. **Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно.** Первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения, и далее – каждые 8 недель. У некоторых пациентов для достижения эффекта от лечения может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг. Лечение Ремикейдом следует проводить одновременно с применением иммуномодуляторов – 6-меркаптопурина, азатиоприна или метотрексата. При отсутствии эффекта от лечения в течение 10 недель дальнейшее применение Ремикейда не рекомендуется. **Повторное назначение Ремикейда при ревматоидном артрите и болезни Крона.** В случае рецидива заболевания Ремикейд может быть снова назначен в течение 16 недель после введения последней дозы. Повторное применение препарата через 2-4 года после введения последней дозы у значительного процента пациентов сопровождается развитием аллергических реакций замедленного типа. Риск развития этих реакций в интервале 16 недель – 2 года не известен. Поэтому проведение повторного лечения с интервалом более 16 недель не рекомендуется. **Побочное действие.** Наиболее частые побочные явления (частота $<1:10 - >1:100$): инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка; крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи; вирусная инфекция (грипп, герпес); реакции по типу сывороточной болезни, головная боль, вертиго, головокружение; приливы, инфекции дыхательных путей, синусит, одышка; боль в животе, диарея, тошнота, диспепсия; повышение печеночных трансаминаз. Полную информацию, о побочном действии и взаимодействии с другими лекарственными средствами см. в инструкции по медицинскому применению. **Форма выпуска.** По 100 мг активного вещества в стеклянных флаконах, закрытых резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками и защищенными пластиковыми крышками. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Условия хранения и транспортирования.** В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8 °C, не замораживать. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25 °C в течение не более 48 часов. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности! Условия отпуска из аптек – по рецепту. **Производитель:** Сентокор Б.В., Эйндховен 101, 2333 СВ, Лейден, Нидерланды. **Примечание:** По вопросам качества и побочного действия обращаться в ФГУН «ГИСК им. Л.А. Тарасевича Роспотребнадзора» по адресу: Москва 119002, пер. Сивцев-Вражек, д.41, тел. (495) 241-39-22, факс (495) 241-92-38, или к представителю Производителя в России: ООО «Шеринг-Плау, часть MSD» по адресу: Москва, 119049, ул. Шаболовка, 10 стр.2, тел. (495) 916-71-00, факс (495) 916-70-94. Ремикейд зарегистрирован в Российской Федерации: РУ П N 012943/01-251209. **Внимание!** Полную информацию о препарате Ремикейд, включая данные по приготовлению инфузионного раствора, особые указания, а также более подробную информацию о побочном действии смотрите в инструкции по применению, вложенной в упаковку. Введение Ремикейда может осуществляться только под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом, псориазом, псориатическим артритом или воспалительными заболеваниями кишечника.

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «Шеринг-Плау», часть MSD
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел.: (495) 916-71-00
Факс: (495) 916-70-94

SP-PR-Rem - 07-01-10



пациенты были переведены на поддерживающее лечение микофенолата мофетилем, на фоне которого стойкая клиническая ремиссия была достигнута у 3 из 5 детей. У 4 детей этой группы доза инфликсимаба была повышена до 10 мг/кг массы тела в сут, однако положительного терапевтического эффекта достигнуто не было.

Эндоскопическая ремиссия (оценивалась по результатам ректороманоскопии после 3-го и 6-го введений инфликсимаба) на фоне поддерживающего лечения была достигнута только у 2-х пациентов: у одного после 3-го введения препарата, у другого — после 6-го введения.

Длительность катамнеза после отмены инфликсимаба варьирует от 3 до 22 мес и составляет в среднем $15,5 \pm 4,3$ мес. Азатиоприн в качестве поддерживающей терапии получали 2 больных, микофенолата мофетил — 6 пациентов, из них 3 в сочетании с преднизолоном. Только у 4 детей обострений заболевания за период наблюдения не было. Двое больных прооперировано в связи с тяжелыми обострениями болезни: один через 10 мес от окончания терапии инфликсимабом в связи с тяжелым обострением язвенного колита, другой — через 14 мес. У данного пациента имела место гормонозависимость, сохранялась выраженная эндоскопическая активность.

У одного из пациентов каждые 2–3 месяца отмечаются легкие обострения язвенного колита, у другого — среднетяжелое обострение зафиксировано через 3 мес после окончания поддерживающего лечения. Данный пациент получал инфликсимаб в течение 2 лет. Эндоскопическая ремиссия сохраняется у 3 детей, выраженная эндоскопическая активность по данным контрольной фиброколоноскопии констатирована у 2-х пациентов, умеренная — у 2-х и минимальная у 1-го.

Среди пациентов, пролеченных инфликсимабом, было 11 детей с болезнью Крона, получивших 12 индукционных курсов (Медиана длительности болезни у них составила 22 мес). Поддерживающее лечение проведено 9 пациентам. Одному ребенку препарат был назначен в качестве поддерживающего лечения через 3 года после проведения первого индукционного курса в связи с тяжелым обострением болезни. Курс терапии инфликсимабом был прерван после 1-го введения у одного ребенка.

Из 11 пациентов, получивших инфликсимаб, 6 детей были с изолированным поражением различных отделов желудочно-кишечного тракта: 3 ребенка с изолированным поражением толстой кишки, 2 — подвздошной и 1 пациент — тонкой кишки. Илеоколит имел место у 1 пациента. Сочетанное поражение двенадцатиперстной кишки, терминального отдела подвздошной и толстой кишки — у 1 больного. У 3 пациентов процесс в ротовой полости сочетался с поражениями различных отделов желудочно-кишечного тракта: пищевода, двенадцатиперстной, подвздошной и толстой кишки.

У половины больных имели место внекишечные осложнения болезни Крона: у двоих детей — хронический ювенильный артрит и по одному пациенту с системным васкулитом, псориазом, аутоиммунным гепатитом, гангренозной пиодермией. Периаанальные проявления болезни Крона наблюдались только у двух пациентов в виде простых параректальных свищей.

Активность патологического процесса оценивали по педиатрическому индексу активности болезни Крона. На момент назначения инфликсимаба у 7 пациентов педиатрический индекс активности болезни Крона варьировал от 30 до 65 баллов ($35,6 \pm 11,2$). Основную часть группы составили пациенты с умеренной, а у двоих детей отмечена выраженная активность. Показанием к назначению инфликсимаба двум пациентам стала выраженная активность хронического ювенильного артрита. Гормонозависимость имела место у 6 больных.

Все пациенты получали инфликсимаб в сочетании с азатиоприном.

На момент назначения препарата анти-ФНО в качестве поддерживающего лечения 6 детей получали преднизолон, из них 5 человек в сочетании с азатиоприном, 3 ребенка получали только поддерживающую терапию азатиоприном.

Продолжительность терапии инфликсимабом варьировала от 14 до 94 нед ($47,8 \pm 23,4$ нед).

Клиническая ремиссия болезни Крона (снижение педиатрического индекса активности менее 10 баллов) была достигнута у всех детей с активной формой в различные сроки. После первого введения препарата у 6 больных, после второго введения у 2 больных, после третьего — у 1 ребенка. У всех пациентов с параректальными свищами после 1-го введения препарата прекратилось отделяемое из свищей, у одного из них свищ закрылся. На фоне поддерживающего лечения инфликсимабом обострений болезни не было отмечено ни у одного пациента. У 4 пациентов через 12 нед от начала терапии был отменен преднизолон.

У двух больных с поражением ротовой полости рубцевание язв отмечено уже после 1-го введения инфликсимаба, у одного — после 2-го введения. По данным фиброэзофагогастодуоденоскопии, у 3 больных с поражением двенадцатиперстной кишки эндоскопическая ремиссия была достигнута после 2-го введения препарата, у одного с поражением пищевода эндоскопическая ремиссия достигнута только после 8-го введения. Контрольная фиброколоноскопия была проведена только у одного ребенка после 8-го введения инфликсимаба, констатирована эндоскопическая ремиссия. У больной с болезнью Крона, осложнившейся вторичной экссудативной энтеропатией после 3-го введения препарата, стабилизировались показатели общего белка и альбумина.

Из двух детей с неактивной стадией болезни Крона толстой кишки и тяжелым обострением хронического ювенильного артрита после 1-го введения инфликсимаба стойкая клинко-лабораторная ремиссия артрита была достигнута у одного пациента. Однако через 3 месяца после отмены препарата (проведено 7 введений) отмечалось тяжелое обострение спондилоартрита. У другого ребенка на фоне поддерживающего лечения (проведено 9 введений) имело место лишь кратковременное улучшение от 4 до 7 нед после введения препарата.

Среди пациентов, длительно находившихся на поддерживающем лечении инфликсимабом, были 2 ребенка с хроническим вирусным гепатитом. У больного с хроническим гепатитом В + D, несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию, нормализовался уровень сывороточных трансаминаз, но сохранялась высокая степень репликации как вируса В, так и D. У пациента с хроническим гепатитом С на фоне лечения инфликсимабом был достигнут ранний вирусологический ответ.

Отмечена высокая эффективность препарата в лечении гангренозной пиодермии, что учитывая низкую результативность терапии этого осложнения высокими дозами стероидов, циклоспорином и такролимусом. У одного из наших пациентов на фоне применения инфликсимаба была достигнута клинко-лабораторная ремиссия системного васкулита.

Катамнестическое наблюдение после отмены препарата было проведено у 4 детей. Длительность наблюдения составила от 6 мес до 3 лет ($2,3 \pm 1,1$ года). Все пациенты после отмены препарата анти-ФНО получали поддерживающую терапию азатиоприном. Только у 1 ребенка был отмечен рецидив болезни Крона умеренной степени активности через 3 года после окончания индукционного курса инфликсимаба, у остальных детей обострения заболевания не было.

Инфузионные реакции отмечены у 4 из 24 пациентов, из них у двух больных — на 2-е введение препарата. У одного ребенка отмечались инфузионные реакции на каждое введение инфликсимаба и были связаны с увеличением скорости инфузии препарата более 10 мл/ч в первые два часа от начала введения препарата. У одного ребенка на 10-й день после первой инфузии инфликсимаба развилась крапивница, в связи с чем препарат был отменен. Инфузионные реакции проявлялись чувством стеснения в груди, одышкой, покраснением, лихорадкой с ознобом, головными болями. Указанные состояния купировались после прекращения введения препарата, назначения кортикостероидов, антигистаминных средств. В дальнейшем инфузия проводилась с меньшей скоростью, чем та, на фоне которой развилась реакция. Тубинфицирование имело место у 6 из 24 больных. Всем тубинфицированным пациентам, по рекомендации фтизиатра, проводилась химиопрофилактика туберкулеза. На фоне терапии инфликсимабом случаев развития туберкулеза не было. Таким образом, накопленный нами опыт применения Ремикейда, свидетельствует о его высокой эффективно-

сти как в достижении, так и в поддержании клинической ремиссии у детей с рефрактерной к терапии болезни Крона среднетяжелого и тяжелого течения. Однако необходимы дальнейшие контролируемые многоцентровые наблюдения для разработки четких схем монотерапии инфликсимабом и комплексного лечения антицитокиновыми и иммуносупрессивными средствами.

При использовании инфликсимаба в терапии язвенного колита стойкой клинической ремиссии удалось достичь только у трети больных. При отсутствии полной клинической ремиссии после индукционного курса инфликсимабом поддерживающее лечение данным препаратом, а также повышение дозы оказались неэффективны. Следует также отметить, что применение инфликсимаба у детей с язвенным колитом должно быть тщательно взвешено, так как колэктомия может полностью избавить от этой болезни.

Для предотвращения побочных явлений, связанных с терапией инфликсимабом, необходимо строго придерживаться инструкции по применению препарата, регламентирующей скорость введения препарата, меры профилактики и лечения трансфузионных реакций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Markowitz J., Grancher K., Kohn N. Infliximab therapy for pediatric IBD: a survey of physicians' attitudes (abstract) // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000. 31 (Suppl. 2). S79-S80.
2. Pohn J.L., Landers C.J., Targan S.R. et al. A soluble factor produced by lamina propria mononuclear cells is required for TNF-alpha enhancement of IFN-gamma production by T cells // *J Immunol* 1999. № 163. P. 4277–4283.
3. Heuschkel R.B., MacDonald T.T., Monteleone G. et al. Imbalance of stromelysin-1 and TIMP-1 in the mucosal lesions of children with inflammatory bowel disease // *Gut.* 2000. № 47. P. 57–62.
4. Liigering A., Schmidt M., Liigering N. et al. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway // *Gastroenterology.* 2001. № 121. P. 1145–1157.
5. Rutgeerts P. A Critical Assessment of new Therapies in Inflammatory Bowel Diseases // *J Gastroenterol Hepatol.* 2002. 17 (Suppl.). S177.
6. Serrano M.S., Schmidt-Sommerfeld E., Kilbaugh T.J. et al. Use of infliximab in pediatric patients with inflammatory bowel disease // *Ann Pharmacother.* 2001. № 35. P. 823–828.
7. Derkx B., Taminiau J., Radema S. et al. Tumor-necrosis-factor antibody treatment of Crohn's disease // *Lancet.* 1993. № 342. P. 173–174.
8. Baldassano R., Vasilias E., Braegger C.P. et al. A multicenter study of infliximab (anti-TNF-alpha antibody) in the treatment of children with active Crohn's disease (abstract) // *Gastroenterology.* 1999. № 116. A 665.
9. Hyams J.S., Markowitz J., Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents // *J Pediatr.* 2000. № 137. P. 192–196.
10. Kugathasan S., Werlin S.L., Martinez A. et al. Prolonged duration response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease // *Am J Gastroenterol.* 2000. 95. P. 3189–3194.
11. Revue N., Bourgeois A., Buts J.P. et al. Three cases of Crohn's disease treated with anti-TNF (Remicade) (abstract) // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000. 31 (Suppl. 2). S. 225.
12. Ruemmele F.M., Lachaux A., Cezard J.P., Morali A. et al. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy // *Inflamm Bowel Dis.* 2009. 15 (3). P. 388–394.
13. Vasilias E.A., Thomas D.W., Schaffer S. et al. Collaborative experience of open-label infliximab in refractory pediatric Crohn's disease (abstract) // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999. № 29. P. 525.
14. Wynands J., Belbouab R., Candon S., Talbot C. et al. 12-month follow-up after successful infliximab therapy in pediatric Crohn disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008. 46 (3). P. 293–298.
15. Escher J.C., Stof T.J., Van Deventer S.J. et al. Successful treatment of metastatic Crohn's disease with infliximab // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002. № 34. P. 420–423.

16. Hyams J., Crandall W., Kugathasan S., Griffiths A., Olson A., Johans J. et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children // *Gastroenterology.* 2007. 132 (3). P. 863–873.
17. Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R., Mayer L.F., Schreiber S., Colombel J.F., Rachmilewitz D., Wolf D.C., Olson A., Bao W., Rutgeerts P. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial // *Lancet.* 2002. № 359. P. 1541–1549.
18. Baldassano R.N. Anti-TNF therapies have eliminated the need for steroids in pediatric Crohn's disease: pro. Why use steroids if safer therapies are available? // *Inflamm Bowel Dis.* 2001. № 7. P. 338–341.
19. Grand R.J. Section editor's commentary. Anti-TNF therapies have eliminated the need for steroids in pediatric Crohn's disease // *Inflamm Bowel Dis.* 2001. № 7. P. 345–346.
20. Griffiths A.M. Anti-TNF therapies have eliminated the need for steroids in pediatric Crohn's disease: con. Why use a drug with an unknown long-term safety profile if more established therapies will be effective? // *Inflamm Bowel Dis.* 2001. № 7. P. 342–344.
21. Michael C., Stephens M.D., Melissa A. et al. Safety and steroid-sparing experience using infliximab for Crohn's disease at pediatric inflammatory bowel disease center // *American J. Gastroenterol.* 2003. № 98. P. 104–111.
22. Mamula P., Markowitz J.E., Cohen L.J. et al. Infliximab in pediatric ulcerative colitis: Two-year follow-up // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004. № 38. P. 298–301.
23. Russell G.H., Katz A.J. Infliximab is effective in acute but not chronic childhood ulcerative colitis // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004. № 39. P. 166–170.
24. Eidelwein A.P., Cuffary C., Abadom V., Oliva-Hemker M. Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis // *Inflamm. Bowel Dis.* 2005. 11 (3). P. 213–218.
25. Rutgeerts P. et al. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease- seven years on // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 23. P. 451–453.
26. Van Assche G.P., Magdelaine C., Haens G. et al. Concomitant immunosuppression does not impact on the outcome of maintenance infliximab therapy in Crohn's disease: final results of the IMID trial // *Gastroenterology.* 2007. P. 734.
27. Lichtenstein G. et al. Safety of Infliximab in Crohn's Disease // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006. № 4. P. 621–630.
28. Thayu M., Marcowitz J.E., Mamula P. et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescent patient after immunomodulator and biologic therapy for Crohn disease // *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2005. № 40. P. 220–222.
29. Bickston S.J., Lichtenstein G.R., Arseneau K.O. et al. The relationship between infliximab treatment and lymphoma in Crohn's disease // *Gastroenterology.* 1999. № 117. P. 1433–1437.

В.Б. Денисенко¹, Э.Н. Симованьян¹, Е.В. Бекетова²¹ Ростовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию² Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями в Ростовской области

Опыт применения ингибиторов вирусной протеазы у детей с ВИЧ-инфекцией

Контактная информация:

Симованьян Эмма Никитична, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета

Адрес: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, **тел.:** 8 (863) 232-73-58**Статья поступила:** 18.10.2009 г., **принята к печати:** 23.12.2009 г.

62

Актуальной проблемой современной медицины является выбор наиболее эффективных и безопасных схем высокоактивной антиретровирусной терапии. Проведено обследование 28 детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 3 до 7 лет, которые были разделены на две группы — получавших сочетание двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ с ингибиторами вирусной протеазы нелфинавиром ($n = 13$) и лопинавиром/ритонавиром ($n = 15$). У пациентов обеих групп отмечались уменьшение частоты ВИЧ-ассоциированных симптомов и оппортунистических инфекций, положительная динамика иммунологических показателей, подавление репликации ВИЧ. При использовании лопинавира/ритонавира имела место более существенная положительная динамика клинических, иммунологических и вирусологических показателей, что позволяет рекомендовать включение этого препарата в схемы антиретровирусной терапии у детей.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, дети.

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), у детей характеризуется неблагоприятным течением, быстрым переходом в синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) и развитием летального исхода, что определяет необходимость своевремен-

ного назначения высокоактивной антиретровирусной терапии (БААРТ) [1, 2]. Целями БААРТ являются стойкое подавление репликации ВИЧ, улучшение состояния иммунного статуса, увеличение продолжительности и повышение качества жизни больного [2–4].

V.B. Denisenko¹, E.N. Simovanyan¹, E.V. Beketova²¹ State Educational Institution of Higher Professional Education «Rostov State Medical University of the Federal Health-Care and Social Development Agency»² State Health-Care Institution «The Centre for Prevention and Fight Against AIDS and Infectious Diseases» in the Rostov Region

Practice of using viral protease inhibitors in children with HIV infection

Selection of the most effective and safest high-active antiretroviral therapies is a critical issue faced by modern HIV medicine. Authors studied 28 children with HIV infection aged from 3 to 7 divided into two groups administered a combination of two HIV reverse transcriptase nucleoside inhibitors with viral protease nelfinavir inhibitors ($n = 13$) and lopinavir/ritonavir ($n = 15$). The subjects in both groups demonstrated a decreased frequency of HIV-associated symptoms and opportunistic infections, positive dynamics of immunological indicators, suppression of HIV replication. When lopinavir/ritonavir was administered, there was more even better dynamics in clinical, immunological and virologic parameters, which allows this medication to be recommended as an antiretroviral therapy for children.

Key words: HIV infection, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, children.

Пациентам назначают не менее трех препаратов, действующих на различные этапы жизненного цикла ВИЧ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП), ингибиторы фузии [2–5].

Механизм действия ИП заключается в подавлении активности вирусной протеазы, которая осуществляет расщепление полипептидного предшественника gag-pol на функциональные белки и тем самым обеспечивает созревание вириона [4, 6, 7]. Для применения в педиатрической практике разрешены следующие ИП — ампренавир (Агенераза), лопинавир/ритонавир (Калетра), нелфинавир (Вирасепт), ритонавир (Норвир) [2, 3]. Многочисленными исследованиями у детей доказана высокая эффективность этой группы препаратов, которая заключается в подавлении репликации ВИЧ и повышении количества Т-хелперов. Вместе с тем, влияние ВААРТ на состояние иммунной системы в целом и клинические показатели у пациентов детского возраста остаются практически неизученными [2, 8, 9].

В настоящее время установлено, что одной из причин неэффективности ВААРТ является формирование лекарственной устойчивости, в связи с чем в схемы терапии рекомендуют включать новые препараты [2, 10]. С другой стороны, эффективность ВААРТ во многом зависит от концентрации лекарственных средств в крови, которая подвержена значительным колебаниям [2, 4]. В последние годы предложен новый подход к улучшению фармакокинетики ИП — применение бустирующих доз ритонавира [2, 4, 11]. Этот препарат подавляет активность цитохрома Р450 печени, который осуществляет метаболизм ИП. Это способствует созданию высокого и стабильного уровня ИП в крови. Исходя из этого перспективным направлением совершенствования ВААРТ представляется включение в схемы лечения препарата Калетра («Abbott Laboratories Ltd»), в состав которого входит новый представитель ИП лопинавир в сочетании с бустирующей дозой ритонавира.

Цель исследования — сравнить эффективность применения различных ингибиторов протеаз при ВИЧ-инфекции у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 28 детей, инфицированных ВИЧ вертикальным путем, в возрасте от 3 до 5 лет (20 больных; 71,4%) и от 5 до 7 лет (8 человек; 28,6%). У пациентов была диагностирована стадия вторичных заболеваний 4А (10 детей; 35,7%) и 4Б (18 больных; 64,3%) в фазе прогрессирования по классификации В.И. Покровского (2001) [12]. При определении показаний к ВААРТ использовали критерии, разработанные Федеральным научно-методическим центром по профилактике и борьбе со СПИДом [3]. Всем больным назначали ВААРТ по схеме 2 НИОТ + 1 ИП. В качестве 2 НИОТ применяли сочетание зидовудин (Ретровир) + диданозин (Видекс). Методом случайной выборки все больные были распределены на две группы, оказавшиеся сопоставимыми по возрасту, стадии заболевания и клинико-лабораторным показателям. Пациенты 1-й группы (13 человек; 46,4%) в качестве ИП получали нелфинавир (Вирасепт), больные 2-й группы (15 детей; 53,6%) — лопинавир/ритонавир (Калетру). Обследование детей проводили до начала лечения, в дальнейшем — один раз в три месяца в течение одного года. Обследование включало изучение анамнеза, клинический осмотр, параклинические и инструментальные методы исследования. Количество Т-лимфоцитов

(CD3+CD19-), Т-хелперов (CD3+CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), клеток с маркерами поздней активации (CD3+HLA-DR+), В-лимфоцитов (CD3-CD19+), естественных киллерных клеток (CD16+CD56+) в крови изучали с помощью реакции непрямой иммунофлуоресценции с использованием соответствующих двухпараметрических моноклональных антител производства «Beckman Coulter» (Франция). Учет полученных результатов осуществляли на лазерном проточном цитофлуориметре «EpiX-XL Coulter» (Франция). Содержание IgA, IgM и IgG определяли по G. Mancini [13], циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — методом их преципитации полиэтиленгликолем [14]. В качестве контроля обследованы с их информированного согласия 15 детей первой группы здоровья аналогичного возраста, сдававших анализ крови при прохождении диспансеризации.

Вирусную нагрузку крови (ВНК) исследовали методом количественной полимеразной цепной реакции (тест-системы «АмплиСенс», Россия). Антитела к цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса, *Chlamydia pneumoniae* и токсоплазмам определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия).

Обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы «Statistica 6.0». Достоверность различий абсолютных показателей оценивали с помощью критерия Стьюдента, для относительных величин использовали тест Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина болезни у детей обеих групп до начала лечения включала ВИЧ-ассоциированные (базисные) симптомы и оппортунистические инфекции (табл. 1). К наиболее частым ВИЧ-ассоциированным симптомам относились генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия, снижение массы тела на 10–20%, миокардиопатия, статичная ВИЧ-энцефалопатия, к более редким — спленомегалия и энтеропатия. Пациенты обеих групп отставали в физическом развитии: средняя масса тела в 1-й группе составила $16 \pm 0,5$ кг, во 2-й — $15,9 \pm 0,6$ кг ($p > 0,05$), средняя длина тела — $101,3 \pm 1,4$ и $102,4 \pm 1,2$ см, соответственно ($p > 0,05$). Средний размер печени в 1-й группе составлял $2,2 \pm 0,1$ см, во 2-й группе — $2,1 \pm 0,1$ см ($p > 0,05$). У подавляющего большинства детей обеих групп до начала ВААРТ регистрировались рецидивирующие бактериальные инфекции кожи, респираторного тракта, ЛОР-органов и мочевыделительной системы. Все дети относились к группе часто болеющих — частота эпизодов острых респираторных инфекций в 1-й группе составляла $6,2 \pm 0,3$ раз в год, во 2-й — $5,1 \pm 0,3$ раз в год ($p > 0,05$). У части пациентов имели место повторные эпизоды кожно-слизистой формы инфекции простого герпеса, кандидоз слизистой ротовой полости и локализованная форма цитомегаловирусной инфекции. У 25 (89,7%) пациентов обеих групп при серологическом обследовании выявлен высокий титр антител класса IgG к цитомегаловирусу, у 24 (85,7%) — к вирусу простого герпеса, у 11 (39,3%) — к *C. pneumoniae*, у 3 (10,7%) — к токсоплазмам.

При исследовании иммунного статуса у больных 1-й и 2-й групп до начала ВААРТ обнаружены характерные для ВИЧ-инфекции изменения — снижение содержания Т-хелперов, повышение цитотоксических Т-лимфоцитов, инверсия иммунорегуляторного индекса CD3+CD4+/CD3+CD8+ (ИРИ) (табл. 2). У пациентов обеих групп выявлено увеличение числа Т-лимфоцитов с маркерами поздней активации. Со стороны В-клеточного звена

Таблица 1. Динамика клинических симптомов у детей с ВИЧ-инфекцией с учетом схемы антиретровирусной терапии

Показатели	1-я группа				2-я группа			
	до лечения		через 12 месяцев		до лечения		через 12 месяцев	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ВИЧ-ассоциированные симптомы:								
Генерализованная лимфаденопатия	13	100	13	100	15	100	15	100
Гепатомегалия	11	84,6	10	76,9	14	93,3*	9	60
Спленомегалия	1	7,7	–	–	2	13,3	–	–
Дефицит массы тела	11	84,6	11	84,6	13	86,7	13	86,7
Энцефалопатия	7	53,8	6	46,1	7	46,7*	2	13,3
Миокардиопатия	8	61,5	4	30,4	10	66,7*	1	6,7
Паротит	1	7,7	–	–	1	6,7	–	–
Энтеропатия	–	–	–	–	1	6,7	–	–
Опportunистические инфекции:								
Бактериальные инфекции	11	84,6*	4	30,7	13	86,7*	3	20
Инфекции простого герпеса	5	38,4*	–	–	6	40*	–	–
Кандидоз	3	23,1	–	–	3	20	–	–
Цитомегаловирусная инфекция	1	7,7	–	–	1	6,7	–	–
Всего	13	100	13	100	15	100	15	100

Примечание.
* — достоверность различий показателей до начала лечения и через 12 месяцев ($p < 0,05$).

на фоне уменьшения количества CD3-CD19+ лимфоцитов наблюдались признаки их поликлональной активации — повышение содержания IgA, IgM, IgG и ЦИК. Отмечалось уменьшение числа естественных киллерных клеток. ВНК до начала лечения у пациентов 1-й группы составляла 409592 ± 21911 копий вирусной РНК в мл крови, во 2-й группе — 414450 ± 16692 копий вирусной РНК в мл крови ($p > 0,05$). Через 12 месяцев после начала лечения у детей 1-й группы имела место тенденция к уменьшению частоты ряда ВИЧ-ассоциированных симптомов — гепатомегалии, миокардиопатии и энцефалопатии (см. табл. 1). У больных, получавших лопинавир/ритонавир, снижение этих показателей было выражено в большей степени и достигало статистически значимой величины. У больных обеих групп отмечалась прибавка в массе тела: в 1-й группе — с $16 \pm 0,5$ до $18 \pm 0,8$ кг ($p < 0,05$), во 2-й — с $15,9 \pm 0,6$ до $18,3 \pm 0,7$ кг ($p < 0,05$). Происходило увеличение показателей роста: у пациентов 1-й группы — с $101,3 \pm 1,4$ до $107,1 \pm 1,3$ см ($p < 0,05$), во 2-й группе — с $102,4 \pm 1,2$ до $109,6 \pm 1,5$ см ($p < 0,05$). Регистрировалось уменьшение средних размеров печени: в 1-й группе — с $2,2 \pm 0,1$ до $1,7 \pm 0,08$ см ($p < 0,05$), во 2-й группе — с $2,1 \pm 0,1$ до $1,7 \pm 0,1$ см ($p < 0,05$). У пациентов обеих групп на фоне ВААРТ наблюдалось достоверное уменьшение частоты опportunистических инфекций бактериальной этиологии и инфекции простого герпеса. Отмечалось снижение кратности эпизо-

дов острых респираторных инфекций: в 1-й группе — с $6,2 \pm 0,3$ до $2,2 \pm 0,4$ раз в год ($p < 0,05$), во 2-й группе — с $5,1 \pm 0,3$ до $1,6 \pm 0,4$ раз в год ($p < 0,05$). На фоне лечения у пациентов обеих групп имели место положительные изменения иммунного статуса — повышение количества Т хелперов и иммунорегуляторного индекса, которые, вместе с тем, не достигали возрастной нормы (см. табл. 2). У детей, получавших лопинавир/ритонавир, к моменту окончания наблюдения эти показатели были более высокими, чем в 1-й группе. У всех больных независимо от схемы ВААРТ происходило уменьшение относительного количества цитотоксических Т лимфоцитов, что было связано с уменьшением специфического иммунного ответа против ВИЧ в условиях подавления репликации вируса [2, 4, 15]. У больных обеих групп содержание этих клеток оставалось повышенным относительно нормативных значений, однако в группе пациентов, получавших лопинавир/ритонавир, их количество было более низким, чем при лечении нелфинавиром. У больных 1-й и 2-й групп регистрировалось уменьшение степени активации иммунокомпетентных клеток — происходила нормализация содержания CD3+HLA-DR+ лимфоцитов. На фоне ВААРТ у детей обеих групп отмечалось уменьшение поликлональной активации В лимфоцитов, которое было выражено в большей степени у пациентов 2-й группы. Если у детей, получавших нелфинавир, регистрировалось уменьшение содержания IgG и ЦИК, то при назначении лопинавира/ритонавира отмечалось снижение



Что Калетра значит для меня

**Жить полной жизнью,
планировать будущее
и оставаться собой.**



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КАЛЕТРА

КАЛЕТРА (лопинавир/ритонавир).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Каждая таблетка содержит 200 мг лопинавира и 50 мг ритонавира. Регистрационный номер ЛСР-000539/08.

Калетра содержит лопинавир, который является ингибитором протеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2, и ритонавир, который ингибирует метаболизм лопинавира в печени.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) у взрослых и детей старше 3 лет в составе комбинированной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: известная повышенная чувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к другим вспомогательным ингредиентам препарата. Тяжелая печеночная недостаточность. Одновременный прием следующих препаратов: астемизол, терфенадин, мидазолам, триазолам, цизаприд, пимозид, ловастатин, симвастатин, рифампицин, вориконазол, алкалоиды спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин, эргоновин и метилэргоновин), зверобой продырявленный. Детский возраст до 3 лет (детям в возрасте от 6 месяцев до 3 лет назначают препарат в лекарственной форме – раствор для приема внутрь).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: вирусный гепатит В и С, цирроз печени, гемофилия А и В, дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия), больные с легкой и умеренной печеночной недостаточностью, повышением уровня «печеночных ферментов», пожилой возраст (старше 65 лет).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ: во время беременности следует анализировать потенциальную пользу от приема препарата относительно возможного риска для матери и ребенка. Женщинам следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь независимо от приема пищи. Таблетки Калетра следует проглатывать целиком, их нельзя жевать или разламывать.

Взрослые: для пациентов, не получавших ранее антиретровирусную терапию, рекомендуемая дозировка препарата Калетра таблетки 200/50 мг составляет 400/100 мг (2 таблетки) два раза в день или 800/200 мг (4 таблетки) один раз в день; для пациентов, получавших ранее антиретровирусную терапию, рекомендуемая дозировка препарата Калетра таблетки 200/50 мг составляет 400/100 мг (2 таблетки) два раза в день. Применение препарата 1 раз в день у этих пациентов не изучалось, поэтому не рекомендуется. Применение таблеток Калетра в сочетании с омепразолом и ранитидином не требует корректировки дозы.

В сочетании с эфавирензом, невирапином, ампренавиrom, нелфинавиrom таблетки Калетра можно применять в дозе 400/100 мг (2 таблетки) 2 раза в день без корректировки дозы. При одновременном приеме с данными препаратами таблетки Калетра не следует назначать 1 раз в день.

