

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н., проф.

Заместители главного редактора

Коростовцев Д.С., д.м.н., проф.;

Чумакова О.В., д.м.н., проф.

Научные редакторы

Антонова Е.В., к.м.н.;

Буслаева Г.Н., д.м.н., проф.

Ответственный секретарь

Маргиева Т.В., к.м.н.

Секретариат редакции

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

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

Блохин Б.М. (Москва), д.м.н., проф.

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

Боровик Т.Э. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

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

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

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. (Киев), д.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.

Шияев Р.Р. (Иваново), д.м.н., проф.

Эрих Й. (Германия)

Яцык Г.В. (Москва), д.м.н., проф.

Издатель

Союз педиатров России

119991, г. Москва,

Ломоносовский проспект, 2/62

Тел./факс: (499) 132-72-04



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

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

незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «ДЕПО», 129972, Москва, ул. Сушевский вал, д. 64. Тел.: (499) 501-34-79.

Тираж 7000 экземпляров.

Подписные индексы в каталоге «Роспечать»

Для физических лиц – 18100

Для юридических лиц – 18101

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 7/ № 3/ 2010

СОДЕРЖАНИЕ

	ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ
5	Л.С. Намазова-Баранова
	КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПЕДИАТРИИ
	С.В. Тополянская
6	ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У ДЕТЕЙ
	ФАРМАКОЭКОНОМИКА В ПЕДИАТРИИ
	А.С. Колбин
12	КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ З.А. МАЕВСКОЙ, Р.Н. ЛУЧИНИНОЙ, И.Э. ГЕРБЕК, Ю.П. ЧАСОВСКИХ, И.Ю. СМИРНОВОЙ, О.М. ФАЛЬКОВИЧ «РАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМЕНЕДЖМЕНТ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ»
	З.А. Маевская, Р.Н. Лучинина, И.Э. Гербек, Ю.П. Часовских, И.Ю. Смирнова, О.М. Фалькович
14	РАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМЕНЕДЖМЕНТ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
	ВАКЦИНАЦИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ
	А.Г. Гайворонская, В.В. Ботвиньева
18	КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ДЕТЬМИ, ВАКЦИНИРОВАННЫМИ ПРОТИВ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ТИПА b
	НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ
	Р.Ф. Тепаев
24	КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ О. ЗАБОЛОТИНОЙ «ЭВОЛЮЦИЯ РАЗВИТИЯ ЗНАНИЙ В ОБЛАСТИ РЕАНИМИРОВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА»
	О. Заболотина
25	ЭВОЛЮЦИЯ РАЗВИТИЯ ЗНАНИЙ В ОБЛАСТИ РЕАНИМИРОВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА
	ИММУНОПРОФИЛАКТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ
	Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская, К.В. Добренёв, С.Р. Варфоломеева
28	ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
	ЛЕКЦИИ
	П.В. Шумилов, Л.Е. Цыпин, Ю.Г. Мухина
36	ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ СТРЕСС-РЕАКЦИИ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ДЕТЕЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
	Е.А. Трошина
46	ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ДЕФИЦИТОМ ЙОДА В ГРУППАХ ВЫСОКОГО РИСКА ИХ РАЗВИТИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
	ГЕНЕТИКА В ПЕДИАТРИИ
	А.Ю. Асанов
51	КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ С.И. ПОЛЯКОВОЙ «СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ ДЕТЕЙ С МУТАЦИЯМИ НАСЛЕДСТВЕННОГО ГЕМОХРОМАТОЗА»
	С.И. Полякова
52	СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ ДЕТЕЙ С МУТАЦИЯМИ НАСЛЕДСТВЕННОГО ГЕМОХРОМАТОЗА
	ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
	Т.В. Куличенко, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Торшхоева, О.Ф. Лукина, Е.А. Вишнева
57	АНТИ-IGE-ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ: ДВУХЛЕТНИЙ ОПЫТ
	Е.Г. Новопольцева, В.А. Воробьева, О.Б. Овсянникова, Е.Н. Соловьева, Ю.Г. Кузьмичев и соавт.
66	НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЕНОЛАЗА В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ
	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ
	Л.Р. Гиниятова, О.И. Пикуза, Л.Е. Зиганшина
71	АНТИГИСТАМИННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
	С.А. Шер, А.В. Островская
78	ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО РИСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПЛОДА
	В ПРАКТИКУ ПЕДИАТРА
	Т.Э. Боровик, Н.Н. Семенова, Т.Н. Степанова
82	СБАЛАНСИРОВАННОЕ ПИТАНИЕ ДЕТЕЙ — ОСНОВА ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ
	Ю.Б. Белан, М.В. Старикович
88	РОЛЬ ЭНТЕРОСОРБЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОЧЕТАЮЩИХСЯ С ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
	О.В. Быкова, А.Н. Платонова, Н.Н. Шатилова, А.В. Аникин, Л.М. Кузенкова
91	КЛИНИЧЕСКИ ИЗОЛИРОВАННЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ — ФАКТОРЫ РИСКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ИНТЕРФЕРОНА БЕТА-1А
	А.В. Рябцева, С.П. Яцык, Д.К. Фомин
95	НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ
	В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин, М.С. Седова, С.Г. Шмакова, И.В. Зубкова, Е.Л. Королькова
98	КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНОЗИНА ПРАНОБЕКС ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
	ОБУЧЕНИЕ ОБУЧАЮЩИХ — ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ
	И.И. Рюмина
106	КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ РОДИТЕЛЕЙ ПО ВОПРОСАМ ВСКАРМЛИВАНИЯ РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ
	РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ
	М.Ю. Каган
114	ВРОЖДЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ $\beta 2$ ЛАМИНИНА (СИНДРОМ ПИРСОНА): КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
	ПРЕСС-РЕЛИЗ
118	ПРАЗДНИК «ДЕНЬ ЗАЩИТЫ ДЕТЕЙ, КОТОРЫЕ НЕ КАК ВСЕ»
120	О ПОРЯДКЕ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЕТСКО-ЮНОШЕСКОГО СПОРТА: СОВЕЩАНИЕ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ И АНТИДОПИНГОВОМУ ОБЕСПЕЧЕНИЮ
	ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ
122	КОНФЕРЕНЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ г. ХАНТЫ-МАНСКИЙ, 26–27 АПРЕЛЯ 2010 г.
124	ПО МАТЕРИАЛАМ ЕРА/UNEP SA
	ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ
130	СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ РАЧИНСКИЙ (31 ЯНВАРЯ 1923 г. — 26 АПРЕЛЯ 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»,
64, Sushevsky val str., Moscow, 129972,
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 № 3

CONTENT

5	EDITORIALS L.S. Namazova-Baranova
	CLINICAL TRIALS IN PEDIATRICS S.V. Topolyanskaya
6	ETHICAL ASPECTS OF CLINICAL INVESTIGATIONS IN CHILDREN PHARMACOECONOMICS IN PEDIATRICS A.S. Kolbin
12	COMMENTS ON THE ARTICLE Z.A. MAEVSKAYA, R.N. LUCHININA, I.E. GERBEK, YU.P. CHASOVSKIKH, I.YU. SMIRNOVA, O.M. FALKOVICH «RATIONAL PHARMACEUTICAL MANAGEMENT IN PRACTICE OF CHILDREN'S ONCOHEMATOLOGICAL DIVISION» Z.A. Maevskaya, R.N. Luchinina, I.E. Gerbek, Yu.P. Chasovskikh, I.Yu. Smirnova, O.M. Falkovich
14	RATIONAL PHARMACEUTICAL MANAGEMENT IN PRACTICE OF CHILDREN'S ONCOHEMATOLOGICAL DIVISION VACCINATION IN MODERN WORLD A.G. Gaivoronskaya, V.V. Botvinieva
18	FOLLOW-UP STUDY OF CHILDREN VACCINATED AGAINST <i>HAEMOPHILUS INFLUENZAE</i> TYPE b URGENT CONDITIONS IN PEDIATRICS R.F. Tepaev
24	COMMENTS ON THE ARTICLE O. ZABOLOTINA «EVOLUTION OF KNOWLEDGE DEVELOPMENT IN HUMAN RESUSCITATION» O. Zabolotina
25	EVOLUTION OF KNOWLEDGE DEVELOPMENT IN HUMAN RESUSCITATION IMMUNOPROPHYLAXIS AND IMMUNOTHERAPY IN PEDIATRICS D.Y. Kachanov, T.V. Shamanskaya, K.V. Dobrenkov, S.R. Varfolomeeva
28	VACCINATION OF CHILDREN WITH MALIGNANCIES LECTURES P.V. Shumilov, L.E. Tsylin, Yu.G. Mukhina
36	PATHOPHYSIOLOGY OF POSTOPERATIVE STRESS REACTION AND MODERN APPROACHES TO NUTRITIVE SUPPORT FOR CHILDREN IN POSTOPERATIVE PERIOD E.A. Troshina
46	PREVENTION OF DISEASES RELATED TO IODINE DEFICIENCY IN GROUPS AT HIGH RISK OF ITS DEVELOPMENT: MODERN APPROACHES GENETICS IN PEDIATRICS A.Yu. Asanov
51	COMMENTS ON THE ARTICLE S.I. POLYAKOVA «FAMILY ANAMNESIS OF CHILDREN WITH MUTATION OF THE INHERITED HEMOCHROMATOSIS» S.I. Polyakova
52	FAMILY ANAMNESIS OF CHILDREN WITH MUTATION OF THE INHERITED HEMOCHROMATOSIS ORIGINAL ARTICLES T.V. Kulichenko, L.S. Namazova-Baranova, R.M. Torshkheeva, O.F. Lukina, E.A. Vishneva
57	ANTI-IGE THERAPY FOR SEVERE ASTHMA IN CHILDREN: TWO-YEAR TRIAL E.G. Novopoltseva, V.A. Vorobieva, O.B. Ovsyannikova, E.N. Solovieva, Yu.G. Kuzmichev et al.
66	NEUROSPECIFIC ENOLASE IN DIAGNOSTICS FOR PERINATAL DAMAGE TO THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN PREMATURE INFANTS MEDICATIONS AND SIDE EFFECTS L.R. Giniyatova, O.I. Pikuza, L.E. Ziganshina
71	ANTIHISTAMINE MEDICATIONS: EFFICACY AND SAFETY OF USING IN PEDIATRIC PRACTICE S.A. Sher, A.V. Ostrovskaya
78	EVALUATION OF POTENTIAL RISK POSED BY MEDICATIONS TO THE FETUS FOR THE PRACTICAL USE IN PEDIATRICS T.E. Borovik, N.N. Semyonova, T.N. Stepanova
82	BALANCED DIET IN CHILDHOOD — THE FOUNDATION OF A HEALTHY LIFE Yu.B. Belan, M.V. Starikov
88	ROLE OF ENTEROSORPTION IN COMPREHENSIVE THERAPY FOR ACUTE RESPIRATORY DISEASES COMBINED DAMAGE TO WITH GASTROINTESTINAL TRACT DISEASE O.V. Bykova, A.N. Platonova, N.N. Shatilova, A.V. Anikin, L.M. Kuzenkova
91	CLINICALLY ISOLATED SYNDROME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS — RISK FACTORS FOR MULTIPLE SCLEROSIS AND PROSPECTS OF USING INTRAMUSCULAR INTERFERON β 1A A.V. Ryabtseva, S.P. Yatsyk, D.K. Fomin
95	NEW APPROACHES TO DIAGNOSTICS OF VESICoureteral REFLUX IN CHILDREN V.A. Bulgakova, I.I. Balabolkin, M.S. Sedova, S.G. Shmakova, I.V. Zubkova, E.L. Korolkova
98	CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF INOSINE PRANOBEX FOR ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN WITH ATOPIC ASTHMA TRAINING FOR TEACHING — EDUCATIONAL PROGRAM FOR PARENTS I.I. Riumina
106	ADVISING OF PARENTS ON QUESTIONS OF FEEDING OF THE CHILD OF FIRST-YEAR OF LIFE RARE DISEASES M.Y. Kagan
114	INHERITED PATHOLOGY OF β2-LAMININ (PIERSON SYNDROME): CLINICAL AND GENETIC ASPECTS PRESS-RELEASE
118	A HOLIDAY «INTERNATIONAL CHILDREN'S DAY WHICH ARE NOT LIKE OTHER»
120	ABOUT THE ORDER OF THE MEDICAL PROVIDING OF CHILD-YOUTH SPORT: WORKING GROUP MEETING OF THE SPORTING MEDICINE AND ANTISTIMULANT PROVIDING. INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA
122	CONFERENCE OF UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA «ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRICS», KHANTY-MANSIYSK, APRIL, 26–27th, 2010
124	MATERIALS OF EPA/UNEPSA
130	IN MEMORY OF SERGEY VLADIMIROVICH RACHINSKY (31st JANUARY, 1923 — 26th APRIL, 2010)