Дети (старше 3 лет): у детей с массой тела 40 кг и более или площадью поверхности тела более 1,3 м² можно применять таблетки Калетра в дозе 400/100 мг (2 таблетки) два раза в день. У детей с массой тела менее 40 кг и с площадью поверхности тела менее 1,3 м² рекомендуется применять раствор Калетра для приема внутрь. Применение таблеток Калетра один раз в день у детей не изучалось.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: у 2 и более % пациентов: боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота, дисфагия, астения, лихорадка, озноб, головная боль, бессонница, парестезии, пониженное либидо, депрессия, сосудистые нарушения, артериальная гипертензия, липидистрофия, сыпь, миалгия, бронхит, гипогонадизм у мужчин, аменорея, анорексия, снижение массы тела. Менее чем у 2% взрослых: гриппоподобный синдром, фурункулез, гастроэнтерит, бактериальные инфекции, средний отит, фарингит, синусит, вирусные инфекции, кисты и доброкачественные опухоли кожи, анемия, лейкопения и лимфаденопатия, аллергические реакции, синдром Кушинга и гипотиреоз, авитаминоз, дегидратация, сахарный диабет, повышение аппетита, лактацидоз, ожирение и прибавка массы тела, нарушение сна, жажда, тревога, апатия, спутанность сознания, эмоциональная лабильность, нервность и нарушение мышления, амнезия, атаксия, церебральный инфаркт, судороги, головокружение, дискинезия, энцефалопатия, экстрапиримидный синдром, паралич лицевого нерва, мышечный гипертонус, мигрень, нейропатия, периферический неврит, сонливость, потеря или извращение вкуса и тремор, нарушение зрения, шум в ушах и головокружение, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда, сердечные боли, тромбоз глубоких вен, ортостатическая гипотензия, тромбоз, флебит, варикозное расширение вен и васкулит, астма, усиление кашля, одышка, отек легких и ринит, запор, сухость во рту, энтерит, энтероколит, отрыжка, эзофагит, недержание кала, гастрит, геморрагический колит, периодонтит, стоматит и язвенный стоматит, панкреатит, холангит, холецистит, гепатит, гепатомегалия, жировые отложения в печени, болезненность печени и желтуха, акне, алопеция, сухость кожи, экзема, эксфолиативный дерматит, отек лица, макулопапулезная

сыпь, изменения структуры ногтей, зуд, себорея, изменение цвета кожи, язвы кожи, стрии и потливость, артралгии, артроз, боль в спине и остеонекроз, изменения в суставах и мышечная слабость, камни в почках, нефрит, нарушение эякуляции, увеличение грудных желез, гинекомастия, импотенция, боль в грудной клетке, боль за грудиной, недомогание, общий и периферические отеки. Изменение лабораторных показателей: увеличение содержания глюкозы, мочевой кислоты, общего билирубина, общего холестерина, триглицеридов, амилазы, повышение активности сывороточной аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), снижение содержания неорганического фосфора, нейтропения. Дети: профиль побочных явлений у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет был сходным с таковым у взрослых. Чаще всего наблюдались сыпь, извращение вкуса, рвота, диарея. Со стороны лабораторных показателей: увеличение содержания общего билирубина, общего холестерина, амилазы, повышение активности АСТ, АЛТ, нейтропения, тромбоцитопения, повышение или понижение содержания натрия. При применении лопинавира/ритонавира были также зарегистрированы отдельные случаи гепатита, синдрома Стивенса-Джонсона, мультиформной эритемы и брадикардии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: зидовудин, абакавир, тенофовир, невирапин, эфавиренз, далавирдин, ампренавир, фосампренавир, индинавир, сакинавир, нелфинавир, ритонавир, типранавир, амидодарон, бепридил, лидокаин, хинидин, дигоксин, фенирамин, эритромицин, кларитромицин, винкристин, винбластин, тразодон, варфарин, фенотербитал, фенитоин, карбамазепин, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (феллодипин, нифедипин, никардипин), ловастатин, симвастатин, atorвастатин, розувастатин, дексаметазон, флутиказон, силденафил, тадалафил, варденафил, циклоспорин, такролимус, сиролимус, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, рифампицин, рифабутин, метадон, пероральные контрацептивы, зверобой продырявленный, астемизол, терфенадин, мидазолам, триазолам, цизаприд, пимозид, алкалоиды спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин, эргоновин и метилэргоновин). Не ожидается клинически значимого взаимодействия: дезипрамин, омепразол, ранитидин, флувастатин, дапсон, триметоприм/сульфаметоксазол, азитромицин, флуконазол.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для медицинских работников (не для пациентов).

PR-RU-KAL-07(02/10)

NEW КАЛЕТРА®
(лопинавир/ритонавир) таблетки

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

Таблица 2. Динамика показателей иммунного статуса у детей с ВИЧ-инфекцией с учетом схемы антиретровирусной терапии

Показатели	1-я группа		2-я группа		Здоровые дети
	до лечения	через 12 месяцев	до лечения	через 12 месяцев	
CD3+CD19-, %	75,3 ± 1,6	72,1 ± 1,6	73,2 ± 1,9	71 ± 1,4	74,5 ± 1,6
CD3+CD19-, 10 ⁹ /л	2 ± 0,2	2,2 ± 0,1 ²	2,2 ± 0,1 ¹	2,6 ± 0,1	2,23 ± 0,2
CD3+CD4+, %	17,6 ± 1,5 ^{0,1}	23,8 ± 1,7 ^{0,2}	20,4 ± 2 ^{0,1}	28,6 ± 1,7 ⁰	49,5 ± 1,9
CD3+CD4+, 10 ⁹ /л	0,46 ± 0,08 ^{0,1}	0,72 ± 0,1 ^{0,2}	0,61 ± 0,09 ^{0,1}	1,1 ± 0,1 ⁰	1,48 ± 0,1
CD3+CD8+, %	47,2 ± 1,1 ⁰	42,5 ± 1,4 ^{0,2}	46,7 ± 1,8 ^{0,1}	38,4 ± 1,4 ⁰	21,5 ± 1,1
CD3+CD8+, 10 ⁹ /л	1,27 ± 0,3 ⁰	1,3 ± 0,1 ⁰	1,36 ± 0,1 ⁰	1,4 ± 0,1 ⁰	0,64 ± 0,1
CD3+CD4+/CD3+CD8+	0,36 ± 0,05 ^{0,1}	0,56 ± 0,07 ^{0,2}	0,43 ± 0,06 ^{0,1}	0,74 ± 0,06 ⁰	2,3 ± 0,1
CD3+HLA-DR+, %	6 ± 0,5 ^{0,1}	3,3 ± 0,9	5,7 ± 0,5 ^{0,1}	3,7 ± 0,6	4,5 ± 0,2
CD3+HLA-DR+, 10 ⁹ /л	0,16 ± 0,02	0,1 ± 0,02	0,17 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,13 ± 0,02
CD3-CD19+, %	11,4 ± 1,7 ⁰	15,4 ± 1,2 ^{0,2}	14,6 ± 1,2 ^{0,1}	20,4 ± 1,6	20,4 ± 0,4
CD3-CD19+, 10 ⁹ /л	0,3 ± 0,06 ⁰	0,46 ± 0,05 ^{0,2}	0,44 ± 0,06 ^{0,1}	0,74 ± 0,05	0,61 ± 0,05
IgA, г/л	1,26 ± 0,1 ⁰	1,1 ± 0,1 ⁰	1,48 ± 0,1 ^{0,1}	1,15 ± 0,1 ⁰	0,85 ± 0,05
IgM, г/л	1,62 ± 0,1 ⁰	1,35 ± 0,1 ⁰	1,9 ± 0,1 ^{0,1}	1,35 ± 0,1 ⁰	0,85 ± 0,05
IgG, г/л	13,6 ± 0,6 ^{0,1}	11,2 ± 0,4 ⁰	12,9 ± 0,6 ^{0,1}	11,5 ± 0,5 ⁰	9,1 ± 0,5
Циркулирующие иммунные комплексы, у.е.	96,6 ± 1 ^{0,1}	90,8 ± 1,4 ⁰	96,4 ± 1,1 ^{0,1}	90,9 ± 0,8 ⁰	91,4 ± 0,8
CD16+CD56+, %	6 ± 0,5 ^{0,1}	8,1 ± 0,6	5,9 ± 0,5 ^{0,1}	8,5 ± 0,6	7,5 ± 0,5
CD16+CD56+, 10 ⁹ /л	0,16 ± 0,02 ⁰	0,24 ± 0,03	0,17 ± 0,02 ^{0,1}	0,31 ± 0,04	0,23 ± 0,02

Примечание.

⁰ — достоверность различий показателей по сравнению с условно здоровыми детьми ($p < 0,05$);

¹ — достоверность различий показателей до начала лечения и через 12 месяцев ($p < 0,05$);

² — достоверность различий показателей между больными 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$).

уровня IgA, IgM, IgG, ЦИК. Следует отметить, что у детей обеих групп сохранялось увеличение этих показателей относительно возрастной нормы. У больных, получавших лопинавир/ритонавир, происходила нормализация количества В лимфоцитов, в то время как при лечении нелфинавиром этот показатель оставался сниженным. У всех пациентов независимо от схемы ВААРТ выявлено повышение количества естественных киллерных клеток до уровня возрастной нормы.

У детей обеих групп на фоне ВААРТ происходило снижение ВНК. Однако у пациентов, получавших лопинавир/ритонавир, уменьшение ВНК ниже определяемого уровня (менее 400 коп/мл) встречалось значительно чаще (73,3%), чем на фоне приема нелфинавира (30,8%; $p < 0,05$). Средний уровень определяемой ВНК в 1-й группе составлял 18454 ± 1411 коп/мл, во 2-й группе — 5831 ± 1020 коп/мл ($p < 0,05$).

ВААРТ с использованием ИП, в целом, достаточно хорошо переносилась больными. Побочные эффекты зарегистрированы у 10 детей обеих групп (35,7%). У 8-ми человек развились диспепсические симптомы, в том числе снижение аппетита — у 8-ми, тошнота — у 7-ми, рвота — у 2-х детей. Диспептический синдром был

связан с приемом НИОТ, быстро купировался самостоятельно или симптоматическими средствами. У 2-х детей, получавших нелфинавир, возникли характерные для ИП побочные эффекты — диарейный синдром и липодистрофия [2–7]. Осложнений при приеме лопинавира/ритонавира мы не наблюдали.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что в организме обследованных детей до начала лечения имела место интенсивная репликация ВИЧ, о чем свидетельствовал чрезвычайно высокий уровень ВНК. Это приводило к нарушениям в иммунной системе, прежде всего, к снижению количества Т хелперов, которые играют решающую роль в регуляции иммунного ответа [2, 5]. Прямого и опосредованного иммунодепрессивному действию ВИЧ способствовала чрезмерная активация иммунокомпетентных клеток. Отражением ВИЧ-специфического иммунного ответа по клеточному типу являлось увеличение количества цитотоксических Т лимфоцитов. В результате перераспределения субпопуляционного состава Т лимфоцитов происходила инверсия иммунорегуляторного индекса. Отмечалась поликлональная активация В лимфоцитов, которая сопровождалась гиперпродукцией IgA, IgM, IgG, повышением ЦИК.

Регистрировались нарушения факторов врожденной резистентности, в частности снижение числа естественных киллерных клеток.

Поражение вирусом различных клеток-мишеней и формирование вторичного иммунодефицитного состояния приводили к появлению ВИЧ-ассоциированных симптомов (генерализованная лимфаденопатия, гепато- и спленомегалии, отставания в физическом развитии, миокардиопатии, ВИЧ-энцефалопатии, энтеропатии), присоединению оппортунистических инфекций бактериальной, вирусной и грибковой этиологии.

Назначение ВААРТ по схеме 2 НИОТ + 1 ИП способствовало подавлению репликации вируса и снижению ВНК. В результате уменьшались прямое и опосредованное иммунодепрессивное действие ВИЧ, степень активации иммунокомпетентных клеток. Влияние ВААРТ отражалось, прежде всего, на увеличении количества Т-хелперов. Происходили и другие положительные сдвиги в иммунном статусе. Следствием уменьшения интенсивности ВИЧ-специфического иммунного ответа являлось снижение количества цитотоксических Т-лимфоцитов. Отмечалось увеличение иммунорегуляторного индекса, уменьшалась выраженность поликлональной активации В-лимфоцитов, снижалось содержание ЦИК, возрастало количество естественных киллерных клеток.

Подавление репликации ВИЧ и улучшение состояния иммунной системы способствовали уменьшению частоты ВИЧ-ассоциированных симптомов и оппортунистических инфекций. Регистрировались положительные сдвиги со стороны показателей физического развития, уменьшение размеров печени, снижение заболеваемости бактериальными инфекциями и инфекции простого герпеса, частоты эпизодов острых респираторных инфекций.

Побочные эффекты ВААРТ развились у трети детей. Они были представлены, в основном, кратковременным диспепсическим синдромом, связанным с приемом НИОТ. Характерные для ИП побочные эффекты в виде диарейного синдрома и липодистрофии возникали достаточно редко. Сопоставление клинико-лабораторных показателей свидетельствует о более высокой эффективности лопи-

навира/ритонавира по сравнению с нелфинавиром. Прием этого препарата приводил к более существенному подавлению репликации ВИЧ. На фоне лечения лопинавиром/ритонавиром отмечалось значительное увеличение количества Т-хелперов. Кроме того, наблюдалось более выраженное снижение числа цитотоксических Т-лимфоцитов, увеличение иммунорегуляторного индекса, уменьшение поликлональной активации и восстановление количества В-лимфоцитов. Это способствовало более существенной положительной динамике клинических показателей, в частности уменьшению частоты ВИЧ-ассоциированных симптомов — гепатомегалии, миокардиопатии и ВИЧ-энцефалопатии. Причиной высокой эффективности Калетры являются отсутствие резистентности к лопинавиру, создание высокого и стабильного уровня препарата в крови за счет ингибирования ритонавиром цитохрома Р450 печени [2, 4, 11].

ВЫВОДЫ

Таким образом, репликация ВИЧ приводит к нарушению иммунного статуса (снижению количества Т-хелперов, повышению CD8 лимфоцитов, активации иммунокомпетентных клеток, поликлональной стимуляции В-лимфоцитов, уменьшению естественных киллерных клеток), появлению ВИЧ-ассоциированных симптомов и оппортунистических инфекций.

Применение схем ВААРТ с использованием ИП способствует подавлению репликации ВИЧ, положительной динамике иммунологических показателей (повышению числа Т-хелперов, уменьшению активации иммунокомпетентных клеток, в том числе В-лимфоцитов, увеличению естественных киллерных клеток), что ведет к уменьшению частоты ВИЧ-ассоциированных симптомов и оппортунистических инфекций.

При использовании лопинавира/ритонавира имеет место более существенная положительная динамика клинических, иммунологических и вирусологических показателей, что позволяет рекомендовать включение этого препарата в схемы ВААРТ у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рахманова А.Г., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А. ВИЧ-инфекция у детей. СПб.: Питер. 2003. 448 с.
2. Textbook of pediatric HIV care / Ed. by S. Zeichner and J. Read. Cambridge, 2005. 784 p.
3. Клинические рекомендации: ВИЧ-инфекция и СПИД / Под ред. В.В. Покровского. М.: Геотар-Медиа, 2006. 128 с.
4. Bartlett J. G., Gallant J. E. Medical management of HIV infection (2007). Baltimore, 2007. 784 p.
5. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2004. 496 с.
6. Лобзин Ю.В., Волжанин В.М., Буланьков Ю.И., Фомин Ю.А. Краткий справочник по терапии ВИЧ/СПИД. СПб.: Фолиант, 2005. 144 с.
7. Канестри В.Г., Деулина М.О., Юрин О.Г. Современные ингибиторы протеазы ВИЧ: результаты международных клинических испытаний // Фарматека. 2007. № 4. С. 34–39.
8. Додонов К.Н. Динамика клинико-иммунологических и вирусологических показателей у детей с ВИЧ-инфекцией, получавших антиретровирусную терапию: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004. 21 с.
9. Van Rossum A. M. C., Geelen S. P. M., Hartvig N. G. et al. Results of 2 years of treatment with protease inhibitor containing

- antiretroviral therapy in Dutch children infected with human immunodeficiency virus type 1 // Clin. Infect. Dis. 2002. V. 34. P. 1008–1016.
10. Servais J., Hainaut M., Schmitz V. et al. Resistance testing in children changing human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor // Pediatr. Infect. Dis. 2002. V. 23, № 3. P. 214–220.
11. Saez-Lorens X., Violar A., Deetz C. O. et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children // Pediatr. Infect. Dis. 2003. V. 22, № 3. P. 216–226.
12. Покровский В.И., Покровский В.В., Юрин О.Г. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2001. № 1. С. 7–10.
13. Mancini G., Carbonata A., Heremans J. Immunological quantation of antigen by singleradial immunodiffusion // Immunochemistry. 1965. V. 20. P. 265–269.
14. Климов В.Ю. Определение количества циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови. М., 1986. 12 с.
15. Altfield M., Rosenberg E. S., Shankarappa R. et al. Cellular immune response and viral diversity in individuals treated during acute and early HIV-1 infection // J. Exp. Med. 2001. V. 193. P. 169–180.

Е.А. Вишнева, Р.М. Торшхоева, Ю.Г. Левина, А.А. Алексеева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Комбинированные препараты в терапии бронхиальной астмы у подростков

Контактная информация:

Вишнева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, врач-аллерголог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями НИИ Профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

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

Статья поступила: 25.09.2009 г., принята к печати: 23.12.2009 г.

В статье подробно освещен вопрос терапии бронхиальной астмы комбинированными препаратами. Главным преимуществом сочетания ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия в одном ингаляторе является одновременная доставка в легкие двух эффективных вдыхаемых препаратов. Такой подход повышает приверженность пациентов назначаемой терапии, облегчая достижение комплаентности.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, комбинированные препараты.

Бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, поэтому основу терапии этой патологии составляют противовоспалительные препараты. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) улучшает функцию легких и уменьшает выраженность проявлений болезни.

Однако, у многих пациентов, несмотря на использование ИГКС, достичь полного контроля над болезнью не удается. Положительная динамика у таких больных наблюдается при добавлении к терапии ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия. В то же время, необходимо помнить о том, что не рекомендуется использовать β_2 -агонисты длительного действия в виде монотерапии, поскольку информация по серьезным нежелательным явлениям из предшествующих исследований указывает

на то, что бронходилатирующие эффекты β_2 -агонистов длительного действия могут маскировать не адекватно купированное обострение воспалительного процесса в дыхательных путях. В настоящее время комбинации низких или средних доз ингаляционных кортикостероидов с β_2 -агонистами длительного действия (БАДД) являются оптимальными для лечения пациентов со средней и тяжелой бронхиальной астмой (БА), которая плохо контролируется монотерапией ИГКС [1]. Главным преимуществом сочетания ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия в одном ингаляторе является одновременная доставка в легкие двух эффективных вдыхаемых препаратов. Такой подход повышает приверженность пациентов назначаемой терапии, облегчая достижение комплаентности.

E.A. Vishneva, R.M. Torshkhoeva, Yu.G. Levina, A.A. Alekseeva

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

Combined preparations in the therapy of bronchial asthma in children

The article describes in detail the therapy for bronchial asthma with combined preparations. The key advantage of combining long-acting inhalant corticosteroids and β_2 -agonists in one inhalant is the simultaneous delivery of effective inhalant preparations to the lungs. Such approach increases the commitment of patients to the prescribed therapy thus making it easier to achieve compliance.

Key words: bronchial asthma, control, combined preparations.

Благодаря проведенным исследованиям, в настоящее время имеются убедительные доказательства того, что по сравнению с монотерапией ингаляционными глюкокортикостероидами, комбинация ИГКС/ β_2 -агониста длительного действия улучшает контроль бронхиальной астмы и уменьшает частоту обострений [2–4]. Терапия бронхиальной астмы направлена на достижение оптимального контроля над болезнью, который возможен у многих пациентов, но не у всех. У больных с неконтролируемой бронхиальной астмой тяжелого и среднетяжелого течения, получающих комбинированную терапию высокими дозами ИГКС, сохраняется значительная потребность в препаратах скорой помощи и угроза обострений [5].

В настоящее время в России для базисной терапии бронхиальной астмы у детей среди комбинированных препаратов доступны два: ингаляционный кортикостероид флутиказон/ β_2 -агонист длительного действия салметерол (Серетид) и ингаляционный кортикостероид будесонид/ β_2 -агонист длительного действия формотерол (Симбикорт). Будесонид является негалогенизированным глюкокортикостероидом и оказывает выраженное местное действие, обладая при этом хорошей переносимостью. Клиренс данного лекарственного вещества у детей на 50% выше, чем у взрослых. Будесонид обладает большей степенью растворимости в воде и не столь высоко липофилен, как флутиказон, который удерживается в тканях дольше, приводя к более длительному периоду полувыведения, а значит и к большему риску возникновения системных побочных действий. Поэтому период полувыведения флутиказона в два раза больше, несмотря на одинаковый клиренс у будесонида и флутиказона. Таким образом, можно заключить, что будесонид более безопасен при применении в детской практике [6].

Несмотря на то, что β_2 -агонисты длительного действия, которые используются в данных препаратах, обладают одинаковой продолжительностью действия (примерно 12 ч), фармакологические свойства салметерола и формотерола несколько отличаются. По сравнению с салметеролом, формотерол действует более быстро, а по времени начала эффекта при бронхиальной астме почти не уступает сальбутамолу. Фармакологические свойства формотерола обуславливают дозозависимый эффект — увеличение дозы обеспечивает дополнительную бронходилатацию [7, 8], что не характерно для салметерола [9]. Эти данные подтверждены в исследовании Palmqvist et al., 2000 (рис. 1).

По результатам данного исследования, как одна, так и две дозы препарата будесонид/формотерол в дозировке 160/4,5 мкг демонстрировали более быстрое начало действия, чем салметерол/флутиказон в дозировке 50/250 мкг, а также обеспечивали более высокие средние и максимальные показатели ОФВ₁ в течение 3-часового периода наблюдения. Измерялись также следующие показатели: ОФВ₁ в первые 3 минуты ($p < 0,001$), среднее ОФВ₁ в период 0–15 минут ($p < 0,001$) [10].

По данным Pedersen S. et al. клинически эффективная доставка препарата при использовании турбухалера достигается при скорости воздушного потока 30 л/мин и более, что позволяет доставлять терапевтически активный объем лекарственного средства в дыхательные пути детей и пациентов в остром приступе бронхиальной астмы [11].

Эффективная доставка и размер частиц лекарственного средства являются важными характеристиками ингаляторов сухого порошка. В исследовании *in vitro* поступившие дозы (количество доставленной дозы с аэроди-



ПУЛЬМИКОРТ® Суспензия иГКС для небулайзерной терапии

- Работает быстрее, чем системные ГКС ¹⁻³
- Эффективнее, чем системные ГКС ⁴⁻⁶
- Уникальный профиль безопасности ⁷
- Единственный иГКС для детей от 6 мес. ⁸⁻¹⁰
- Единственный иГКС, разрешенный для применения у беременных женщин ⁸⁻¹⁰
- Снижает риск и продолжительность госпитализаций ¹¹

Имеет противопоказания и побочные эффекты.
Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции

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

Представительство компании «АстраЗенека ЮК Лимитед» (Великобритания):
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 24, стр. 1
тел.: +7 495 799 56 99, факс: +7 495 799 56 98
www.astrazeneca.ru

Рис. 1. Динамика ОФВ₁ в течение трехчасового периода наблюдения

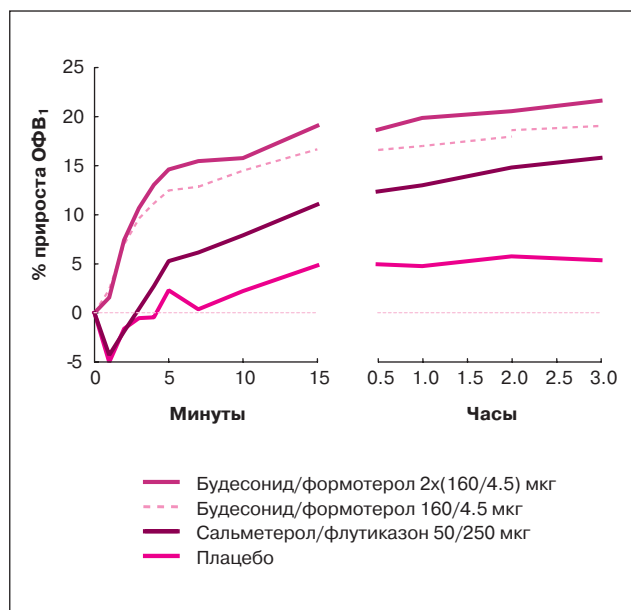


Рис. 2. Эффективная доставка лекарственных веществ

		Поступившая доза (% от отмеренной дозы)	Размер частиц (мкм)
Турбухалер	Будесонид	63	2.2
	Формотерол	55	2.4
Дискус	Флутиказон	22	4.4
	Сальметерол	22	4.4

намическим размером частиц ≤ 5 мкм) из препаратов турбухалера (будесонид/формотерол) 160/4,5 мкг/доза и дискаса (флутиказон/сальметерол) 50/250 мкг/доза сравнивались с помощью 5-ступенчатого жидкостного импинжера [12]. Дозы помещались в импинжер под давлением 4 кПа, соответствующему силе вдоха 60 л/мин для турбухалера и 73 л/мин для дискаса. Средний аэродинамический диаметр частиц, создаваемый ингаляторами, рассчитывался с использованием метода линейной регрессии. Результаты исследования показали, что турбухалер (будесонид/формотерол) продуцирует меньшие частицы, чем дискус (флутиказон/сальметерол) — 2,2–2,4 и 4,4 мкм, соответственно. Таким образом, турбухалер обеспечивает доставку > 50% от зарегистрированной дозы для будесонида и формотерола в виде поступивших частиц, в то время как дискус доставляет только 22% от зарегистрированной дозы флутиказона и сальметерола в виде поступивших частиц (рис. 2).

Общий противовоспалительный механизм действия флутиказона и будесонида не исключает наличия некоторых различий в действии этих фармакологических средств, поэтому систематический анализ сравнительной эффективности комбинаций этих препаратов представляет практическую ценность.

Для сравнения двух различных комбинаций препаратов (сальметерол/флутиказон и будесонид/формотерол) по эффективности контроля над бронхиальной астмой, безопасности применения и влиянию на функцию легких были проанализированы результаты проведенных ранее исследований [13]. В обзор включались данные только рандомизированных наблюдений в параллельных группах. Из 539 найденных работ только 5 исследований удовлетворяли критериям включения в настоящий обзор (Aalbers 2004; Busse 2008; EXCEL; COMPASS; SAM40048) [14–17]. Поскольку целью было сравнение данных комбинаций препаратов в фиксированных дозировках, в обзор не включались исследования, в которых сравнивалась эффективность и безопасность различных режимов терапии. Длительность наблюдения за пациентами в каждом исследовании составляла не менее 12 недель. По результатам перевода дозировок ингаляционных кортикостероидов в эквивалентные дозы по бекламетазону дипропионату было выявлено, что в обеих группах терапии (флутиказон/сальметерол и будесонид/формотерол) в обозначенных исследованиях оценивались высокие дозы ингаляционных кортикостероидов, но при этом дозировка кортикостероидов (в пересчете на бекламетазон дипропионат) в группе флутиказон/сальметерол была несколько выше, чем в группе будесонид/формотерол (1000 мкг/сут по сравнению с 400–800 мкг/сут по бекламетазону). В четырех исследованиях пациентам разрешалось использовать симптоматическую терапию — тербуталин в исследовании COMPASS, сальбутамол в исследовании Busse 2008 и EXCEL, тербуталин или сальбутамол (на усмотрение пациента) в исследовании Aalbers 2004. В исследовании SAM40048 об использовании симптоматической терапии не сообщалось.

В исследованиях приняли участие 5537 взрослых и подростков с неконтролируемой астмой среднетяжелого и тяжелого течения, получавших терапию, соответствующую выбранным критериям включения. Данные по взрослым пациентам и подросткам были объединены в отдельные подгруппы. К исследованиям с участием подростков относились исследования, куда включались участники в возрасте от 12 до 18 лет.

Результаты проведенного статистического анализа не выявили значимого различия в исследуемых группах терапии по риску развития обострений, при которых необходим пероральный прием стероидов (четыре исследования (Aalbers 2004; Busse 2008; EXCEL; COMPASS), отношение шансов 0,89; 95% доверительный интервал: от 0,74 до 1,07, N = 4515). Количество обострений астмы, при которых требовалась госпитализация, в группах флутиказон/сальметерол и будесонид/формотерол значимо не различалось (четыре исследования (Aalbers 2004; Busse 2008; EXCEL; COMPASS), отношение шансов 1,29; 95% доверительный интервал: от 0,68 до 2,47, N = 4053). Однако частота госпитализаций может указывать как на тяжелое неконтролируемое течение астмы, так и прогнозировать вероятность повторных госпитализаций и смертности в будущем [18]; при сравнении флутиказона и будесонида в различных дозировках (отношение доз как 1:1 и 1:2) флутиказон превосходил будесонид по показателю функции легких, но не по частоте обострений [19]. Риск развития связанных с астмой серьезных нежелательных явлений в группах терапии достоверно не отличался (три исследования (Aalbers 2004; EXCEL; COMPASS), отношение шансов 1,47; 95% доверительный интервал: от 0,75 до 2,86, N = 4876). Анализ вторичных

исходов показал, что количество поступлений в отделения интенсивной терапии/госпитализаций в группах лечения статистически значимо не различалось (четыре исследования, отношение шансов 1,3; 95% доверительный интервал: от 0,94 до 1,8; N = 4861). Достоверных отличий по среднему изменению пиковой скорости выдоха утром (пять исследований, 2,24 л/мин, 95% доверительный интервал: от -0,24 до 4,73, N = 5101) и вечером (четыре исследования, 0,25 л/мин, 95% доверительный интервал: от -0,80 до 1,30, N = 4299) в группах терапии выявлено не было. Изменение ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем в исследуемых группах статистически значимо не отличалось (три исследования, 0 литров; 95% доверительный интервал: от -0,02 до 0,02, N = 4845). Анализ изменений балльной оценки выраженности симптомов болезни в исследуемых группах статистически достоверных различий не выявил (три исследования, -0,02; 95% доверительный интервал: от -0,6 до 0,03, N = 3464). Изменение частоты применения препаратов скорой помощи в двух группах терапии также статистически значимо не различалось (три исследования — 0,06 ингаляцией в сутки; 95% доверительный интервал: от -0,13 до 0,02, N = 3469).

При оценке переносимости терапии было выявлено, что частота головной боли, инфекций верхних дыхательных

путей, дисфонии и раздражения глотки при двух изучаемых режимах терапии достоверно не отличались.

Результаты проведенного анализа показали, что при применении двух различных комбинаций препаратов (сальметерол/флутиказон и будесонид/формотерол) параметры функции легких, балльные оценки выраженности симптомов болезни и показатель использования средств скорой помощи в группах лечения статистически значимо не различались. Сведения по нежелательным явлениям указывают на приблизительно одинаковую хорошую переносимость препаратов. Полученные данные об эффективности препаратов будесонид/формотерол и флутиказон/сальметерол для контроля над бронхиальной астмой позволяют сделать заключение о том, что одинаковое отсутствие симптомов болезни и поддержание ремиссии достигается при применении будесонида/формотерола в более низкой дозировке, что обеспечивает меньшую стероидную нагрузку на организм.

Таким образом, результаты проведенного анализа, а также данные ранних наблюдений и сведений о фармакокинетических и фармакодинамических свойствах, позволяют рекомендовать комбинированный препарат будесонид/формотерол с эффективной формой доставки — турбухалер, к применению у детей с 6 лет для контроля над бронхиальной астмой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2009.
- Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma // *N Engl J Med*. 1997. V. 337. P. 1405–1411.
- O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R. et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial // *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. V. 164. P. 1392–1397.
- Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children // *Pediatr Pulmonol*. 2003. V. 36. P. 391–398.
- Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study // *Am J Respir Crit Care Med*. 2004. V. 170. P. 836–844.
- Kallen A., Thorsson L. Drug Disposition Analysis: A Comparison Between Budesonide and Fluticasone // *Journ. of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2003. V. 30, № 4. P. 239–256 (18).
- Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular-basis of agonism, and mechanism of long-duration of a highly potent and selective beta (2)-adrenoceptor agonist bronchodilator // *Life Sci*. 1993. V. 52. P. 2145–2160.
- Balanag V.M., Yunus F., Yang P.C. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma // *Pulm Pharmacol Ther*. 2006. V. 19. P. 139–147.
- Woolcock A.J., Lundback B., Ringdal N., Jacques L.A. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids // *Am J Respir Crit Care Med*. 1996. V. 153. P. 1481–1488.
- Palmqvist M. et al. Onset of bronchodilation of budesonide-formoterol vs salmeterol/fluticasone in single inhalers // *Pulmonol Pharmacol Ther*. 2001. V. 14. P. 29–34.
- Pedersen S., Hansen O.R., Fuglsang G. Influence of inspiratory flow rate upon the effect of a Turbuhaler // *Arch Dis Child*. 1990. V. 65. P. 308–310.

- Lindblad T., Granlund K.M., Rollwage U. et al. Characteristics of a dry powder inhaler containing both budesonide and formoterol // *Eur Respir J*. 2000. V. 18 (Suppl 31). 455s.
- Lasserson T.J., Cates C.J., Ferrara G., Casali L. Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol for chronic asthma in adults and children // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD004106. DOI: 10.1002/14651858.CD004106.pub3.
- Aalbers R., Backer V., Kava T.T. et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma // *Current Medical Research & Opinion*. 2004. V. 20 (2). P. 225–240.
- Busse W.W., Shah S.R., Somerville L. et al. Comparison of asthma exacerbations and lung function with adjustable-dose Budesonide/Formoterol pressurized metered-dose inhaler (BUD/FM pMDI), fixed-dose BUD/FM pMDI, and fixed-dose Fluticasone/Salmeterol dry powder inhaler (FP/SMDPI). <http://www.abstracts2view.com/ats07> (accessed 13 th March 2008). 2007. A191.
- Kuna P., Peters M.J., Manjra A.I. et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations // *International Journal of Clinical Practice*. 2007. V. 61 (5). 725–736. (COMPASS).
- Dahl R., Chuchalin A., Gor D. et al. EXCEL: A randomized trial comparing salmeterol/fluticasone propionate and formoterol/budesonide combinations in adults with persistent asthma // *Respiratory Medicine*. 2006. 100 (7). P. 1152–1162. (EXCEL).
- Suissa S., Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality // *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2001. V. 107 (6). P. 937–944.
- Adams N., Bestall J.M., Lasserson T.J. et al. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. [Art. No.: CD002310. DOI: 10.1002/14651858.CD002310.pub4].

И.В. Киргизов¹, Н.Н. Куликов², В.П. Синюк², И.А. Шишкин¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Городская клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск

Антикоагулянтная терапия в коррекции гемореологических показателей при болезни Пертеса у детей

Контактная информация:

Киргизов Игорь Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий хирургическим отделением Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-13-17

Статья поступила: 24.09.2009 г., принята к печати: 23.12.2009 г.

72

В статье проведен анализ гемореологических показателей у 35 детей со II рентгенологической стадией болезни Пертеса в раннем школьном возрасте. В работе рассматриваются методы диагностики гемореологических нарушений при данной патологии и способ своевременной адекватной медикаментозной коррекции изменений, что делает прогноз заболевания более предсказуемым и управляемым.

Ключевые слова: болезнь Пертеса, гемостаз, доплерография, лечение, дети.