Дорогие коллеги!

Наступило лето, пора летних каникул, отпусков, поездок, в общем — отдыха! Союз педиатров России, как всегда, активно встретил начало лета — 1 июня в НЦЗД РАМН был организован праздник для самых незащищенных — детей с редкими болезнями. А в канун этого замечательного дня 20 врачей разных специальностей проконсультировали более 225 детей в подмосковном военном городке «Власиха» (читайте об этом на стр. 118–119).

11 июня состоялось совещание рабочей группы при Президенте РФ по спортивной медицине и антидопинговому обеспечению с участием Минздравсоцразвития РФ, НЦЗД РАМН и др., где обсуждались состояние здоровья и возможности его улучшения у наших будущих чемпионов. Об этом читайте на стр. 120–121.

В продолжение тем, затронутых в прошлых номерах нашего журнала, мы познакомим вас с этическими аспектами проведения клинических исследований у детей, расскажем о потенциальном риске для плода при применении лекарственных средств у беременных, обсудим важную проблему иммунопрофилактики детей с онкопатологией и еще раз заострим внимание на высоком уровне йоддефицита в нашей стране. Кроме того, вас ждут интересные публикации по аллергологии, нутрициологии, психоневрологии и т.д.

Новинка этого номера — открытие очень важной для врачей рубрики «Неотложные состояния у детей», которую будет вести ведущий специалист по детской реанимации профессор Р.Ф. Тепаев.

В общем, перефразируя известную русскую поговорку «Поспешай, не спеша», мы можем пожелать вам «Отдыхать, но приобретая новые знания». Откуда? Ну, с этим все просто... Со страниц нового номера журнала «Педиатрическая фармакология», конечно!

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

Dear Colleagues!

Summer come, it is time of summer holidays, vacation, trips, in general — the rest!

The Union of pediatricians of Russia, as always, has actively met the beginning of summer — on June, 1 in Scientific Center of Children's Health of the Russian Academy of Medical Sciences have been organized a holiday for the most unprotected patients — for children with orphan diseases. And on the eve of this remarkable day 20 doctors of different specialties have consulted more than 225 children in military station «Vlasikha» (read about it on P. 118–119).

On June, 11 the meeting of working group on sports medicine and antidope support with participation of the Russian Ministry of health and social development, SCCH and other has taken place where were discussed state of health and an possibility of its improvement in our future champions. About it read on page 120–121.

During the themes mentioned in last issues of our journal, we shall acquaint you with ethical aspects of clinical trials in children, we shall tell about potential risk for a fetus in case of medication administration to pregnant women, we shall discuss the important problem of immunoprophylaxis in children with oncopathology and once again we shall concentrate attention on a high level deficiency of iodine in our country. Besides you are waited with interesting publications on allergy, nutrition, psychoneurology, etc.

News of this issue is the opening of very important column for doctors «Resuscitation of children» which will be conducted by the leading expert on children's reanimation professor R. Tepaev.

In general, paraphrasing a known Russian saying «Hurry on, but unhurriedly», we can wish «To have a rest to you, but acquiring new knowledge». Whence? Well, it is simple ...From pages of new issue of journal «Pediatric pharmacology», certainly!

Yours faithfully,
Editor-in-Chief, Professor,
Director of Institute of Preventive Pediatrics and Rehabilitation
of Scientific Center of Children's Health, RAMS
Leyla Namazova-Baranova

С.В. Тополянская

ЗАО «Алмедис»

Этические аспекты проведения клинических исследований у детей

Контактная информация:

Тополянская Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, медицинский советник ЗАО «Алмедис»

Адрес: 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 5, тел.: (495) 937-43-18

Статья поступила: 15.03.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

Клинические исследования у детей должны отвечать всем требованиям, предъявляемым к такого рода исследованиям у взрослых. К настоящему времени разработан ряд международных руководств и документов, регламентирующих проведение клинических исследований лекарственных средств у детей. В статье подробно описаны основные этические проблемы, возникающие в ходе подготовки и проведения клинического исследования у детей: получение информированного согласия на участие в исследовании, оценка степени риска для ребенка-участника исследования, уменьшение этого риска, а также минимизация страха и боли, возникающих в процессе исследования. Следование этическим принципам не только дает возможность усовершенствования фармакотерапии у детей, но и позволяет соблюсти неотъемлемые права этой наиболее уязвимой категории пациентов.

Ключевые слова: клинические исследования, этические принципы, согласие, риск, дети.

6

Согласно Конвенции по правам ребенка, предложенной ЮНЕСКО и одобренной Генеральной ассамблеей ООН в 1989 г., дети обладают теми же правами, что и взрослые [1]. При проведении клинических исследований у детей руководствуются теми же основными этическими принципами, что и у взрослых, а именно: признание ценности и достоинства человеческой жизни, неукоснительное соблюдение старинного постулата «Не навреди», осознанное добровольное согласие участника исследования наряду с полным его информированием и соблюдение конфиденциальности [2–4]. Подход к исследованиям в педиатрической практике должен быть еще более осторожным и взвешенным [3–5].

В силу значительной уязвимости каждый ребенок нуждается в особом внимании и защите интересов.

Такое требование обусловлено, в частности, анатомо-физиологическими особенностями, отсутствием психологического и социального опыта и необходимостью осуществления многих диагностических, лечебных и профилактических мероприятий опосредованно, через родителей (или опекунов). Вместе с тем в современной педиатрии сохраняется насущная потребность в более эффективных и безопасных лекарственных средствах, что делает клинические исследования у детей необходимыми [3–5].

К настоящему времени разработан ряд международных руководств и других документов, которые регламентируют проведение клинических исследований лекарственных средств у детей [4–6]. Ключевыми из них считаются «Руководство по клиническим исследованиям лекарственных средств в детской популяции» (ICH E11)

S.V. Topolyanskaya

«Almedis»

Ethical aspects of clinical investigations in children

Clinical investigations in children must meet all the requirements, making to such kinds of investigations in adults. To the present time a number of international instructions and documents, regulating the holding of clinical investigations of medications in children is developed. The basic ethical problems, arising up during preparation and holding of clinical investigations are described in the article in details: informed consent for participating in investigation, estimation of the degree of the risk for the child-participant, decreasing of this risk, and also minimization of fear and pain, which arising up in the process of investigation. Following of the ethical principles gives not only the opportunity of improvement of pharmacotherapy in children, but also allows to observe the inseparable rights of the most vulnerable category of patients.

Key words: clinical investigations, ethical principles, consent, risk, children.



и «Европейское руководство по этическим принципам проведения клинических исследований лекарственных средств в детской популяции» («Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population») [4, 6]. В указанных руководствах освещены основные этические проблемы, возникающие в ходе подготовки и проведения клинического исследования у детей, — информированное согласие на участие в исследовании, оценка степени риска для ребенка-участника исследования, уменьшение этого риска, а также минимизация страха и боли, возникающих в процессе исследования.

Информированное согласие

В процессе получения информированного согласия на участие ребенка в клиническом исследовании опираются преимущественно на следующие документы: ICH E6 (Руководство по надлежащей клинической практике, ICH GCP), ICH E11 (Руководство по клиническим исследованиям лекарственных средств в детской популяции) и Европейское руководство по этическим принципам проведения клинических исследований лекарственных средств в детской популяции [4, 6, 7]. В этих руководствах выделены два основных понятия относительно согласия на участие ребенка в клиническом исследовании:

- информированное согласие (*Informed Consent*);
- согласие ребенка на участие в исследовании (*Assent*).

В Европейском руководстве информированное согласие (*Informed Consent*) определяется как «выраженное в письменной форме, соответствующим образом документированное, датированное и подписанное решение об участии в клиническом исследовании, принятое добровольно после получения полной информации о характере данного исследования, его значимости и возможных рисках; такое решение может быть предоставлено любым субъектом, способным дать указанное согласие или — при неспособности субъекта дать согласие — его/ее законным представителем...». Согласие на участие в исследовании — это выражение воли несовершеннолетнего участвовать в клиническом исследовании [4].

В других источниках можно встретить и несколько иное толкование. Предлагается, например, такое определение: информированное согласие (*Informed Consent*) — это процедура добровольного подтверждения дееспособным субъектом своего согласия на участие в исследовании после получения им полной и понятной информации об исследовании (его цели, задачах, риске, пользе и видах лечения). Согласие на участие — добровольное согласие недееспособного субъекта [8].

Впервые термин *Assent* был употреблен в Хельсинкской декларации, где указано, что «в том случае, когда субъект, признанный юридически недееспособным, способен дать согласие на участие в исследовании, исследователь должен получить это согласие (*Assent*) в дополнение к согласию его законного представителя» [9].

Информированное согласие законных представителей ребенка

Поскольку дети юридически не способны предоставить информированное согласие, ответственность за участие ребенка в клинических исследованиях берут на себя

его родители или опекуны. Перед включением ребенка в исследование нужно обязательно получить информированное согласие от его законного представителя в соответствии с локальными законами и регуляциями [4, 6]. Необходимо подчеркнуть, что согласие родителей или опекунов должно быть получено одновременно с согласием ребенка [4].

Каждому родителю или опекуну исследователи или их представители должны предоставить полную информацию о целях исследования и его природе, потенциальных пользе и риске, проводимом лечении, именах исследователей, ответственных за проведение исследования, с указанием их контактных телефонов или электронных адресов [4, 6]. Указанная информация должна быть изложена на том языке и в таких терминах, которые доступны для понимания родителей или опекунов [6, 10]. Законным представителям ребенка следует дать достаточно времени (при необходимости и дополнительную информацию), чтобы они смогли оценить пользу и риск, связанные с вовлечением ребенка в клиническое исследование [4]. Как показал ряд опросов, мотивы, по которым родители соглашались на участие их ребенка в исследовании, могли быть совершенно различными — от альтруистических стремлений больше узнать о заболевании до финансовой выгоды или бесплатного получения новейших препаратов [10, 11].

Исследователь должен быть уверен в том, что предоставленную им информацию родители (или опекуны) восприняли полностью, и что у них было достаточно времени для принятия решения. Исследователь должен также учитывать страх и неуверенность родителей, особенно при отсутствии у них опыта лечения болезни ребенка. В связи с этим, в частности, исследователь не должен оказывать никакого давления на законных представителей ребенка и не должен принимать участия в процессе принятия решения о включении ребенка в исследование. Также следует исключить любые финансовые стимулы [4].

Между родителями и врачами могут установиться достаточно сложные отношения, особенно в тех случаях, когда ребенок страдает хроническим или редким заболеванием, либо когда у него возникает тяжелое острое заболевание, либо когда его родители (или опекуны) недостаточно образованны. В этих ситуациях возникает угроза субординации родителей (или опекунов) перед врачами, что не всегда осознается сторонами, но может повлиять на процесс получения информированного согласия [4, 10].

Поскольку согласие представляет собой динамический, продолжающийся процесс, его следует не только получить перед включением ребенка в исследование, но и постоянно поддерживать в ходе исследования [4, 10]. **Во время каждого визита желательно проводить короткое обсуждение участия ребенка в исследовании и фиксировать это в медицинской документации.** Обсуждение всех аспектов исследования — часть непрерывного диалога между детьми, родителями и исследователями. Особенно важно обсуждение любой новой информации, возникающей в процессе исследования и способной повлиять на желание родителей и ребенка по-прежнему участвовать в исследовании. При долгосрочных исследованиях очень важно контролировать физическое и психологическое созревание ребенка и его способность дать согласие. В тех редких случаях, когда законный предста-



витель ребенка в ходе исследования меняется, информированное согласие необходимо получить снова [4].

Во всех случаях родителей и опекунов необходимо уведомить об их праве на отказ от участия в клиническом исследовании и на отзыв информированного согласия без объяснения причин. Отказ предоставить информированное согласие или отзыв этого согласия не должен причинить ребенку или его родителям какой-либо ущерб и повлиять на дальнейшее лечение. Следует иметь в виду, что если информированное согласие отзывается во время какой-либо процедуры или врачебного вмешательства (например, при анестезии), то немедленно остановить процедуру не всегда возможно из-за угрозы здоровью ребенка [4].

Исследователь должен гарантировать соответствующее лечение и наблюдение за ребенком после его выхода из исследования. Если участие в слепом исследовании (когда ни пациент, ни врач не знают, получает ли пациент исследуемый препарат, препарат сравнения или плацебо) прекращено, но родители или опекуны хотят продолжить наблюдение за ходом исследования, их следует предупредить, что точная информация станет доступна лишь по завершении исследования [4].

Согласие ребенка

Перед включением ребенка в исследование рекомендуется получить его согласие в дополнение к информированному согласию его родителей или опекунов [4, 6, 9]. При отсутствии согласия ребенка этот факт вместе с обоснованием следует документировать в той форме согласия, которую подписывают родители или опекуны. Однако одного согласия несовершеннолетнего пациента недостаточно для его участия в исследовании, если к этому не добавлено информированное согласие родителей или опекунов ребенка, несущих ответственность за обеспечение соблюдения прав ребенка [4].

Ребенок должен участвовать в процессе получения согласия вместе с родителями, и получать его согласие следует одновременно с согласием родителей или опекунов [4, 6, 12, 13]. Степень вовлечения детей в процесс обсуждения и принятия решения зависит от степени их зрелости. Возраст ребенка, когда он способен дать согласие на свое участие в исследовании, должен определяться Этическим комитетом и соответствовать требованиям локального законодательства [6]. Определение того, способен ли ребенок дать согласие, не может быть основано только на паспортном возрасте, оно также зависит от уровня развития, интеллектуальных способностей, жизненного опыта и опыта болезни. Поскольку родители знают своего ребенка лучше, чем кто-либо, исследователь должен с ними обсудить, насколько ребенок способен понять информацию [4].

Для предоставления информации рекомендуется использовать специальные информационные листки для взрослых и детей и отдельные формы согласия для взрослых и детей [4, 6, 12, 13]. Вся информация должна быть изложена на том языке и в тех выражениях, которые соответствуют возрасту, психологической и интеллектуальной зрелости ребенка. В информацию для детей и форму согласия необходимо включать правдивые, но не пугающие сведения о целях исследования, его предполагаемой пользе и возможных рисках. Волю ребенка следует уважать так же, как и волю взрослого человека,

поэтому возражения, возникающие у ребенка в ходе исследования, необходимо сразу же принимать во внимание. Нельзя принуждать ребенка давать объяснения. Каждого ребенка-участника исследования необходимо уведомить о его праве свободно и «безнаказанно» выйти из исследования в любое время и по любой причине [4, 6]. Однако при тяжелых или угрожающих жизни заболеваниях отказ ребенка от участия в исследовании может создать опасность для его здоровья или даже жизни. В таких ситуациях подтверждения согласия родителей (или опекунов) достаточно для дальнейшего участия ребенка в исследовании [6].

Процесс информирования ребенка и получения его согласия следует четко определить перед началом исследования и документировать для каждого ребенка. Хотя согласие нельзя получить во всех возрастных группах (например, у новорожденных) или при всех исследуемых состояниях (например, при коме), процесс предоставления ребенку информации и ответ ребенка необходимо документировать [4, 6]. При соответствующей интеллектуальной зрелости дети должны персонально подписать и датировать специально разработанную письменную форму согласия ребенка либо письменное информированное согласие [6, 12, 13]. Совершеннолетние дети (что определяется законодательством страны) имеют право самостоятельно дать согласие на участие в исследовании [6].

Согласие детей разных возрастных групп на участие в исследовании

Согласие детей до 3-х лет. В возрастной группе детей от рождения до 3-летнего возраста получить согласие ребенка невозможно [4].

Согласие детей старше 3-х лет. В этой возрастной группе дети могут соглашаться на участие в исследовании. Для детей дошкольного возраста, обладающих некоторой способностью к пониманию, необходима соответствующая их возрасту и степени зрелости информация, даже если после ее предоставления окажется, что согласие не может быть получено. Вместе с тем дети младшего возраста обладают значительной способностью предоставлять согласие. Более того, дети старше 3–4 лет способны к выражению некоторых проявлений альтруизма. Примерно с 9-летнего возраста дети могут понимать пользу и риск исследования, но еще мало способны воспринимать противоречивую или абстрактную информацию. Так, большинству детей (как и некоторым родителям) понятие рандомизации недоступно [4, 10]. У детей с хроническими заболеваниями возможно развитие более высокой способности к независимым суждениям на основе их предшествующего жизненного опыта. В любом случае очень важно проинформировать ребенка и получить его согласие, предпочтительно в письменном виде, если ребенок способен читать и писать (обычно в возрасте старше 6–7 лет) [4].

Нижний возрастной предел, начиная с которого ребенку должна передаваться информация о состоянии его здоровья, законодательством РФ не установлен. Однако ряд специалистов полагает, что она, по аналогии закона, может быть предоставлена ребенку с 10 лет, соответственно положению статьи 57 Семейного Кодекса РФ: «ребенок вправе выражать свое мнение при решении в семье любого вопроса, затрагивающего его интересы,



а также быть заслушанным в ходе любого судебного или административного разбирательства. Учет мнения ребенка, достигшего возраста десяти лет, обязателен, за исключением случаев, когда это противоречит его интересам...» [13, 14].

Согласие подростков. Подростки принадлежат к возрастной группе детей, хотя обладают способностью принимать «взрослые» решения во многих других областях жизни. В связи с этим при получении согласия подростка следует соблюдать баланс между его способностью принимать независимые решения и необходимостью дальнейшей его защиты родителями или опекунами. Как и в младших возрастных группах, способность принимать осознанные решения обусловлена у подростков интеллектуальным развитием, жизненным опытом и опытом болезни. Отсюда следует, что информацию о клиническом исследовании следует предоставлять подростку в соответствии с уровнем его понимания и зрелости. При проведении клинических исследований с участием несовершеннолетних подростков необходимо получать не только их согласие, но и согласие родителей или опекунов. Когда подросток достигает совершеннолетия, информированное согласие необходимо получать непосредственно у него самого [4].

Стоит заметить, что проведение исследований в этой возрастной группе затруднено. К дополнительным проблемам исследований у подростков относится соблюдение конфиденциальности, особенно при рассмотрении таких вопросов, как применение запрещенных препаратов, секс и насилие. При проведении клинических исследований в этой возрастной группе надо принимать во внимание и специфические аспекты разглашения определенной информации о подростках их родителям [4].

Риск и польза от участия ребенка в исследовании

В основе этической экспертизы клинических исследований у детей лежит оценка степени риска и пользы. Ведущий принцип оценки и мониторинга риска заключается в том, что интересы ребенка всегда должны доминировать над интересами науки и общества [4].

Риск представляет собой потенциальный, реальный или теоретический вред либо возможное негативное последствие. Он может быть физическим, психологическим или социальным, немедленным или отсроченным. Степень риска варьируется в зависимости от возрастной группы [4].

Клинические исследования в педиатрической практике необходимо анализировать в отношении потенциальных видов риска, включая те из них, которые обычно не представляют опасности для взрослых, так как лекарственные средства и различные процедуры могут вызывать у детей такие неблагоприятные эффекты, которые не встречаются у взрослых. При этической экспертизе клинического исследования у детей следует оценить вероятность, силу и продолжительность риска, причем эту оценку следует сопоставить с предполагаемой пользой от участия ребенка в исследовании [4]. Оценка риска должна включать в себя оценку риска самого заболевания, применения исследуемого или контрольного препарата и отмены активного лечения. В исследованиях у детей риск может выражаться также в отсутствии соответствующей возрасту лекарственной формы препарата. Правильно предусмотреть все виды риска, а также оценить вероятность,

выраженность и продолжительность риска на практике достаточно затруднительно. Суждения о видах и степени риска обычно предоставляются компанией-спонсором клинического исследования и оцениваются этическими комитетами, при этом риск должен оцениваться не только перед началом, но и регулярно в процессе исследования [4]. Так как оценка риска носит вероятностный характер, то его следует соотносить с тяжестью самого заболевания (или патологического состояния), а также с риском применения альтернативных методов лечения. Для решения вопроса об этической приемлемости клинических исследований у детей используются следующие степени риска:

- **минимальный риск** может быть определен как вероятность вреда или дискомфорта, не превышающего того уровня, который встречается в повседневной жизни или при выполнении рутинных физических или психологических обследований или тестов;
- **риск, незначительно превышающий минимальный;**
- **риск, заметно превышающий минимальный** [4, 15].