В вопросах патогенеза болезни Пертеса (БП) в настоящее время центральное место среди различных гипотез занимает сосудистая, рассматривающая возникновение некроза головки бедренной кости как следствие первичного нарушения ее кровоснабжения. Имеются указания на недоразвитие микрососудистой сети, ее терминальных отделов, в результате она не может компенсировать возникшее критическое состояние в гемодинамике сустава [1–4]. У ряда больных установлено уменьшение кровотока в пораженной головке за счет отсутствия медиальной огибающей артерии или ее атрофии, а также обструкции ее ветвей вследствие механических

повреждений сосудов, тромбозов, эмболий, облитерации или длительного стойкого спазма. Нередко отмечается отсутствие запирающей артерии. Ряд выявленных анатомических изменений наводит на мысль о врожденном поражении сосудистой системы [5–7]. Концепция блокады сосудистых бассейнов бедренной кости при болезни Пертеса, а также кровоснабжение проксимального отдела бедра связаны не только с нервно-сосудистой иннервацией, но и с гемостазиологическими и реологическими факторами. Знание реологических свойств крови открывает новые возможности для ранней диагностики болезни Пертеса [8, 9].

I.V. Kirgizov¹, N.N. Kulikov², V.P. Sinyuk², I.A. Shishkin¹

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

² City Clinical Hospital № 20 Named After I.S. Berzon, Krasnoyarsk

Anticoagulant therapy for correction of hemoreologic parameters in children with Perthes disease

The analysis of hemoreological indications at 35 children with II stage of Perthes disease in early school age was made in this paper. The correction methods of hemoreological disorders in case of Perthes disease and way of modern adequate medicament treatment that make the prognosis of disease more predictable and controllable were presented in this work.

Key words: Perthes disease, hemostasis, dopplerography, treatment, children.

Целью исследования явилось изучение роли реологических изменений крови в механизмах возникновения и развития болезни Пертеса и разработка медикаментозного пути коррекции данных изменений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование гемореологических показателей, скоростных характеристик объемного кровотока и индекса сопротивления в сосудистом русле при болезни Пертеса оценивались в сосудах тазобедренного сустава (ТБС). Всего было обследовано 35 детей (36 пораженных ТБС) в возрасте от 5 до 11 лет (средний возраст $7,5 \pm 0,5$ лет) со II рентгенологической стадией болезни (классификация Рейнберга). Из них девочек — 9, мальчиков — 26. После подтверждения диагноза все дети были прооперированы методом демпферной динамической разгрузки пораженного сустава с реваскуляризирующей остеоперфорацией головки и шейки бедра. В послеоперационном периоде дети были распределены на две исследуемые группы: в I группу вошло 16 детей с БП, во II — 19 детей. Детям с БП I группы для улучшения реологических свойств крови проводилась медикаментозная коррекция, которую начинали с введения дезагрегантов (дипиридамола, пентоксифиллина, винпоцетина) в возрастной дозировке. При угнетении фибринолитической активности нами использовались ингибиторы протеолиза (апротинин) в комбинации с 1% раствором никотиновой кислоты. Затем в течение 10–12 суток проводили специфическую антикоагулянтную терапию подкожным введением над-ропарина кальция 100–150 ЕД на килограмм массы тела в сут, но не более 3 тыс. ЕД в сут. Инъекции производились 1 раз в день (Патент РФ № 2357736 от 10.06.2009 «Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости и болезни Пертеса»). Во II группе проводились: традиционная терапия, направленная на уменьшение болевого синдрома; массаж; ЛФК; перевязки; прием поливитаминов.

Кроме того, было произведено обследование 16 детей (32 здоровых ТБС) без патологии тазобедренных суставов в возрасте от 8 до 15 лет (средний возраст $11,6 \pm 0,8$ лет) для получения гемореологических показателей и кровотока в ТБС при отсутствии болезни — эти дети составили референтную группу.

Исследование гемостаза проводилось на различных этапах лечения с помощью следующих тестов: активированного времени рекальцификации плазмы (АВР) в модификации Баркагана З.С. и концентрации фибриногена по Рутбергу Р.А. Функциональная активность тромбоцитов оценивалась с помощью следующих тестов: агрегация тромбоцитов с АДФ, тромбином и ристомиином с графической регистрацией процесса и определением радиуса агрегации. Содержание фактора Виллебранда проводили по Н.Ж. Вейс в модификации О.А. Цигулевой [5]. Определение вязкости крови проводили по Сорее в модификации С.А. Селезнева [1].

Ультразвуковое доплерографическое исследование сосудов ТБС (медиальной огибающей головки бедра артерии и вены) у детей производили при помощи сканера «Acuson-128-XP4» (США) с использованием линейного датчика 7 МГц с оценкой диаметра, максимальной линейной скорости кровотока, минимальной линейной скорости кровотока, резистентного индекса периферического сопротивления.

Произведена статистическая обработка полученных данных с помощью методов описательной статистики. Для оценки достоверности различий в группах сравнения использовался непараметрический критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование гемореологических показателей (табл. 1) показало, что у детей со второй стадией болезни отмечались незначительные признаки анемии, вязкостный потенциал крови возрастал относительно нормы более чем в 2 раза, а вязкость плазмы в 1,3 раза. Активированное время рекальцификации было повышено на 9 сек. Время АДФ агрегации было снижено на 4 сек, ристомиин агрегации — на 3 сек. Фактор Виллебранда был выше показателей референтной группы в 2 раза. Концентрация фибриногена была повышена в 1,24 раза. Эти изменения говорили о прогрессировании патологического процесса за счет тромбоцитопатии, возрастания гиперагрегации, усиления адгезии и эндотелиоза.

Результаты исследования кровотока в медиальной огибающей артерии бедра у детей с болезнью Пертеса (36 пораженных ТБС) представлены в табл. 2. Оценивая

Таблица 1. Гемореологические показатели у детей с болезнью Пертеса

Показатели	Референтная группа (n = 16)	Дети со II стадией болезни Пертеса до операции (n = 35)
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	$4,3 \pm 2,73$	$3,9 \pm 1,89$
Вязкостный потенциал: удельная вязкость крови (отн. ед)	$0,13 \pm 0,05$	$0,27 \pm 0,04^*$
Удельная вязкость плазмы (отн. ед)	$1,6 \pm 0,08$	$2,1 \pm 0,1^*$
Активированное время рекальцификации, сек	$52,06 \pm 0,63$	$61,41 \pm 0,52^*$
АДФ агрегация тромбоцитов (сек)	$20,9 \pm 0,65$	$16,72 \pm 0,41^*$
Ристомиин агрегация (сек)	$19,17 \pm 0,48$	$16,12 \pm 0,65$
Фактор Виллебранда, %	$92,95 \pm 4,5$	$189,1 \pm 3,1^*$
Фибриноген крови (г/л)	$3,3 \pm 0,79$	$4,1 \pm 0,59$

Примечание.

* — статистически значимые различия с референтной группой ($p < 0,05$).

Таблица 2. Результаты доплеровского исследования а. circumflexa femoris medialis у детей с болезнью Пертеса

Показатели	Референтная группа (n = 16)	Дети со II стадией болезни Пертеса до операции (n = 35)
V _{max} , см в сек	54,0 ± 0,4	58,3 ± 0,4*
V _{min} , см в сек	17,2 ± 0,4	12,1 ± 0,4*
RI, ед.	0,68 ± 0,01	0,79 ± 0,01*
d, мм	1,9 ± 0,1	1,5 ± 0,1

Примечание.

* — статистически значимые различия по сравнению с референтной группой ($p < 0,05$);

V_{max} — максимальная линейная скорость кровотока (см в сек); V_{min} — минимальная линейная скорость кровотока (см в сек);

RI — индекс резистентности (ед.); d — диаметр сосуда (мм).

изменения показателей у детей со II стадией болезни Пертеса, нами было выявлено увеличение средних значений максимальной линейной скорости кровотока, при этом минимальная линейная скорость оказалась уменьшенной в 1,4 раза по сравнению с показателями референтной группы. Индекс резистентности (RI) также был выше в группе детей со второй стадией БП. Эти изменения указывали на повышение сопротивления в артерии за счет прогрессирующих периартритических изменений, которые приводили к сужению просвета артерии в 1,26 раза. Уменьшение величин минимальной линейной скорости кровотока косвенно указывало на снижение тонуса сосудистой стенки.

Результаты доплеровского исследования в медиальной огибающей вене бедра на стороне поражения у детей с болезнью Пертеса до оперативного лечения приведены в табл. 3. Во II стадии болезни отмечалось значительное изменение доплерографических характеристик кровотока. Средние значения максимальной линейной скорости снизились в 1,35 раза, минимальной — в 1,17 раза. Индекс резистентности также был снижен в среднем в 1,3 раза. Диаметр медиальной огибающей вены у места впадения ее в глубокую бедренную вену был увеличен в 1,22 раза.

Полученные данные подтверждают тот факт, что гемореологические изменения в области тазобедренных суставов играют одну из основных ролей в патогенезе болезни. Уменьшение артериального притока и венозного оттока с блоком микроциркуляции в пораженном суставе способствует развитию тканевой гипоксии с последующим остеонекрозом.

Детям с болезнью Пертеса исследуемой группы I проводилась коррекция нарушений гемостаза по предложенному нами методу с использованием надропарина кальция.

Мониторинг гемореологических показателей у детей обеих групп показал: у исследуемой группы I к 15 суткам отмечалось практически полное восстановление показателей коагулограммы (табл. 4).

Вязкостный потенциал крови и вязкость плазмы достигли показателей нормы, показатель активированного времени рекальцификации был ускорен. Данные показатели характеризовали нормальное состояние как внешнего и внутреннего пути коагуляционного гемостаза, так и конечного общего пути образования фибрина. Показатели АДФ-агрегации тромбоцитов, ристомидин агрегация и фактор Виллебранда были близки к нормальным значениям, что свиде-

Таблица 3. Результаты доплеровского исследования в в. circumflexa femoris medialis у детей с болезнью Пертеса до оперативного лечения

Показатели	Референтная группа (n = 16)	Дети со II стадией болезни Пертеса до операции (n = 35)
V _{max} , см в сек	22,3 ± 0,3	16,4 ± 0,3*
V _{min} , см в сек	14,7 ± 0,4	12,5 ± 0,7*
RI, ед.	0,34 ± 0,01	0,26 ± 0,01*
d, мм	2,2 ± 0,1	2,7 ± 0,2*

Примечание.

* — статистически значимые различия по сравнению с референтной группой ($p < 0,05$);

V_{max} — максимальная линейная скорость кровотока (см в сек); V_{min} — минимальная линейная скорость кровотока (см в сек);

RI — индекс резистентности (ед.); d — диаметр сосуда (мм).

Таблица 4. Гемореологические показатели у детей со II стадией болезни Пертеса на 15-е сутки послеоперационного периода

Показатели	Референтная группа (n = 16)	II стадия до лечения (n = 35)	Исследуемая группа I (n = 16)	Исследуемая группа II (n = 19)
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	$4,3 \pm 2,73$	$3,9 \pm 1,89$	$3,7 \pm 0,9$	$4,1 \pm 2,41$
Вязкостный потенциал: удельная вязкость крови (отн. ед)	$0,13 \pm 0,05$	$0,27 \pm 0,04^*$	$0,12 \pm 0,02$	$0,28 \pm 0,07^*$
Удельная вязкость плазмы (отн. ед)	$1,6 \pm 0,08$	$2,1 \pm 0,1^*$	$1,68 \pm 0,04$	$2,2 \pm 0,05^*$
Активированное время рекальцификации (сек)	$52,06 \pm 0,63$	$61,41 \pm 0,52^*$	$53,24 \pm 0,52$	$62,41 \pm 0,47^*$
АДФ агрегация тромбоцитов (сек)	$20,9 \pm 0,65$	$16,72 \pm 0,41^*$	$21,77 \pm 0,65$	$15,3 \pm 0,34^*$
Ристомин агрегация (сек)	$19,17 \pm 0,48$	$16,12 \pm 0,65$	$19,65 \pm 0,48$	$17,5 \pm 0,8^*$
Фактор Виллебранда, %	$92,95 \pm 4,5$	$189,1 \pm 3,1^*$	$99,84 \pm 1,67$	$154,7 \pm 6,3^*$
Фибриноген крови (г/л)	$3,3 \pm 0,79$	$4,1 \pm 0,59$	$3,6 \pm 2,1$	$3,9 \pm 0,45$

Примечание.

* — статистически значимые различия по сравнению с референтной группой ($p < 0,05$).

тельство о купировании эндотелиоза и снижении активности сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

У исследуемой группы I в результате проводимой коррекции удалось нормализовать показатели свертывающей системы крови уже к 15 дню лечения. При этом, дальнейшего проведения коррекции не требовалось в связи с отсутствием нарушений в системе гемостаза (табл. 4). У детей исследуемой группы II после проведения курса традиционной медикаментозной терапии сохранялись

значительные изменения гемостаза как к 15 сут, так и на 30 сут от начала исследования.

Таким образом, во второй стадии болезни Пертеса нами подтверждены значительные изменения гемостаза сопровождающиеся блоком микроциркуляции. На фоне разработанной нами медикаментозной коррекции гемостаза можно достичь уменьшения явлений ишемии костной ткани. Эти положительные изменения ускоряют репаративные процессы в пораженном эпифизе и свидетельствуют об abortивном течении патологического процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гусейнов А. Г. Ранняя диагностика и лечение болезни Пертеса с применением интенсификации кровообращения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону. 1994. 24 с.
2. Шарпарь В. Д. Особенности нейрососудистой архитектоники проксимального отдела бедра как основной этиологический фактор болезни Пертеса / Материалы Всероссийской науч.-практ. конференции детских ортопедов-травматологов. СПб., 1995. С. 183–184.
3. Brenig B. Analysis of blood clotting factor activities in canine Legg-Calve-Perthes' disease // J. Vet. Intern. Med. 1999. V. 13, № 6. P. 570–573.
4. Дольницкий О. В. Гамма-сцинтиграфическая оценка кровоснабжения тазобедренного сустава при болезни Пертеса // Ортопедия, травматология и протезирование. 1989. № 3. С. 49–51.
5. Бергалиев А. Н. Особенности состояния кровообращения и метаболизма костной ткани при болезни Легг-Кальве-Пертеса.: Матер. симп. детских ортопедов-травматологов в г. Ижевске. СПб., 1998. С. 152–154.
6. Беренштейн С. С. Состояние микроциркуляции при остеохондропатии головки бедренной кости у детей // Ортопедия, травматология и протезирование. 1993. № 4. С. 57.
7. Glueck C. J. Association of antithrombotic factor deficiencies and hypofibrinolysis with Legg-Perthes disease // J. Bone Joint Surg. 1996. V. 78. P. 3–13.
8. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Изд.: «Ньюдиамед», М., 2001. С. 283.
9. Селезнев С. А. Комплексная оценка кровообращения в экспериментальной патологии. Л: Медицина, 1976. С. 139–144.

М.О. Ревна

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Аллергические болезни и целиакия — механизмы соприкосновения и различия

Контактная информация:

Ревна Мария Олеговна, доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии, заведующая 4-м педиатрическим отделением клиники СПбГПМА

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 542-86-86

Статья поступила: 06.08.2009 г., принята к печати: 23.12.2009 г.

Статья посвящена дифференцированию аллергической патологии и целиакии у детей. Подробно описаны механизмы патогенеза иммунного воспаления при целиакии, клиническая картина с основными и дополнительными симптомами и маркерами болезни. Приведены результаты собственных исследований и разработанный автором диагностический алгоритм.

Ключевые слова: аллергические болезни, целиакия, дети.

76

Одна из сложных проблем, стоящих перед педиатрами в России — это дифференцирование аллергической патологии и целиакии. Справедливости ради нужно отметить, что у исследователей и практических докторов на Западе, в течение многих десятков лет занимающихся целиакией, интерес к проблеме минимален и лишь единичные работы посвящены связи целиакии и аллергических болезней [1–3]. Однако некоторые синдромы, традиционно ассоциируемые только с аллергией, широко встречаются и при целиакии, а их мозаичность требует обязательных дифференциально-диагностических мероприятий между этими двумя состояниями.

Реакции на пищу могут быть разделены на две большие категории в зависимости от вовлечения иммунной системы. Термины «пищевая аллергия» и «гиперчувствительность к пище» являются синонимами, но относятся только к иммуноопосредованным реакциям.

Термин «пищевая интолерантность», или «непереносимость», используется только для описания реакций на пищу, происходящих без вовлечения иммунной системы (табл. 1) [4].

IgE опосредованные реакции немедленного типа играют ведущую роль в механизме развития пищевой аллергии, в то время как гиперчувствительность замедленного типа может являться составной частью иммунологической реакции не только на белок коровьего молока, но и на глютен у больных целиакией. Дегрануляция тучных клеток, расположенных по всей длине кишки и практически во всех ее слоях, включая глубокие [5], приводит в конечном итоге к усилению моторики кишки, гиперсекреции слизи, повышению проницаемости кишечного эпителия. При длительном персистировании аллергена запускаются позднефазовые иммунологические реакции, принимающие участие и в патогенезе целиакии. Все вышеизложенное объясняет сложность терапевтического воздействия на подавление аллергической реакции в кишке [6].

Для более широкого взгляда на патофизиологические основы целиакии необходимо остановиться на вопросах патогенеза. Как только глютен попадает в кишку больного целиакией и проходит через эпителий (что можно наблюдать при использовании меченого глюте-

М.О. Revnova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy

Allergic pathology and celiac disease — mechanism of community and differences

The article is devoted to the differentiation of allergic diseases and celiac in children. It covers in detail the mechanisms of the pathogenesis of immune inflammation in celiac disease, clinical picture with the main and additional symptoms and markers of this pathology. In the article the author shares data of her own experience and provides the own diagnostic algorithm.

Key words: allergic pathology, celiac disease, children.

Таблица 1. Дифференциальный диагноз реакций на пищу (Shanahan F., Targan S., 1991)

Механизмы с участием иммунных реакций	
Ранние	IgE-опосредованные
Отсроченные:	Замедленные реакции с вовлечением клеточного звена иммунитета и иммунных комплексов и пр. (например, целиакия, некоторые случаи аллергии к белкам коровьего молока)
Механизмы без участия иммунных реакций	
Гастроинтестинальные	Лактазная недостаточность
Системные	Дефицит 6-фосфатдегидрогеназы
Фармакологические	Кофеин, тирамин, серотонин, гистамин, алкоголь и пр.
Токсические	Ботулизм, токсины грибов и пр.
Инфекционные	Сальмонеллез и пр.
Добавки к пище	Антибиотики, пестициды, глутаматы, бензоаты, нитриты, нитраты и пр.
Болезни желудочно-кишечного тракта	Язвенная болезнь, холелитиаз
Психогенные	Фобии, псевдопищевая аллергия

на под электронным микроскопом), начинается каскадная реакция, которая видна уже через 24 часа [7, 8]. Антигенпрезентирующие клетки, к которым относятся макрофаги, «узнают» и захватывают антигены глютена. Тканевая трансглутаминаза дезаминирует глютен, богатый пролином и глутамином, с образованием нескольких отрицательно заряженных остатков. Молекулы DQ2 и DQ8 презентуют комплекс пептидов Т клеткам, а процесс дезаминирования значительно увеличивает связывающую способность пептидов глиадины к молекулам, расположенным на мембранах антигенпрезентирующих клеток (HLA). Очень важно, что Т клетки узнают только пептиды глютена, презентованные DQ2 и DQ8 или, возможно, другими генами [9–11]. После презентации антигена CD4+ Т клеткам, они активируются и начинают дифференцироваться в Th1 и Th2 клетки-хелперы, из которых Th1, продуцируя интерферон γ и фактор некроза опухоли α , активируют клеточно-опосредованную иммунную регуляцию и цитокиновый каскад при участии металлопротеиназ, вызывая пролиферацию эпителия и гиперплазию крипт [12]. Th2 лимфоциты, отвечающие за гуморальный ответ, активируют В клетки к выработке антител к тканевой трансглутаминазе и глютену. Параллельно этому процессу В клетки получают сигналы, и, по неизвестным причинам, начинают вырабатывать аутоантитела против своей тканевой трансглутаминазы, роль которых пока не изучена. Блокирование тканевой трансглутаминазы аутоантителами ведет к деструктивным процессам в эпителии и слизистой оболочке кишки [13]. Результатом является массовый апоптоз эпителиальных клеток, атрофия ворсинок и пролиферация клеток эпителия крипт, что является типичным для целиакии и определяется в биоптатах слизистой тонкой кишки. Вследствие этих процессов еще больше повышается проницаемость слизистой оболочки [14]. Однако через истонченную слизистую оболочку тонкой кишки проходят и макромолекулы белка, обеспечивающие аллергические и псевдоаллергические реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Небольшие количества белковых составляющих пищи, включающих глиадины, могут достигать собственной пластинки, особенно при нарушении целостности слизи-

стой оболочки, как при инфекционных процессах, так и при химических и механических повреждениях. У генетически предрасположенных индивидуумов с положительными HLA DQ2/DQ8 глиадины презентуются специализированными антигенпрезентирующими клетками — макрофагами, дендритными клетками и В лимфоцитами, которые направляют ответ Т клеток в сторону продукции антител (Th2) или по направлению воспаления и ремоделирования ткани (Th1). Th1 клетки продуцируют фактор некроза опухоли, который индуцирует выработку матричных металлопротеаз в фибробластах кишки. Матричная металлопротеиназа-3 играет доминирующую роль в ремоделировании ткани, так как участвует в разрушении различных неколлагеновых составляющих матрикса и активирует матричную металлопротеиназу-1, основную протеазу, разрушающую фибриллы коллагена. Мононуклеары, эндотелиальные клетки и фибробласты также являются основным источником тканевой трансглутаминазы (tTG). Таким образом, токсическое воздействие глютена на слизистую тонкой кишки обусловлено наличием глютен-реактивных CD4+ Т клеток, имеющих множество эпитопов к глютену; генетической рестрикцией локусов, кодирующих ответ против деамидированных пептидов и наличием аутоиммунного ответа против трансглутаминаз; повреждением ворсинок энтероцитов образующимися лимфокинами и антителами, в результате чего атрофируется слизистая оболочка. Интенсивность пролиферации эпителия при этом возрастает в 3 раза. Развивается гиперрегенераторная атрофия — процесс, который никогда не развивается у больных аллергической энтеропатией. Из приведенных данных видно, что механизм ответа на воздействие глютена на «детерминированную» слизистую оболочку тонкой кишки отличается от первичного иммунного ответа на воздействие аллергена, включающего реакции гиперчувствительности немедленного типа и гиперчувствительности замедленного типа. Однако при длительном персистировании аллергена на антигенпредставляющих клетках постепенно начинается воспаление под действием набора цитокинов, что в комбинации с различными механизмами аллергии и псевдоаллергии

Таблица 2. Диагностические маркеры целиакии (клинические и биохимические) с определением их коэффициентов

Признак	Критерии	Весовые коэффициенты
1. Характер стула:	Кашицеобразный, жидкий, глинистый	+8,0 баллов
	Норма	0 баллов
2. Количество стула:	Обильный	+9,0 баллов
	Нормальное количество	0 баллов
3. Частота в сутки:	3 и более раз в сутки	+6,5 балла
	1–2 раза в сутки	0 баллов
4. Боли в животе:	1–2 раза в месяц или чаще	+5,8 балла
	Отсутствуют или реже 1 раза в месяц	0 баллов
5. Аппетит:	Снижен или резко повышен	+5,7 балла
	Нормальный	0 баллов
6. Рвота:	От редкой до ежедневной	+3,2 балла
	Отсутствует	0 баллов
7. Боли в костях:	От редких умеренных до частых сильных	+3,8 балла
	Отсутствуют	0 баллов
8. Сколиоз:	Есть	+1,8 балла
	Отсутствует	0 баллов
9. Головная боль:	От слабой редкой до сильной ежедневной	+3,2 балла
	Отсутствует	0 баллов
10. Агрессивность:	Есть	+2,1 балла
	Отсутствует	0 баллов
11. Масса тела:	Снижение свыше 1δ на момент осмотра	+4,0 балла
	Норма	0 баллов
12. Рост:	Снижение свыше 1δ на момент осмотра	+2,5 баллов
	Норма	0 баллов
13. Утомляемость:	Имеется в разной степени	+3,2 балла
	Отсутствует	0 баллов
14. Стоматит:	От редких до частых проявлений	+2,2 балла
	Отсутствует	0 баллов
15. Фурункулез:	От редких до частых проявлений	+1,4 балла
	Отсутствует	0 баллов
16. Увеличение лимфатических узлов:	От редких до частых проявлений	+1,2 балла
	Отсутствует	0 баллов
17. АГА IgA:	Повышен	+2,5 балла
	Норма	0 баллов
18. АГА IgG:	Повышен	+2,8 балла
	Норма	0 баллов

Примечание.

АГА — антитела к глиадину.

ческих реакций может напоминать вариант патогенеза целиакии, но без развития гиперрегенераторных атрофических процессов в слизистой оболочке тонкой кишки. Вследствие значительного истончения слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией нарушается ее барьерная функция, и во внутреннюю среду организма попадает большое количество нерасщепленных белков с антигенными свойствами. Данный процесс вызывает или усугубляет клинические проявления уже имеющихся аллергических болезней [15].

В нашем исследовании под наблюдением находились 306 детей, больных целиакией, в возрасте от 9 месяцев до 17 лет. По частоте встречаемости симптомов болезней были разделены на основные (отмечались более, чем у 40% детей) и дополнительные (выявлялись менее, чем у 40% обследованных).

Основными симптомами и маркерами целиакии у детей были: обильный зловонный светлый стул 2 и более раз в день, увеличение окружности живота, абдоминальные боли, рвота, снижение или повышение аппетита, отставание в массе тела и росте, боли в костях, кариес, переломы костей более 2 раз в анамнезе, раздражительность, агрессивность, беспокойный сон, снохождение, бессонница, атопический дерматит, частые ОРИ, утомляемость, наличие жирных кислот и их солей в серии копрограмм, дисбактериоз кишечника, эндоскопические маркеры целиакии.

Дополнительными симптомами и маркерами целиакии у детей были: плохая память, стойкие запоры, мышечная слабость, повторяющиеся мышечные судороги, обмороки, парестезии, кровотечения из носа, ювенильные маточные и другие кровотечения, нарушения менструального цикла, фолликулярный гиперкератоз, нарушение сумеречного зрения, кожный зуд, респираторные формы аллергии, выпадение волос вплоть до алопеции, витилиго, фурункулез, рецидивирующие стоматиты, гипопроотеинемические отеки; наличие у родственников сахарного диабета первого типа, полиэндокринопатий, заболеваний соединительной ткани, других аутоиммунных заболеваний, опухолей кишечника; снижение в крови альбумина, холестерина, липидов, макро- и микроэлементов, витаминов; повышение уровня антиглиадиновых антител.

Основными аллергенами, вызывающими обострения проявлений атопического дерматита у обследованных детей, были молоко (15 детей — 14,2% случаев), куриное яйцо, рыба (59 пациентов — 55,7% обследованных), пшеница (4 ребенка — 3,8% детей). Обструктивный бронхит отмечался у 37 (15,3%) детей, бронхиальная астма — у 20 детей, что составило 8,2%.

Наряду с пищевыми аллергенами обострения болезни у этих детей вызывали бытовые аллергены — домашняя пыль и шерсть животных.

В последние годы обсуждается вопрос аллергической реакции на глютен. С нашей точки зрения, она существует, но на вполне определенные злаки — пшеницу, рожь, пшено, рис, кукурузу и не имеет отношения к механизму развития целиакии. Если и существует аллергическая реакция на глютен, то не обязательно на его токсические для больных целиакией фракции. Аллергия к злаковым не приводит к столь тяжелым клиническим проявлениям, какие отмечаются при целиакии.

Наиболее труден дифференциальный диагноз целиакии и аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста. Для стандартизации процесса распознавания целиакии мы предложили вариант «этапного» построения диагноза, модифицированный с учетом последних данных. Диагностический алгоритм включает следующие этапы.

- I. Клинико-лабораторный этап: сочетание 3 основных симптомов или 2 основных и 2 и более дополнительных — подозрение на целиакию.
- II. Биохимический этап: повышение уровня IgA и/или IgG антител к глиадину, тканевой трансглутаминазы, определяемых до назначения диеты — целиакия возможна с большой степенью вероятности.
- III. Инструментальный этап: выявление атрофии слизистой двенадцатиперстной кишки визуально и характерных морфологических признаков в биоптате двенадцатиперстной кишки до диеты и улучшение морфометрических показателей при соблюдении ребенком безглютеновой диеты — целиакия подтверждена.
- IV. Дополнительный этап: наличие генетических маркеров целиакии HLA DQ2/DQ8, имеющих у 92–95% больных целиакией, позволяет установить окончательный диагноз целиакии и исключить повторную биопсию двенадцатиперстной кишки на фоне соблюдения ребенком диеты через 1 год. В случае сомнения в диагнозе показана провокационная проба с глютенем.

На основании статистического анализа мы выявили наиболее часто встречающиеся симптомы, определив их соответствующие диагностические коэффициенты, и составили диагностическую таблицу. Оценка этих данных может помочь врачу заподозрить целиакию при ее манифестной форме. Диагностические баллы получены по вероятности встречаемости признаков в основной группе и группе сравнения. Оценка проводилась по 18 признакам, приведенным в табл. 2. Представленные признаки оценены в группе сравнения — у детей, не имеющих целиакии. При сумме баллов 30 и более — ребенка необходимо тщательно обследовать на целиакию, то есть исключить наличие антиглиадиновых антител, тканевой трансглутаминазы, провести исследование биоптата слизистой двенадцатиперстной кишки и, кроме того, определить HLA DQ2 и DQ8. Таким образом, анализ данных анамнеза, клинических и лабораторно-инструментальных исследований могут оказать помощь в диагностике целиакии и пищевой аллергии (табл. 3). Самой сложной группой являются дети с сочетанной патологией; группа немногочисленна, но эти больные требуют многолетнего наблюдения.

Таблица 3. Дифференциальный диагноз целиакии и пищевой аллергии у детей раннего возраста

Признаки	Целиакия	Пищевая аллергия
Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям	+	++
Атопический дерматит	+	++
Отеки Квинке, эпизоды крапивницы в анамнезе	±	++
Аллергическая реакция при контакте с причиннозначимым аллергеном	±	++
Стул более 2 раз в сутки	+++	++
Стул с непереваренной пищей	+++	+
Стул глинистый	++	±
Стул рыхлый, кашицеобразный	+++	++
Кровь в стуле	±	±
Стул обильный	+++	+
Слизь в стуле	±	++
Боли в животе	++	++
Отставание в массе тела	++	±
Отставание в росте	++	–
Боли в костях, суставах	++	+
Остеопороз	++	–
Агрессивность, раздражительность, головная боль	++	±
Эозинофилия	±	++
Повышение общего Ig E	±	++
Наличие причиннозначимых аллергенов	±	++
Повышение антиглиадиновых антител	+	IgA не повышается IgG может быть повышен
Наличие HLA DQ2/DQ8	92–95%	Как в популяции
Данные биоптата слизистой двенадцатиперстной кишки	Толщина слизистой оболочки снижена (менее 700μ); высота ворсинок снижена (менее 500μ); крипты углублены (более 150μ); соотношение ворсинка/крипта снижено (менее 2,5). Выражена лимфо-плазмоцитарная и эозинофильная инфильтрация, повышено количество межэпителиальных лимфоцитов	Толщина слизистой оболочки обычная (700μ), высота ворсинок в тяжелых случаях может быть несколько снижена, но не до степени атрофии; крипты не углублены; соотношение ворсинка/крипта может быть несколько снижено; небольшое увеличение количества лимфоцитов, эозинофилов, межэпителиальных лимфоцитов в норме

Примечание.

HLA DQ2/DQ8 — специфические молекулы главного комплекса гистосовместимости.

Основной этиотропной терапией при целиакии является безглютеновая диета с полным исключением из рациона питания продуктов, изготовленных из муки и зерен злаковых растений (пшеницы, ржи, овса и ячменя). Рекомендуются следующие продукты: рис, гречка, кукуруза, пшено, мясо, рыба, творог, сыр, кефир, бобовые, яйца, мед, птица, картофель, белокочанная капуста, цветная капуста, морковь, зеленый горошек, огурцы, яблоки, слива, черника, вишня, шиповник, варенье, сахар, сливочное и растительное масло [16]. При лактазной недостаточности из рациона больного временно исключается цельное молоко.

При условии строжайшего соблюдения безглютеновой диеты происходит купирование симптомов болезни, однако при попадании в кишку глютена вновь развивается атрофия. P.J. Ciclitira (1984) исследовал повреждение слизистой оболочки у больных целиакией после введения 10, 100, 500 и 1000 мг глиаина пшеницы добровольцам. Исследование биоптатов проводилось после острой нагрузки через 2, 4 и 6 часов. По результатам исследования, 10 мг глиаина в течение 6 часов не оказывали никакого воздействия. Однако введение 100 мг глиаина уже через 4 часа вызывали умеренные изменения ворсинок и повышение количества интраэпителиальных лимфоцитов. 500 и 1000 мг глиаина вызывали умеренное и сильное уплощение ворсинок в течение 4 часов. У детей подобные исследования, естественно, затруднены, но работами С. Catassi (1993) было доказано токсическое воздействие уже 100 мг глиаина. Алиментарный Кодексом (Рим, 1999) разрешен прием 10–50 мг глютена, но имеются больные, которые не переносят и 20 мг.

Причиннозначимыми аллергенами у обследованных детей были молоко, яйцо, рыба, пшеница. Проявления кожной формы аллергии в виде атопического дерматита были отмечены у 33 (13,4%) детей до назначения диеты и у 7 (2,8%) человек при соблюдении безглютеновой диеты ($p < 0,05$). Тяжелые распространенные формы болезни были у 3 (1,2%) человек до диеты и не отмечались ни у одного ребенка, соблюдавшего диету. Соответственно, возросло количество детей, не имевших

поражения кожи с 211 (85,4%) до 240 (97,2%) (данные статистически не значимы).

Количество детей с аллергическим ринитом также снизилось при соблюдении ими безглютеновой диеты: если до постановки диагноза симптомы отмечались у 31 ребенка, что составило 12,8%, то после назначения безглютеновой диеты аллергические поражения верхних дыхательных путей были у 18 (7,4%) человек ($p < 0,05$). Эпизоды обструктивного бронхита отмечались у 6 детей (2,5%) до диеты и лишь у 1 ребенка при соблюдении диеты, что составило 0,5% случаев ($p < 0,05$).

При назначении диеты детям с бронхиальной астмой мы отмечали уменьшение симптомов и облегчение приступов затруднения дыхания у 15 из 20 детей со среднетяжелым и тяжелым течением болезни. Бронхиальная астма среднетяжелого течения отмечалась у 19 (7,8%) детей до диеты и лишь у 5 детей при соблюдении диеты, что составило 2,1%, ($p < 0,05$). У 1 ребенка (0,4%) с тяжелым течением бронхиальной астмы болезнь приняла более мягкое течение. Таким образом, аллергическая патология часто сопутствует целиакии, по всей видимости, взаимно влияя друг на друга, и лишь при соблюдении строгой безглютеновой диеты аллергические болезни проявляются либо в меньшей степени, либо достигается их стойкая ремиссия. Умеренный кожный зуд отмечался у 71 ребенка до назначения диеты, что составило 29,2% обследованных, и у 14 (5,8%) детей при соблюдении диеты ($p < 0,05$). Выраженный кожный зуд отмечался у 21 ребенка (8,6%) до диеты и только у 1 ребенка (0,4%) на фоне безглютеновой диеты.