Минимальный риск для детей представляют, например, рутинные анализы мочи, взятие небольших объемов крови для анализа, электроэнцефалография, измерение артериального давления, проведение стандартных психологических или учебных тестов. Риском, незначительно превышающим минимальный, могут сопровождаться МРТ, спинальная пункция, установка венозного катетера, выполнение некоторых тестов при исследовании функции внешнего дыхания. Вместе с тем биопсия тех или иных внутренних органов, эндоскопические процедуры, анестезия представляют собой примеры возникновения риска, заметно превышающего минимальный [4].

На практике оценка степени риска у детей зависит от целого ряда факторов. Так, получение даже незначительного объема крови у больного гемофилией ребенка создает более чем минимальный риск [13]. Дети, страдающие хроническими заболеваниями, обычно привыкают к разного рода врачебным вмешательствам, поэтому при вовлечении их в аналогичные исследовательские процедуры они подвергаются меньшему риску, чем дети, не обладающие опытом болезни. Таким образом, заранее предусмотреть процедуры клинического исследования, превышающие минимальный риск, в педиатрической практике довольно сложно. Здесь необходимо неукоснительное соблюдение принципа индивидуализации [13].

Польза исследования включает в себя:

- **прямую пользу** для конкретного пациента или группы больных, участвующих в исследованиях. Такая польза может быть определена как прогресс в лечении, диагностике и профилактике определенного заболевания для конкретного ребенка или группы больных детей. Этот результат может ощущаться непосредственно самим пациентом, участвующим в исследовании. Достижение прямой пользы может быть связано с повышением эффективности или безопасности лекарственных средств, что сопровождается улучшением соотношения риск/польза, или с предложением альтернативных вариантов существующему лечению. Польза может быть также получена за счет оптимизации путей введения препарата, уменьшения частоты введения лекарственного средства, сокращения длительности лечения или внедрения соответствующей возрасту лекарственной формы;



- **получение более широких сведений относительно заболевания и/или лечения**, что может способствовать улучшению диагностики, лечения и профилактики у детей, страдающих тем же самым или похожим заболеванием [4, 13].

По соотношению риск/польза могут рассматриваться как приемлемые следующие виды клинических исследований у детей:

- минимальный риск при наличии пользы для конкретного пациента или для группы больных;
- риск, незначительно превышающий минимальный, при наличии пользы для конкретного пациента или для группы больных и при соотношении риск/польза по крайней мере столь же благоприятном как у существующих альтернативных методов лечения;
- риск, заметно превышающий минимальный, с пользой для конкретного пациента и при соотношении риск/польза более благоприятном по отношению к существующим альтернативным методам лечения данного патологического состояния или заболевания [4].

При отсутствии непосредственной пользы для конкретного пациента исследование может быть разрешено лишь при следующих условиях:

- 1) цель исследования заключается в достижении результатов, способных принести пользу пациенту, принимающему участие в исследовании, или другим пациентам той же возрастной группы, или лицам, страдающим тем же самым заболеванием, за счет заметного улучшения научного понимания патологического состояния или заболевания;
- 2) исследование сопровождается только минимальным риском и создает минимальную нагрузку на его участников [2].

Минимизация риска

При планировании и проведении клинических исследований у детей необходимо стремиться к минимизации вероятности и степени риска. С этой целью рекомендуется:

- при подготовке исследования проанализировать все доклинические сведения и данные по клинической безопасности исследуемых препаратов;
- организовывать исследования с учетом рациональной минимизации числа участников и исследовательских процедур;
- проводить исследования в специализированных педиатрических центрах, обладающих опытом клинических исследований у детей [6, 13].

Минимизация страха и боли

Проведение клинических исследований у детей диктует необходимость максимального ограничения любых воздействий, способных причинить боль ребенку, и применения эффективных способов купирования боли при неизбежности ее возникновения. Интенсивность боли и стресса следует постоянно контролировать в ходе исследования, в частности с помощью специальных шкал. Это, прежде всего, относится к детям, которые не способны дать понять, что испытывают боль и стресс (например, новорожденные). Болезненные процедуры необходимо по возможности минимизировать. Так, для многократного взятия крови лучше использовать постоянный венозный катетер, установленный под анестезией. Однако предпо-

читательны неинвазивные процедуры. Нельзя забывать, что у детей, участвующих в клинических исследованиях, боль может быть связана не только с различными медицинскими вмешательствами и процедурами, но и непосредственно с самим заболеванием [4].

Для уменьшения тревоги и ожидания боли перед проведением любой процедуры или исследования необходимо дать ребенку соответствующее его возрасту честное, но не пугающее объяснение. Если невозможно избежать процедур, вызывающих чувство неловкости или стыда, то следует заранее объяснить ребенку необходимость их выполнения и таким образом снизить угрозу эмоциональной боли [4].

Для минимизации боли и страха необходимы соответствующее оборудование и квалифицированный персонал, способный установить контакт как с родителями, так и с детьми. В процессе исследования дети должны находиться в знакомой обстановке, что включает в себя привычные виды активности, посещение школы и даже наличие любимых игрушек [4, 6, 13]. Желательно не отделять ребенка от его родителей или близких. При первых признаках стресса и/или протеста ребенка процедуру следует остановить — короткая пауза улучшит его самочувствие, после чего можно попытаться либо убедить ребенка в желательности продолжения процедуры, либо принять решение об окончательном отказе от нее [4].

Следует учитывать вариабельность реакции на боль, стресс или страх, а также различные реакции на них при острых и хронических заболеваниях. Переносимость боли возрастает по мере взросления, и медицинские процедуры с возрастом уже не кажутся ребенку пугающими. Исследования в любом случае должны быть ограничены минимумом, необходимым для получения валидных данных, и выполнены с использованием соответствующих возрасту материалов и оборудования, а также с изначальным ограничением числа попыток выполнения болезненных процедур, таких, например, как взятие крови и другого биологического материала [4].

Этическая экспертиза педиатрических клинических исследований

В соблюдении этических принципов и защите прав столь уязвимой категории пациентов, как дети, в процессе клинических исследований ключевую роль играют этические комитеты. Наиболее важными целями работы этических комитетов являются защита здоровья и прав детей при проведении исследований, а также оценка научной и клинической обоснованности исследования и важности предполагаемых результатов. При рассмотрении протоколов клинических исследований с участием детей должны присутствовать специалисты, компетентные в этических, клинических и психологических вопросах педиатрии [4, 13].

При рассмотрении протокола клинического исследования у детей Этический комитет должен уделить особое внимание следующим вопросам:

- не повторяет ли данное исследование другие, основанные на идентичной гипотезе (чего следует избегать);
- гарантирована ли защита и безопасность детей (в том числе за счет минимизации риска, страха, боли и стресса) и доступна ли в клиническом центре квалифицированная педиатрическая медицинская помощь;





- доступны ли необходимые данные доклинических исследований до начала изучения препарата у детей (сюда могут включаться данные исследований на молодых животных, моделирования и других исследований);
- используются ли в исследовании соответствующие возрасту лекарственные формы препаратов;
- включает ли протокол указание на предоставление лекарственного препарата участникам исследования после его завершения;
- Этический комитет и регуляторные органы обязаны дать гарантию, что спонсор регулярно мониторирует и повторно оценивает соотношение риск/польза, и, следовательно, здоровье и благополучие включенных в исследование детей защищены;
- участники рандомизированных исследований не должны получать лечение менее эффективное, чем существующее; в этой связи неизбежно возникает вопрос о возможности применения плацебо в клинических исследованиях у детей [4].

Применение плацебо у детей более ограничено, чем у взрослых. Плацебо не следует использовать в педиатрических исследованиях, если его применение означает отмену эффективного лечения, особенно при тяжелых и угрожающих жизни состояниях. В то же время плацебо можно использовать как дополнение к стандартной терапии. Использование плацебо у детей может быть приемлемым в следующих ситуациях:

- если не существует общепринятой терапии данного заболевания и исследуемый препарат является первым, способным модифицировать течение болезни;
- если общепринятая терапия обладает сомнительной эффективностью;
- если общепринятая терапия часто сопровождается нежелательными побочными эффектами, а их риск

может значительно превысить предполагаемую пользу;

- если течение заболевания характеризуется частыми, спонтанными обострениями и ремиссиями, а эффективность какой-либо терапии не доказана;
- если плацебо-эффект очень variabelен (например, при боли и лихорадке) [4].

По мнению специалистов, клиническое исследование у детей может рассматриваться Этическим комитетом как этически приемлемое, если:

- исследование рационально спланировано с учетом минимизации дискомфорта и инвазивных процедур;
- ожидаемая польза от исследования превышает его потенциальный риск;
- исследование предполагает получение важных результатов по совершенствованию диагностики и лечения, а также обобщению и систематизации сведений о детских болезнях;
- клиническое исследование базируется на данных, полученных в результате соответствующих исследований на лабораторных животных или с участием взрослых пациентов;
- исследователь обладает достаточной информацией о возможных неблагоприятных последствиях исследования;
- пациентам и их законным представителям предоставлен весь объем информации, необходимый для получения их осознанного и добровольного согласия [12, 13].

Таким образом, неукоснительное соблюдение этических принципов при проведении клинических исследований лекарственных средств в педиатрической практике открывает возможности получения важной информации, необходимой для совершенствования фармакотерапии у детей, позволяя вместе с тем соблюсти неотъемлемые права этой наиболее уязвимой категории пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Convention on the Rights of the Child. Adopted and opened for signature, ratification and accession by General Assembly resolution 44/25 of 20 November 1989. URL: <http://www2.ohchr.org/english/law/pdf/crc.pdf>
2. Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: convention on human rights and biomedicine, 1997. URL: <http://www.conventions.coe.int>
3. Микиртичан Г.Л. Ребенок как объект медицинского исследования. URL: <http://www.ideashistory.org.ru/pdfs/a21.pdf>
4. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. URL: http://www.ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf
5. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use. URL: http://www.ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf
6. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. ICH E11. CPMP/ICH/2711/99. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/271199EN.pdf>
7. ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>

8. Muntanola AC. Conducting clinical research in neonate& paediatric patients. Presented at DIA 20th Annual EuroMeeting. — Barcelona, March 3–5, 2008.
9. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Revision 2008. URL: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>
10. Yeung V. Clinical trials in children. In: Costello I, Long P, Wong I, et al. Paediatric drug handling. — London: Pharmaceutical Press, 2007: 85–119.
11. Rothmire J.D., Lasley M.V., Shapiro G.G. Factors influencing parental consent in pediatric clinical research // Pediatrics. — 2003; 111: 1037–1041.
12. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / под ред. Ю.Б. Белоусова. — М.: Издательство Общества клинических исследователей, 2000. — 579 с.
13. Незнанов Н.Г., Никитин Е.Н., Мирошенков П.В. Биомедицинские исследования в педиатрии // Качественная клиническая практика. — 2002; 2.
14. Семейный кодекс РФ (СК РФ) от 29.12.1995 N 223-ФЗ.
15. Steinbrook R. Testing medications in children // N. Eng. J. Med. — 2002; 347 (18): 1462–1470.