Таким образом, аллергическая патология и целиакия объединены не только элементами патогенеза, но и общностью клинической симптоматики. Но то, что возможно при аллергических болезнях, нельзя допустить у больных целиакией — а именно, расширение диеты. Безглютеновая диета — пожизненна. **Очень опасным заблуждением является мнение некоторых практических врачей о том, что целиакия — это вариант аллергии, и что возможно постепенное «приучение» больного к малым дозам глютена по аналогии со специфической гипосенсибилизацией.** Это глубоко ошибочная точка зрения, наносящая непоправимый вред больному.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лайл Х. Б. Диагностика и лечение целиакии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2000. 23 с.
2. Фролькис А. В. Энтеральная недостаточность. Л.: Наука, 1989. 207 с.
3. Levine A., Dalal I., Bujanover Y. Celiac disease associated with familial chronic urticaria and thyroid autoimmunity in child // *Pediatrics*. 1999. V. 104, № 2. P. 125.
4. Shanahan F., Targan R. S. Gastrointestinal manifestations of immunologic disorders // *Textbook of Gastroenterology*. V. 2. P. 2157–2171.
5. Sampson H. A., Buckley R. H., Metcalfe D. D. Food allergy // *JAMA*. 1987. V. 258. P. 2886.
6. Irani A. M. A., Schwartz L. B. Mast cell heterogeneity // *Clin. Exp. Allergy*. 1989. V. 19. P. 143.
7. Zimmer K. P., Mothes T., Mendez E. et al. Immunoelectron microscopical analysis of Gliadin transport pathways with enterocytes // 10 International Symposium on Coeliac Disease. Paris, 2002. P. 24.
8. Maiuri L., Picarelli A., De Marco G. et al. Gluten Sensitive disease with mild enteropathy // *Coeliac disease Tampere*. 1996. P. 61–66.
9. Molberg O., Mcadam S. N., Korner R. et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T-cells // *Nat. Med*. 1998. V. 4. P. 713–717.
10. Sollid M. L., Arentz-Hansen H., Fleckenstein B. et al. The T-cell response and control of celiac disease development // 10 International Symposium on Coeliac Disease. Paris, 2002. P. 27.
11. Lorand L., Graham R. M. Transglutaminase crosslinking enzymes with pleiotropic functions // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2004. V. 4. P. 140–156.
12. Deem R. L., Shanahan F., Targan S. R. Triggered human mucosal T-cells release tumour necrosis factor- α and interferon- γ which kill human colonic epithelial cells // *Clin. Exper. Immunol*. 1991. V. 83. P. 79–84.
13. Korponay-Szabo I. R., Halttunen T., Szalai Z. et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by celiac antibodies // *Gut*. 2004. V. 53. P. 641–648.
14. Karell K. Dissecting genetic susceptibility to gluten sensitivity: HLA-linked risk factors in celiac disease and DH. Dissertation from the FinRed Cross. Helsinki, 2003. P. 17.
15. Луканова А. В. Значение кишечного дисбактериоза в формировании аллергического компонента и их корреляция при гастроэнтерологических заболеваниях у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 1993. 23 с.
16. Златкина А. Р. Глютеновая болезнь / Лечение хронических болезней органов пищеварения. М., 1994. С. 141–144.
17. Ciclitira P. J., Evans D. J., Fagg N. L. K. et al. Clinical testing in gliadin fractions in celiac patients // *Clin. Sci*. 1984. V. 66. P. 357–364.
18. Catassi C., Rossini M., et al. Dose dependent effects of protracted ingestion of small amounts of gliadin in coeliac disease children: A clinical and jejunal morphometry study // *Gut* 1993. V. 34. P. 1515–1519.

С.В. Талашова

Ярославская государственная медицинская академия

Критерии рациональной фармакотерапии на примере выбора витаминно-минерального комплекса в педиатрии

Контактная информация:

Талашова Светлана Вадимовна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии Ярославской государственной медицинской академии

Адрес: 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5, тел.: (4852) 32-80-05

Статья поступила: 11.08.2009 г., принята к печати: 23.12.2009 г.

В настоящее время особенно актуален вопрос правильного выбора и обоснованного использования лекарственных средств. Многообразие лекарственных средств во многом определяет существующую проблему некорректного назначения препаратов. В статье приведены критерии рациональной фармакотерапии на примере витаминно-минеральных комплексов и даны конкретные рекомендации по применению этой группы препаратов.

Ключевые слова: витаминно-минеральные комплексы, рациональная фармакотерапия, педиатрия.

Современная жизнь человека не возможна без медицины и, в частности, лекарственной терапии. В настоящее время продолжительность жизни человека примерно в два раза дольше, чем тысячелетия назад. Следует признать, что лекарства — это такой же обязательный атрибут, обеспечивающий существование живого организма, как питание и кислород. Поэтому сейчас особенно актуальны вопросы правильного выбора и обоснованного использования лекарственных средств [1].

В настоящее время количество обращающихся на территории РФ лекарственных средств (ЛС) исчисляется десятками тысяч; при этом перечень жизненно необходимых и важных препаратов содержит более 600 международ-

ных непатентованных наименований [2]. Многообразие лекарственных средств во многом определяет существующую проблему некорректного назначения лекарственных препаратов. Так, например, по данным Всемирной организации здравоохранения, из 50% наиболее часто используемых в России препаратов 40% либо неэффективны, либо недостаточно безопасны [3].

Особую актуальность эта ситуация приобретает в педиатрии. По данным A. G. Sutcliff, опубликованным в «Британском медицинском журнале» (№ 319 за 1999 г.), 75% лекарственных препаратов, используемых при лечении детей в США, не имеют разрешения для использования в педиатрической практике. Частота нерегла-

81

S.V. Talashova

Yaroslavl' State Medical Academy

Criteria of rational pharmacotherapy as show-cased by the selection of vitamin-mineral complex in pediatrics

Currently the issue of the right selection and justified use of medications is an especially critical one. A variety of medications in many aspects causes the major issue of incorrect prescription of drugs. The article gives criteria for the rational pharmacotherapy as show-cased by vitamin-mineral complexes and makes specific recommendations on the use of that group of preparations.

Key words: vitamin-mineral complexes, rational pharmacotherapy, pediatrics.

ментированных назначений ЛС в педиатрии, по данным академика А.А. Баранова, составляет: около 50% ЛС, назначаемых в стационарах; 10–20% ЛС, назначаемых амбулаторно; 90% ЛС, назначаемых новорожденным. У этой печальной статистики есть свои объективные и субъективные причины.

Перечислим основные проблемы некорректного назначения лекарственных препаратов в педиатрии:

- **использование по показаниям, отличным от указанных в типовой клинико-фармакологической статье.** Особенно часто отмечается при проведении антибиотикотерапии (необоснованное назначение противомикробных средств, а также неверный выбор антибактериального препарата);
- **несоблюдение сроков терапии.** Здесь можно отметить как избыточно длительные курсы приема препаратов, так и слишком кратковременное их назначение;
- **отсутствие у препаратов педиатрических форм и, как следствие, сложность их дозирования и использование другого пути введения.** Большинство препаратов, обращающихся на российском рынке, не имеет педиатрических форм; соответственно, чтобы дать ребенку таблетку, ее либо ломают, либо крошат. Это недопустимо, так как многие таблетированные препараты сейчас имеют внутри особые матрицы, или кишечнорастворимые оболочки. Все это приводит к снижению эффективности проводимой терапии;
- **использование у детей, несмотря на наличие противопоказаний.** Применение многих лекарств противопоказано в педиатрии, однако информация об этом не всегда приведена в инструкции по применению. В ситуации, когда ребенка лечит не педиатр, а врач общей практики, это может иметь серьезные последствия. Так, например, существуют серьезные ограничения в использовании фторхинолонов (поскольку они тормозят рост ребенка) [4];
- **полипрагмазия (излишние назначения) и неблагоприятные комбинации ЛС.** Это проблема не только нашей страны; излишние лекарственные назначения фиксируются повсеместно. Полипрагмазия примерно в 25% случаев представляет собой потенциальную опасность для здоровья ребенка [5];
- **отсутствие данных клинических исследований по педиатрическим препаратам.** Применение большей части ЛС никогда не исследовалось в детской практике. Вследствие этого, педиатры вынуждены лечить детей препаратами, не предназначенными к применению в педиатрии. По этой же причине для детской практики актуальна проблема использования так называемых нерегламентированных лекарственных препаратов («unlicensed», «off label drugs»). В среднем, это примерно 70% ЛС, используемых в педиатрической практике. В 30–50% случаев такие препараты являются причиной развития побочных эффектов [6].

Подводя итог, хочется привести высказывание проф. В.В. Власова: «В течение длительного времени, пожалуй, до XVIII в., художники не умели рисовать детей, их рисовали как маленьких взрослых. Это совершенно удивительно, поскольку профессиональные навыки были высоки, но художники как бы не обнаруживали особенностей устройства детских тел. Точно так же и в медицине. Она длительное время не видела по-настоящему особенности детей. А когда увидела, создала изошренные механизмы регулирования процессов и технологий, которые относятся к детям. Такие как строжайшие ограничения на проведение клинических испытаний ЛС с участием детей. Это делается, очевидно, из благородных побуждений,

но в результате сведений о том, как влияют ЛС на детей, как сказываются на них другие лечебные вмешательства, в медицине мало».

Каковы перспективы решения данного вопроса? Безусловно, оптимальное обращение ЛС в педиатрии должно регулироваться с помощью стандартов оказания помощи детям, включая стандартизацию фармакотерапии. Необходимы специализированные справочники для педиатров, внедрение формулярной системы — педиатрического формуляра, гарантирующего исключение неэффективных и небезопасных лекарственных средств (от ред.: в 2009 г. Союзом педиатров России издан Российский национальный педиатрический формуляр. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2004. 912 с.).

В данной статье предпринята попытка обсудить стандартизацию фармакотерапии на примере такой группы ЛС как витаминно-минеральные комплексы (ВМК), применяемые у детей.

Первым критерием рационального применения витаминно-минеральных комплексов является оптимальность состава с учетом взаимодействия витаминов и минералов в препарате и возрастных потребностей организма ребенка.

Более выраженной эффективностью, меньшей вероятностью развития нежелательных реакций отличаются лишь самые современные комплексные препараты, при создании которых производители учитывали принцип взаимодействия компонентов. В этой связи хочется сказать об особенностях детских витаминно-минеральных комплексов. Детям в возрасте младше 2-х лет рекомендуются поливитаминные препараты без минералов, поскольку микроэлементы приводят к активизации ферментов. Витамин К детям противопоказан, так как риск от приема превышает возможную пользу. Еще одним методом профилактики возможных неблагоприятных реакций на детские ВМК является использование менее «опасных» в этом отношении форм витаминов (например: никотинамида, а не никотиновой кислоты; витамина D₃, а не D). К витамину С в педиатрии следует относиться с осторожностью, так как в комплексе с парацетамолом он становится онкогеном [7]. В педиатрии высокие требования предъявляются к красителям, ароматизаторам, корректорам вкуса препарата для снижения вероятности развития проявления аллергических реакций (индивидуальной непереносимости). Именно по этому принципу создавалась линейка витаминно-минеральных комплексов фармацевтической компании KRKA.

Вторым критерием рациональной витаминно-минеральной коррекции является учет возрастных потребностей в витаминах и минералах у детей. Современные комплексы содержат обычно 13 общепризнанных витаминов и порядка 16 микроэлементов в дозировках, обеспечивающих физиологические потребности. Основной тактикой применения витаминно-минеральных комплексов в педиатрии является профилактическая: своевременно начатая витаминотерапия помогает предотвратить печальные последствия витаминodefицита. Массовая профилактика гиповитаминозов, по рекомендациям ВОЗ и FDA, проводится витаминами в дозах, не превышающих суточную потребность.

С 2004 г. введен в действие документ «Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ». В этих методических рекомендациях, кроме адекватных уровней потребности витаминов и минералов, устанавливаются верхние допустимые уровни потребления [8]. Данные ограничения являются абсолютно обоснованными, так как применение высоких концентраций витаминов и минералов отнюдь не безопасно.

Таблица. Рекомендуемая суточная потребность в витаминах

Категория	Возраст, годы	Витамины												
		A, МЕ	E, МЕ	D, МЕ	K, мкг	C, мг	B ₁ , мг	B ₂ , мг	B ₅ , мг	B ₆ , мг	B _с , мг	B ₁₂ , мкг	PP, мг	H, мкг
Грудные дети	0–0,5	1250	3	300	5	30	0,3	0,4	2	0,3	0,025	0,3	5	10
	0,5–1	1250	4	400	10	35	0,4	0,5	3	0,6	0,035	0,5	6	15
Дети	1–3	1340	6	400	15	40	0,7	0,8	3	1	0,05	0,7	9	20
	4–6	1670	7	400	20	45	0,9	1,1	4	1,1	0,075	1	12	25
	7–10	2335	7	400	30	45	1	1,2	5	1,4	0,1	1,4	7	30

Что касается минералов, то все металлы с переменной валентностью при дополнительном длительном назначении в условиях нормального обеспечения, особенно при использовании в высоких дозах, потенцируют явления онко- и мутагенеза (Fe, Cr, Cu, Se, Zn, V, Ni и т.д.) [9].

В табл. представлены рекомендованные на сегодняшний день суточные потребности в витаминах у детей с рождения и до 10 лет.

При назначении витаминно-минерального комплекса педиатру будет легче ориентироваться, если на упаковке дополнительно указано, какой процент от суточной потребности получит пациент при приеме препарата.

Третий критерий рациональной фармакотерапии — целесообразность и своевременность назначения витаминно-минерального комплекса. Наряду с необходимостью удовлетворения суточной потребности в витаминах отмечают состояния, требующие обязательного дополнительного применения ВМК. А именно:

- периоды наиболее интенсивного роста детского организма;
- нахождение ребенка в особых климатических условиях;
- ситуации интенсивной физической и нервно-психической нагрузки, стрессовые состояния;



Пиковит®

Витамины и минералы
для успеха Вашего ребенка.





Для каждого возраста своя форма и вкус.



Союз Педиатров России рекомендует

Препарат отпускается в аптеках без рецепта врача.

Пиковит сироп — лекарственный препарат — рег.уд. № П 013559/02 от 31.08.07

Пиковит Комплекс «БАД» — Отпускается в аптеках без рецепта врача. Свидетельство о государственной регистрации № 77.99.23.3.У9999.11.08 от 27.11.2008»

Пиковит таблетки, покрытые оболочкой — лекарственный препарат — рег.уд. № П 013559/01 от 05.09.07

Пиковит Д таблетки, покрытые оболочкой — лекарственный препарат — рег.уд. № П 013771/01 от 07.12.07

Пиковит плюс «БАД» — Отпускается в аптеках без рецепта врача. Свидетельство о государственной регистрации № 77.99.25.3.У. 10955.12.08 от 19.12.08»

Пиковит форте таблетки, покрытые оболочкой — лекарственный препарат — рег.уд. № П 013746/01 от 26.22.07

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, эт. 5. Тел.: (495) 739 66 00. Факс: (495) 739 66 01. E-mail: info@krka.ru

www.krka.ru



Наши инновации и опыт —
залог эффективных
и безопасных препаратов
высочайшего качества.

- возникновение инфекционных заболеваний и интоксикации;
- неблагоприятное экологическое воздействие (радионуклиды, пестициды, тяжелые металлы и др.);
- болезни внутренних и эндокринных органов, особенно вызывающие повышенную экскрецию витаминов [10];
- кризисные периоды развития иммунной системы;
- период реконвалесценции;
- окончание курса антибиотикотерапии.

Четвертый аспект — длительность приема витаминно-минерального комплекса. По данным многочисленных исследований и длительных наблюдений за людьми, с раннего возраста принимавшими витаминные и минеральные препараты в лечебных дозах, превышение рекомендованных доз не представляет опасности. Вероятность гипervитаминоза настолько мала, что при приеме биологически активных добавок (БАД) официально разрешено трехкратное превышение содержания витаминов, а для витаминов С и Е — десятикратное. Витаминно-минеральные комплексы, как правило, содержат микронутриенты в количестве, соответствующем физиологической потребности (отечественные препараты ориентированы на нормативы Министерства здравоохранения и социального развития РФ, зарубежные — на общеевропейские или американские стандарты). Тем не менее, что касается их применения в педиатрии, то ежедневный прием не оправдан по ряду причин (усиление аллергической настроенности, взаимодействие с другими синтетическими препаратами).

Пятый аспект — совместимость витаминно-минеральных комплексов и других лекарственных препаратов. При одновременном назначении витаминов и других лекарственных средств необходимо учитывать возможности и особенности их взаимодействия. В литературе имеются сведения как о положительном эффекте совместного применения, так и об отрицательном. Применение витаминов на фоне приема одних антибиотиков может уменьшать количество побочных явлений, усиливать их бактериостатическое действие и улучшать переносимость [11]. В то же время, применение витаминов группы В (особенно витамина В₁) повышает «шокогенность» ряда антибиотиков (пенициллиновый ряд, левомицитин), амидопирин и новокаина. Не рекомендовано применять ВМК одно-

временно с тетрациклинами из-за возможного нежелательного взаимодействия. Интервал между приемом этих двух лекарственных средств должен составлять не менее двух часов [12].

Вопросы взаимодействия витаминов с другими лекарственными препаратами особенно актуальны для витаминов, проявляющих выраженные окислительно-восстановительные свойства. Например: витамин С из-за высокого окислительно-восстановительного потенциала может изменять химический состав других препаратов. Аскорбиновая кислота повышает концентрацию в крови бензилпенициллина и тетрациклинов; снижает эффективность гепарина, непрямых антикоагулянтов, антибиотиков. При одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой происходит повышение выведения с мочой аскорбиновой кислоты и уменьшение экскреции ацетилсалициловой кислоты. Аскорбиновая кислота увеличивает риск развития кристаллурии при лечении салицилатами и сульфаниламидами короткого действия, замедляет выведение почками кислот, увеличивает выведение препаратов, имеющих щелочную реакцию. Витамин В₆ в терапевтических дозах снижает эффективность леводопы. Также это касается взаимодействия с циклосерином, адреналином, норадреналином и сульфаниламидами [13].

Таким образом, основная рекомендация рационального применения ВМК у детей — начинать витаминопрофилактику сразу после окончания курса химиотерапевтических средств и антибиотиков. Не рекомендуется одновременный прием ВМК с другими препаратами, содержащими витамины и минералы, во избежание передозировки.

В качестве заключения, хочется отметить актуальность проблемы рациональной фармакотерапии в педиатрии, а также трудоемкость предстоящей работы по стандартизации подходов. Тем не менее, в арсенале педиатров на сегодняшний день есть ВМК, полностью удовлетворяющие требованиям, которые предъявляют к ЛС, применяемым в педиатрии. К таким комплексам относятся препараты линейки Пиковит — с оптимальным сочетанием витаминов и минералов, обеспечивающие индивидуальную дозировку в зависимости от возраста и потребностей детского организма, высокая надежность и эффективность которых подтверждена в ходе клинических исследований, опубликованных в предыдущих номерах журнала «Педиатрическая фармакология».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сапунов В.Б. Глобальные основы устойчивости биосферы // Фундаментальные проблемы естествознания, С-Пб, РАН. 1998. С. 187–188.
2. Постановление Правительства РФ от 08.08.2009 № 9 «О совершенствовании регулирования цен на ЖНВЛС».
3. Пути совершенствования оценки отношения риск/польза, основанного на данных фармаконадзора. Обзорная информация // Безопасность лекарств и фармаконадзор. 2009. № 1. С. 6–7.
4. Яковлев С.В. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций // Русский мед. журнал. 2003. 11 (8). С. 434–437.
5. Лапшин В.Ф. Современные принципы витаминотерапии и витаминотерапии в детском возрасте // Педиатрическая фармакология. 2007. Т. 4, № 4. С. 34.
6. Баранов А.А. Лекарственная политика: лицом к ребенку // Фармацевтический вестник. 2006. № 10. С. 10.
7. Конь И.Я. Рациональное питание в сохранении здоровья детей. В кн.: Физиология роста и развития детей и подростков / Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. М. 2000. С. 515–545.
8. Нормы физиологических потребностей для детей разного возраста в основных пищевых веществах и энергии. Минздрав РФ. 1991.
9. Тутельян В.А., Спиритов В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. М.: Колос, 2002.
10. Супрун Э.В., Штрыголь С.Ю., Пиминов А.Ф. Проблемы витаминной сбалансированности // Провизор. 2008. № 10.
11. Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П. Общие представления о биологической и фармакологической активности микронутриентов / Введение в общую микронутриентологию. Новосибирск. 1998. С. 87–100.
12. Балткняй Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных веществ (фармакологические аспекты). М.: Медицина. 1991. С. 13–56.
13. Коровина Н.А. Витаминно-минеральная недостаточность // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11, № 22. С. 1235–1237.

У.Н. Клочкова, И.М. Важнова

Научный центр здоровья детей, РАМН, Москва

Периодическая болезнь у детей. Клинический случай

Контактная информация:

Клочкова Ульяна Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с нефроурологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (495) 967-14-20

Статья поступила: 10.11.2009 г., принята к печати: 23.12.2009 г.

Пациенты с периодической болезнью (ПБ) встречаются достаточно часто в отдельных этнических группах. Однако, актуальность темы обусловлена еще и ранним дебютом патологии и в большинстве случаев — серьезным прогнозом для жизни пациента, при условии позднего выявления заболевания и лечения. Нередко ошибки диагностики могут приводить к необоснованным оперативным вмешательствам.

Ключевые слова: периодическая болезнь, дети.

Периодическая болезнь (ПБ) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, протекающее в виде приступов, основой которых является спонтанная или спровоцированная дегрануляция нейтрофилов с выбросом медиаторов и развитием асептического воспаления преимущественно на серозных и синовиальных оболочках. Данная патология распространена преимущественно среди древних народов Средиземноморья. Наиболее часто она встречается у евреев-сефардов, армян, арабов, греков, турков и других народов Кавказа. Высокая частота редких генных болезней в отдельных этнических группах

объясняется эффектом родоначальника и дрейфом генов в изолированных популяциях. Отбор в таких случаях имеет меньшее значение. Во всех случаях речь идет о достаточно выраженной брачной изоляции, иногда даже вне географических ограничений.

В основе периодической болезни лежит точечная мутация в гене белка пирина, расположенного в коротком плече 16-й хромосомы рядом с генами аутосомно-доминантного поликистоза почек и туберозного склероза. Пирин — белок первичных гранул нейтрофилов, активно участвующий в процессе воспаления. Нарушение структуры этого белка приво-

U.N. Klochkova, I.M. Vazhnova

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

Periodic disease in children. Clinical case

Patients with periodical disease (PD) are found frequently enough in specific ethnic groups. The relevance of this topic, however, is also driven by an early debut of pathology and in most cases by a serious prognosis for the patient's life in the event of late disease detection and treatment. It is not uncommon that diagnostic errors may result in unjustified operational intervention.

Key words: periodical disease, children.

дит к повышению выработки противовоспалительных медиаторов в лейкоцитах, активации микротубулярного аппарата и спонтанной дегрануляции первичных гранул лейкоцитов, активации молекул адгезии и усиленному хемотаксису лейкоцитов, результатом чего является воспаление.

Наиболее распространены 3 мутации — М 6801, М 694 V, V 726 A, им более 40 000 лет. Мутация М 6801 встречается у армян, а М 694 V и V 726 A у всех этнических групп. При приступе периодической болезни выброс медиаторов и развитие асептического воспаления обуславливает повышение числа нейтрофилов и уровня острофазовых белков в периферической крови. Воздействие медиаторов воспаления приводит к развитию болевого синдрома, а большого количества эндогенных пирогенов — к развитию лихорадки.

Чаще всего периодическая болезнь дебютирует у пациентов в возрасте от 2 до 5 лет и характеризуется короткими по продолжительности (от 6 до 96 ч) приступами лихорадки в сочетании с серозитами (перитонит, плеврит, артрит). Возникновению приступов предшествует наличие провоцирующих факторов в анамнезе — стресс, операция, травма, вакцинация. Боли в животе — наиболее часто встречаемый симптом при данной патологии (у 95% пациентов), нередко болевой синдром настолько выражен, что пациенты подвергаются неоправданному оперативным вмешательствам в связи с развитием картины острого живота. Для 75% больных характерно поражение крупных суставов (коленного, голеностопного, лучезапястного) по типу моноартрита. Боли в груди, обусловленные развитием одностороннего плеврита, описаны у 30% пациентов. Эризипеловидные (рожистые) кожные высыпания, локализующиеся в основном на нижних конечностях, отмечают (по разным данным) у 7–40% больных. Частота возникновения приступов достаточно вариабельна.

Острые приступы болезни сопровождаются полиморфноядерным лейкоцитозом, увеличением СОЭ; во время приступного периода также отмечается возрастание содержания фибриногена плазмы крови, гаптоглобина, С-реактивного белка, альфа1-антитрипсина, сиаловых кислот и церулоплазмينا. Как правило, все эти показатели возвращаются к норме в период между приступами [1]. Органами-мишенями при амилоидозе чаще всего становятся почки и сердце. Поражение почек проявляется нефротическим синдромом, гематурия и артериальная гипертензия для пациентов с периодической болезнью не характерны [2].

Диагностика периодической болезни включает:

Анамнез

Наибольшее значение имеют национальность ребенка, наследственность. Характерный анамнез жизни и заболевания ребенка: частые «простуды» с лихорадкой, боли в животе и суставах, перенесенные оперативные вмешательства.

Клиническая картина

- приступы лихорадки с болевым синдромом;
- неэффективность антибиотиков и антипиретиков;
- хорошее самочувствие во вне приступный период.

Лабораторные данные

- лейкоцитоз с нейтрофиллезом;
- увеличение СОЭ;
- снижение активности миелопероксидазы нейтрофилов и повышение ее активности в крови в момент приступа: нормализация показателей вне приступа.

Генетическое исследование

Выявление гомозиготного носительства мутаций М 6801, М 694 V, V 726 A делает диагноз периодической болезни 100%. Однако иногда при типичной клинике и анамнезе выявляется гетерозиготное носительство мутаций [7].

Эффект от терапии колхицином

Прогноз при данной патологии определяется развитием почечного амилоидоза. Синтез амилоида осуществляется из воспалительного сывороточного белка-предшественника — АА-протеина, который образуется вследствие асептического воспаления серозных и синовиальных оболочек при спонтанной дегрануляции нейтрофилов во время приступа периодической болезни. Утилизация АА-протеина осуществляется макрофагами, которые из него синтезируют нерастворимые фибриллы АА-амилоида, откладывающиеся в межклеточном пространстве. Это обуславливает значительное внеклеточное накопление АА-амилоида в органах, имеющих фиксированные макрофаги (в первую очередь, в почках, печени и селезенке), что приводит к тканевой деструкции и органной недостаточности. Амилоидоз при периодической болезни относится к группе АА-амилоидозов и носит вторичный (реактивный) и системный характер [1–3]. При отсутствии почечного амилоидоза возможен благоприятный прогноз.

Как правило, большинство пациентов с периодической болезнью страдают от ошибочных диагнозов и связанного с ними неправильного лечения. Для исключения подобных эпизодов, хотим представить вашему вниманию следующий клинический случай.

В консультативно-диагностический центр обратились родители девочки 5 лет из азербайджанской семьи. Жалобы: с 4-летнего возраста у девочки стали отмечаться периодические подъемы температуры до 39°C (1–2 раза в месяц), сопровождающиеся болями в области голеностопных суставов. При обследовании по месту жительства выявлялись изменения в анализах крови в виде ускоренного СОЭ до 40 мм в час. Боли в суставах в течение последних 2 мес стали носить постоянный характер и беспокоили ребенка, как правило, в вечернее время.

Из анамнеза жизни: ребенок от 3 беременности, протекавшей нормально, самостоятельных родов, масса тела при рождении 3200, длина 52 см. Психомоторное развитие соответствует возрасту. Семейный анамнез подробно уточнить не удалось. Мать и отец ребенка считают себя практически здоровыми.

При осмотре: состояние ребенка удовлетворительное. Кожные покровы чистые. Дыхание через нос свободное. Миндалины ярко гиперемированы, разрыхлены, отмечаются беловатые наложения. В легких при аускультации везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот доступен глубокой пальпации. Печень у края реберной дуги по средне-ключичной линии.

Селезенка не увеличена. Суставы визуально не изменены, температура над ними не изменена, движения сохранены в полном объеме. Мочеполовые органы сформированы правильно. Отеков, дизурии нет. Стул регулярный. Результаты проведенного обследования: иммунологическое исследование крови: IgG — 1170 мг% (норма — 823–869 мг%), IgM — 265 мг% (норма 94–100 мг%), IgA — 96 мг% (норма — 77–90 мг%), титр антистрептолизина О — 5 Ед/мл (до 100 ед/мл), ревматоидный фактор 13 Ед/мл (норма — до 20 ед/мл), циркулирующие иммунные комплексы 702 мВ (норма — 109–352 мВ). Биохимический анализ крови: общий белок — 79 г/л (норма 60–80 г/л), креатинин — 44 мкмоль/л (44–88 мкмоль/л), мочевины — 3,4 ммоль/л (норма 2,5–6,4 ммоль/л), щелочная фосфатаза — 115 ЕД (60–400 ЕД), амилаза — 41 ЕД (25–125 ЕД), глюкоза — 4,69 ммоль/л (3,3–5,5 ммоль/л).

В общем анализе мочи гематурия — до 34,1 мкл (норма 22,7 мкл).

При ультразвуковом исследовании почек и мочевого пузыря — признаки кристаллурии.

Биохимия мочи — ураты 1580,32 мкмоль/сут (норма — до 2000 мкмоль/сут), кальций 4,06 ммоль/сут (норма — до 4,00 ммоль/сут), фосфаты 9,63 ммоль/сут (норма — до 21,0 ммоль/сут).

Консультация ЛОР-врача — гипертрофия небных миндалин 2 степени, кандидоз, аденоиды 2 степени.

Предварительный диагноз: периодическая болезнь, артропатия.

Сопутствующий диагноз: кандидоз небных миндалин. Гипертрофия небных миндалин 2 степени. Аденоиды 2 степени.

При молекулярно-генетическом обследовании девочки выявлена мутация гена M 694 V в гетерозиготном состоянии.

Окончательный клинический диагноз: Периодическая болезнь, суставной синдром, активная стадия.

Сопутствующий диагноз: Кандидоз небных миндалин. Гипертрофия небных миндалин 2 ст. Аденоиды 2 ст.

Данный клинический случай имеет некоторые клинические особенности, которые могут заставить врача сомневаться в диагнозе. Суставной синдром у данного ребенка носил не периодический, а постоянный характер. У девочки отмечались выраженные изменения со стороны ЛОР-органов, что могло затруднить постановку диагноза. При проведении дифференциального диагноза рекомендовано проведение генетического обследования.

В заключение хочется сказать, что периодическая болезнь встречается в общей популяции довольно редко, однако актуальность темы обусловлена ранним дебютом патологии и в большинстве случаев — серьезным прогнозом для здоровья больного. Правильная диагностика и выбор адекватной терапии позволяют улучшить качество жизни пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнян В. М., Акопян Г. С. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические аспекты). М.: МИА. 2000.
2. Барабанова О. В., Коноплева Е. А., Продеус А. П. и др. Периодические синдромы. Журнал «Трудный пациент». Архив № 2-2007.32. Долгушин И. И., Бухарин О. В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург, 2001.
3. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. М.: Мир, 1993.
4. Кузьмина Н. Н., Мовсисян Г. Р. PFAPA (периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, шейный аденит — Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis), или син-

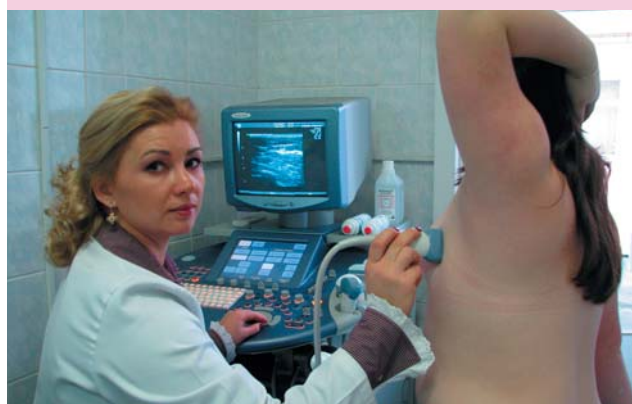
дром Маршалла, у детей. Научно-практическая ревматология / Ассоциация ревматологов России (М.), Институт ревматологии РАМН (М.). 2005. № 5. С. 80–83.

5. Фёдоров А. М., Таточенко М. Д., Бакрадзе М. Д. и др. Синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита (PFAPA) // Медицинский научный и учебно-методический журнал. 2006. № 6.

6. Berlucchi M., Nicolai P. PFAPA syndrome // Orphanet. 2004. 01.

7. Drenth P. H., van der Meer. Periodic fevers enter the era of molecular diagnosis // BMJ. 2000. 320. 1091–1092 (22 April).

Информация для педиатров



Маммология для подростков и их родителей

- Коррекция развития молочных желез в пубертатном возрасте.
- Профилактическое лечение девушек и женщин из групп риска по наследственной предрасположенности к заболеваниям молочной железы.
- Осмотр молочных желез у беременных и подготовка к лактации.
- Контроль молочных желез во время лактации и прекращение кормления.

Женщинам в репродуктивном возрасте рекомендуется посещение врача сразу же по окончании менструации.

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

Рациональная наружная терапия атопического дерматита у детей

По материалам сателлитного научного симпозиума
Российской научно-практической конференции
«Аллергические заболевания — проблема XXI века»
(Санкт-Петербург, 17–18 декабря, 2009 г.)

88

Актуальность темы симпозиума «Рациональная наружная терапия атопического дерматита у детей» обусловлена тем, что атопический дерматит (АтД) характеризуется не только большой распространенностью в детской популяции, но также значительным социально-экономическим ущербом, что обусловлено низким качеством жизни больных и их родителей, дезадаптацией и существенными ограничениями повседневной активности детей, пропусками работы и школы. Особенностью атопического дерматита является колонизация кожи *Staphylococcus aureus* и дрожжеподобными грибами, которые не только определяют высокую частоту вторичного инфицирования, но и напрямую участвуют в патогенезе болезни.

Работа симпозиума носила междисциплинарный характер. Проблема рациональной наружной терапии обсуждалась с позиции клинического фармаколога, аллерголога, дерматолога и педиатра, при этом дискуссия была сконцентрирована вокруг вопросов, связанных с реальной клинической практикой. В большинстве докладов было отмечено, что в течение длительного времени основной наружной фармакотерапии атопического дерматита у детей оставались топические кортикостероиды. Эти препараты обладают быстрым и выраженным эффектом, приемлемы с косметической точки зрения, однако побочные эффекты, свойственные данному классу лекарственных средств (атрофия кожи, телеангиоэктазии, акнеформная сыпь, гипертрихоз и др.) значительно ограничивают их длительное применение. Были представлены современные алгоритмы наружной терапии атопического дерматита, которые предполагают использование топических кортикостероидов в течение непродолжительного времени для купирования обострений с последующим применением этого класса препаратов по требованию (эпизодически) или назначение других средств, как, например, ингибиторов кальциневрина (ступенчатый подход) для длительной поддерживающей терапии. В докладе **Ф.И. Петровского** было подчеркнуто, что такой подход требует разработки письменного плана действий, обучения пациента принципам самолечения, четких инструкций о правилах перехода со ступени на ступень. При отсутствии подобных рекомендаций и навыков ступенчатый подход может привести к неконтролируемому использованию топических кортикостероидов, побочным эффектам терапии и, как следствие, потенцированию стероидофобии.

Н.Г. Короткий, который представлял проблему с позиции дерматолога, отметил, что атопический дерматит имеет хроническое рецидивирующее течение, часто осложняется вторичной инфекцией как бактериальной, так и грибковой природы. Данная патология требует адекватной и постоянной наружной терапии, ухода за кожей, что, очевидно, невозможно при применении только топических кортикостероидов. Были представлены две крайности

в использовании этого класса лекарственных средств: стероидофобия и неконтролируемое использование топических кортикостероидов. **Н.Г. Короткий** представил собственные данные о распространенности стероидофобии — результаты опроса, проведенного в 128 семьях детей с атопическим дерматитом. По данным анкетирования, 89% родителей испытывают беспокойство по поводу того, что их ребенок использует гормональные мази, а 32% опрошенных признались, что самостоятельно отменяли топические стероиды, назначенные врачом. **Н.Г. Короткий** привел также примеры неконтролируемого использования больными топических стероидов для достижения желаемого или поддержания нужного пациенту эффекта без учета ограничений препарата по применению. Подробно были рассмотрены клинические случаи пациентов, прошедших лечение на базе дерматологического отделения Российской детской клинической больницы г. Москвы, с демонстрацией не только местных (атрофия кожи, гипертрихоз, гнойничковая инфекция кожи), но и системных побочных эффектов (синдром Иценко–Кушинга). Таким образом, большое количество ограничений по применению, противопоказаний у топических кортикостероидов и ингибиторов кальциневрина объясняет сложный алгоритм наружной терапии атопического дерматита, следствием чего является низкая приверженность (комплаентность) пациентов. Вместе с тем, для врача необходима уверенность в эффективности и безопасности лечения.

Отдельное внимание на симпозиуме было уделено вопросу о роли микробиоценоза кожи в патогенезе атопического дерматита. В докладах **Г.А. Новика**, **Н.Г. Короткого**, **Ф.И. Петровского** были представлены данные о роли микробной флоры кожи в формировании и поддержании не только инфекционного, но и аллергического воспаления. При атопическом дерматите более чем у 90% пациентов на коже обнаруживается *S. aureus*. Важность колонизации *S. aureus* при АтД подтверждается наблюдениями о том, что не только у пациентов с заболеванием, явно осложненным инфекцией, но также и у больных без видимых признаков суперинфекции отмечается клинический эффект при комбинированном лечении противостафилококковыми антибиотиками и наружными кортикостероидами. **Г.А. Новик** в своем докладе отдельно выделил участие грибковой флоры в патогенезе АтД, в частности *Malassezia furfur*, которая индуцирует синтез специфических IgE и стимулирует дермальные лимфоциты. Было установлено, что уровень IgE-антител к *Malassezia spp.* прямо пропорционален тяжести атопического дерматита, при этом наличие этих антител в раннем детском возрасте расценивается как неблагоприятный прогностический признак.

Таким образом, по мнению участников симпозиума, при атопическом дерматите, даже при отсутствии явных симптомов вторичного инфицирования всегда необходимо



Одобрено
национальным
альянсом
дерматологов
и косметологов

Скин-кап – инновация, проверенная временем!*

Скин-кап - эффективный
негормональный
препарат для лечения
атопического дерматита
с тройным активным
действием:
противовоспалительным
антибактериальным
противогрибковым.



НОВИНКА
Скин-кап
крем 15 г

отпускается
БЕЗ РЕЦЕПТА

Произведено «Хеминова Интернасьональ, С.А.» Мадрид, Испания для ООО «Инвар®», Россия

www.skin-cap.ru, www.invar.ru

Реклама. Товар сертифицирован.

Регистрационное удостоверение №П N012231/02 от 07.07.2008.

* - В России с 1995 года.

предполагать высокую вероятность присутствия в очаге поражения как бактериальной, так и грибковой флоры и учитывать это при назначении наружной терапии. Возможность применения антисептиков описана в совместных рекомендациях Европейской рабочей группы по atopическому дерматиту и Европейской академии дерматологии и венерологии.

Известно, что максимальной эффективностью обладают средства, воздействующие на все звенья патогенеза болезни. В качестве такого средства для терапии atopического дерматита был разработан препарат Скин-кап, содержащий активированный пиритион цинка. Средства на основе пиритиона цинка, использовавшиеся ранее, хорошо зарекомендовали себя в лечении себорейного дерматита, были химически неустойчивыми (характерное свойство пиритионов) и плохо проникали в глубокие слои эпидермиса. Компании Хеминова Интернасьональ удалось разработать лекарственную форму пиритиона цинка, которая отличается очень высокой стабильностью, так называемый активированный пиритион цинка. Так появился оригинальный препарат Скин-кап для терапии atopического дерматита. В отличие от топических кортикостероидов, активированный пиритион цинка при сопоставимой эффективности не имеет существенных побочных эффектов, и, благодаря уникальному разнонаправленному механизму действия, включающему противомикробную и противогрибковую активность, противовоспалительную и проапоптогенную активность, представляет собой средство наружной терапии atopического дерматита наиболее близкое к оптимальному балансу эффективности и безопасности. В докладе **Ф. И. Петровского** был подробно освещен механизм действия препарата.

Д. С. Коростовцев представил аудитории данные недавно проведенного Российского многоцентрового плацебоконтролируемого исследования КАДЕТ, доказывающие, что препарат активированного пиритиона цинка отличается исключительно высокой эффективностью при atopическом дерматите у детей. При его применении значительно снижалась выраженность симптомов atopического дерматита уже через 7 дней терапии (индекс SCORAD). Очень важно, что в течение первой недели применения существенно увеличивалась доля дней без зуда, а через 3 недели регулярного использования выраженность зуда была минимальной. Применение этого средства сопровождалось в несколько раз меньшей потребностью в использовании топических стероидов и антигистаминных препаратов. У большинства пациентов была достигнута клиническая ремиссия, которая сохранялась на протяжении как минимум 14 дней после отмены препарата. Топические кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина также обладают хорошей клинической эффек-

тивностью, угнетают активность воспаления. Важным отличием препарата активированного пиритиона цинка от этих средств является противомикробная и противогрибковая активность, которая имеет существенное значение в терапии atopического дерматита. При atopическом дерматите активированный пиритион цинка обладает значительным положительным эффектом не только на клиническое течение, но и на колонизацию кожи *S. aureus*, который сопоставим с комбинированным использованием мометазона и мощного антисептика повидон-йода. Снижение колонизации *S. aureus* при различных режимах терапии — активированным пиритионом цинка, мометазоном в сочетании с повидон-йодом и мометазоном, отмечалось у 68, 60 и 44% пациентов, соответственно. **Г. А. Новик** в своем докладе доложил результаты исследования И. А. Мокроносковой, в котором было установлено, что ряд кортикостероидов, используемых для местной терапии atopического дерматита, способен стимулировать рост грибов *Malassezia in vitro*, в то время как внесение в среду активированного пиритиона цинка имеет противоположное действие. Важно отметить, что применение топических кортикостероидов и ингибиторов кальциневрина ограничено или противопоказано при инфекциях кожи. Очевидно, что в подобных ситуациях препарат активированного пиритиона цинка должен стать препаратом выбора при наружной терапии atopического дерматита, так как является единственным негормональным некомбинированным средством с тройным активным эффектом: противовоспалительным, противогрибковым и антибактериальным.

Таким образом, по общему мнению выступавших на симпозиуме специалистов, применение препарата пиритиона цинка в терапии atopического дерматита у детей открывает новые возможности. Скин-кап обеспечивает воздействие на все компоненты патогенеза АД; результат терапии сопоставим с эффективностью топических кортикостероидов, отличается высокой безопасностью и хорошей переносимостью. Данный препарат упрощает алгоритм наружной терапии АД, поскольку имеет минимальные по сравнению с топическими стероидами и ингибиторами кальциневрина ограничения по применению как по площади, так и по различным участкам тела и используется при вторичной инфекции. Наличие нескольких лекарственных форм — крема и аэрозоля — дает возможность использовать препарат при различных формах atopического дерматита. Отсутствие опасений возникновения побочных эффектов, связанных с приемом препарата, простая схема применения, несомненно, не только улучшит выполнение врачебных рекомендаций, но и повысит общий эффект терапии и укрепит сотрудничество между больным и врачом.

БИБЛИОГРАФИЯ СИМПОЗИУМА

1. Atopический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. Пособие для врачей. М.: 2004. 104 с.
2. Маланичева Т. Г., Саломыков Д. В., Глушко Н. И. Диагностика и лечение atopического дерматита у детей, осложненного микотической инфекцией // Росс. аллергол. журн. 2004. Т. 2. С. 90–93.
3. Мокронослова М. А., Максимова А. Е., Батуро А. П. и др. Влияние различных методов наружной терапии на колонизацию кожи *Staphylococcus aureus* и течение atopического дерматита // Росс. аллергол. журн. 2004. Т. 1. С. 58–61.
4. Мокронослова М. А., Пыж В. В., Кашаева О. В. и др. Терапевтический эффект активированного цинка пиритиона у больных с синдромом atopического дерматита/экземы с сенсibilизацией к дрожжеподобным грибам // Росс. аллергол. журн. 2004. Т. 3. С. 83–87.
5. Скрипкин Ю. К., Петровский Ф. И., Феденко Е. С. и др. Активированный пиритион цинка (Скин-кап). Механизмы действия. Клиническое применение // Росс. аллергол. журн. 2007. Т. 3. С. 70–75.
6. Фассахов Р. С., Пампура А. Н., Коростовцев Д. С. и др. Скин-Кап в терапии atopического дерматита у детей (по результатам Российского многоцентрового исследования КАДЕТ) // Росс. аллергол. журн. 2007. Т. 2. С. 75–81.
7. Фассахов Р. С., Пампура А. Н., Коростовцев Д. С. и др. Эффективность и безопасность активированного цинк пиритиона (Скин-кап) в лечении atopического дерматита у детей (результаты Российского многоцентрового исследования) // Вестн. пед. фарм. и нутрициологии. 2006. Т. 3. С. 28–31.
8. Darsow U., Wollenberg A., Simon D. et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopical dermatitis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2009.

Заседание Международного экспертного совета по вопросам профилактики и борьбы с ветряной оспой в Европе

15 декабря 2009 года в Москве состоялось знаменательное событие — встреча ведущих российских и зарубежных педиатров и инфекционистов с экспертами Международного совета по вопросам профилактики и борьбы с ветряной оспой в Европе (*Working against Varicella in Europe — WAVE*).

WAVE — Международный совет по вопросам профилактики и борьбы с ветряной оспой — создан в 2005 г. на базе Европейской группы по вакцинации EuroVar (год создания — 1998), занимавшейся различными вопросами вакцинопрофилактики в европейских странах. В состав Совета входят 14 международных экспертов из США, Великобритании и стран Европейского Союза. Большинство экспертов WAVE имеют более чем 10-летний опыт экспертизы в вопросах профилактики и лечения ветряной оспы.

Целями и задачами Совета являются разработка единой европейской стратегии и профилактики ветряной оспы, создание европейских рекомендаций, обмен опытом, консультативная помощь в разработке и внедрении программ по вакцинопрофилактике ветряной оспы на уровне стран-партнеров экспертного совета.

Заседания WAVE проходят 2 раза в год. Место проведения заседаний выбирается экспертами с учетом реальных потребностей стран Европы в консультативной помощи и экспертизе в вопросах, связанных с ветряной оспой. Каждое заседание состоит из двух дней: в первый день обсуждаются вопросы внутри группы экспертов; второй день посвящен дискуссии и консультациям по вопросам ветряной оспы с коллегами принимающей их страны.

WAVE является полностью независимой экспертной группой. Рекомендации WAVE основаны на опыте внедрения вакцин против ветряной оспы в разных странах мира, где применяются вакцины разных производителей.

В ходе работы WAVE ведущие российские и зарубежные эксперты по вопросам вакцинации были приглашены в Совет Федерации РФ, где состоялась встреча по актуальным вопросам профилактики инфекционных болезней в России с Председателем Комитета Совета Федерации РФ по социальной политике и здравоохранению В.А. Петренко. Открывая заседание, **В.А. Петренко** сказала: «В настоящее время у нас есть свой Национальный проект «Здоровье». И сделана установка, прежде всего, на профилактическую работу, которая, безусловно, выходит на первый план. ... Очень показательным является тот факт, что там, где применяется вакцинация, люди живут почти на 20 лет больше, чем там, где этого не происходит. А так как главная задача сегодня, поставленная государством, — это демографическая политика, которая предусматривает, с одной стороны, рождение здоровых детей и чтобы их было как можно больше, а,

с другой стороны, увеличение жизни населения, то эта тема имеет полное право не только на теоретическое исследование, но и на практическую реализацию». Председатель Экспертного Совета по здравоохранению профессор **В.В. Омельяновский** отметил: «Наш комитет и Экспертный Совет вместе с Союзом педиатров уже давно начали работу по расширению календаря прививок. Ряд мероприятий проходил и в Совете Федерации, в Научном центре здоровья детей РАМН и на многих других, в том числе региональных площадках, для актуализации темы и образования врачей, и лиц, принимающих решения в регионах. Обсуждается для расширения Национального календаря ряда вакцин, включая пневмококковую, ротавирусную, менингококковую, против ХИБ-инфекции, ветряной оспы и вируса папилломы человека».

Выступление **Питера Вютцлера**, профессора, директора Института вирусологии и противовирусной терапии в Университете Фридриха Шиллера в Йене (Германия) было посвящено роли профессионального сообщества и системы законодательства в вопросах принятия решения о расширении календарей прививок в США и Германии.

«На государственном уровне существуют и функционируют госорганы, которые занимаются вопросами контроля и регистрации иммунобиологических препаратов для применения в клинической практике. Недостаточно зарегистрировать эффективную и безопасную вакцину, необходимо разработать политику и внедрить данный препарат; для населения США и в Германии эти функции специализированы и выполняются отдельными структурами. В США выработкой политики занимается консультативный комитет ACIP по проблемам вакцинации, который формулирует рекомендации совместно с CDC-центрами по контролю и профилактике заболеваний».

В Германии существует трехуровневая система формулировки рекомендаций и политики в области вакцинации: первый уровень — так называемый комитет STIKO — это научный комитет по анализу данных, полученных в сфере испытаний клинических вакцинных препаратов. После того, как STIKO формулирует рекомендации, Федеральный объединенный комитет принимает решения и анализирует рекомендации. После этого сформулированная политика уходит на 3-й или высший уровень в Министерство здравоохранения, которое абсолютно независимо от производителей и может принять объективное решение о внедрении программы вакцинации».

Подводя итоги встречи, Председатель Исполкома Союза педиатров России академик РАМН **А.А. Баранов** отметил: «Конечно, на меня большое впечатление произвело выступление профессора Вютцлера и рассказ о той системе, которая существует в Германии — системы экспертизы прививок для принятия решения в Национальном календаре. Я хотел бы от имени Союза педиатров попросить сенатора Петренко Валентину Александровну поддержать развитие именно такого направления экспертизы и у нас в России. Но а что касается России, то мы действительно обсуждаем эту проблему, поднимаем на всех наших конгрессах. Буквально 15 февраля открывается наш российский Конгресс педиатров, открывается Форумом, который называется «Здоровье детей — основа здоровья нации». В программе этого Форума проблема вакцинопрофилактики и Национального календаря — будет одной из основных».

По итогам совместного заседания российских и зарубежных экспертов в области вакцинопрофилактики и их визита в Совет Федерации РФ, Союзом педиатров России была организована пресс-конференция. В ней приняли участие ведущие педиатры и инфекционисты России: Главный эпидемиолог Минздравсоцразвития РФ, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой эпидемиологии ММА им. И.М. Сеченова, профессор Н.И. Брико; Главный педиатр Москвы, член-корреспондент РАМН, директор НИИ детской гематологии, онкологии и иммунологии, профессор А.Г. Румянцев; эксперт ВОЗ по вопросам вакцинации, главный научный сотрудник Научного центра здоровья детей РАМН, профессор В.К. Таточенко; директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН, профессор Л.С. Намазова-Баранова.

С приветственным словом выступила профессор **Л.С. Намазова-Баранова** и напомнила собравшимся, что «сегодня, так же, как и 10 лет назад, Россия прививает от 10 инфекций: туберкулеза, гепатита В, кори, краснухи, паротита, дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гриппа. Но в настоящий момент существует принципиально значительно большее число возможностей предотвратить развитие инфекционных болезней — почти 30 вакцин можно сегодня использовать для защиты от инфекций. Если открыть календари ведущих зарубежных стран, то там, как правило, 15–17 и выше позиций. То есть совершенно очевидно, что мы сегодня отстаем даже от наших ближайших соседей по бывшему Советскому Союзу. Поэтому для профессионалов, для политиков совершенно понятно, что должно использоваться больше возможностей защитить население от того, от чего его можно защитить, тем более, что именно такая формулировка записана в конвенции о правах ребенка: **«ребенок должен быть защищен от всего, от чего он может быть защищен...»** Ну а о том, какие именно инфекции сегодня наиболее опасны для детей нашей страны, да и вообще для всего населения, и о том, какие механизмы сегодня существуют для совершенствования этой работы, мы и обсудим в ходе сегодняшней конференции...».

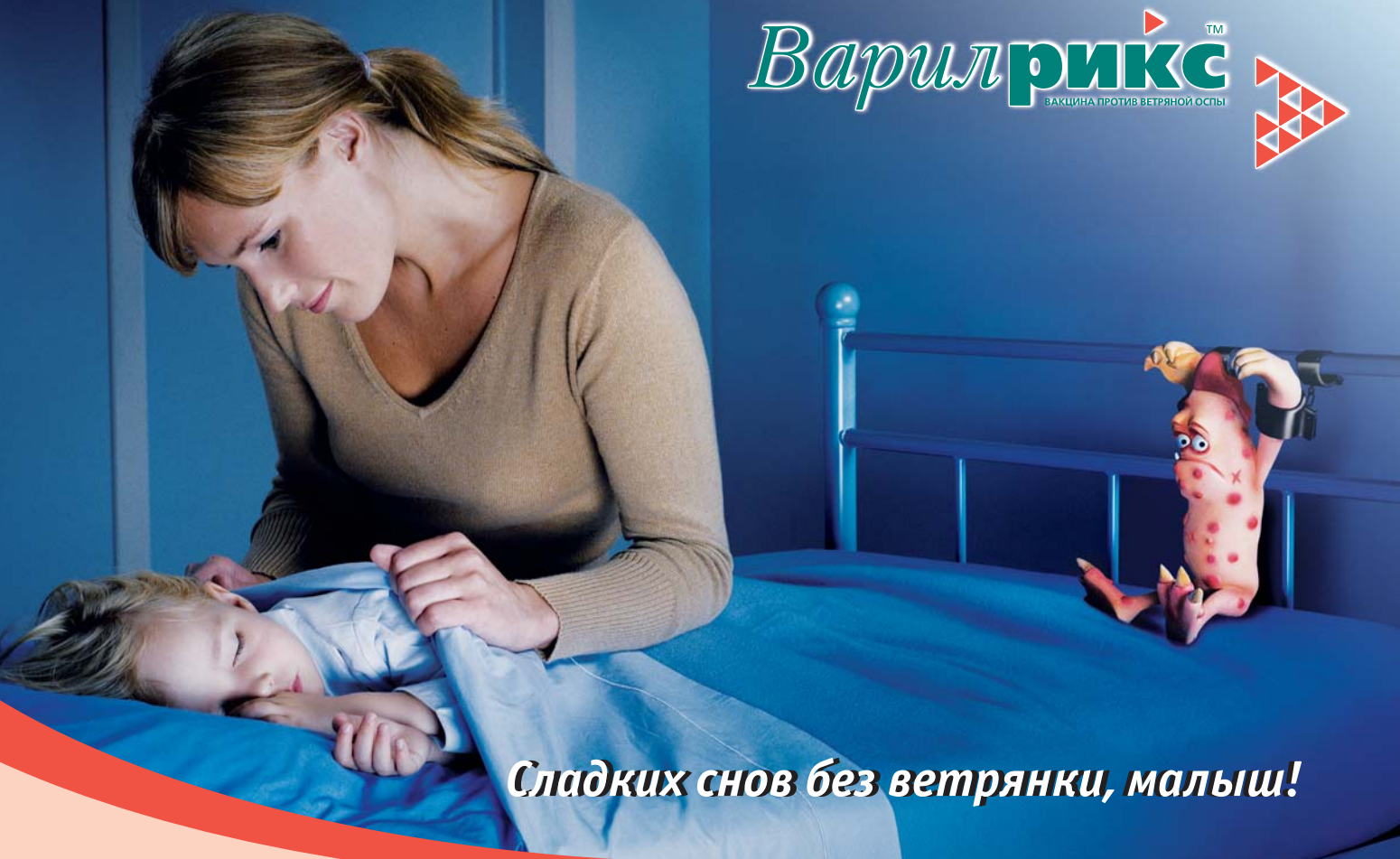
Профессор **В.К. Таточенко** продолжил тему необходимости расширения Национального календаря вакцинопрофилактики. Он подчеркнул, что календарь финансируется из федерального бюджета. Поэтому расширение прививочного календаря возможно при расширении бюджета... Подчеркнув сложность проблемы, В.К. Таточенко сказал: «В нашем здравоохранении есть большие резервы. Оно построено таким образом, что приоритет отдается лечебной и больничной помощи.

В России существует 91 детская койка на 10 000 детского населения. Для примера: в Америке — 4 койки на 10 000 детского населения. Вот если сократить, например, наши койки на 20%, мы получим достаточно денег, чтобы все вакцины внедрить — это возможно! Конкретно о календаре прививок. Дело очень простое, но очень перспективное... Дело в том, что болеют ветряной оспой все. Среди новобранцев можно найти только 10–20% не болевших ветряной оспой. Общая заболеваемость — больше миллиона случаев в год. Ведь вопрос вот как стоит: можно внедрить вакцинацию и не иметь этого миллиона случаев болезней ежегодно! Не скажешь, что это легкая болезнь — помазали зеленкой и все прошло... На самом деле, при миллионе заболевших всегда находится достаточное количество больных, которые переносят ветряную оспу очень тяжело... Особенно, если такими больными окажутся, например, онкогематологические больные... ну а осложнения, например, нагноение пузырьков тоже встречается достаточно часто... У нас нет статистики смертности по ветряной оспе. Но в Америке до внедрения массовой вакцинации от ветряной оспы ежегодно умирало 100 человек. И они решили, что им не нужно, чтобы эти 100 человек умирали... Помимо всех прочих потерь, финансовые потери для страны при «ветрянке» огромные, потому что родители остаются практически с каждым больным ребенком, проводят дома, не работая, несколько дней. Подсчитано, что в прошлом году, ветряная оспа обошлась нашему консолидированному бюджету более чем в 5 млрд рублей... То есть, если мы ликвидируем или снизим заболеваемость ветряной оспой — получим экономию вот в этом размере... Для Москвы подсчитано, что в перспективе до 2015 г., на каждый вложенный в вакцинацию рубль мы получим 10 рублей экономии. Речь идет не только о чисто медицинском аспекте — хотя он очень важен, но и об экономическом аспекте. Следующий момент — ветряная оспа ужасно заразна: появляется один больной в детском саду, приходится закрывать детский сад на карантин на довольно длительный срок. Появляется в больнице один случай с ветряной оспой — приходится закрывать буквально всю больницу... С другой стороны, перед нами поставлена общая задача — снизить заболеваемость. Ни одна другая медицинская программа, будь то обеспечение аппаратом УЗИ или машиной скорой помощи, не поможет — от этого заболеваемость, например, ветряной оспой не снизится. Если введем нормальные школьные завтраки — тоже общая заболеваемость снизится незначительно. Единственный способ серьезно снизить заболеваемость — это вакцинация... Закаливание — это очень хорошо, иммуномодуляторы — хуже, но иногда работают, однако все это не снижает заболеваемости... Сейчас недостающие 5–6 видов вакцин могут колоссальным образом снизить нам на миллионы число заболевших... Я имею в виду не только ветряную оспу. На подходе вакцина против ротавирусного гастроэнтерита, которым болеют тоже миллионы детей, мы можем на миллионы снизить число заболевших. Другого способа нет! Ну, можно детей под колпаком держать — но это нереально. Поэтому все страны — развитые и развивающиеся — внедряют новые виды вакцинации (в развивающихся странах с трудом — у них мало денег, им помогают международные организации; в развитых странах такой вопрос не стоит, в течение года-двух-трех внедряются все новые виды вакцины».

Профессор **Румянцев А.Г.** поддержал В.К. Таточенко и в дополнение к сказанному подчеркнул: «В популяции

ВарилриксTM

ВАКЦИНА ПРОТИВ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ



Сладких снов без ветрянки, малыш!

ИНСТРУКЦИЯ

по применению вакцины Варилрикс®

(вакцина против ветряной оспы живая аттенуированная) (в сокращении)

Регистрационный номер: ЛСР-001354/08 от 29.02.2008

Назначение

Профилактика ветряной оспы с 12 месяцев, в первую очередь у лиц, отнесенных к группам высокого риска, не болевших ветряной оспой и непривитых ранее.

Экстренная профилактика ветряной оспы у лиц, не болевших ветряной оспой и непривитых ранее, находившихся в тесном контакте с больными ветряной оспой.

Противопоказания к применению

Симптомы гиперчувствительности на предыдущее введение вакцины Варилрикс®.

Гиперчувствительность к какому-либо компоненту вакцины, в том числе к неомицину.

Первичный или приобретенный иммунодефицит, определяемый по количеству лимфоцитов - менее 1200 лимфоцитов/мм³, а также при наличии других признаков клеточного иммунодефицита. Беременность или планируемая беременность в течение трех месяцев. Период кормления грудью. Временные противопоказания: острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний; при нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях прививки проводят сразу после нормализации температуры.

Предостережения

Вакцину Варилрикс® не следует вводить интрадермально и ни при каких обстоятельствах нельзя вводить внутривенно.

Способ применения

Вакцина Варилрикс® предназначена для подкожного введения.

Содержимое шприца с растворителем перенести во флакон с лиофилизатом, хорошо встряхнуть

образовавшуюся суспензию до полного растворения лиофилизата (приблизительно 3 минуты), затем снова набрать в шприц.

Вакцину следует вводить сразу после ее разведения растворителем.

Дозировка и схемы вакцинации

Дети от 12 месяцев до 13 лет: 1 доза вакцины (0,5 мл) однократно. Лица старше 13 лет: по 1 дозе (0,5 мл) двукратно с интервалом между введениями 6-10 недель.

Экстренная профилактика проводится однократно 1 дозой вакцины (0,5 мл) в течение первых 96 часов после контакта (предпочтительно в течение первых 72 часов).

Побочные реакции:

Возможны: боль и покраснение в месте инъекции (до 10%), иногда, сыпь, сходная с высыпаниями при ветряной оспе (менее 1%).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Комбинированную вакцину против кори, краснухи-паротита и вакцину против ветряной оспы можно вводить одновременно при введении их в разные места.

Форма выпуска

Флакон содержащий 1 дозу лиофилизата и шприц с растворителем (0,5 мл) с 2 иглами.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Срок годности

Лиофилизата вакцины - 2 года, растворителя - 5 лет.

Производитель:

«ГлаксосмитКляйн Байолоджикалз С.А», Бельгия.

▶ Для плановой вакцинации и борьбы со вспышками¹

▶ Активная защита от ветряной оспы и ее осложнений¹

▶ Однократно: с 1 года до 13 лет, подкожно;
двукратно: с 13 лет и взрослые, подкожно, интервал между введениями – 6-10 недель¹

Информация, содержащаяся в данной рекламе, предназначена для медицинских работников. За дополнительной информацией обращайтесь в компанию «ГлаксосмитКляйн» по тел.: (495) 777-89-00

1. Инструкция по применению вакцины «Варилрикс»



ГлаксосмитКляйн

Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, стр. 3. Тел.: (495) 777-89-00, факс: (495) 777-89-01

www.glaxosmithkline.ru

детей существуют группы риска — это дети, которым в обязательном порядке нужно проводить соответствующую вакцинацию. К ним относятся дети до года и дети старше 18 лет, подростки и взрослые, у которых заболевание проходит очень тяжело, с целым рядом серьезных осложнений. Это беременные: 60% плодов погибает, если у мамы ветряная оспа развивается в период первого триместра, а если мама заболела в последние дни перед родами, то ребенок рождается с так называемой врожденной ветрянкой, и здесь очень высокий процент летальности. Больным с опухолевыми заболеваниями также нужны соответствующие вакцинации. Даже такие дети, которые инфицированы ВИЧ, в обязательном порядке должны получать вакцинные программы». А. Г. Румянцев напомнил также, что весь прививочный календарь, рекомендованный Европейским Сообществом и американцами (15 прививок), в Москве в прошлом году был проведен приказом, теперь дело за его реализацией.

Профессор **Н. И. Брико** отметил, что вакцинация и чистая вода — самые эффективные методы в плане сохранения общественного здоровья. Он присоединился к мнению коллег-педиатров, подчеркнул, что его мнение и его позиция полностью совпадают по всем тем вопросам, которые высказаны в предшествующих выступлениях. Профессор выразил надежду, что и вакцина против ветряной оспы будет включена в Национальный календарь, потому что проблема крайне актуальна: по данным организованных коллективов, за 2008 г. ветряная оспа составила 82% от всех заболеваний у детей. Николай Иванович напомнил о выступлении накануне Главного санитарного врача Министерства обороны В. Г. Акимкина, который привел впечатляющие цифры — оказывается, 12–15% призывников не имеют иммунитета против ветряной оспы, а в европейских странах — всего 2–3%. В завершение Н. И. Брико признал, что «наша задача — способствовать расширению Национального календаря, и средства массовой информации должны играть в этом положительную роль, а не наоборот, поскольку очень много идет недостоверной информации от них. Да, вакцинация сопровождается порой какими-то реакциями, бывают и осложнения, но польза и риск от проведения вакцинации несопоставимы. На сайте нашего Общества (я являюсь первым заместителем председателя Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов) можно найти страничку, посвященную борьбе с антивакцинальной пропагандой».

В рамках данного мероприятия был также организован пресс-брифинг с экспертами WAVE. В нем приняли участие: Бернар Рентье, профессор вирусологии и иммунологии в Университете Льежа (Бельгия); Питер Вютцлер, директор Института вирусологии и противовирусной терапии в Университете Фридриха Шиллера (Йена, Германия); Анна Гершон, президент Общества инфекционных болезней Америки; Витаутас Усонис, профессор, доктор медицинских наук, руководитель Педиатрического центра Вильнюсского университета (Литва).

Эксперты ответили на многочисленные вопросы представителей СМИ, поделились опытом внедрения вакцинопрофилактики в своих странах.

По вопросу антивакцинальной политики **Анна Гершон** сказала, что по опыту США, пропорция убежденных противников вакцинации очень невелика, примерно 1,5–2–3%, но это чрезвычайно активные и работоспособные люди. Здесь вступают в силу публичные технологии, когда появляется кто-то очень энергичный, харизматичный на экране ТВ — противник вакцинации, а с другой стороны — уставший доктор, после ночного

дежурства. В итоге: для населения аргументы доктора могут не показаться такими достоверными, как аргументы его яркого энергичного оппонента. Если говорить о том, кто является некоей конечной инстанцией в информации о пользе и рисках вакцинации, то для родителей это, безусловно, педиатр. И именно на плечи педиатров ложится огромная ответственность давать объективную и честную информацию о вакцинах. Поэтому педиатр должен быть грамотным врачом, быть в курсе самых последних достижений вакцинации. С годами к нам пришло понимание того, что антибиотики не так эффективны, как это казалось в начале их внедрения в практику здравоохранения. Может, это произойдет с противовирусными препаратами. Возможности профилактики должны быть поняты и переосмыслены с учетом нашего опыта в лечении инфекционных заболеваний.

На вопросы: как убедить родителей в необходимости прививок; какие конкретно факты в пользу именно этой прививки привести, если дети, переболевшие ветряной оспой, во взрослом возрасте могут заболеть опоясывающим лишаем, и защищает ли прививка от этой болезни, — профессор **Витаутас Усонис** представил в качестве важного аргумента данные Центра контроля за заболеваниями в США: 4 миллиона случаев заболевания ветряной оспой каждый год до введения вакцинации и ноль сейчас; около 200 тыс. заболеваний дифтерией до внедрения вакцинации и ноль сейчас.

Представитель газеты «АиФ Здоровье» высказала следующее сомнение: «У нас в стране дети, в основном, ходят в детский сад. В детском возрасте все болеют ветряной оспой, болеют легко, насколько я знаю, 95–98% переболеют в детстве, и никаких проблем у родителей нет. Наверное, есть доводы за то, чтобы даже так легко дети не болели. Один из них — опоясывающий лишай. Это убеждает. Второй — защита от заражения беременных женщин. Есть ли еще серьезные доводы за прививку против ветряной оспы?»