А.С. Колбин

Санкт-Петербургский государственный университет

Комментарий к статье З.А. Маевской, Р.Н. Лучининой, И.Э. Гербек, Ю.П. Часовских, И.Ю. Смирновой, О.М. Фалькович «Рациональный фармменеджмент в практике детского онкогематологического отделения»

12



Ведущий рубрики:

Колбин Алексей Сергеевич,

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

Адрес: 199106, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21 линия, д. 8а,

тел.: (921) 759-04-49,

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Актуальность проблемы

Авторами затронута важнейшая проблема современного российского здравоохранения — тенденция замещения импортных инновационных или генерических лекарственных средств на генерические лекарства российского производства в рамках концепции развития отечественной фармацевтической промышленности. Безусловно, такая политика должна быть поддержана медицинской общественностью. В то же время основным критерием, которым руководствуются идеологи данной концепции, является цена на лекарство. Конечно, если мы рассматриваем

только этот показатель, прямые затраты на сами российские препараты за одну упаковку (пачку, ампулу, таблетку и т.д.), при первом рассмотрении, кажутся значительно ниже.

Необходимо помнить, что при принятии решения о включении лекарственного средства в ограничительные списки, протоколы ведения больных, государственные закупки, помимо цены на лекарство важно учитывать его эффективность и безопасность. В связи с этим, для внедрения данной идеологии в широкую клиническую практику необходимы полноценные исследования

генерических лекарственных средств на терапевтическую эквивалентность (принимая за аксиому то, что фармацевтическая эквивалентность и биоэквивалентность проверена органами, выдающими право на регистрацию лекарственного препарата на территории Российской Федерации). Целесообразно также проводить полноценные клиничко-экономические исследования, а не сравнивать только лишь цены за упаковку.

Достоинства и недостатки статьи

Достаточно подробно описана методология частотного ABC-анализа (Activity Based Costing). В то же время при проведении VEN-анализа не указано, какой из методов выделения лекарств к той или иной группе был использован — формальный или экспертный [1]. Напоминаем, что формальный подход основывается на внесении лекарственных средств в категорию VEN по нормативным документам, а при экспертном анализе специалисты оценивают то или иное лекарство с точки зрения практикующих врачей и важности использования лекарственных средств для определенной патологии. Практика показывает, что экспертная оценка является наиболее информативной.

Для сбора данных по применению лекарственных средств на уровне медицинского учреждения (стационара или поликлиники) помимо методики ABC/VEN анализа во всем мире проводят расчет средней поддерживающей дозы (DDD — Defined Daily Dose) [2, 3]. Данная методика рекомендована Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), которая регулярно пересматривает DDD для основных лекарственных средств и рассматривает методику проведения анализа DDD как вариант стандартизации исследований по применению медикаментов в различных странах мира [4]. К сожалению, авторы не проводили данный анализ, что, безусловно, не в полной мере отражает тенденции применения лекарств в указанном ими стационаре.



Авторами был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших винкристин в различных торговых названиях. Однако, не показаны ни дизайн исследования, ни однородность групп сравнения как по возрастному и половому составу, так и по основному диагнозу. При неоднородности групп невозможно проводить исследования на терапевтическую эквивалентность. До начала исследования желательно рассчитать необходимое количество пациентов для получения в дальнейшем статистически значимых различий. Как правило, используют Chi-squared тест и номограмму Altman's [5]. При настоящей работе не показан расчет необходимого количества пациентов, как впрочем, не указаны и статистически значимые показатели. Таким образом, проведенное авторами исследование можно отнести к «исследованию серии случаев (case series)», которое представляет собой сообщение о группе сходных клинических случаев у пациентов, принимавших определенный препарат. Наличие серии одинаковых случаев повышает вероятность взаимосвязи какого-то явления с приемом лекарства, но не позволяет подтвердить достоверность этой связи [6].

Заключение

Указанные авторами тенденции крайне важны для практического российского здравоохранения. Ощущения (так как доказательной базы по-прежнему нет), которыми делятся авторы с читателями от применения российских генерических лекарственных средств, повсеместны и касаются не только цитостатиков. У практикующих врачей «есть вопросы» и к эффективности, и к спектру нежелательных побочных реакций российских лекарств. При этом они носят достаточно острый характер, так как напрямую касаются финансовых интересов кампаний-производителей фармпродукции. В то же время сделанные авторами выводы и заключения невозможно считать объективными в связи с погрешностями в методологии проведения анализа. Это может быть только лишь частным субъективным мнением. Необходимы качественные методически выверенные клинические исследования по терапевтической эквивалентности генерических лекарственных средств, о чем постоянно твердят клинические фармакологи на бескрайних просторах нашей удивительной и прекрасной страны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хвещук П. Ф. Формуляр лекарственных средств: методология разработки. — СПб.: ВМедА, 2002. — 183 с.
2. Studies in drug utilization: methods and applications. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe 1979 (Regional Publications European Series No. 8): 125–136.
3. Bergman U. et al. Auditing hospital drug utilization by means of defined daily doses per bed-day. A methodological

- study // European Journal of Clinical Pharmacology. — 1980; 17: 183–187.
4. URL: <http://www.whocc.no/atcddd>
5. Altman D. G. How large a sample? // Statistics in practice. — BMA: London. — 1982: 45–48.
6. Bombardier C. Research challenges; overview of epidemiological study design // J. Rheumatol. — 1998; 15 (17): 5–8.

Информация для педиатров



МРТ

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

Для детей и взрослых пациентов:

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

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

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

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

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

З.А. Маевская¹, Р.Н. Лучинина¹, И.Э. Гербек¹, Ю.П. Часовских¹, И.Ю. Смирнова², О.М. Фалькович²

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск

² Томская областная клиническая больница

Рациональный фармменеджмент в практике детского онкогематологического отделения

Контактная информация:

Часовских Юлия Павловна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: (3822) 53-10-22, e-mail: juliaclock@rambler.ru

Статья поступила: 14.02.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

В статье представлен анализ использования лекарственных средств за 2008 г. в детском онкогематологическом отделении г. Томска. В этот период в отделении получили лечение 52 ребенка. По данным ABC/VEN анализа, 79,9% средств израсходовано на закупку 11 препаратов группы А, 15,1% — на препараты группы В, 5% — на препараты группы С. Жизненно важные препараты (V) составили 79,4%, необходимые (E) — 14,7%, второстепенные препараты (N) — 5,9%. Изучена токсичность препарата винкристин в зависимости от фирмы-производителя.

Ключевые слова: дети, злокачественные заболевания крови, ABC/VEN анализ, винкристин, нейротоксичность.

Система рационального фармменеджмента является удобным механизмом в решении ряда проблем лекарственного обеспечения больниц. При создании внутрибольничного формуляра лекарственных средств и оценке целесообразности затрат на закупку препаратов в настоящее время широко используется ABC/VEN анализ.

ABC-анализ — распределение лекарственных средств (ЛС) по доле затрат на каждое из них в общей структуре расходов на ЛС от наиболее затратных к наименее затратным с выделением трех групп: группа А — 80%, группа В — 15%, группа С — 5% финансовых средств.

VEN-анализ — распределение ЛС по степени их значимости: жизненно-важные (Vital), необходимые (Essential), второстепенные (Non-essential) с использованием Перечня жизненно-необходимых и важнейших

лекарственных средств, утвержденного Распоряжением Правительства РФ от 29 марта 2007 г. № 376-р. Использование ABC/VEN анализа позволяет более рационально распределить денежные средства, отказавшись от закупки второстепенных препаратов с недоказанной фармакологической эффективностью.

Цель исследования: проанализировать принципы отбора лекарственных препаратов для закупок и целесообразность расходования средств на основе ретроспективной оценки реальных затрат и токсичности препарата винкристин в зависимости от фирмы-производителя.

Был проведен анализ использования лекарственных средств за 2008 г. В этот период на стационарном лечении в детском онкогематологическом отделении Томской ОКБ находились 52 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 18 лет. Преобладали пациенты с острым лимфо-

Z.A. Maevskaya¹, R.N. Luchinina¹, I.E. Gerbek¹, Yu.P. Chasovskikh¹, I.Yu. Smirnova², O.M. Falkovich²

¹ Sibirsky State Medical University, Tomsk

² Tomsk Regional Clinical Hospital

Rational pharmaceutical management in practice of children's oncohematological division

The article provides an analysis of using medications in children's oncohematological department in Tomsk in 2008. Over that period 52 children aged from 6 months to 18 years were treated (with an acute lymphatic leukaemia, lymphogranulomatosis, non Hodgkin lymphom, acute and chronic myeloblastic leukemia, etc.). According to ABC/VEN analysis, 79,9% of funds was spent on acquisition of 11 group A medications, 15,1% — on group B medications, 5% — on group C medications. Vital medications (V) accounted for 79,4%, essential medications (E) — 14,7%, non-essential medications (N) — 5,9%. The authors examined the toxicity of vincristine depending on manufacturers.

Key words: children, malignant blood diseases, ABC/VEN analysis, vincristine, neurotoxicity.



бластным лейкозом, вторым по частоте был лимфогранулематоз, реже встречались апластические анемии, неходжкинские лимфомы, острые и хронические нелимфобластные лейкозы, миелодиспластический синдром, гистиоцитозы (табл. 1).

ABC/VEN анализ показал, что основной объем средств (79,9%) израсходован на закупку 11 препаратов: 10 жизненно важных (аспарагиназа, филграстим, противогрибковые препараты, натрия хлорид, декстроза, меропенем и др.) и одного необходимого препарата — адеметионина. На препараты класса В израсходовано 15,1% средств бюджета. Сюда отнесено 21 лекарственное средство, преимущественно жизненно важных (цитостатики, антибиотики), два необходимых препарата и один второстепенный — Эссенциале, занимающий 15 место по расходам средств на его закупку.

На закупку препаратов класса С истрчено 5% средств, причем и эта группа препаратов также в основном представлена витальными препаратами, группу Е составили 12 препаратов и только 6 препаратов отнесены к второстепенным — Рибоксин, Карсил, валериана, глютамин, аспаргинат и др.

VEN-анализ показал, что жизненно-важные препараты (V) составили 79,4%, необходимые (E) — 14,7% и только 5,9% составили второстепенные препараты (N), что соответствует профилю онкогематологического отделения.

Лечение злокачественных новообразований системы кроветворения проводится по общепринятым схемам высокодозной полихимиотерапии [1]. Аспарагиназа применялась в виде двух форм: ПЭГ-аспарагиназа (Онкаспар) и L-аспарагиназа; в отличие от последней, Онкаспар вызывает меньше аллергических реакций [2]. В первую десятку применяемых препаратов из цитостатиков входит только аспарагиназа и занимает первое место по расходам средств годового бюджета, выделенных на лекарственные средства.

При оценке распределения финансовых средств (табл. 2) было выявлено, что на цитостатики и гормоны израсходовано 24% от бюджета, а большую часть затрат на лечение составила сопроводительная терапия (противогрибковые препараты, растворы для инфузий, колониестимулирующие факторы, противорвотные средства и антибиотики).