Питер Вютцлер привел аргументы в пользу вакцинации от ветряной оспы. Прежде всего, 5% всех случаев ветряной оспы, в том числе у исходно здоровых детей, являются осложненными, самые распространенные формы осложнения течения ветряной оспы — это бактериальная суперинфекция кожных покровов, пневмония, поражение ЦНС — в форме ветряночных энцефалитов. Крайне тяжелые ситуации, как правило, ассоциируются с госпитализацией, возможен также летальный исход. Второй аргумент — среди неосложненных случаев ветряной оспы нередко встречается тяжелая форма течения инфекционного заболевания, когда лихорадка достигает 40°, и ребенок действительно страдает. Даже если этот случай и не закончится летально, тем не менее, этих страданий можно избежать. Третий аргумент — Вы абсолютно правы — это то, что несет ветряная оспа для беременных и для пациентов из так называемых групп риска. К группам риска относятся взрослые и подростки, потому что ветряная оспа в этой возрастной группе может протекать в тяжелой и среднетяжелой форме, с осложнениями с большей вероятностью, нежели у маленьких детей. Кроме того, существуют группы пациентов, иммунодефицитных, иммуносупрессивных на фоне основного заболевания (лейкоза, например) или на фоне проводимого лечения (стероидная терапия, химиотерапия). Эти категории пациентов мы могли бы защитить с помощью так называемого коллективного иммунитета, когда мы исключаем или снижаем риск циркуляции дикого вируса в популяции до чрезвычайно низкого уровня. Важно помнить, что на сегодняшний день ветряная оспа — это

наиболее предотвратимое инфекционное заболевание в практике педиатрии.

Витаутас Усонис добавил: «Народное мнение, что ветрянка нужна и каждый ребенок должен ею переболеть, живо до сих пор. В первый раз это сформулировал более 1000 лет назад восточный мыслитель и доктор Разес: оспа — это переход от детства к зрелости, а ветряная оспа — это проба перехода. За тысячу с лишним лет медицина ушла далеко вперед. Мы должны говорить, что к любой болезни ребенка должно быть следующее отношение — если ее можно предотвратить, ее нужно предотвратить. Ребенок не должен болеть. Семья должна радоваться здоровому ребенку. Что значит ветрянка, даже самая легкая форма? Я не говорю о тяжелых случаях, так как работаю в университетской больнице и вижу все эти тяжелые формы. Но — что значит для каждой семьи самая легкая ветрянка? Это десять дней дома, как минимум. Больной ребенок опасен для окружающих, не может идти в сад, в школу. Что означает десять дней дома? Помножьте миллион зарегистрированных случаев ветрянки на десять — в России десять миллионов дней кто-то должен ухаживать за этими детьми. Мы говорим, помимо медицинских, и о социальных аспектах, о качестве жизни семьи, ее социальной активности, даже если болезнь ребенка очень легкая. Если подсчитать, сколько стоит уход за ребенком в течение 10 дней, то получится, что вакцинация целесообразна и экономически.

Участниками брифинга обсуждался и вопрос вакцинации против ветряной оспы детей с хроническими болезнями. С одной стороны, когда ребенок заболевает ветряной оспой, у него может ухудшиться течение хронической болезни, что в свою очередь, может привести к летальному исходу. С другой стороны, когда ребенок в стадии ремиссии получает иммуносупрессивную терапию, есть риск обострения болезни вследствие вакцинации, и может развиваться тяжелый рецидив.

Бернар Рентье подчеркнул, что, прежде всего, речь идет о вакцине живой, ослабленной. И конечно, подходить к вакцинации пациента в состоянии иммунодефицита надо чрезвычайно осторожно. Сформулированы рекомендации с четкими количественными параметрами, например, недавно Комитет по контролю за болезнями США (CDC) переформулировал рекомендации для вакцинации против ветряной оспы ВИЧ-инфицированных пациентов и больных СПИДом. Если у пациента достигнут уровень Т хелперов 25% от возрастной нормы, его можно прививать, рассчитывая на безопасный и эффективный исход вакцинации, потому что уровень Т клеточного иммунитета во многом определяет, насколько безопасна живая клеточная вакцина для данного конкретного пациента. Можно начинать прививать пациента при достижении определенных количественных параметров, но при этом контролировать эти параметры с помощью лабораторных методов и очень тщательно и внимательно относиться к его состоянию здоровья. В каждом случае необходим индивидуальный подход. Профессор призвал защитить эти группы риска с помощью коллективного иммунитета.

Витаутас Усонис напомнил, что группы риска — это больные, которые составляют и эпидемиологическую группу риска. Парадоксально, но опыт показывает, что пока они в ремиссии — они находятся дома. Когда у них все плохо, они идут в больницу, в лечебные учреждения. И тогда, к сожалению, у этих детей значительно повышается риск

встретиться с больным ветрянкой. Думая об охране этих детей, мы можем тщательно их подготовить, и сделать это тогда, когда состояние ребенка улучшено.

На вопрос «Существует только одна вакцина, или есть варианты?» **Бернар Рентье** ответил, что «в настоящее время технология, по которой производится вакцины, позволяет получить живую ослабленную или аттенуированную вакцину. Заслуга открытия и разработки штамма, который лег в основу ослабленной вакцины принадлежит японскому доктору профессору Такахаши, который выделил дикий вирус от маленького ребенка, пациента по имени Ока. Он многократно пассировал, перевивал и в конце получил штамм живой ослабленный; с этим штаммом были проведены клинические исследования, которые показали, что вакцина позволяет индуцировать иммунный ответ, и что она достаточно безопасна. Прошло около 40 лет с момента получения штамма до момента, когда были впервые сформулированы рекомендации по универсальной вакцинации, по внедрению этой прививки. В США это случилось в 1995 году. Сейчас эти ослабленные вакцины зарегистрированы во многих странах и применяются для массовой вакцинации детского населения».

На вопрос «Сохраняется ли иммунитет на всю жизнь после однократной вакцинации?» профессор Рентье ответил: «Одна доза вакцины, скорее всего, не дает пожизненного иммунитета. Зато, если мы говорим о концепции универсальной вакцинации, внедрение двухдозовой схемы позволит защитить человека на очень длительный период времени, возможно, на всю жизнь.

Сейчас на наших глазах совершается переход от однодозовой вакцинации к двухдозовой схеме в тех странах, где принята универсальная массовая вакцинация. Говоря о том, какие проблемы возникают с введением одной дозы, мы имеем в виду так называемую «ветрянку прорыва», когда человека прививают одной дозой. Отвечая на вопрос кратко — одна доза не гарантирует пожизненной защиты, две дозы смогут ее обеспечить».

Бернар Рентье подтвердил, что в настоящее время есть препараты для одновременной профилактики кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы в одном шприце.

Для решения вопроса, как помочь принять правильное решение колеблющимся родителям сделать им прививку от ветрянки или нет, **Питер Вютцлер** посоветовал, во-первых, предоставить полную информацию о вакцине для данного пациента — прежде всего, зарегистрированные показания. Во-вторых, рассказать, какого позитивного эффекта мы ожидаем. В-третьих, ознакомить с противопоказаниями, озвучить те нежелательные явления, которые мы вправе ожидать от введения данной вакцины. Обязательно сообщить о необходимости последующей ревакцинации.

Профессор **Усонис** подвел итог всей дискуссии по этому поводу: «Если бы мы знали эту магическую фразу (которая поможет принять родителям верное решение относительно вакцинации), то она бы уже была выбита золотыми буквами во всех наших больницах и поликлиниках! Врачи в первую очередь должны предоставлять всю информацию — это их ответственность, а люди должны слышать, видеть человека, дающего им советы по образу жизни, профилактике и лечению той или иной болезни, и, безусловно, верить ему. Однако к каждой семье нужно подойти индивидуально. Стандартные ответы здесь не работают».

О.А. Евграфова, О.В. Кожевникова, Т.В. Турти

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Международная Конференция «Excellence in Paediatrics» (Флоренция, Италия, декабрь 2009 г.)

Контактная информация:

Кожевникова Ольга Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением инструментальной и лабораторной диагностики Консультативно-диагностического центра Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-03-64

96

С 3 по 6 декабря 2009 года в г. Флоренция (Италия) Европейской педиатрической ассоциацией (EPA/UNEPSA) и ведущими специалистами в области детского здравоохранения была организована первая международная конференция Excellence in Pediatrics. Конференция была призвана объединить педиатров общей практики, узких специалистов, организаторов здравоохранения и учёных с целью обмена опытом, проведения обучающих лекций, семинаров, круглых столов и совершенствования оказания медицинской помощи детям. На конференции присутствовало 680 делегатов из 74 стран. Центральными темами для обсуждения стали проблемы пандемии гриппа, детского ожирения, гипертонии, бронхиальной астмы и сахарного диабета. Было проведено 80 заседаний, сделано 107 научных докладов, организована постерная сессия.

При поддержке Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA) и Кохрановской педиатрической группы (Cochrane Child Health Field) в первый день конференции состоялся симпозиум, посвященный развитию доказательной медицины в педиатрии и детском питании. Под эгидой ВОЗ и Центра по контролю и предупреждению заболеваний (CDC, США) был проведен круглый стол по проблеме пандемии гриппа H1N1. Актуальность данной проблемы подчеркивает и тот факт, что последние данные об истинных масштабах пандемии, ее угрозах и возможных последствиях, а также накопленный опыт борьбы с вирусом гриппа H1N1 были представлены в докладах, открывавших работу конференции. Докладчики E. Trevathan и C. Penn

подчеркнули, что риск развития респираторных осложнений гриппа H1N1 и смерти особенно высок у детей младше 2 лет, беременных женщин и лиц с хроническими болезнями легких. Наибольшая частота лабораторно подтвержденных случаев гриппа H1N1 была отмечена в возрастной группе от 10 до 19 лет. Успех лечения пневмонии при гриппе H1N1 во многом зависел от наличия респираторной поддержки, своевременного назначения противовирусной терапии и выявления бактериальной суперинфекции. Ведущая роль в противовирусной терапии, по общему мнению экспертов, принадлежала препаратам осельтамивиру и занамивиру. Резистентность вируса H1N1 к осельтамивиру была отмечена в 96 случаях из 15 000 обследованных

О.А. Evgrafova, O.V. Kozhevnikova, T.V. Turti

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

«Excellence in Paediatrics» International Conference
(Florence, Italy, December 2009)

(в трети случаев — у лиц с тяжелой иммуносупрессией), при этом вирус сохранял чувствительность к занамивиру. Предметом дискуссии стала перспективность доработки вакцины от гриппа H1N1 и необходимость уточнения показаний к проведению вакцинации среди населения и, особенно, в группах риска по развитию осложнений. Вакцинации был посвящен отдельный симпозиум, центральной темой которого стало совершенствование профилактики пневмококковой, менингококковой, ротавирусной инфекций, оценка эффективности расширенной вакцинации от коклюша и ветряной оспы.

Так, по данным M. Knuf и B.A. Standaert, применение 10-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины (ПКВ 10) (Synflorix) было столь же безопасным и равным по уровню синтеза антител и предотвращению смертельных исходов от пневмококковой пневмонии, как и использование 7- и 13-валентных вакцин (ПКВ 7, ПКВ 13). Применение ПКВ 10 позволило достоверно снизить заболеваемость острым средним отитом и число менингитов у детей младшего возраста.

В докладе P. Van Damme, посвященном проблеме сохранения высокой заболеваемости коклюшем в странах Европы, подчеркивалось, что основным источником инфицирования детей являются подростки и взрослые — носители патогенного штамма *Bordetella pertussis*. Для контроля циркуляции штамма необходимо проведение ревакцинации от коклюша среди взрослого населения. В связи с этим, европейской экспертной группой по ревакцинации от коклюша в Европе (Consensus On Pertussis booster vaccination in Europe group) разрабатывается руководство по проведению ревакцинации ослабленной антиген-содержащей вакциной от столбняка, дифтерии и коклюша (dTpa — Boostrix) среди взрослых и подростков в Европе.

Проблема заболеваемости ветряной оспой у 10–15% детей, однократно привитых от ветряной оспы, обсуждалась в докладе V. Papaevangelou. Согласно результатам 10-летнего исследования, проведенного среди 2216 детей, двукратная вакцинация от ветряной оспы позволила в 3,3 раза снизить заболеваемость. Для интеграции двукратной вакцинации в календарь прививок было предложено использовать живую ослабленную вакцину от кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы (Priorix-Tetra).

Снижение более чем на 50% заболеваемости ротавирусной инфекцией среди детей первых лет жизни в Бельгии с началом применения антиротавирусной вакцины (Rotarix) до 10-недельного возраста, позволяет, по мнению С. Giaquinto, рекомендовать данную вакцину для включения в Национальные календари прививок.

Широкое освещение получили проблемы аллергологии и иммунологии, вопросы своевременной диагностики и дифференцированного подхода к лечению бронхиальной астмы. Так, в докладе P. Eigenmann обобщались современные подходы к лечению пищевой аллергии у детей, подчеркивалась перспективность перехода от элиминационной диеты к иммунотерапии и выработки толерантности к пищевому аллергену. Этим же докладчиком была прочитана обучающая лекция о роли и методике скарификационных тестов

и специфической десенсибилизации в диагностике и лечении аллергии у детей.

В рамках секции пульмонологии состоялась встреча экспертов под руководством P. Openshaw, посвященная проблеме вирусных бронхолитов у детей. Основной причиной заболеваемости принято считать респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), профилактика и лечения которого разработана, по-прежнему, недостаточно. Созданная в 1960-е гг. вакцина, содержащая ослабленный формалином РС-вирус, стала причиной тяжелой патологии нижних дыхательных путей и высокой смертности среди вакцинированных младенцев, что на многие годы затормозило исследования в этой области. Использование противовирусных препаратов также было ограничено, в первую очередь, из-за необходимости их назначения на ранних стадиях болезни. Для профилактики РС-инфекции и ее осложнений было предложено введение поликлональных, а затем и моноклональных антител к РС-вирусу — паливизумаба (palivizumab) и мотавизумаба (motavizumab), что, однако, ограничено экономическими причинами. Вместе с тем, результаты исследований последних 10 лет показали ведущую роль нейтрофилов дыхательных путей в патогенезе болезни. В связи с этим, по мнению докладчика, перспективным представляется разработка новых препаратов направленного действия, модифицирующих патологический процесс.

Вопросам дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и реактивных состояний дыхательных путей была посвящена лекция M. Garra. Кроме того, подробный разбор фенотипов бронхиальной астмы у детей школьного возраста и дифференцированного подхода к их лечению состоялся во время круглого стола под председательством R. Ersu. Пошаговая стратегия диагностики и лечения детей с плохо контролируемыми симптомами бронхиальной астмы была предложена J. Henderson. Основными причинами неэффективности лечения были признаны: низкая приверженность лечению, неправильное лечение и диагностика, дополнительные внешние факторы (в первую очередь, социальные) и, на последнем месте, — истинная резистентность болезни.

Подробно обсуждалась роль пассивного курения в патогенезе заболеваний дыхательных путей у детей. В обзорном докладе T. Stephenson подчеркивалась необходимость дальнейшего законодательного ограничения курения в общественных местах. В частности обсуждалось принятие в странах Европейского союза закона о запрете курения в автомобилях в присутствии детей. Социальные аспекты медицины были затронуты и в докладе D. Greydanus, посвященном зависимости подростков от Интернета. По данным автора, данная проблема затрагивает до 20% подростков во всем мире, приводя к депрессии, тревожности, социальной фобии и дезадаптации. Докладчиком были предложены стратегии по преодолению Интернет-зависимости у подростков и проекты социальных мер, ограничивающих «пребывание» в Глобальной Сети.

Все более актуальной на сегодняшний день становится диагностика нарушений сна у детей, что нашло отраже-

ние в большом числе докладов и семинаров по данному вопросу. Так, по мнению R. Ersu, «золотым стандартом» в диагностике синдрома обструктивного апноэ во сне (СОА) общепризнанна полисомнография ночного сна в условиях медицинского учреждения. Недостаточно изученными, но перспективными скрининговыми методами остаются домашняя пульс-оксиметрия во время ночного сна и полисомнография в течение короткого промежутка сна. Малоинформативным методом признана домашняя видео- и аудиозапись ночного сна ребенка. Использование опросников может быть лишь вспомогательным инструментом в постановке диагноза.

J. A. Henderson на примере двух клинических случаев показал алгоритм дифференциальной диагностики обструктивных нарушений сна (СОА) у детей и синдрома врожденной центральной гиповентиляции. Слушателям были продемонстрированы клинические и инструментальные отличия двух состояний и методы их лечения. При СОА во сне основной причиной, как правило, является гипертрофия небной миндалины. Аденоэктомия в большинстве случаев приводит к излечению и предупреждению когнитивных нарушений, вызванных гиповентиляцией. Тогда как при синдроме врожденной центральной гиповентиляции необходима вентиляционная поддержка, позволяющая продлить жизнь ребенка и улучшить ее качество. В обоих случаях наиболее достоверным и информативным методом ранней диагностики остается полисомнография.

В докладе D. E. Greydanus говорилось, что нарушения сна чаще встречаются у детей с различными психоневрологическими отклонениями. В частности, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) часто сопровождается бессонницей и ночным энурезом. СОА во сне часто наблюдают у детей с синдромом Дауна, церебральным параличом (ДЦП) и менингомиелоцеле. В последнем случае нарушения дыхания во сне могут быть обусловлены сбоем центральной регуляции. У детей с ДЦП СОА часто развивается в результате западения тканей глотки, гипертрофии аденоидов, хронической аспирации, гастроэзофагеального рефлюкса и неправильного положения тела во сне. Ведение детей с психоневрологическими болезнями, сопровождающимися нарушением сна, по мнению докладчика, следует проводить под контролем данных полисомнографии с использованием медикаментов (у некоторых детей с ДЦП — клонидина, мелатонина и агониста его рецепторов — рамелтеона), привлечением ЛОР-врачей, проведением респираторной поддержки и консультативной работы с родителями. Активную дискуссию вызвали доклады и семинары, посвященные вопросу диагностики и необходимости медикаментозного лечения детей с СДВГ. Так, по данным R. Ramchandani, подобная патология чаще встречается у детей, чьи родители также страдали СДВГ, что негативно отражается на приверженности родителей рекомендациям врача. D. E. Greydanus в своем докладе критиковал тенденцию к переходу от психотерапевтических к медикаментозным стратегиям ведения детей с СДВГ. Автор подчеркнул, что у некоторых детей сопутствующая патология (депрессия, тревожность, проблемы с учебой) не только не устраняется на фоне медикаментозного

лечения, но даже усугубляется в дополнение к известным побочным эффектам препаратов. Ограниченное число исследований по данному вопросу, несовершенство методов и критериев диагностики синдрома, недостаточное знакомство педиатров с психотерапевтическими методами лечения СДВГ не позволяет давать однозначные рекомендации по лечению СДВГ. Необходимость дальнейшего изучения проблемы с целью создания Европейского руководства по СДВГ была отражена и в докладе E. Taylor. Вместе с тем, доклад I. C. K. Wong суммировал результаты применения метилфенидата, около 50 лет являющегося препаратом выбора для лечения детей старше 6 лет с СДВГ в Великобритании. По мнению докладчика, одной из основных проблем применения метилфенидата является неудобство его приема, отражающееся на эффективности лечения и развитии побочных эффектов. Решению данной проблемы на примере производных препарата и обсуждению последних данных о побочных эффектах метилфенидата и был посвящен доклад.

В секции кардиологии состоялся семинар по дифференциальной диагностике шумов в сердце, обмороков и загрудинных болей у детей. S. Webber прочитала лекцию по сердечной недостаточности. Прицельное внимание уделялось вторичной сердечной недостаточности на фоне кардиомиопатий и миокардитов. В связи с ограниченными возможностями терапевтического лечения данной патологии, обсуждалась возможность применения внутрижелудочковых аппаратов вспомогательного кровообращения у младенцев в качестве «мостика» к трансплантации сердца. Кроме того, были приведены данные многоцентровых наблюдений результатов и осложнений проведенных трансплантаций.

Лекция S. Daniels была посвящена гиперлипидемии у детей. Докладчиком обсуждалась необходимость начала профилактики атеросклероза с рождения ребенка и проведения скринингового исследования липидного профиля у детей 10–12 лет. В качестве мер профилактики предложено консультирование родителей, пропаганда грудного вскармливания и постепенного перехода к здоровому питанию. Детям групп риска по развитию атеросклероза предложено, в первую очередь, назначать профилактическую диету и интенсифицировать физическую нагрузку, и лишь в тяжелых случаях, при неэффективности коррекции образа жизни у детей старше 8 лет — дополнять его медикаментозным лечением. Проблема борьбы с детским ожирением обсуждалась и в секции эндокринологии. F. Chiarelli также выделил три составляющих профилактики и лечения ожирения: диета, физическая нагрузка и работа с окружением ребенка, в том числе разработка обучающих школьных программ. При их неэффективности возможно дополнительное назначение медикаментов с учетом возраста и степени ожирения. Для применения у подростков FDA (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США) одобрены только сибутрамин (старше 16 лет) и орлистат (старше 12 лет). Также обсуждалась эффективность метформина у подростков с сахарным диабетом 2 типа или с поликистозом яичников в сочетании с гиперинсулинемией.

Для диагностики и своевременного начала лечения метаболических болезней у детей F.A. Wijburg было предложено назначение при определенном наборе симптомов трехуровневого скрининга: биохимического анализа крови, определения уровня глюкозы и лактата до и после нагрузки — на первом этапе. Анализ уровня органических и аминокислот, олиго- и мукополисахаридов — на втором этапе. Поиск генетических мутаций и анализ активности ферментов — на заключительном этапе обследования. Неполноценной генетической диагностике случаев моногенно обусловленного сахарного диабета (СД), приводящего к клинической картине СД 1 или 2 типов, была посвящена лекция M.A. Sperling. По данным автора, около 2–5% детей с СД являются носителями единичной генетической мутации, обуславливающей заболевание, и имеют характерный семейный анамнез по СД у ближайших родственников. За последние 2,5 года автором наблюдалось 15 семей с подобной мутацией. Докладчик обращал внимание педиатров широкого профиля на необходимость дифференцированного подхода к пациентам с СД, проведения генетических консультаций и возможность патогенетического лечения. Современным иммунологическим подходам к лечению СД 1 типа была посвящена лекция P. Pozzilli. Были приведены данные международных многоцентровых исследований антиген-специфической (DiaPep277 и декарбоксилаза глутаминовой кислоты), антиген-неспецифической (анти-CD3 моноклональные антитела) и противовоспалительной (антагонисты рецепторов IL 1) терапии. Секция нефрологии была представлена лекцией S.D. Marks по реноваскулярной гипертензии и рядом докладов, посвященных проблеме диагностики и лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР). R. Beetz и F. Emma сообщали о результатах многоцентровых проспективных исследований, не подтвердивших преимущества длительной антибактериальной терапии в профилактике пиелонефрита и сморщивания почки при ПМР. R. Beetz призвал обратить большее внимание на интенсивно развивающиеся методы эндоскопического лечения ПМР, представляющие все более весомую альтернативу консервативной тактике. Вместе с тем, оба автора предостерегали от гипердиагностики и агрессивного лечения ПМР. В секции гастроэнтерологии центральными темами для обсуждения были диагностика и лечение целиакии, лечение запоров, синдром раздраженной кишки и многообразие клинических проявлений лактазной недостаточности. R. Cimaz, J. Clinch и G. Simonini был прочитан курс лекций по алгоритму дифференциальной диагностики при персистирующей лихорадке, наличии у ребенка опухшего сустава или иного подозрения на ревматическую патологию. Интерес представлял доклад A. Riorden, постаравшегося на примере ведения детей с лихорадкой показать эффективность и простоту внедрения положений доказательной медицины в повседневную практику. Докладчик призвал слушателей использовать в своей работе алгоритмы диагностики и лечения педиатрических пациентов, представленные в специально созданной базе: www.nice.org.uk

и основанные на результатах многоцентровых рандомизированных исследований и мета-анализов. В рамках секции неонатологии L.A. Papile были доложены отдаленные результаты выхаживания детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Была показана обратная зависимость между исходной массой тела/гестационным сроком и уровнем умственного и эмоционального развития в подростковом возрасте. Этим же автором был сделан доклад об эффективности применения искусственной гипотермии у новорожденных первых 6 часов жизни при асфиксии и негрубых изменениях на ЭЭГ. По данным автора, локальное охлаждение головного мозга до 34–35°C привело к снижению перинатальной смертности и предотвращению тяжелых поражений ЦНС к 18–22 месяцам жизни. Ряд докладов был посвящен актуальным проблемам хирургии и травматологии. Обсуждалась хирургическая тактика лечения аппендицита (лапаротомия/лапароскопия), а также возможность консервативного ведения пациентов. В докладе K.M. Van говорилось, что по данным ВОЗ, к 2020 году травмы обгонят инфекционные болезни в ряду причин смертности детей во всем мире. В связи с ростом числа и тяжести травм, актуальным становится создание специализированных центров детской травматологии и подготовка соответствующих кадров. Ряд присланных на конференцию тезисов был награжден оргкомитетом конференции и представлен к устному докладу. В секции аллергологии-иммунологии была отмечена работа G. Sur с соавт., показавших большую эффективность комбинированного препарата Серетиды по сравнению с отдельным назначением флутиказона и сальметерола у детей с неполным контролем симптомов бронхиальной астмы, получающих кортикостероиды ингаляционно. Также отмечена работа M.E. Tascilar с соавт., определившая диагностическое и прогностическое значение уровня молекул адгезии в крови у больных с бронхиолитом. Секция эндокринологии была представлена работами A. Leite с соавт., показавших одинаковую выраженность изменений интимы сонных артерий и риска сердечно-сосудистых осложнений у детей с избыточной массой тела и ожирением, и J. Rohayem с соавт., представивших 35-летний опыт применения гормона роста у детей. Группой греческих гематологов-онкологов, возглавляемых Z.D. Papa, был доложен результат 10-летнего наблюдения за детьми, страдающими идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Было показано, что 10-летняя ремиссия наблюдалась у 58% детей, перенесших спленэктомию, и только у 13% детей, получавших кортикостероидную терапию. В секции инфекционных заболеваний была награждена работа N. Saux с соавт., доказавших, что четверть случаев ротавирусной инфекции в детских больницах Канады — нозокомиальные, и 59% из них приходится на детей до 1 года жизни, что повышает актуальность вакцинации от ротавирусной инфекции. Проблема внутрибольничных инфекций было посвящено и исследование P. Cocchi с соавт., доказавшее повышенное распространение метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* среди детей с муковисцидозом в результате частых госпитализаций.

Острые и нерешенные проблемы педиатрии: результаты опроса детских врачей

В ходе информационно-образовательной программы очередного съезда Союза педиатров России было проведено анкетирование 1635 врачей-педиатров.

Анализ проведенного опроса показал, что основное количество респондентов составляют педиатры Москвы (931 человек) и Московской области (350 человек). Далее следуют Ярославская, Воронежская и Тверская области (143, 115 и 96 врачей, соответственно).

Анкета для педиатров содержала вопросы о квалификации специалистов и о различных факторах, имеющих влияние на их профессиональную деятельность.

На вопрос о наличии квалификационной категории ответы распределились следующим образом: «высшая категория» — 884 (32%) опрошенных, «не имею» — 894 врача (33%), «первая категория» — 515 (19%) педиатров.

По данным анкетирования, 847 (31%) врачей проходили последний раз обучение для повышения квалификации 1–3 года назад. Примерно 28% педиатров, участвовавших в опросе, ответили, что проходили обучение менее года назад и 22% респондентов не ответили на этот вопрос анкеты.

При выявлении организационных факторов, оказывающих негативное влияние на профессиональную деятельность, 48% педиатров отметили чрезмерное заполнение медицинской документации, 24% — недостаток времени для участия в образовательных мероприятиях, научных конференциях и изучения специализированной литературы. Около 17% опрошенных отметили нехватку и неквалифицированность среднего медицинского персонала как фактор, мешающий их профессиональному росту. По данным опроса, 11% педиатров имеют крайне ограниченные возможности в получении медицинской информации в своем родном городе.

По результатам анкетирования негативное влияние на профессиональную деятельность педиатров оказывают следующие медико-социальные факторы: несоответствие оплаты труда реально оказанным услугам и возложенной ответственности — отметили 41% врачей; от высокой психологической нагрузки страдают 36% педиатров; отсутствие страховки от возможных врачебных ошибок негативно влияет на 23% опрошенных.

Кроме того, по данным опроса, отрицательное влияние на профессиональную деятельность оказывают и финансовые факторы: недостаточное техническое оснащение лечебного учреждения (отметили 65% педиатров) и плохое обеспечение медикаментами и расходными материалами (35% врачей).

При выявлении возможных причин снижения эффективности лечения больных в опросе было отмечено: позднее обращение больного (36% педиатров), неквалифицированная помощь на догоспитальном этапе (18% врачей), невозможность проведения обследования больного (17% педиатров, из них 28% — из-за вечернего времени и 27% — из-за праздников и выходных). По 6%

опрошенных считают, что навредить успешному исходу терапии может избыточное доверие как к результатам лабораторного и инструментального обследования, так и к диагнозу специалиста-консультанта. Примерно 8% врачей для повышения эффективности лечения считают необходимым проведение коллегиального разбора тяжелых больных. По данным анкетирования, 9% педиатров считают нарушение этики и деонтологии во взаимоотношениях с коллегами фактором негативного влияния на профессиональную деятельность и, как следствие, — снижения эффективности лечения больных.

Опрос показал, что к платным медицинским услугам положительно относятся 57% опрошенных врачей, отрицательно — 24% респондентов, 19% педиатров не ответили на этот вопрос.

С законодательными актами, регламентирующими профессиональную деятельность и защищающими права врача, знакомы 57% опрошенных; 25% респондентов о них не знают и 18% врачей не ответили на данный вопрос, что свидетельствует о достаточно низкой информированности врачей по данному вопросу.

Таким образом, по результатам опроса педиатров можно заключить, что остро назрел вопрос расформирования послевузовского профессионального образования среди врачей первичного звена. Актуальность организации повышения квалификации врачей обусловлена не только реформированием национальной системы высшего образования, здравоохранения при сохраняющейся в стране острой нехватке высококвалифицированных специалистов.

Для обеспечения непрерывного профессионального обучения педиатров для практического здравоохранения в ММА им. И.М. Сеченова был создан факультет послевузовского профессионального обучения педиатров.

Декан факультета — заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей Российской академии медицинских наук (ГУ НЦЗД РАМН), д.м.н., профессор Екатерина Иосифовна Алексеева (тел./факс +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekseeva@nczd.ru). В состав факультета входят 6 кафедр:

Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии. Заведующий кафедрой — директор НЦЗД РАМН, академик РАМН, профессор Александр Александрович Баранов (тел. +7 (499) 134-30-83, 132-31-78).

Кафедра аллергологии и клинической иммунологии. Заведующая кафедрой — директор НИИ профилактической медицины и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова (тел. +7 (495) 967-14-14).

Кафедра гигиены детей и подростков. Заведующий кафедрой — директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор Владислав Ремирович Кучма (тел. +7 (495) 917-77-87, 917-48-31).

Кафедра детской хирургии. Заведующий кафедрой — заведующий отделением хирургии НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор Игорь Витальевич Киргизов (тел. +7 (499) 134-14-55, 134-13-17).

Кафедра педиатрии. Заведующий кафедрой — д.м.н., профессор Олег Константинович Ботвиньев (тел. +7 (495) 256-60-25, 259-96-75).

Кафедра детской эндокринологии с курсами диабетологии и эндокринологии. Заведующая кафедрой — д.м.н., профессор Марина Владимировна Шестакова (тел. +7 (495) 124-02-66).

Клиническими базами факультета являются ведущие научные учреждения страны: Научный центр здоровья детей РАМН, Научно-исследовательский институт гигиены и охраны здоровья детей и подростков НЦЗД РАМН, ФГУ Эндокринологический центр Росмедтехнологий, Детская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского.

Основной клинической базой факультета является Научный центр здоровья детей РАМН — ведущее научное педиатрическое учреждение страны. Наличие в НЦЗД различных клинических отделений, консультативно-диагностического центра, НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения позволяет обеспечить подготовку педиатров по различным направлениям.

На базе НЦЗД РАМН функционирует современный учебный корпус с двумя лекционными залами, оснащенными видеотехникой, и учебными комнатами для

проведения семинарских и практических занятий с курсантами. В корпусе установлено оборудование для видеоконференцсвязи, которое позволяет проводить дистанционное обучение, демонстрации операций, а также консультации больных в режиме on-line.

На кафедрах традиционно проводятся циклы тематического усовершенствования, сертификационные циклы, циклы профессиональной переподготовки, подготовка ординаторов, интернов и аспирантов.

Работа на факультете осуществляется по современным методическим технологиям. Программы циклов рассчитаны на 72, 144, 216, 500 часов и более, и включают чтение лекций, проведение семинаров, практических занятий, «школ», круглых столов. В дальнейшем предусматривается совершенствование обучения по модульной и «кредитной системе».

Кафедры факультета ведут активную учебную и учебно-методическую работу. В 2006–2009 гг. на кафедрах факультета обучено 5150 специалистов с медицинским образованием.

Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии и кафедра педиатрии принимают активное участие в реализации Национального проекта «Здоровье» по повышению квалификации врачей первичного звена (участковых педиатров). В 2006–2008 гг. было проведено 10 сертификационных циклов, на которых обучено 240 участковых врачей-педиатров Москвы, Московской, Белгородской, Тульской и Калужской областей.

Дополнительную информацию о Факультете Вы сможете получить на **интернет-сайтах:** www.nczd.ru, www.mma.ru и по **тел.** 8 (499) 134-02-98, 132-31-78.

ФППО(П) ММА им. И.М. Сеченова приглашает учреждения здравоохранения РФ к сотрудничеству для обучения врачей-педиатров по программам повышения квалификации с использованием элементов дистанционного обучения.

Информация для педиатров



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

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

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

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

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

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

Интернет-сайт: www.kdcenter.ru, www.nczd.ru.

От редакции

9–11 ноября 2009 г. в Калуге состоялась конференция «Фармакология и фармакотерапия в педиатрии», в рамках которой проводился конкурс молодых ученых. Представляем вашему вниманию работы победителей.

М.А. Басаргина (1 место)

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Влияние заместительной терапии сурфактантом, проведенной в раннем постнатальном периоде на течение бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей

102

Цель исследования — установить закономерности изменений продукции матричных металлопротеиназ (ММП), их тканевого ингибитора (ТИММП) и регуляторов для прогнозирования бронхолегочной дисплазии (БЛД) у недоношенных детей в зависимости от заместительной терапии сурфактантом.

Пациенты и методы. Основную группу обследованных нами пациентов составили 116 недоношенных детей, получивших с момента рождения пролонгированную ИВЛ и сформировавшие БЛД. Дети основной группы имели гестационный возраст 25 до 36 недель (в среднем, $29,58 \pm 0,25$), массу тела при рождении от 620 до 2500 гр (в среднем, $1350,36 \pm 41,11$). Параметры вентиляции в работе не учитывались. В группу сравнения вошли 39 недоношенных новорожденных, не получавших ИВЛ в неонатальном периоде и не сформировавших бронхолегочную дисплазию. В основной группе были сформированы 4 возрастные подгруппы больных с БЛД: 29 дней — 2 мес 29 дней,

3 мес — 5 мес 29 дней, 6 мес — 11 мес 29 дней и 1–2 года.

Результаты. Во всех возрастных группах у детей с БЛД, получивших сурфактант в первые дни проведения ИВЛ, установлено достоверное снижение содержания ММП 9, наиболее выраженное у детей в возрасте 3–6 месяцев. Концентрация ММП 1 и ММП 2 достоверно снижалась у детей первого полугодия жизни и у детей старше 1 года, лечившихся сурфактантом. У детей с БЛД, получивших сурфактант при рождении, выявлено достоверное повышение уровня СОД, увеличение концентрации общего NO, α 1-антитрипсина. Выделена особая группа детей с «новой» БЛД с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, гестационным возрастом менее 32 недель, не всегда находившихся на «жестких» режимах вентиляции или вообще на ИВЛ, после применения сурфактанта. У этих детей отмечается снижение содержания ММП 1 и достоверное снижение уровня ММП 2, ММП 9 и ТИММП 2.

Е.А. Клименко (1 место)

Калужский государственный педагогический университет им. К.Э. Циолковского

Сравнительная оценка влияния отдельных экологических и социально-экономических факторов на физическое развитие подростков

Актуальность проблемы. Организм детей и подростков наиболее чувствителен к неблагоприятным воздействиям окружающей среды, а современные экологические и социально-экономические условия проживания являются основными причинами ухудшения здоровья населения. Важно оценить вклад различных факторов в изменение здоровья подростков, а также научить их самостоятельно следить за уровнем своего здоровья.

Цель исследования — изучение воздействия различных факторов окружающей среды на показатели физического развития и состояние функциональных систем организма подростков.

Пациенты и методы. Была проведена оценка загрязнения атмосферного воздуха г. Калуги, эколого-токсикологическая оценка загрязнения почвы г. Калуги тяжелыми металлами, исследование содержания тяжелых металлов в волосах подростков, изучен уровень физического развития школьников, проведена оценка уровня физического развития и функционального состояния организма подростков в зависимости от комплекса социально-экономических, гигиенических и экологических факторов. Нами было проанализировано 1500 образцов почвы, обследовано 1258 учащихся.

Результаты. Для оценки уровня физического развития разработан «Паспорт здоровья» подростков. Установлено, что экологические и социально-экономические факторы оказывают комплексное влияние на уровень здоровья. Так, низкий социальный статус семей, усугубляет неблагоприятные воздействия загрязнения среды на уровень здоровья. Выявлено стимулирующее влияние малых доз загрязнения среды для подростков, воспитывающихся в социально благополучных семьях. Установлено, что в волосах мальчиков никеля, цинка, марганца, ртути и мышьяка содержится больше, чем в волосах девочек. Содержание тяжелых металлов в волосах калужских подростков выше, чем у их сверстников из других регионов (по литературным данным). Наблюдается половой диморфизм в изменениях уровня физического развития подростков, воспитывающихся в неполных семьях.

Закключение. Изменяя социально-экономические и экологические условия проживания, соблюдая оптимальный режим двигательной активности и гигиенические условия, мы можем оказывать существенное влияние на состояние здоровья подростков.

Е.В. Ливенская (2-е место)

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения аппарата Huber с биологической обратной связью в комплексной реабилитации подростков с дефектами осанки

Актуальность проблемы реабилитации детей с дефектами осанки обусловлена их высокой распространенностью, возможностью прогрессирования и снижением качества жизни. В последние годы используются технологии с биологической обратной связью. Одна из них — аппарат

Huber, используемый для укрепления мышечного корсета и улучшения координации.

Цель исследования — научное обоснование применения аппарата Huber в комплексной реабилитации подростков с дефектами осанки.

Пациенты и методы. В исследовании участвовало 30 детей 11–15 лет (14 мальчиков, 16 девочек) с дефектами осанки. Пациенты основной группы (20 человек) получали лечебную физкультуру, массаж и курс из 10 ежедневных занятий на аппарате Huber. До и после курса реабилитации оценивались: ортопедический статус, силовая выносливость мышц спины и брюшного пресса, динамика показателей variability ритма сердца, кистевая динамометрия, психофизиологический статус (тест Люшера, тест Самочувствие–Активность–Настроение), максимальная сила и симметричность движений.

Результаты. На фоне реабилитации отмечались выраженные изменения в основной группе со стороны силовой выносливости мышц спины ($41,3 \pm 8,1$ сек до и $74,5 \pm 7,6$ сек после ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой с $38,9 \pm 11,1$ до $64,1 \pm 12,3$ сек) и кистевой динамометрии (время удержания ведущей рукой с $11,4 \pm 5,8$ до $21,6 \pm 9,1$ сек и с $12,7 \pm 6,9$ до $19,5 \pm 8,9$ сек в основной и контрольной группах,

соответственно). У 95% подростков основной группы и 50% контрольной снизился общий уровень тревожности (по тесту Люшера), повысились показатели самочувствие, активность и настроение. Значимые изменения в основной группе отмечены в динамике адаптационных резервов ($1,4 \pm 1,2$ и $6,1 \pm 1,3$ соответственно, до и после, $p < 0,05$). Также выявлена тенденция к уменьшению коэффициента асимметрии с 10,2 до 2,5 в конце курса.

Выводы. Применение аппарата Huber в комплексной реабилитации подростков с дефектами осанки способствует увеличению силовой выносливости мышц спины и живота, снижению коэффициента асимметрии. Это говорит о благоприятном изменении двигательного стереотипа. Улучшение психофизиологического состояния и состояния вегетативной нервной системы, повышение уровня мотивации подростков (за счет биологической обратной связи) также способствует повышению эффективности проводимого лечения.

М.С. Терещенкова (2-е место)

Калужский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Росмедтехнологий»

Компьютерный морфометрический анализ параметров сетчатки при ретинопатии недоношенных

Актуальность. Развитие высокоинформативных методов диагностики ретинопатии недоношенных (РН), без которых невозможно проведение своевременного лечения, связано с разработкой и внедрением в клиническую практику современных систем получения цифровых изображений глазного дна и программных продуктов для их комплексного анализа.

Цель исследования: разработка программного обеспечения для морфометрического анализа состояния сетчатки и ретинальных сосудов при ретинопатии недоношенных (РН).

Пациенты и методы. В основу программы положен метод проецирования цифровых фотографий глазного дна, полученных с помощью ретинальной камеры «RetCam120» с линзой 130 о, на сферическую поверхность модели глаза. Все измерения (площади заданных пользователем замкнутых контуров, длины прямолинейного и извитости криволинейного отрезка, угла между прямолинейными отрезками) базируются на использовании отрезков на сфере, соединяющих некоторые лежащие на ней точки А и В по кратчайшему пути. Такой отрезок всегда является дугой большого

круга, причем его центр и радиус всегда такие же, как у сферы.

Результаты. Программа обеспечивает выполнение следующих функций: проецирование двумерных цифровых изображений глазного дна на поверхность виртуальной трехмерной сферы с нормализацией размеров плоского изображения; выполнение заданных пользователем перемещений спроецированных на сферу изображений в произвольных направлениях с возможностью наложения; вычисление диаметра и извитости ретинальных сосудов, угла между сосудистыми аркадами, площади аваскулярной, васкуляризированной сетчатки, а также ее общей площади, определение локализации патологического процесса соответственно зонам глазного дна.

Заключение. Разработанная программа для анализа состояния сетчатки и ретинальных сосудов позволяет осуществлять прогноз течения активных стадий РН и оценку эффективности проводимого лечения на основе совокупности объективных и информативных количественных показателей. Технологию компьютерной морфометрии с помощью данной программы целесообразно использовать в телемедицине.

Т.А. Гречуха (3-место)

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Оценка уровня специфических антител против пневмококка класса IgG у детей с заболеваниями почек до и после вакцинации

Актуальность. Дети с заболеваниями почек, находящиеся на иммуносупрессивной терапии, относятся к группе иммунокомпрометированных больных. У таких детей пневмококковая инфекция приводит к развитию пневмонии, менингита, перитонита. Во многих странах данный контингент больных подлежит обязательной вакцинации против пневмококковой инфекции.

Цель исследования: оценить уровень антипневмококковых антител у детей с заболеваниями почек для обоснования необходимости последующей вакцинации.

Пациенты и методы. Обследовано 65 детей: 26 — с нефротическим синдромом в активной стадии, 25 — в стадии ремиссии нефротического синдрома и 14 — с тубулярными заболеваниями почек. Для обнаружения антител к пневмококку проводился иммуноферментный анализ крови с помощью набора «VaccZyme PCP IgG» (Binding Site, Англия). У 3 детей с длительной ремиссией нефротического синдрома и 1 ребенка, направленного на трансплантацию почки, проведена вакцинация против пневмококковой инфекции вакциной Пневмо23 (Sanofi Pasteur, Франция), с динамическим

контролем уровня антител через 3 месяца после вакцинации.

Результаты. У детей с нефротическим синдромом в активной стадии уровень антител к пневмококку составил $32,6 \pm 33,2$ мг/л, в стадии полной ремиссии — $47,7 \pm 46,6$ мг/л, у детей с тубулярными заболеваниями почек — $58,1 \pm 70,6$ мг/л. У пациентов, вакцинированных против пневмококковой инфекции, находящихся в длительной ремиссии болезни, отмечалось нарастание титра антител в 3–5 раз по сравнению с исходным уровнем, а у ребенка, направленного на трансплантацию, отмечалось 8-кратное увеличение уровня антител.

Заключение. У детей с нефротическим синдромом в активной стадии отмечен более низкий уровень антипневмококковых антител по сравнению с пациентами в стадии полной ремиссии и больными с тубулярными болезнями почек. Следовательно, дети в активной стадии заболевания имеют более высокий риск развития пневмококковых инфекций. Нарастание содержания антипневмококковых антител после вакцинации у данного контингента больных свидетельствует о возможности проведения успешной вакцинации.

О.С. Логачёва (3-место)

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Определение артериальной ригидности сосудистой стенки у здоровых детей и при ожирении

Актуальность. Широкое распространение в мире сердечно-сосудистых заболеваний во второй половине XX века послужило поводом рассматривать их как «эпидемию», которая в настоящее время продолжает распространяться. Россия занимает одно из первых мест в мире по смертности от болезней системы кровообращения. Возможность выявлять и мониторировать изменения

биомеханических свойств сосудов, которые представляют собой совокупное и взаимосвязанное влияние гемодинамических, метаболических и воспалительных компонентов на повреждаемую артериальную стенку, позволяет диагностировать патологию на ранних стадиях и выделять группы высокого риска для предупреждения или уменьшения прогрессирования заболевания.

Таблица 1. Обследование здоровых детей

	Мальчики (n = 234)	Девочки (n = 213)	Взрослые пациенты
PWV (м/с)	5,88 ± 0,74	5,83 ± 0,73	≥ 7,0 < 9,7
Aix %	-51,33 ± 12,39	-50,44 ± 11,37	≥ - 30 < -10

Таблица 2. Обследование детей с конституционально-экзогенным ожирением

	I группа (33 пациента)	II группа (59 пациентов)
Все показатели в норме	36%	15%
↑ PWV (м/с)	10%	36%
↑ PWV + жировой гепатоз	12%	29%
↑ PWV + ↑ общего ХС и ЛПНП	18%	0%
↑ PWV + жировой гепатоз + ↑ общего ХС и ЛПНП	0%	28%

Цель исследования — определение параметров артериальной ригидности и сопротивления периферических сосудов у детей для выработки критериев ранней диагностики развития атеросклероза.

Пациенты и методы. Для этой цели может служить новый, высокотехнологичный, полностью автоматизированный, простой для использования в амбулаторной педиатрической практике метод неинвазивной артериографии (артериограф «TensioMed», Венгрия). Эластические и функциональные свойства аорты оцениваются при анализе характеристик пульсовой волны, полученных с помощью высокочувствительного осциллометрического пьезорезистентного датчика с частотой дискретизации сигнала 200 Гц. Регистрируются колебания сосудов — плечевой артерии и аорты, соответствующие сигналы визуализируются в виде графического изображения пульсовых волн и рассчитываются основные характеристики артериальной ригидности: скорость распространения пульсовой волны (указывает на степень жесткости стенки аорты) и индекс аугментации (указывает на периферическое сопротивление сосудов). До последнего времени не было сведений о возможности использования этого метода на российской популяции детей и подростков.

Обследовано 447 здоровых детей в возрасте от 3 до 16 лет методом неинвазивной артериографии («TensioMed», Венгрия) и 92 ребенка с избыточной массой тела и с ожирением 1–3 степени. Результаты обрабатывались с помощью программы SPSS 16.0.

Для набора нормативной базы в исследование не включались дети с заболеваниями сердечно-сосудистой системы,

с повышенным индексом массы тела, сахарным диабетом, почечной и печеночной недостаточностью, бронхиальной астмой.

Пациенты с конституционально-экзогенным ожирением (КЭО) были разделены на 2 группы: I группа — 33 ребенка с избыточной массой тела и КЭО 1 степени, II группа — 59 детей со 2 и 3 степенью КЭО. Этим детям дополнительно проводилось обследование, включающее УЗИ органов брюшной полости, биохимический анализ крови с исследованием липидного статуса.

Результаты. У здоровых детей (табл. 1) значения представлены в виде средней арифметической ± стандартное отклонение от средней ($M \pm \sigma$).

Полученные данные у здоровых детей статистически достоверно отличаются от стандартизованных нормативов индекса аугментации и скорости пульсовой волны у взрослых.

У детей с КЭО были получены следующие данные, изложенные в табл. 2.

Индекс аугментации по данным артериографии не был изменен как в I, так и во II группах.

Выводы. При анализе индекса аугментации и скорости пульсовой волны необходимо ориентироваться на нормативы, соответствующие возрастной норме.

Полученные данные могут быть использованы для выработки ранних (доклинических) критериев диагностики проявлений атеросклеротических изменений сосудов у детей. Результаты подтверждают то, что под влиянием избыточной массы тела в сосудах происходит ремоделирование, что вносит значительный вклад в патогенез широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний.

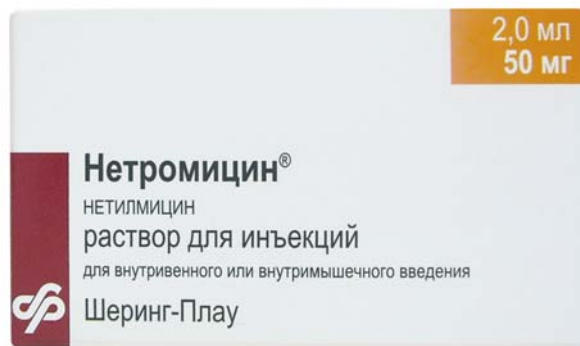
“...мои пациенты – самые маленькие...
для них жизнь только началась,
иногда даже раньше ожидаемого срока.
И им уже угрожает инфекция: сепсис...”

Я профессионал в своем деле.
Ежедневно я должна принимать жесткие,
быстрые и взвешенные решения.
От них зависит жизнь моих маленьких пациентов.

Такой препарат должен быть в моем арсенале

Нетромицин® 50 мг нетилмицин

- Разрешен к применению у новорожденных и недоношенных детей
- Самая низкая нефро- и ототоксичность среди аминогликозидов
- Преодоление проблемы резистентности к классу аминогликозидов



Бета-лактамы плюс Нетромицин® - комбинированное лечение нозокомиальных инфекций, в т.ч. и тяжелых, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, *MRSA Staphylococcus aureus*, *E.coli*, *Acinetobacter spp.*

Краткая инструкция о препарате Нетромицин® (нетилмицин), Аминогликозид. Внимание! Полную информацию о препарате Нетромицин смотрите в Инструкции по медицинскому применению. Форма выпуска: раствор для инъекций во флаконах по 2 мл в дозировке 50 или 200 мг. Показания: лечение сепсиса (в т.ч. сепсиса новорожденных); тяжелых инфекций дыхательных путей; инфекций почек и мочеполового тракта; кожи и мягких тканей; костей и суставов; брюшной полости (включая перитонит); желудочно-кишечного тракта; лечение ожогов, ран, послеоперационных инфекций. Противопоказания: повышенная чувствительность или серьезные токсические реакции на нетилмицин или другие аминогликозиды, беременность, период лактации, неврит слухового нерва, тяжелая хроническая почечная недостаточность. С осторожностью применять при миастении, паркинсонизме, ботулизме, в пожилом возрасте. Следует избегать совместного применения с лекарственными средствами с потенциально нейтро- и/или нефротоксическим действием. Терапию Нетромицином следует проводить путем в/м или в/в инъекций с дозированием на основании массы тела пациента. Средняя продолжительность терапии составляет 7-14 дней, при тяжелых инфекциях с осложнениями может потребоваться более длительный курс лечения. Препарат разводят от 50 до 200 мг стерильного 0,9% раствора натрия хлорида или 5% водного раствора декстрозы (детям объем раствора определяют в зависимости от потребностей в жидкости). Полученный раствор вводят капельно в течение 0,5-2 часов, в некоторых случаях – в вену или венозный катетер в течение 3-5 минут. Побочные явления: возможно нефротоксическое действие, токсическое действие на VI пару черепно-мозговых нервов, головная боль, нарушение зрения, дезориентация. Парестезии, болезненность в месте инъекции, рвота, диарея, повышение активности ЩФ, АЛТ, АСТ, повышение уровня билирубина, тахикардия, гипотензия, сердцебиение, тромбоцитоз, снижение уровня гемоглобина, числа лейкоцитов и тромбоцитов, эозинофилия, анемия, сыпь, озноб, лихорадка, анафилактические реакции, общее недомогание. Повышение содержания декстрозы или калия в сыворотке крови, увеличение протромбинового времени.

Литература:
1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова, М., Боргес, 2002 г.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Нетромицин® (нетилмицин).

Для медицинских специалистов

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство Шеринг-Плау Централ Ист АГ

119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел.: (495) 916-71-00
Факс: (495) 916-70-94

 **Шеринг-Плау**

SP-PR-NET-14-10/07

В.М. Краснов

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Современное состояние проблемы йоддефицитных заболеваний

Контактная информация:

Краснов Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач НИИ Профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-07-59

Статья поступила: 08.10.2009 г., принята к печати: 23.12.2009 г.

Статья посвящена проблеме йоддефицитной патологии. Приведены исторические факты этого вопроса, рассмотрены достигнутые успехи зарубежных стран в профилактике дефицита йода. Предложены конкретные меры по решению проблемы йоддефицитных заболеваний в нашей стране.

Ключевые слова: йоддефицитные заболевания, эндемический зоб, дефицит йода, йодированная соль.

108

Йоддефицитные заболевания являются одними из наиболее распространенных неинфекционных патологий человека. Более чем для 1,5 миллиарда жителей Земли существует повышенный риск недостаточного потребления йода.

Большое медико-социальное значение дефицита йода обусловлено тем, что около 80% населения территории Российской Федерации имеет йодный дефицит. Наиболее широко дефицит йода и вызванный им эндемический зоб распространены в предгорных и горных местностях (Северный Кавказ, Урал, Алтай, Сибирское плато, Дальний Восток), а также в Верхнем и Среднем Поволжье, на Севере и в Центральных областях европейской части страны. Практически на всей территории центральной части России потребление йода с пищей и водой снижено [1, 2].

Изучение эндемического зоба в России началось в конце XIX века, когда во многих губерниях (Пермской, Казанской, Вятской, Оренбургской, Уфимской, Новгородской, Владимирской, Енисейской, Томской, Иркутской, Забайкальской) были описаны многочисленные случаи этого заболевания [3].

Первые научные исследования данной патологии в СССР относятся к 1930-м годам прошлого века и связаны с именем О.В. Николаева — выдающегося хирурга-эндокринолога и специалиста по профилактике эндемического зоба. В одной из своих первых публикаций, «Этиология эндемического зоба», вышедшей в свет в 1932 году, он определил важность проблемы и предложил способы дополнительного обеспечения организма йодом, включая снабжение исключительно йодированной солью населения, проживающего на эндемичных

V.M. Krasnov

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

Current status of iodine-deficiency diseases

The article focuses on the issue of iodine-deficiency pathology. It provides historical background on this issue and reviews the progress made abroad in preventing iodine deficiency. It proposes specific steps to resolve the issue of iodine-deficient diseases in Russia.

Key words: iodine deficiency diseases, goiter, iodine deficiency, iodized salt.

территориях. О. В. Николаев называл йодированную соль «полноценной солью», поскольку она содержит жизненно важный элемент — йод. Он предложил комплекс мероприятий, который, по сути, является программой профилактики:

- йодирование пищевой поваренной соли для розничной торговли и использование ее в пищевой промышленности, особенно при хлебопечении;
- снабжение таблетированными препаратами йода определенных групп риска (беременных женщин и кормящих матерей, детей и подростков);
- организация специальных медицинских учреждений для профилактики и лечения зоба (противозобных диспансеров);
- массовое обследование населения в «эндемичных по зобу» регионах и активное лечение (включая хирургическое) пациентов с данной патологией.

В мире первые широкомасштабные профилактические мероприятия с использованием йодированной соли были проведены в 1916–1920 гг. Marine и Kimball; в 1922 г. в Акроне (штат Огайо, США). В начале 20-х годов этот опыт был успешно повторен в Швейцарии хирургом Г. Эггенбергом. Именно Швейцария стала первой страной, принявшей закон (1922) о промышленном производстве йодированной соли для массовой профилактики эндемического зоба. Несколькоими годами позже йодированную соль стали производить и в других странах Европы.

Очередной этап в борьбе с этой болезнью начался в конце 1940 г. Большую роль в организации профилактики эндемического зоба сыграла созданная при ООН в 1948 г. Всемирная организация здравоохранения. В течение 50–60-х гг. ВОЗ совместно с Детским фондом ООН (ЮНИСЕФ) и правительствами заинтересованных стран были созданы программы по контролю над распространением эндемического зоба и его профилактике. С учетом ряда факторов, оказывающих влияние на формирование данной патологии, были разработаны рекомендации по применению индивидуальной, групповой и массовой профилактики. В качестве основного профилактического средства для предотвращения зоба предлагалось использовать йодированную соль.

В СССР более 40 лет профилактика эндемического зоба осуществлялась на основании приказа Министерства здравоохранения СССР от 14 февраля 1956 года № 37-М «Об улучшении работы по борьбе с эндемическим зобом».

В 1961 г. проблемы йоддефицитной патологии были обсуждены на Международной конференции социалистических стран (СССР, Чехословакия, Румыния, Венгрия, Польша, Болгария и ГДР) в Софии. Резолюция, принятая по результатам этой встречи, призывала правительства стран-участниц принять экстраординарные меры для предупреждения распространения патологии и координации усилий по борьбе с эндемическим зобом на международном уровне.

В 1960-х гг. в СССР было проведено геохимическое обследование всей территории страны, завершившееся созданием карты «биогеохимических провинций» с низким содержанием йода в почве и воде. В этих районах был установлен более жесткий контроль над обеспечением населения йодированной солью.

В период с 1965 по 1969 г. в СССР были проведены два всесоюзных исследования распространенности

эндемического зоба. Обследования проводились специальными экспедиционными группами, состоящими из медицинских работников противозобных диспансеров. К этому времени в стране было создано 63 таких диспансера, они располагались во всех «эндемичных по зобу» регионах.

В начале 1970-х гг. было объявлено, что эндемический зоб как массовое заболевание «ликвидирован или находится на грани ликвидации», и постепенно интерес к нему врачей и ученых стал пропадать — какой смысл продолжать исследование болезни, потерявшей социальное и медицинское значение? Даже использование термина «эндемический зоб» более не одобрялось, и постепенно в медицинской литературе вместо него стал все чаще использоваться термин «гиперплазия щитовидной железы».

С 1987 по 1988 г. Министерство здравоохранения СССР провело реорганизацию бывших противозобных диспансеров в эндокринологические центры и переориентировало их с решения вопросов профилактики и лечения зоба в эндемичных регионах на раннюю диагностику и лечение другой эндокринной патологии, главным образом, сахарного диабета. В результате был нанесен серьезный ущерб профилактике и мониторингу йоддефицитных болезней.

Вместе с тем, после распада СССР в России практически не осталось нормативно-законодательной базы для проведения программы йодной профилактики в условиях рыночной экономики.

Новый всплеск интереса к проблеме йодного дефицита в мире был отмечен в 80-е гг. XX века, что было связано с введением в оборот ученым В. Hetzel (1983), понятия «йоддефицитные заболевания» (ЙДЗ), к которым помимо зоба и кретинизма он отнес большую группу психосоматических расстройств, включая умственную отсталость, врожденные аномалии, задержку физического развития у детей, а также нарушение когнитивных (познавательных) функций у взрослых [4].

Новый термин быстро завоевал международное признание. Спустя три года его официальный статус был подтвержден авторитетом ВОЗ, под ее эгидой был создан Международный совет по контролю за йоддефицитными заболеваниями (ICCIDD). В 1990 г. на Всемирной встрече на высшем уровне в Нью-Йорке Россия, наряду со многими странами, подписала Конвенцию о правах ребенка и взяла на себя обязательство улучшить питание и здоровье детей и устранить болезни, связанные с дефицитом йода.

В настоящее время нормативная база для йодирования соли в России регламентируется постановлением Правительства Российской Федерации от 5 октября 1999 года № 1119 «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода». Данный документ имеет очень большое значение, так как определяет приоритетный характер мер по профилактике йодного дефицита. Но государство, принявшее политическое решение о ликвидации йоддефицитных болезней, должно закрепить это решение и законодательно.

Действующая нормативная база устанавливает **добровольную модель** профилактики дефицита йода путем использования йодированной соли и других обогащенных йодом продуктов. Производство и поставка йодированной соли регулируются спросом со стороны потребителей

(розничная торговля, пищевая промышленность, правительственные учреждения). В теории, в соответствии с действующими нормативными актами, федеральные министерства должны приобретать йодированную соль, но практическое правоприменение этого постановления явно недостаточно [5].

Многokrатно приходилось слышать, что **обязательная модель** профилактики йоддефицитных заболеваний путем всеобщего йодирования соли возможна только через принятие федерального законодательства, что требует принятия Государственной Думой специального закона о профилактике дефицита йода или поправок к существующему законодательству. Однако три варианта законопроекта приняты не были. В частности, Министерства финансов и экономического развития и торговли высказали озабоченность тем, что бесплатное снабжение беременных и кормящих женщин и детей в возрасте до 3 лет лекарственными препаратами йода станет дополнительным обязательством для федерального бюджета. Вместе с тем, законопроект не определил источников финансирования этих новых расходов. Для Министерства юстиции предмет законодательства представился слишком «узким». Было предложено регулировать данные вопросы путем внесения поправок в уже имеющееся законодательство или принятия отдельного технического регламента. Министерство промышленности и энергетики также не поддержало проект закона, так как он «ограничивает права потребителя и предпринимательскую активность и противоречит статье № 34 Конституции Российской Федерации».

Аргумент «обязательное йодирование соли нарушает конституционные права граждан» является наиболее весомым и требует более детального обсуждения. Учитывая стратегическую значимость всеобщего йодирования соли для здоровья населения, в данном случае применима ч. 3 статьи 55 Конституции России, которая позволяет ограничить федеральным законом права граждан в целях защиты здоровья всего населения. Всеобщее йодирование соли также необходимо для общественного здоровья как обязательные профилактические прививки или хлорирование питьевой воды. Это вопрос стратегического значения для социально-экономического развития страны. Ежегодно в России более 140 тыс. новорожденных детей лишены основного права на нормальное физическое и интеллектуальное развитие. В реальности это приведет к снижению интеллектуального потенциала этих детей на 10–15% единиц IQ [6].

На практике обязательное йодирование соли вовсе не ограничивает прав потребителей или предпринимателей, поскольку отличить простую соль от йодированной без химического анализа практически невозможно. Йодирующая добавка вносится в соль в очень малом количестве. Кроме того, еще нерожденные дети, имеющие наибольший риск развития необратимых нарушений интеллекта из-за нехватки йода в питании матери, и вовсе не имеют права на выбор.

Опыт показывает, что свобода выбора для поставщиков может повлечь за собой недопоставки йодированной соли в отдаленные, труднодоступные районы. Свобода выбора для населения может привести к исключению из числа получателей йодированной соли малообеспеченных граждан, которые в условиях свободы выбора предпочтут более дешевую нейодированную соль. Тем

самым будет нарушено право граждан на получение полноценного питания.

Почему же до сих пор в нашей стране не прекращаются дискуссии о том, нужна ли россиянину йодированная соль? Причина, как это ни парадоксально, состоит в том, что именно йодированная соль является наиболее эффективным, безопасным и дешевым средством для профилактики йоддефицитных заболеваний. Принятие и реализация программы и профилактических мероприятий, основанных на широком использовании йодированной соли, может серьезно осложнить положение на рынке производителей и продавцов множества биологически активных добавок с йодом, которые сегодня широко рекламируются в прессе, на телевидении и радио и позиционируются как оптимальное средство для профилактики и лечения йоддефицитных заболеваний. Вопрос стоит о будущем рынка альтернативных «йодированных» лекарственных препаратов, БАД и продуктов питания в несколько сотен миллионов рублей. На потребителя устремлена лавина рекламы йодированных продуктов, в том числе и в телевизионный «прайм-тайм». Впечатляет одна только возможная цена подобных рекламных кампаний [5].

Несмотря на вышеизложенное, использование именно биологически активных добавок нередко закладывается в региональные программы профилактики йоддефицитных заболеваний. Так, на официальный запрос Минздравсоцразвития РФ о состоянии профилактики йоддефицитных заболеваний, в 2006 году был получен ответ из органов здравоохранения 51 региона России. Финансовые средства на проведение программы из местных (областных, краевых, республиканских) бюджетов выделялись в 24 регионах. За период с 2000 по 2005 гг. из бюджетов этих 24 регионов было израсходовано 143,517 млн рублей на приобретение лекарственных препаратов йода, БАД с йодом и пищевых добавок с йодом, с помощью которых проводилось обогащение хлеба, молочных продуктов, дрожжей, воды и макаронных изделий.

Ни в одной стране мира профилактика болезней, связанных с дефицитом йода, не осуществляется при помощи биологически активных добавок в силу их дороговизны, отсутствия гарантий безопасности и невозможности контроля за эффективностью и безопасностью на национальном и региональном уровнях!

В итоговом документе Специальной сессии Генеральной Ассамблеи ООН, посвященной детям (Нью-Йорк, май 2002 г.) указано, что йоддефицитные заболевания должны быть полностью устранены в глобальном масштабе к концу 2005 г. На сегодняшний день программы устранения дефицита йода путем йодирования соли существуют в 120 государствах мира и более 70% жителей Земли используют в питании йодированную соль. Благодаря этому уникальному по эффективности, надежности и универсальности методу обогащения питания йодом созданы все предпосылки для устранения с лица Земли целой группы болезней, обусловленных недостаточностью йода [7].

В ряде промышленно-развитых стран, испытывавших природный дефицит йода (США, Канада, Швейцария, Скандинавские страны), реализация программ йодной профилактики привела к полной ликвидации йоддефицитных болезней [8]. Показатель регулярного использо-

вания йодированной соли населением этих стран вырос к концу 2000 г. до 70% по сравнению с 10% в 1990 г. Благодаря проделанной работе, удалось ликвидировать угрозу развития отклонений в работе мозга у 90 миллионов новорожденных и значительно снизить последствия дефицита йода более чем в 80 странах Европы, Азии, Африки и Америки.

Начиная с 1992 г., практически во всех странах Юго-Восточной Азии вступили в силу законодательные акты, регламентирующие использование йодированной соли для профилактики йоддефицитных заболеваний. К 1996 г. 58% всех жителей Таиланда и 82% населения Бутана употребляли йодированную соль, а в Индии продажа нейодированной соли вообще была запрещена.

К развитым странам Европы, Америки и Азии, добавились и развивающиеся страны Северной Африки, Ближнего и Среднего Востока (Иран, Ирак, Пакистан, Судан, Сирия и др.), в которых были приняты законы об организации массовой профилактики дефицита йода [9]. Производство и потребление йодированной соли началось и в странах Азиатско-Тихоокеанского региона (Камбодже, Китае, Лаосе, Малайзии, Монголии, Вьетнаме, Филиппинах и др.). Около 76% семей в этих странах стали потреблять соль, обогащенную йодом. Благодаря принятым мерам в Китае, где 90% семей потребляют йодированную соль, заболеваемость эндемическим зобом снизилась с 80 до 4,5%, школьная неуспеваемость — с 50 до 2%, исчез врожденный кретинизм.

В Италии принято законодательство, разрешающее наличие на торговых полках продуктовых магазинов только йодированной соли. Вместе с тем, по просьбе покупателей должна быть предоставлена и обычная соль, которую хранят на складе вне торговых площадей. Соль активно используется в пищевой промышленности. В большинстве случаев в технологических процессах обычную соль без всякого труда можно заменить на йодированную. Это никак не влияет ни на цвет, ни на вкус, ни на сохранность продуктов. В Швейцарии йодированная соль используется во всех отраслях пищевой промышленности, в том числе и для производства знаменитых сыров. В Германии, Нидерландах, Дании, Швейцарии, многих странах центральной и восточной Европы йодированная соль в обязательном порядке используется при выпуске хлебобулочных изделий. Имеется значительный опыт использования специальной нитритной йодированной соли для выпуска мясной продукции (колбас, сосисок, ветчины). Интересен международный и наших ближайших соседей опыт. Например, в Литве было принято постановление правительства, разрешающее торговлю только йодированной солью в продовольственных магазинах и отделах универсамов [10]. Продажа нейодированной соли, в свою очередь, была разрешена только в магазинах или отделах, торгующих хозяйственными товарами. Так как в своем большинстве покупатели не имеют выраженных пристрастий при покупке соли, им гарантировано обеспечение питания йодом путем использования йодированной соли. Вместе с тем, и незначительная часть покупателей, предпочитающая обычную соль, способна ее приобрести в отделах хозяйственных товаров, не нарушая права большинства. В Беларуси, согласно постановлению правительства страны от 2001 г., только йодированная соль разрешена к использованию в пищевой промыш-

ленности (кроме выпуска продукции из морской рыбы), а также в общественном питании.

Важно помнить, что все йоддефицитные заболевания могут быть предотвращены, тогда как изменения, вызванные нехваткой йода на этапе внутриутробного развития и в раннем детском возрасте, являются необратимыми и практически не поддаются лечению и реабилитации.

Итак, для преодоления недостаточности йода в питании используются методы индивидуальной, групповой и массовой йодной профилактики.