На группу противогрибковых препаратов израсходовано 28% средств бюджета, больше чем на все цитостатики (23%). При этом самыми затратными оказались два препарата: амфотерицин В, инкапсулированный в липосомы (Амфолип) и вориконазол (Вифенд), занимающие в списке анализируемых препаратов второе и четвертое место. Амфолип — современный фунгицидный препарат широкого спектра действия. Более низкая нефротоксичность данной лекарственной формы по сравнению со стандартной формой амфотерицина В позволяет применять более высокие дозы, которые необходимы для адекватной противогрибковой терапии. Также при применении липосомальных форм препарата гораздо реже встречаются инфузионные реакции: лихорадка, озноб, чувство дискомфорта за грудиной [3, 4].

На третьем месте по сумме затрат стоит филграстим, несмотря на то, что применялся не оригинальный препарат Нейпоген, а его аналоги — Грасальва и Лейкостим. Профилактика органной токсичности полихимиотерапии и лечение осложнений требует использования глюкозосодержащих растворов и плазмозаменяющих препаратов. Из противорвотных лекарств в основном использовался ондансетрон в форме дженериков (Латран, Эметрон).

При проведении оценки использования антибиотиков установлено, что в 2008 г. применялись 15 антибакте-

Таблица 1. Структура госпитализированных пациентов по нозологическим группам

Нозологическая форма	%	Абсолютное количество
Острый лимфобластный лейкоз	48,07	25
Лимфогранулематоз	9,61	5
Неходжкинские лимфомы	5,77	3
Апластическая анемия	5,77	3
Острые нелимфобластные лейкозы	3,85	2
Хронические лейкозы	3,85	2
Миелодиспластический синдром	3,85	2
Другие заболевания	19,23	10

Таблица 2. Структура распределения финансовых средств по группам препаратов

Группа препаратов	Объем финансирования, %
Противогрибковые препараты	28
Цитостатики	23
Средства, влияющие на гемопоэз	14,3
Растворы для инфузий	12,5
Антибиотики	6,7
Антиэметики	3
Гепатопротекторы	2,9
Гормональные препараты	1
Прочие	8,6

риальных препаратов преимущественно цефалоспорины II–IV поколений, карбопенемы и гликопептиды. При этом цефалоспорины II–III поколений были представлены только дженериками, карбопенемы — только оригинальными препаратами, а гликопептиды и цефалоспорины IV генерации — в равных соотношениях. Антибиотики пенициллинового ряда не применялись в отделении ни разу. Пероральные формы представлены азитромицином и цефиксимом. Фторхинолоны применялись редко (10 стандартов в год), что обусловлено возрастными ограничениями данной группы препаратов у детей.

Во всем мире понятие безопасности лекарственных средств, как правило, ассоциируется с их качеством. Осложнения фармакотерапии являются не только серьезной медицинской, но и социальной проблемой. Неблагоприятные побочные реакции не только удлиняют сроки госпитализации больных, но и требуют применения дополнительных препаратов для лечения возникших осложнений и, соответственно, увеличивают расходы на содержание и лечение пациентов [4].

В практику лечения больных с онкогематологическими заболеваниями прочно вошли винкалкалоиды: винбластин, винкристин, содержащиеся в растениях барвинок розовый (*Vinca rosea*) и катарантус розовый (*Catharanthus roseus*). Препараты этой группы имеют минимальные





Таблица 3. Градация токсичности (рекомендации ВОЗ)

	0 степень	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
ЦНС-токсичность	Нет	Временная летаргия	Сомноленция < 50% времени, средняя дезориентация	Сомноленция ≥ 50% по времени, галлюцинации	Кома, судороги
Периферическая нейротоксичность	Нет	Парестезии	Выраженные парестезии и/или умеренная слабость	Выраженные парестезии, ведущие к моторным нарушениям	Паралич

отличия в химической структуре, сходный механизм действия, но отличаются побочными эффектами. Винкристин (ВК) наиболее часто используется в протоколах лечения острых лимфобластных лейкозов и злокачественных лимфом. Самым частым осложнением при его использовании является поражение нервной системы. Токсическое действие ВК на периферическую нервную систему связывают с нарушением аксонального транспорта и повреждением мышечных и периостальных рефлексов во время курса лечения [5]. Нами был проведен ретроспективный анализ 28 историй болезни пациентов с онкогематологическими заболеваниями в возрасте от 2 до 18 лет (медиана — 6 лет), получавших ВК.

Введение ВК осуществлялось согласно протоколам в количестве от 6 до 27 инъекций (максимальная доза не более 2 мг). В зависимости от производителя ВК, все пациенты были разделены на 3 группы: I группа (3 больных), получала ВК фирмы ООО «ЛЭНС-ФАРМ» (Россия), у II группы (9 человек) использовали «ВК-Рихтер» («Гедеон Рихтер А.О., Венгрия»), III группа (14 человек) — ВК фирмы «ТЕВА» (Израиль).

У всех детей I группы после 1 инъекции ВК на 6–7 сут основными клиническими проявлениями были болевой синдром конечностей, спины; на 8–9 сут — парез кишечника, осложнившийся у одного пациента кишечным кровотечением; на 10 сут — нарушение зрения, бред, гипертензия. Несмотря на сопроводительную терапию, на 10–12 сутки отмечалось присоединение вторичной бактериальной инфекции. Тяжесть осложнений заставила отказаться от применения ВК этой фирмы у детей, получающих лечение в отделении.

У детей II группы побочные явления зарегистрированы только у 2-х пациентов. У 1-го больного после 3-й инъекции ВК развилась генерализованная нейропатия: нарушение походки, слабость, атрофия мышц конечностей, ягодиц; у 2-го — после 6 введения ВК появился парез кишечника, разрешившийся на фоне терапии в течение суток.

У детей III группы после введения 1–2 инъекций ВК на 7–14 сутки основные проявления зафиксированы

в виде мышечных болей ($n = 12$), парестезии ($n = 2$), снижения сухожильных рефлексов ($n = 14$), запоров ($n = 6$), умеренной боли в животе ($n = 10$).

По шкале градации токсичности (табл. 3) [5], нейротоксичность принимаемого ВК была распределена следующим образом: у детей I группы соответствовала 3–4 степени, во II группе — 0–1 степени, в III — 1–2 степени.

В настоящее время финансовая политика стационаров направлена на закупку дешевых отечественных препаратов. В среднем на 1 больного с онкогематологическим заболеванием используется до 11–12 инъекций ВК, что составило при применении ВК фирмы «ООО «ЛЭНС-ФАРМ» — 1100 руб., фирмы «Гедеон Рихтер А.О.» — 1760 руб., фирмы «ТЕВА» — 1265 руб.

Для ликвидации ВК-нейротоксичности у пациентов I группы затрачено 105399 руб., у II группы — 430 руб., III группы — 1419 рублей.

Препарат «Винкристин-Рихтер» («Гедеон Рихтер А.О., Венгрия») отличается от аналогов других фирм, в частности Веро-винкрстина (ООО «ЛЭНС-ФАРМ», Россия), тем, что выпускается в виде лиофилизированного порошка в комплекте с растворителем, разводится непосредственно перед введением. Винкристин, производимый другими фирмами, выпускается в виде раствора с длительным сроком годности. В раствор добавляется большое количество стабилизаторов (манит, нитрагин, нипазол, уксусная кислота, натрия ацетат), что усиливает побочное действие ВК, самым грозным из которых является парез кишечника.

Заключение. В настоящее время финансовая политика стационаров направлена на закупку более дешевых отечественных препаратов. Однако первостепенное значение при выборе препарата должно быть обусловлено критериями эффективности/безопасность фармакотерапии, особенно в педиатрии.

В связи с выраженными побочными действиями и высокой затратой на сопроводительную терапию ВК фирмы «ООО «ЛЭНС-ФАРМ» прекращены закупки данного препарата для отделения детской гематологии Томской областной клинической больницы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Румянцев А.Г. Достижения и перспективы развития высоких технологий в детской гематологии и онкологии // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2007; 6 (3): 7–26.
2. Фукс О. Ю., Кондратчик К. Л., Пономарева Н. И. и др. Оценка токсичности терапии с использованием ПЭГ-аспарагиназы в циторедуктивной фазе лечения острого лимфобластного лейкоза у детей // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2007; 5 (4): 25.
3. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. — М.: Ви Джи Групп, 2008. — 336 с.
4. Масчан А.А. Клиника, диагностика и лечение инвазивного аспергиллеза у детей с онкогематологическими заболеваниями: Руководство для врачей. — М.: НИИ ДГ, 2006. — 35 с.
5. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях: Руководство для врачей. — М.: Медпрактика-М, 2006. — 503 с.



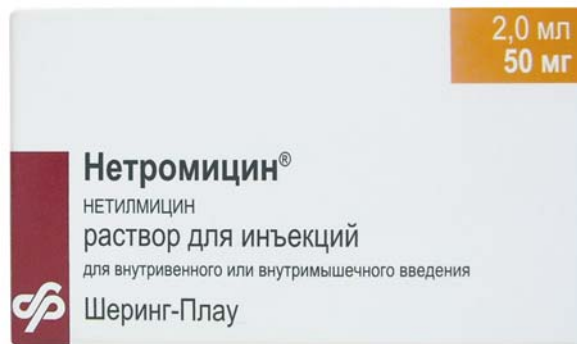
“...мои пациенты – самые маленькие...
для них жизнь только началась,
иногда даже раньше ожидаемого срока.
И им уже угрожает инфекция: сепсис...”

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 по препарату 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 нейро- 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, редко - рвота, диарея, повышение активности ШФ, 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. Странчинского, 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-Плай Сентрал Ист АГ

119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел.: (495) 916-71-00
Факс (495) 916-70-94

 **Шеринг-Плай**

SP-PR-NET-14-10/07

А.Г. Гайворонская, В.В. Ботвиньева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Катамнестическое наблюдение за детьми, вакцинированными против гемофильной инфекции типа b

Контактная информация:

Гайворонская Анна Геннадьевна, кандидат медицинских наук, педиатр-иммунолог отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-20-92

Статья поступила: 24.11.2009 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

В статье приведены результаты катамнестического наблюдения за детьми, вакцинированными против гемофильной инфекции типа b. Показано, что состояние здоровья детей через один год после вакцинации остается стабильным. Доказано, что происходит достоверное снижение эпизодов ОРВИ в группе часто болеющих детей по сравнению с предшествующим годом. Показано, что защитный уровень антител в катамнезе сохраняется у большинства детей.

Ключевые слова: гемофильная инфекция типа b, вакцинация, дети.

18

Гемофильная инфекция объединяет обширную группу различных по патогенезу и клиническим проявлениям острых и хронических, локализованных и генерализованных болезней человека.

Haemophilus influenzae представляет собой маленькие ($1 \times 0,3$ мкм) грамотрицательные неспорообразующие палочки. Различают капсулообразующие и не образующие капсул (некапсулированные) штаммы гемофильной палочки [1]. Капсулированные штаммы *H. influenzae* подразделяются на 6 серотипов в зависимости от антигенных свойств капсулы: a, b, c, d, e, f [2]. Наличие капсулы имеет большое клиническое значение, так как она является основным фактором вирулентности. Большинство инвазивных инфекций вызывается штаммами *H. influenzae* типа b (Hib). Hib является патогеном

исключительно для человека. Передача инфекции происходит воздушно-капельным путем или при контакте с инфицированным материалом, как от бессимптомных носителей, так и от больных. Бактерионосительство Hib весьма широко распространено среди детей раннего возраста. По данным НЦЗД РАМН (за 1994–1997 гг.) Hib можно выделить у 4,3% здоровых детей в возрасте до 5 лет [3, 4].

Hib-инфекция широко распространена в мире. Наиболее часто она обуславливает менингит, сепсис, эпиглоттит и пневмонию. Наибольшее бремя этой инфекции несут дети в возрасте от 3 до 18 месяцев жизни [5].

Учитывая значение данной инфекции, частоту бактерионосительства, воздушно-капельный механизм передачи, рост резистентности к антибиотикам, наличие ослож-

A.G. Gaivoronskaya, V.V. Botvinieva

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

Follow-up study of children vaccinated against *Haemophilus influenzae* type b

The article illustrates results from a follow-up study of children vaccinated against *Haemophilus influenzae* type b. It demonstrates that one year after vaccination children's health condition remains stable. It proves that there is a substantial reduction in acute respiratory infection episodes in the group of children suffered recurrent respiratory infections vs the prior year. It demonstrates that in a follow-up period the protective antibody level remains the same in most children.

Key words: *Haemophilus influenzae* type b, vaccination, children.



ненных форм Hib-инфекции, высокий процент летальных исходов, становится понятным значение профилактики этой инфекции. Единственным надежным средством специфической защиты от данной инфекции является активная иммунизация.

Доказано, что лишь несколько вакцин в истории медицины привели к значительному снижению заболеваемости в течение короткого времени, как это сделали конъюгированные Hib-вакцины [6].

Особая группа детей, подверженная более тяжелому течению, а также риску возникновения различных осложнений в результате Hib-инфекции, — это дети с хронической патологией. Именно пациентам с патологией различных органов и систем в первую очередь необходима защита от Hib-инфекции, то есть активная иммунизация. В центре вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья на базе НЦЗД РАМН проводилась работа по обследованию и вакцинации против Hib-инфекции вакцинами Акт-Хиб и Хиберикс детей различных групп здоровья [7, 8].

Вакцины Акт-Хиб (Санофи Пастер, Франция) и Хиберикс (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия) представляют собой капсульный полисахарид, являющийся основой капсулы Hib (полирибозил — рибитол фосфат — PRP), специфичный для этого микроорганизма. PRP конъюгирован с белком столбнячного анатоксина (PRP-T). В 1 дозе (0,5 мл) содержится 10 мкг капсульного полисахарида Hib. Вакцина лиофилизирована, консерванта и антибиотиков не содержит. Форма выпуска: 1 доза и шприц с 0,5 мл растворителя (хлорид натрия). Вакцину можно сочетать с АКДС-вакциной в одном шприце или отдельно [9].

Прививки проводят, начиная с 3-месячного возраста вместе с вакцинами АКДС и живой пероральной или инактивированной полиовакциной трехкратно с интервалом в 1,5 мес; ревакцинация проводится через 12 мес после третьей прививки. При начале вакцинации в 6–12 месяцев жизни достаточно двух инъекций с интервалом 1–2 мес и ревакцинации через 12 мес после второй прививки. Для вакцинации детей в возрасте от 1 года до 5 лет достаточно 1 инъекции вакцины. Столбнячный анатоксин, входящий в качестве белкового конъюгата в Hib-вакцину, иммунитета к столбняку не создает [9].

Вакцины Акт-Хиб и Хиберикс высокоэффективны. По данным многочисленных источников зарубежной литературы, после введения третьей дозы этих вакцин у 99%

детей уровень антител (анти-PRP) превышает защитный (0,15 мкг/мл), а у 90% он превышает 1 мкг/мл. Спустя 1 год после введения третьей дозы у 54% детей регистрируется концентрация антител выше 1 мкг/мл. После ревакцинации у всех детей отмечается резкий подъем титра антител, что свидетельствует о наличии иммунной памяти после проведенного первичного курса вакцинации. Поскольку данная вакцина вызывает формирование клеток памяти, можно полагать, что в случае инфицирования определенным штаммом возбудителя будет наблюдаться бустерный эффект. Вероятно, по этой причине после законченной вакцинации и ревакцинации титр антител выше 1 мкг/мл сохраняется у всех детей спустя 3–5 лет [10]. Вакцину можно вводить одновременно с другими вакцинами: АКДС, ОПВ, тривакциной (корь, паротит, краснуха), вакциной против гепатита В, а также с пневмококковой и менингококковой вакцинами. Специальных противопоказаний к вакцинации нет. Вакцину не вводят при повышенной чувствительности к любым компонентам препарата, особенно к столбнячному анатоксину. Не рекомендуется вакцинировать при повышенной температуре тела и острых инфекционных заболеваниях. Профилактическая эффективность 95–100% позволяет практически ликвидировать Hib-инфекцию. Защитный титр антител сохраняется не менее 4 лет [9].

Все полисахаридные Hib-вакцины слабореактогенны. Прививочные реакции возникают относительно редко (5–30%). Обычно они проявляются гиперемией или уплотнением в месте введения (менее 10% привитых), повышением температуры тела до субфебрильных цифр; температура выше 38°C отмечается не более, чем у 1% детей [11]. Аллергические реакции маловероятны из-за отсутствия в вакцине примесей белковых компонентов. Серьезные осложнения не описаны. Среди миллионов вакцинаций, осуществленных в мире, есть данные о 4 случаях синдрома Гийена–Барре, из них 1 ребенок получил также одновременную иммунизацию АКДС [9]. Это все данные литературы, а под катamnестическим наблюдением в центре вакцинации НЦЗД РАМН находилось 78 детей (изначально в исследовании участвовали 82 ребенка). 4 мальчика (3 — из группы практически здоровых детей и 1 — из группы часто болеющих) не вошли в катamnестическое исследование. Распределение детей по группам здоровья представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение детей по группам здоровья

Группы здоровья	Мальчики, n = 44 абс., (%)	Девочки, n = 34 абс., (%)	Всего, n = 78 абс., (%)
1. Практически здоровые дети	10 (23%)	6 (18%)	16 (20,5%)
2. Часто болеющие дети	6 (14%)	8 (23%)	14 (18%)
3. Аллергические болезни	21 (48%)	12 (35%)	33 (42%)
4. Генетическая патология	2 (4%)	2 (6%)	4 (5%)
5. Патология мочевыводящих путей	1 (2%)	2 (6%)	3 (4%)
6. Патология ЛОР-органов	1 (2%)	1 (3%)	2 (2,5%)
7. Патология нервной системы	3 (7%)	2 (6%)	5 (6,5%)
8. Эндокринная патология	0	1 (3%)	1 (1,5%)





Наблюдение за вакцинированными детьми велось в течение 1 года после иммунизации. Оценивались состояние здоровья, течение основного и сопутствующего заболеваний, количество ОРИ в год после вакцинации (по сравнению с предшествующим годом). Был произведен контроль уровня антител против Hib, оценены иммунологические показатели.

Анализируя данные катamnестического наблюдения за вакцинированными детьми, учитывалось широко распространенное мнение о том, что у детей с аллергической патологией и у часто болеющих в большей степени возникают осложнения после вакцинации, и происходит наложение интеркуррентных заболеваний как в раннем поствакцинальном периоде, так и в отдаленные после вакцинации сроки. В научной литературе мы не нашли подтверждения этому мнению, поэтому было решено при описании данных катamnеза (течения основного заболевания после иммунизации и заболеваемости ОРИ в течение года после иммунизации) у детей с различными видами патологии выделить эти две группы детей отдельно.

В наблюдении приняли участие 16 практически здоровых детей в возрасте от 1,5 до 6 лет. Состояние всех детей через 1 год после законченного курса вакцинации оставалось стабильным, жалоб родители не предъявляли. 4 ребенка данной группы (25%), которые посещали детское дошкольное учреждение, со слов родителей «стали болеть реже». У остальных 12 детей (75%) каких-либо изменений в состоянии здоровья детей родители не отмечали.

В группе часто болеющих наблюдались 14 детей в возрасте от 2 до 6 лет. Улучшение отмечалось у 12 детей (86%): количество случаев ОРИ уменьшилось, течение развившихся ОРИ было более легким, антибактериальная терапия назначалась достоверно реже. Ни у одного ребенка не отмечалось ухудшения состояния в течение года после проведенной вакцинации. Один из наблюдаемых детей в данной группе перенес отек Квинке при погрешности в диете. У остальных детей ухудшения в состоянии здоровья отмечено не было.

С аллергической патологией наблюдались 33 ребенка в возрасте от 1,5 до 6 лет. Состояние детей с atopическим дерматитом оценивалось по выраженности и распространенности кожных высыпаний, при поллинозе — по частоте и длительности обострений, необходимости назначения симптоматической терапии, при бронхиальной астме — по количеству обострений (по сравнению с предыдущим годом). Улучшение по основному заболеванию отмечалось у 12 детей группы (36,5%). Состояние оставалось прежним у 17 пациентов (51,5%). Ухудшение по аллергическому заболеванию диагностировано у 4 детей (12%). У трех детей с локализованной формой atopического дерматита появились проявления сезонного аллергического ринита. У одного ребенка локализованная форма atopического дерматита перешла в распространенную. Однако, ухудшение в состоянии у детей с аллергической патологией можно связать не с вакцинацией, а с отсутствием у них профилактики atopического марша. Ухудшения со стороны других органов и систем отмечено не было.

В группе детей с другими видами патологии (генетической, эндокринной патологией, с заболеваниями ЛОР-органов, мочевыводящих путей и нервной системы) наблюдались 15 детей в возрасте от 2 до 6 лет. Состояние по основному заболеванию и сопутствующей патологии сохранялось стабильным у всех детей группы на протяжении 1 года наблюдения.

Таким образом, существенных изменений в состоянии здоровья детей (как практически здоровых, так и с различными отклонениями в состоянии здоровья), вакцинированных против Hib-инфекции в течение 1 года после законченного курса иммунизации выявлено не было.

Для оценки влияния вакцинации против Hib-инфекции на состояние здоровья детей проводился сравнительный анализ заболеваемости ОРИ в различных группах детей до и после вакцинации, который оценивался по частоте эпизодов ОРИ в течение года после вакцинации по сравнению с годом, предшествующим иммунизации. Сравнение проводилось в каждой группе детей (рис.). Важно отметить, что частота ОРИ до и после вакцинации против Hib-инфекции анализировалась только у тех детей, которые за этот период не получали дополнительно вакцины, влияющие на заболеваемость респираторной инфекцией (пневмококковую и противогриппозные). В группе практически здоровых детей разница в частоте случаев ОРИ до и после вакцинации составляет 5,5% и является недостоверной. У детей с различными видами патологии, в частности, в группе часто болеющих произошло достоверное снижение частоты случаев ОРИ после вакцинации ($p < 0,005$). У детей с другими видами патологии динамика ОРИ в течение года до и после вакцинации не существенна и не является статистически достоверной.

Таким образом, можно сделать вывод, что вакцинация против Hib-инфекции значительно снижает заболеваемость ОРИ у тех детей, у которых она исходно высокая — у часто болеющих.