Массовая йодная профилактика является наиболее эффективным и экономичным методом восполнения дефицита йода и достигается путем внесения солей йода (йодида или йодата калия) в наиболее распространенные продукты питания: поваренную соль, хлеб, воду. Этот метод профилактики также называется «немым» — потребитель может и не знать, что потребляет продукт питания, обогащенный йодом.

Ежегодные затраты только на лечение и медико-социальную реабилитацию пациентов с патологией щитовидной железы, связанной с дефицитом йода, составляют десятки миллиардов рублей, что многократно превышает затраты на все мероприятия по профилактике и устранению всех йоддефицитных заболеваний путем всеобщего йодирования соли.

Популяционная профилактика болезней, связанных с дефицитом йода, позволяет предотвратить отставание детей в физическом и психическом развитии, устранить инвалидизацию и социальную дезадаптацию, связанную с йоддефицитным кретинизмом и умственной отсталостью, уменьшить частоту асоциальных форм девиантного поведения детей из-за снижения интеллекта, значительно снизить частоту различных болезней щитовидной железы, многих врожденных пороков развития, невынашивания беременности и детской смертности. Проведение массовой профилактики йоддефицитных заболеваний при помощи йодированной соли — это наиболее эффективный метод, рекомендованный ВОЗ, который практически не требует затрат из федерального бюджета. В практике здравоохранения не существует экономически более эффективной программы профилактики распространенных неинфекционных заболеваний.

Групповая йодная профилактика подразумевает организованный прием препаратов, содержащих йод, группами населения с наибольшим риском развития дефицита йода (дети, подростки, беременные и кормящие женщины). Выбор групп и контроль над профилактикой осуществляют специалисты-медики.

Индивидуальная йодная профилактика предполагает использование профилактических лекарственных средств, обеспечивающих поступление физиологического количества йода. Для эффективного преодоления йодного дефицита индивидуальная профилактика требует от пациента достаточного обучения и мотивации.

Целью групповых и индивидуальных профилактических мероприятий является достижение оптимального уровня потребления йода населением: 90 мкг/день в возрасте 0–59 месяцев, 120 мкг/день — в возрасте 6–12 лет, 150 мкг/день — для подростков и взрослых и 200–250 мкг/день — для беременных и кормящих женщин.

Основную группу риска развития йоддефицитных заболеваний составляют беременные, кормящие женщины и дети в возрасте до 3 лет.

В настоящее время уже проводится бесплатная выдача препаратов йода беременным женщинам. Необходимо также организовать бесплатную выдачу препаратов йода кормящим матерям и детям до 3 лет, так как именно в этом возрасте дефицит йода наиболее пагубно сказывается на реализации заложенного у ребенка интеллектуального потенциала, а также на эмоциональном развитии. Нельзя экономить на будущем интеллектуальном потенциале нации.

В период полового созревания функция щитовидной железы претерпевает определенные изменения, связанные с адаптацией к быстрому темпу роста и развития. Эти изменения являются физиологическими и направлены на поддержание высокого уровня обмена веществ. В йоддефицитных регионах процесс полового созревания нередко сопровождается формированием диффузного эутиреоидного зоба. Среди всех групп населения эндемический зоб с наибольшей частотой встречается именно у подростков, особенно у девочек. В период бурного роста и развития увеличивается потребность во многих микроэлементах и витаминах. Предпочтительным методом профилактики эндемического зоба у подростков можно считать назначение препаратов калия йодида или поливитаминов, содержащих физиологические дозы йода.

В связи с тем, что организовать бесплатную групповую профилактику среди подростков достаточно дорогостоящее мероприятие, особенно в условиях кризиса, рекомендуется увеличить информированность населения о влиянии дефицита йода на растущий организм. Пропагандировать применение поливитаминов с микроэлементами, тем самым внедряя и индивидуальную йодную профилактику.

Для этого совместно со средствами массовой информации необходимо разработать программы по пропаганде здорового образа жизни среди детского населения

(например, положительные супергерои, которые ведут здоровый образ жизни). С помощью СМИ (телевидение, радио) нужно донести до населения информацию о том, что биологически активные добавки не являются профилактическими средствами, и врач не несет ответственности за их употребление пациентом.

Необходимо ввести в схему диспансеризации и стандарт работы в образовательных учреждениях, ультразвуковое исследование щитовидной железы и консультацию эндокринолога.

Правительство России включило улучшение системы охраны здоровья населения в одно из четырех приоритетных национальных проектов. Несмотря на определенный прогресс в последние годы, Всемирная организация здравоохранения ставит Россию на 127 место в мире по уровню здоровья населения и на 130 место — по эффективности системы здравоохранения. Вместе с тем, существуют меры по улучшению здоровья населения, которые можно предпринять достаточно быстро и без существенных затрат со стороны бюджетов всех уровней. К таковым относится устранение йоддефицитных заболеваний путем всеобщего и обязательного йодирования соли. В заключительных замечаниях Комитета по правам ребенка ООН (2006) высказано пожелание «принять закон о повсеместном йодировании соли и обеспечить его строгое соблюдение» [11]. Главной причиной отсутствия в России значительного прогресса в устранении дефицита йода в питании и связанных с ним болезней является отсутствие закона о профилактике йоддефицитных заболеваний и централизованной системы (как на федеральном, так и на региональном уровне), осуществляющей контроль за профилактическими мероприятиями. Более 100 стран мира, как развитые, так и развивающиеся, уже достигли цели — практически полного устранения дефицита йода в питании и стали на путь полного предотвращения нарушения здоровья и интеллекта детей. Принятие соответствующего закона позволит России достичь такого же результата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Трошина Е. А. и др. Результаты мониторинга йоддефицитных заболеваний в Российской Федерации (2000–2005). М. 2005. 124 с.
2. Г. А. Герасимов. Йоддефицитные заболевания (ЙДЗ) в Российской Федерации: политика в области профилактики и тенденции в эпидемиологической ситуации (1950–2002). М. 2003. 50 с.
3. Дефицит йода — угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы. Национальный доклад. М. 2006. 124 с.
4. Delange F. Endemic cretinism. In: Braverman L. E., Utiger R. D., eds. The thyroid. A fundamental and clinical text. 8 th ed. Philadelphia, Lippincott. 2000. P. 743–754.
5. Герасимов Г. А. Как достичь цели устранения йоддефицитных заболеваний в России: проблемы и решения. М. 2008. 124 с.
6. Краснов В. М. Йоддефицитные заболевания у детей и подростков. М. 2001. 232 с.
7. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination. A guide for programme managers. Second Edition. WHO. 2002.
8. MI, WHO, ICCIDD, USAID, PAMM, UNICEF. Houston R. et al., eds. Assessing country progress in universal salt iodization programs. Iodized salt program assessment tools (ISPAT). Ottawa. Micronutrient Initiative Publications. 1999.
9. WHO, UNICEF and ICCIDD. Progress towards the elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD)/WHO EuroNUT. Geneva. 1999.
10. WHO, UNICEF and ICCIDD. Delange F. et al., eds. Elimination of iodine deficiency disorders in Central and Eastern Europe, the Commonwealth of Independent States, and the Baltic States. Geneva, WHO. 1998.
11. Заключительные замечания Комитета по правам ребенка Организации Объединенных Наций к третьему периодическому докладу Российской Федерации о выполнении Конвенции ООН о правах ребенка. М. 2007.



ВОЗРОЖДЕНИЕ

Право просто двигаться

Межрегиональная общественная организация
содействия детям-инвалидам,
страдающим ревматическими болезнями
«Возрождение»

Наша миссия — помочь нашим детям
вернуться к счастливому детству



Дорогой доктор!
Давайте действовать вместе.
Сообщите, пожалуйста, родителям
Ваших юных пациентов
о нашей общественной организации.

Подробная информация на www.childhope.ru
e-mail: info@childhope.ru
(495) 783 74 42

От редакции

Уважаемые коллеги! Мы все понимаем, что вакцинация является самым эффективным методом предотвращения инфекционных болезней. Но неоднозначные материалы, получаемые родителями из СМИ, препятствуют разумному отношению населения к вакцинации, вселяя страх перед якобы многочисленными побочными явлениями с неблагоприятным исходом. Между тем, мы должны признать, что вакцинация требует к себе серьезного подхода, должна проводиться профессионалами у здорового ребенка, а у детей с хронической патологией — по показаниям и с учетом многих факторов. Мы должны вернуть себе доверие родителей своей компетентностью: ведь наиболее полную, достоверную информацию они получают в первую очередь от педиатра. Представляем вам наиболее волнующие родителей вопросы. Мы надеемся, что ответы наших ведущих специалистов помогут вам в общении с родителями и их обучении.

М.В. Федосеенко, Л.С. Намазова-Баранова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Пневмококковая инфекция: реальная угроза для детей. Как от нее защититься?

Контактная информация:

Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения вакцинопрофилактики

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, **тел.:** (499) 134-20-92

Статья поступила: 24.10.09 г., **принята к печати:** 23.12.2009 г.

Пневмококковая инфекция: опасен ли враг?

Первым исследователем, описавшим в 1881 г. пневмококк, был Пастер, который первоначально считал его возбудителем бешенства. В последующие несколько лет появилось множество других доказательств этиологической роли пневмококка при бронхолегочных инфекциях. Тогда, в «доантибактериальную» эру, пневмококк рассматривался как возбудитель важнейшей инфекции в патологии человека. Открытие сульфаниламидов, пенициллина, а затем и других антибиотиков, к которым пневмококки длительное время сохраняли высокую чувствительность, «приглушило» их значимость в глазах

целого поколения врачей. Интерес к пневмококковой инфекции повысился в последние 10–15 лет в результате роста лекарственной устойчивости пневмококков, и особенно в связи с созданием конъюгированных вакцин.

Пневмококковые заболевания признаются ВОЗ значительной причиной заболеваемости и смертности во всех регионах мира. Болезни, вызванные пневмококковой инфекцией, ежегодно становятся причиной смерти 1,6 млн людей, включая 800 000 детей младше 5 лет. Особенно высока частота этой инфекции в развивающихся и бедных странах.

M.V. Fedoseenko, L.S. Namazova-Baranova

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

Pneumococcal infection: real threat to children. How to protect from it?

Превенар

Вакцина Пневмококковая Полисахаридная
Конъюгированная Адсорбированная

**ПРОВЕРЕНО
МНОГОЛЕТНИМ
ОПЫТОМ**



ПЕРВАЯ И ЕДИНСТВЕННАЯ ВАКЦИНА ОТ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ДЛЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

обеспечивающая:

- доказанную мировым опытом эффективность защиты от пневмоний, менингитов, сепсиса и отитов¹
- подтверждённый профиль безопасности²
- экономические преимущества для семьи и общества³

Список литературы: 1. Инструкция по применению препарата Превенар, одобренная Роспотребнадзором 17 ноября 2008 года, приказ № 01-11/175-08. Регистрационное удостоверение № ЛСР-000556/09 от 29.01.2009 г. 2. Black S, et al. Pediatr Infect Dis J. 2000; 19:187-195. 3. Siber GR, et al. Vaccine. 2007; 25: 3816-3826

Горячая линия 8 800 200 90 90

www.pneumococc.ru • www.prevenar.ru



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

Streptococcus pneumoniae — грамположительный диплококк, имеющий полисахаридную капсулу, которая выполняет защитную функцию, препятствуя опсонизации бактерии и последующему фагоцитозу. В настоящее время выделено около 90 различных серотипов пневмококков, которые различаются по составу полисахаридной капсулы. Однако за развитие большей части заболеваний ответственны около 20 серотипов.

Разве пневмококк не является частью нормальной микрофлоры?

Пневмококк является нормальной частью микрофлоры, обитающей на слизистой оболочке рото- и носоглотки, поэтому большинство эпизодов назофарингеальной колонизации протекает бессимптомно. Однако при ослаблении иммунитета или местной защиты, под влиянием различных факторов, пневмококк может вызывать различные формы заболеваний. Наибольшему риску развития этой инфекции подвержены дети до 2-х лет и пожилые люди, у которых определяются самые низкие уровни защитных антител.

Инвазивная форма пневмококковой инфекции представляет собой инфекцию, диссеминированную в том или ином органе или ткани (пневмония, менингит, эндокардит, септический артрит, первичный перитонит, флегмона), или в организме в целом (сепсис). Зачастую у детей инвазивная пневмококковая инфекция приводит к развитию инвалидизирующих и угрожающих жизни заболеваний. Пневмококковая инфекция является также важной причиной менее серьезных (неинвазивных), но часто встречающихся заболеваний детского возраста, таких как острый средний отит, синусит.

В чем еще коварство пневмококка?

Одной из серьезных проблем в борьбе с пневмококковой инфекцией является постоянно растущая устойчивость возбудителя к антибиотикам. Наличие полисахаридной капсулы изначально делает пневмококк более защищенным перед действием антибиотика. А нерациональное использование антибактериальных средств в последнее десятилетие привело к резкому повышению устойчивости к ним многих микроорганизмов, в том числе и пневмококка. В ряде стран 40–60% пневмококков устойчивы к пенициллину и макролидам. В России пока нет столь высокой степени нечувствительности пневмококка к антибиотикам. По последним данным Российского многоцентрового микробиологического исследования ПеГАС-II (2004–2005 гг.) частота встречаемости серотипов *S. pneumoniae*, резистентных по отношению к ко-тримоксазолу и тетрациклину, достигает в некоторых регионах 30%. Установлено, что чаще всего резистентные серотипы пневмококков выделяются у детей раннего возраста. Этому способствуют такие факторы, как пребывание в детских учреждениях, предшествующая госпитализация, недавнее использование β-лактамов антибактериальных препаратов, особенно для профилактики.

Каков патогенез пневмококковой инфекции?

Первый этап в развитии инфекции — адгезия и колонизация пневмококка на слизистых оболочках верхних дыхательных путей. Далее при «благоприятных» условиях (вирусная инфекция, особенно грипп, переохлаждение, стресс и т.д.) происходит распространение *S. pneumoniae*

с развитием либо местной формы (отит, синусит, пневмония), либо при проникновении микроорганизма в кровеносное русло генерализованной формы инфекции (пневмония с бактериемией, менингит, сепсис и др.). Рост заболеваемости приходится на холодное время года, а также в период эпидемий гриппа и ОРВИ. Прогноз при инвазивной форме зависит от многих факторов — индивидуальных особенностей иммунитета, своевременности назначения антибиотикотерапии и др. Значительную роль в развитии инфекции играют социальные факторы (скученные коллективы) и сопутствующая патология.

Что такое носительство пневмококка?

Именно носители пневмококка являются резервуаром инфекции и способствуют распространению пневмококковых заболеваний в окружающем коллективе и обществе в целом. Частота носительства пневмококков нарастает в течение первого года жизни, достигая 15%, а в ряде случаев и выше. Особенно высока частота носительства в детских дошкольных учреждениях, где она иногда достигает 50%. В начальной школе частота носительства снижается до 35%, в старших классах — до 25%. Взрослые, проживающие совместно с детьми, имеют более высокий уровень носительства (18–29%), чем проживающие без детей (6%).

Каковы факторы риска развития пневмококковой инфекции?

Риск инвазивных форм пневмококковой инфекции у детей, посещающих организованные коллективы, в 2–3 раза выше, чем у детей, остающихся дома. В этой связи особенно важно проводить иммунизацию всех детей перед началом посещения сада или школы, а также детей домов ребенка.

Особенно опасна пневмококковая инфекция для детей, страдающих нарушениями иммунной системы (нарушения системы комплемента и гуморального иммунитета, нейтропения, ВИЧ-инфицированность), пациентов с хроническими заболеваниями кроветворных органов (серповидно-клеточная анемия, аплекия), органов дыхания (обструктивные болезни легких, бронхиальная астма), сахарным диабетом, циррозом печени, почечной недостаточностью и заболеваниями обмена веществ. Присоединение пневмококковой инфекции у таких больных грозит более тяжелым течением заболевания в сравнении со здоровыми людьми, развитием тяжелых осложнений и может привести к печальному исходу.

Как защититься от пневмококковой инфекции?

Вакцинация признается ВОЗ единственным способом существенно повлиять на заболеваемость пневмококковой инфекцией. Исследования указывают, что вакцинация против пневмококковой инфекции, проведенная глобально, сохранила бы 5,5 млн жизней к 2030 г. В настоящее время для предупреждения заболеваний, вызванных пневмококком, в мире существуют вакцины двух типов — 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина и 7-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ7). Полисахаридная вакцина применяется уже в течение 20 лет и, главным образом, предназначена для детей старшего возраста и взрослых, имеющих высокий риск заболевания пневмококковой инфекцией. Однако серьезным недостатком полисахаридной

ридных пневмококковых вакцин является неэффективностью среди детей до 2-х лет, а ведь именно эта возрастная группа подвержена максимальному риску заболеваемости пневмококковой инфекцией.

Одним из важнейших достижений медицинской науки последних лет явилось создание 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины Превенар, позволяющей существенно снизить заболеваемость пневмококковой инфекцией. Конъюгированная пневмококковая вакцина способствует формированию Т-клеточного иммунного ответа с индукцией иммунологической памяти, в том числе у детей, начиная с 6 недель жизни. Выработка защитных антител может наблюдаться даже у пациентов с различными вариантами иммунодефицита. Более того, вакцина защищает не только от инфицирования, но и предотвращает назофарингальную колонизацию, тем самым уменьшая распространение возбудителя в популяции и оказывая позитивное воздействие на заболеваемость пневмококковой инфекцией среди взрослых. В результате такого действия вакцины создается эффект группового иммунитета, когда «прививая младенцев, мы защищаем от пневмококковых заболеваний взрослых членов их семей».

Что из себя представляет новая конъюгированная пневмококковая вакцина?

В состав вакцины Превенар входит по 2 мкг капсулярных полисахаридов серотипов 4, 9V, 14, 19F и 23F; по 2 мкг олигосахаридов серотипов 18C и 4 мкг полисахаридов серотипа 6B, конъюгированных с дифтерийным CRM197 белком (нетоксичный вариант дифтерийного токсина). С целью усиления иммунного ответа используется адъювант — алюминия фосфат. Тиомерсал в качестве консерванта не применяется. Вакцина включает именно те серотипы пневмококков, которые чаще всего становятся причиной тяжелых форм пневмококковых заболеваний, кроме того, большинство из них являются антибиотикорезистентными.

Каковы свидетельства ее эффективности?

Эффективность конъюгированной пневмококковой вакцины была доказана широкомасштабными клиническими исследованиями, проведенными в различных странах и, что особенно важно, уже подтверждена мировой клинической практикой. В частности подтверждена профилактическая эффективность 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины в отношении пневмонии и менингита пневмококковой этиологии. Профилактическая эффективность 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины в отношении острого среднего отита была продемонстрирована в виде существенного снижения случаев обращаемости в поликлинику по поводу этого заболевания и уменьшения числа назначений антибактериальной терапии. Кроме этого, в результате вакцинации значительно снизилась заболеваемость инвазивными формами пневмококковой инфекции, обусловленными антибиотикорезистентными серотипами *S. pneumoniae*, среди детей до 2 лет.

Какова методика проведения вакцинации?

Вакцинация ПКВ7 проводится детям, начиная с 6-недельного возраста до 5 лет. Учитывая тот факт, что пневмококковая заболеваемость нарастает со 2-го полу-

годия жизни по мере снижения уровня материнских антител и расширения количества контактов с потенциальными носителями *S. pneumoniae*, вакцинация ПКВ7 должна быть начата до 6-месячного возраста и включать всех детей, а не только из групп риска. При этом схема вакцинации будет включать 3 дозы с минимальным интервалом 1 месяц и ревакцинацию в возрасте 12–15 месяцев. При начале вакцинации ПКВ7 в возрасте от 6 до 12 месяцев необходимо выполнить 2 дозы вакцины с минимальным интервалом 1 месяц и ревакцинацию в возрасте 12–15 месяцев. Младенцы, начинающие иммунизацию в возрасте от 1 года до 2 лет, должны получить 2 инъекции ПКВ7 с минимальным интервалом 2 месяца. Ранее не привитые дети старше 2 лет вакцинируются однократно.

Вакцина вводится внутримышечно в переднебоковую поверхность бедра детям до 2 лет или в дельтовидную мышцу плеча при вакцинации ребенка старше 2 лет. Перед применением вакцины необходимо согреть в ладони и хорошо встряхнуть содержимое шприца до получения гомогенной суспензии.

Вакцинация ПКВ7 может проводиться круглогодично в один день с любыми другими прививками (за исключением БЦЖ) при условии введения их в различные участки тела. При этом риск побочных эффектов не увеличивается, а эффективность вакцинации не снижается.

Применяется ли пневмококковая вакцина в других странах?

Пневмококковая вакцинация легко может быть внедрена в общепринятые иммунизационные схемы. 7-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина доступна и широко применяется во многих странах мира. В настоящее время эта вакцина разрешена к применению более чем в 90 странах мира, в 32 из них — включена в календари обязательных профилактических прививок. К слову сказать, не только развитые страны мира (в том числе Канада, Австралия и США, а также большинство стран Европы, например, Германия, Франция, Великобритания, Нидерланды и Италия) признали вакцину Превенар обязательной для иммунизации. В таких государствах как Чехия, Словакия и Латвия вакцинация младенцев против пневмококковой инфекции также внесена в список необходимых.

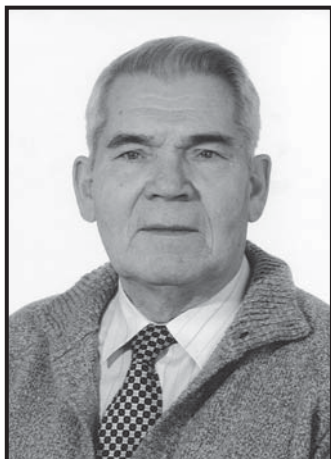
Для определения профиля безопасности ПКВ7 перед ее регистрацией органами управления здравоохранения в США, Европейском Союзе и других странах было исследовано практически 40 000 детей. Наиболее частыми наблюдавшимися побочными эффектами были местные реакции (припухлость и болезненность в месте инъекции), частота которых была сопоставима с другими используемыми в детской практике вакцинами.

Разрабатываются ли новые вакцины против пневмококковой инфекции?

В настоящее время продолжается разработка нового поколения конъюгированных пневмококковых вакцин с целью расширения серотипового состава и увеличения покрытия серотипов. В частности, в Европейском союзе уже прошла лицензирование 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина, которая, как ожидается, позволит еще больше снизить уровень пневмококковой заболеваемости.

Лёнюшкин Алексей Иванович

(30 марта 1929 г. — 11 января 2010 г.)



118

11 января 2010 г. в Москве на 81-м году жизни скончался известный ученый, детский хирург, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Алексей Иванович Лёнюшкин.

После окончания в 1952 г. педиатрического факультета 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института

он работал районным педиатром и хирургом, затем после окончания клинической ординатуры по детской хирургии в 1957 г. — ординатором и заведующим хирургическим отделением в детской городской клинической больнице № 1 г. Москвы. Без отрыва от напряженной хирургической деятельности А. И. Лёнюшкин подготовил и защитил в 1961 г. кандидатскую диссертацию. В 1962 г. он стал ассистентом кафедры детской хирургии Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей. В 1970 г. Алексей Иванович успешно защитил докторскую диссертацию «Хирургическое лечение пороков развития толстой кишки у детей», в этом же году он был избран по конкурсу на должность старшего научного сотрудника НИИ педиатрии АМН СССР.

Блестящий и разносторонний хирург, он большую часть своего рабочего дня проводил в операционной. Конкретные предложения по совершенствованию техники оперативного лечения гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей и особенно врожденных пороков развития органов пищеварительного тракта, в частности толстой кишки, делали хирургическую деятельность Алексея Ивановича очень разнообразной. В 1984 г. он возглавил хирургическое отделение НИИ педиатрии РАМН, в котором особенно ярко проявился его талант ученого и творчески мыслящего детского хирурга. В 1985 г. Алексею Ивановичу было присвоено ученое звание профессора.

А. И. Лёнюшкин отличался нестандартностью в руководстве клиникой, что делало жизнь отделения необыкновенно насыщенной в научном и практическом отношении. Высокие требования он предъявлял к ординаторам, аспи-

рантам, молодым хирургам, будучи сам обязательным человеком, которому были присущи качества отзывчивого и внимательного учителя.

Благодаря этому А. И. Лёнюшкин создал собственную школу высококвалифицированных детских хирургов. Под его руководством выполнено и защищено более 60 докторских и кандидатских диссертаций. Школа А. И. Лёнюшкина известна далеко за пределами России. Результаты его многочисленных исследований неоднократно представлялись на съездах, конференциях и хирургических конгрессах в России и за рубежом. Он автор более 300 научных трудов, в том числе 25 монографий, 11 авторских свидетельств, среди которых оригинальные патенты на способы выполнения оперативных вмешательств и монография «Хирургическая колопроктология детского возраста» (1999).

В опубликованных работах А. И. Лёнюшкин изложил оригинальные научные данные о механизмах развития наиболее трудных для лечения хирургических болезней у детей, дал новые научно обоснованные рекомендации практическому здравоохранению по тактике оперативного и восстановительного лечения этих болезней. Это касается врожденной и приобретенной патологии толстой кишки и органов малого таза у детей, в их числе методы реконструктивной хирургии болезни Гиршпрунга, мегаколон, долихосигмы, множественного полипоза, язвенного энтероколита.

Результатом научно-практической деятельности А. И. Лёнюшкина как основоположника детской хирургической колопроктологии явилась минимизация летальности при тяжелейших формах этой патологии у детей, в том числе при повторных операциях на толстой кишке и органах малого таза.

Высоко оценен вклад Алексея Ивановича в медицинскую науку. Ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». Он был отмечен Дипломом Первой Национальной премии лучшим врачам России «Призвание» в номинации «За создание нового направления в медицине», награжден государственными наградами, среди которых орден Дружбы, медаль ордена «За заслуги перед Отечеством».

Светлая память о Алексее Ивановиче Лёнюшкине навсегда сохранится в наших сердцах.

*Редколлегия журнала «Педиатрическая фармакология»,
коллеги и ученики*

Юрий Евгеньевич Вельтищев

(28 ноября 1930 г. — 2 января 2010 г.)



2 января 2010 г. в возрасте 79 лет скончался выдающийся ученый-педиатр, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии медицинских наук Юрий Евгеньевич Вельтищев.

Юрий Евгеньевич прошел путь от врача-педиатра Объединенной детской больницы г. Егорьевска Московской области до директора Московского научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии.

С сентября 1969 года в течение 28 лет Юрий Евгеньевич возглавлял институт. За это время учреждение стало одним из крупнейших научно-исследовательских учреждений, головным по проблеме педиатрии и детской хирургии в системе Министерства здравоохранения Российской Федерации. Под руководством Ю.Е. Вельтищева был организован ряд новых клинических и лабораторных подразделений (отделы клинической генетики, нефрологии, ЭВМ-диагностики, лаборатория иммунологии, мембранологии и другие). Юрий Евгеньевич успешно сочетал научную деятельность с практической педиатрией. Он создал новое направление в педиатрии, разрабатывая проблемы наследственной патологии обмена и клинической химии детского возраста. Его исследования в области физиологии, приобретенной и наследственной патологии, обмена веществ у детей получили широкое внедрение в практику здравоохранения.

Юрий Евгеньевич Вельтищев — основоположник экологической педиатрии. В результате разработанных им организационных форм медицинского обеспечения и новых методов лечения удалось сократить частоту заболеваний у детей с этой патологией, увеличить объем оздоровительно-реабилитационной помощи.

Юрий Евгеньевич являлся основным разработчиком отраслевой программы развития медико-генетической службы в России, благодаря которой удается предупредить рождение 800–860 детей в год с генетическими и врожденными заболеваниями. Под руководством Ю.Е. Вельтищева создана новая технология лечения ожоговой болезни у детей. При его непосредственном участии в работу института внедрены новые методы исследования: тонкослойная и газожидкостная хроматография, высоковольтный электрофорез, радиоизотопная диагностика. В последнее время Юрий Евгеньевич уделял большое внимание изучению структуры и функции биохимических мембран, вопросам митохондриальной патологии.

Ю.Е. Вельтищев — автор более 450 научных работ, в том числе 25 монографий.

С 1989 по 2001 г. Ю.Е. Вельтищев являлся главным редактором журнала «Вопросы охраны материнства и детства», впоследствии переименованный в «Российский вестник перинатологии и педиатрии». Под его руководством журнал стал одним из ведущих педиатрических изданий в России. Журнал являлся любимым детищем Юрия Евгеньевича, он отдавал ему много времени и сил.

По инициативе Ю.Е. Вельтищева в течение ряда лет издавался цикл лекций, являющихся приложением к журналу «Российский вестник перинатологии и педиатрии». Данные публикации всегда вызывали живой интерес в научном сообществе и у практических врачей.

Юрий Евгеньевич всю жизнь активно передавал свои знания молодым ученым и врачам. Практически во всех странах СНГ, а также в ряде стран дальнего зарубежья живут и работают его ученики. Под руководством Ю.Е. Вельтищева защищено более 100 диссертационных работ, из них — 44 докторских.

Активную научно-организационную деятельность Юрий Евгеньевич сочетал с большой общественной работой, являясь членом бюро отделения клинической медицины РАМН, членом постоянного комитета международной ассоциации педиатров, членом Европейского общества педиатров-нефрологов, а также почетным членом обществ детских врачей ряда стран Европы и Азии. До последних дней своей жизни Юрий Евгеньевич держал руку на пульсе отечественной медицины.

Его талант многообразен. Обладая энциклопедическими знаниями, Юрий Евгеньевич владел иностранными языками. Он был блестящим оратором, полемистом, внимательным слушателем и отзывчивым человеком. Юрий Евгеньевич находился в постоянном творческом поиске, генерируя новые и новые идеи. В свободное время увлекался живописью, сам создавал замечательные картины. Музыка и литература были неотъемлемой частью его жизни.

Родина по достоинству оценила вклад Юрия Евгеньевича в медицинскую науку. Ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РСФСР», он награжден многими государственными наградами, среди которых медаль «За доблестный труд», орден «Знак Почета», орден Дружбы, ордена «За заслуги перед Отечеством» IV и III степени.

СВЕТЛАЯ ПАМЯТЬ ЮРИЮ ЕВГЕНЬЕВИЧУ ВЕЛЬТИЩЕВУ!

*Коллектив Московского НИИ педиатрии
и детской хирургии,
редколлегия журнала «Российский вестник
перинатологии и педиатрии»,
редакция журнала «Педиатрическая фармакология»*

Правила оформления публикаций

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственность за достоверность собственных клинических исследований авторов статей.

Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В редакцию направляются 1 экземпляр рукописи с направлятельным письмом учреждения, заверенным ответственным лицом, на имя главного редактора журнала. К рукописи прилагается электронный носитель (CD), содержание которого должно быть идентичным принтерной распечатке. По согласованию с редакцией допускается направление всех материалов по электронной почте.

ПРИ ОФОРМЛЕНИИ СТАТЕЙ НЕОБХОДИМО ПРИДЕРЖИВАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИХ ПРАВИЛ:

1. Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см. Запрещается использование автоматических переносов. Внизу справа ставится нумерация страниц.

2. В текст статьи не включаются иллюстрации (таблицы и рисунки) или кадровые рамки для указания места их размещения в тексте.

3. Титульная страница: *название статьи* (не допускается употребление сокращений, а также торговых названий препаратов, продуктов питания и биодобавок); *инициалы и фамилия(и) автора(ов)*; *полное официальное название учреждений, на базе которых выполнено исследование, город, страна* (если учреждение находится за пределами РФ); *принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению* указывается цифрами, надстрочным индексом в порядке упоминания; *аннотация статьи* (не более 150 слов) имеет следующую структуру: краткое вступление, отражающее актуальность проблемы, материалы и методы исследования, результаты исследования и выводы; *перечень ключевых слов статьи*; *данные «Для корреспонденции»* одного из авторов статьи (фамилия, имя и отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание, а также рабочий адрес с почтовым индексом, номерами контактных телефонов, факса, e-mail). Статью обязательно подписывают все авторы.

4. Объем статей: не более 15 страниц — для оригинальной, 20 — для лекции или обзора литературы, 7 — для описания клинического наблюдения. Оригинальная статья должна иметь следующие разделы: введение, пациенты и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводы (заключение). При описании клинического наблюдения приводятся результаты только тех исследований, которые имеют дифференциально-диагностическую и диагностическую ценность для описываемого случая.

5. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения. Употребление в статье не общепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Сокращение слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках. В публикации следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, транскрибированные с иностранных слов.

6. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Способ применения, дозы и формы используемых лекарственных препаратов и биодобавок должны учитывать возраст пациентов и соответствовать официальным предписаниям. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок и средств по

уходу за детьми должны обязательно включать информацию о регистрации и разрешении к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

7. При упоминании использованной в ходе выполнения работы лечебно-диагностической аппаратуры необходимо в скобках указать название фирмы и страну производства аппаратуры. Описание данных, полученных при использовании оригинальной, разработанной в данном учреждении, лечебно-диагностической аппаратуры требует указания номера авторского свидетельства и лицензии на внедрение этой аппаратуры, а также разрешения на ее использование у детей.

8. При применении авторами инвазивных исследований и процедур должно быть приведено исчерпывающее обоснование их проведения. В отдельных случаях, до публикации материала, редакция оставляет за собой право потребовать у авторов предоставления разрешения этического комитета учреждения.

9. Все латинские названия пишутся курсивом. Первое упоминание микроорганизма должно включать полностью родовое и видовое названия, даже если микроорганизм широко известен. В дальнейшем пишется сокращенное родовое и полное видовое название.

10. Иллюстративный материал с подписями располагается в файле после текста статьи и списка литературы и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word. Необходимо указывать цифровое значение каждого элемента диаграммы (столбик, сектор) или каждой точки графика; на осях должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 ppi, и ширину объекта не менее 100 мм.

11. Список использованной в статье литературы прилагается в порядке цитирования источников. Библиографические ссылки даются в квадратных скобках через запятую в строгом соответствии со списком использованной литературы. В оригинальных статьях допускается цитирование не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 60. В списке литературы указывается:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ

1. Табуня М.С. Состояние молочных желез при применении гормональных препаратов в гинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. 2001. Т. 4, № 6. С. 55–58.
2. Буланкина Е.В. Диагностика и прогноз развития висцеральных нарушений у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2002. С. 24.
3. Kianfar H., Kimiagar M., Ghaffarpour M. Effect of daily and intermittent iron supplementation on iron status of high school girls // Int. J. Vitam. Nutr. Res. 2000. V. 70, № 4. P. 172–177.
4. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей — от теории к практике. М.: Союз педиатров России. 2010. 420 с.

Статьи присылать по адресу:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62
тел.: (499) 132-72-04
тел./факс: (499) 132-30-43
e-mail: pedpharm@nczd.ru