В последних работах российские авторы получили аналогичные данные о влиянии вакцинации против Hib-инфекции на заболеваемость часто болеющих детей острой респираторной инфекцией [11, 12].

У 60 детей в катamnезе изучался иммунный статус. Показатели иммуноглобулинов (G, A, M, E) оценивали

Рис. Количество ОРИ в течение 1 года до вакцинации по сравнению с годом после вакцинации

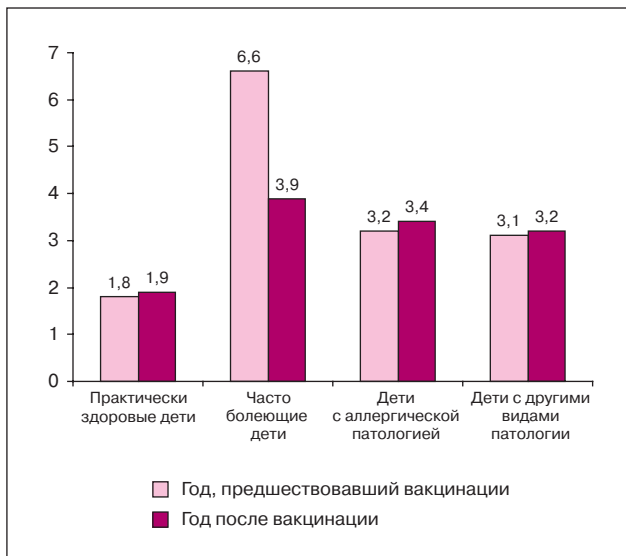


Таблица 2. Показатели антител у детей до, после и через 1 год после вакцинации

В катамнезе	Показатели		
	Отрицательные показатели (менее 0,15 мкг/мл)	Сомнительные показатели (от 0,15 до 1 мкг/мл)	Положительные показатели (более 1 мкг/мл)
n = 60	0	7 (11,5%)	53 (88,5%)

отдельно у детей практически здоровых и с различной патологией.

В группе практически здоровых детей ($n = 9$) показатели трех классов иммуноглобулинов (G, A, M) статистически достоверно не отличались от нормы ($p > 0,05$), уровень IgE не превышал верхнюю границу нормы.

В группе детей с различными видами патологии ($n = 51$) значения IgG, IgA и IgM оказались статистически выше средних возрастных норм ($p < 0,05$). Средняя концентрация IgE также превышала норму (в основном, у детей с аллергической патологией).

Оценка уровня антител против Hib-инфекции проводилась у детей, наблюдавшихся в катамнезе, через 1 год после законченного курса иммунизации (табл. 2).

Из 53 детей (88,5%) с выявленными защитными титрами антител три ребенка были вакцинированы в возрасте до 1 года (2 ребенка наблюдались в группе практически здоровых детей, 1 страдал atopическим дерматитом). Согласно инструкции по применению вакцины, этим детям необходима ревакцинация, но, учитывая, что титр антител у них на момент обследования был оптимальным, ревакцинация им не проводилась.

У 7 детей из 60 (11,5%) (2 ребенка из группы практически здоровых детей, 5 детей с аллергической патологией) выявленный титр антител находился в сомнительных значениях — ниже 1 мкг/мл. Это говорит о недостаточной защите против Hib-инфекции. В нашей работе — это дети, вакцинированные до года жизни (2 пациента), 1 ребенок с селективным парциальным дефицитом IgA, 2 ребенка — с аллергической патологией, 1 пациент, рожденный с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, а также 1 ребенок, перенесший тяжелую асфиксию в связи с аспирацией рвотными массами на фоне фебрильных судорог, возникшую за 1 месяц до его катамнестического обследования.

Таким образом, по результатам нашего исследования, защитный уровень антител против Hib-инфекции сохраняется через год после законченного курса вакцинации не у всех детей (у 88,5%). Важно отметить, что у 50% детей, вакцинированных в первые 12 месяцев жизни, через год после законченного курса иммунизации антитела сохранились в защитных титрах, что соответствует данным литературы [10]. Таким детям в ближайшее время ревакцинация не рекомендована.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В. К., Катосова Л. К., Федоров А. М. Данные о роли гемофильной палочки b в патологии детского возраста (аналитический обзор). — М., 2003: 2–12.
2. Костинов М. П. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций. — М.; 1997.
3. Рыжов А. А., Костинов М. П., Магаршак О. О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекции у лиц с хронической патологией // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2004; 6: 24–27.
4. Таточенко В. К. Безопасность вакцинации: современные данные // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (3): 73.
5. Платонов А. Е., Королева И. С., Платонова О. В. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2006; 4: 36–43.
6. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b Disease at the Beginning of the 21st Century: Global Analysis of the Disease Burden 25 Years after the Use of the Polysaccharide Vaccine and a Decade after the Advent of Conjugates // Clin. Microbiol. Rev. — 2000; 13: 302–317.
7. Ботвиньева В. В., Намазова Л. С., Гайворонская А. Г. и др. Изучение эффективности и безопасности вакцинации против

гемофильной инфекции типа b у детей раннего возраста // Педиатрическая фармакология. — 2008; 5 (5): 10–12.

8. Ботвиньева В. В., Намазова-Баранова Л. С., Гайворонская А. Г. Сравнительная оценка эффективности и безопасности двух вакцин против гемофильной инфекции типа b Акт-Хиб и Хиберикс у детей // Педиатрическая фармакология. — 2009; 6 (3): 13–17.
9. Иммунопрофилактика — 2009. (Справочник, 9-е издание, дополненное) / под редакцией В. К. Таточенко и Н. А. Озерецковского. — М., 2009: 95–96, 115–117, 123, 129.
10. Учайкин В. Ф., Шамшева О. В. Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее. — М., 2001: 195–198.
11. Медуницын И. В. Вакцинология. — Москва: Триада-Х, 2004: 257–258.
12. Баранникова Н. В., Деревянкина Г. Н. Влияние сочетанной вакцинации конъюгированной вакцины против Хиб-инфекции и 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины на снижение заболеваемости ОРЗ и внебольничными пневмониями любой этиологии у детей младшего возраста // Бюл. «Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики». — 2009; 2 (58): 9–10.



У недоношенных детей особые потребности

Забота о недоношенном малыше – это сложная задача, требующая значительных усилий. При ее решении необходимо уделять большое внимание индивидуальным потребностям каждого ребенка в питании.



Теперь есть питание, которое им отвечает

Компания Abbott Nutrition представляет инновационную двухэтапную систему вскармливания недоношенных детей для применения в родильных домах и стационарах, а также после выписки в течение первого года жизни.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ВАЖНО: грудное молоко – лучшее питание для ребенка, его необходимо сохранять как можно дольше.

1. O'Connor DL, et al. Pediatrics. 2001; 108:350-371; 2. TPAN – Total Potentially Available Nucleosides; 3. Leach J.L., et al., Am J Clin Nutr 1995; 61:1224-30; 4. Schaller J.P., et al. Pediatr Res 56:883-890, 2004; 5. Koo W.W.K., et al. Pediatrics v. 111 no 5 p. 1017-1023; 6. Robbins ST, Beker LT. Infant feedings: Guidelines for Preparation of Formulas and Breastmilk in Health Care Facilities. http://www.eatright.org/cps/rde/xchg/ada/hs.xsl/nutrition_1562_ENU_HTML.htm; 7. Centers for Disease Control and Prevention. 2001. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5114a1.htm>. Accessed 6/16/09; 8. US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Nutritional Products, Labeling and Dietary Supplements. <http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/Product-SpecificInformation/InfantFormula/AlertsSafetyInformation/ucm111299.htm>. Accessed 10/20/09; 9. Carver et al., Pediatrics. 2001; 683-689; 10. Aggett P.J., et al., JPN 42:596-603, 2006
Similac Special Care произведен в Канаде. Свидетельство о гос. регистрации: № 77.99.19.5.У.2376.4.10 от 16.04.2010 г.
Similac NeoSure произведен в Испании. Свидетельство о гос. регистрации: № 77.99.19.4.У.8819.9.09 от 16.09.2009 г.



Инновационная двухэтапная система вскармливания недоношенных детей

Новинка!

Similac Special Care – новый уникальный продукт для использования **в родильных домах и стационарах**, отвечающий особым потребностям недоношенных детей:

- Имеет оптимальную калорийность и витаминно-минеральный состав
- Содержит систему **IQ** – уникальную комбинацию длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот
- Способствует развитию головного мозга и зрения¹
- Содержит комплекс нуклеотидов **TPAN**^{2,3} для развития иммунной системы ребенка⁴
- Содержит специально разработанную смесь растительных жиров без добавления пальмового масла, способствующую оптимальному усвоению кальция и жирных кислот⁵

! Эффективность и безопасность применения **Similac Special Care** подтверждена более чем в 55 клинических исследованиях

! **Similac Special Care** соответствует рекомендациям FDA, ADA и CDC по замене сухих смесей для кормления недоношенных детей в ОИТ на жидкие смеси⁶⁻⁸

Similac NeoSure – новый продукт, специально разработанный для питания недоношенных детей **после выписки** из родильного дома в течение первого года жизни:

- Способствует интенсивному росту⁹
- Содержит систему **IQ** (уникальная комбинация арахидоновой (AA) и докозагексаеновой (DHA) кислот), способствующую развитию головного мозга и зрения
- Способствует минерализации костной ткани⁵
- Содержит больше белков, витаминов и минеральных веществ, чем обычные смеси для здоровых детей
- Содержит комплекс нуклеотидов для укрепления иммунной системы ребенка⁴
- Содержит уникальную смесь растительных жиров без содержания пальмового масла, способствующую оптимальному усвоению кальция и жирных кислот⁵

! Недоношенные дети после выписки из стационара должны получать специализированную смесь в течение первого года жизни (ESPGHAN Committee on Nutrition)¹⁰



Abbott
Nutrition

Р.Ф. Тепаев

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Комментарий к статье О. Заболотиной «Эволюция развития знаний в области реанимирования человека»

24



Ведущий рубрики:

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

В феврале 2010 г. в рамках XIV Конгресса педиатров России с международным участием состоялась встреча директора Научного центра здоровья детей РАМН, академика РАМН А.А. Баранова и доктора Геннадия Фузайлова (Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School), где были определены основные направления перспективного сотрудничества между двумя ведущими медицинскими учреждениями России и США, в частности проведение совместных научных исследований, участие американских партнеров в совместных зарубежных публикациях, диссертационных работах, обучение со-

трудников НЦЗД РАМН в Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, проведение мастер-классов. В рамках запланированной работы проводится подготовка к проведению мастер-класса по сердечно-легочной реанимации (Pediatric

Advanced Life Support — PALS) в сентябре 2010 г. с участием доктора Геннадия Фузайлова (Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School) и профессионального тренера по сердечно-легочной реанимации Ольги Заболотиной (Health Educator, New England Sports Academy).

Не вызывает сомнений актуальность одного из выбранных направлений совместной деятельности указанных центров — развитие современной системы обучения сердечно-легочной реанимации и включение ее в процесс подготовки врачей-педиатров. Снижение детской смертности — государственная задача, которую можно решать многими путями (например, улучшением социально-экономического положения, качества жизни населения и т.д.). Однако, наравне с этим, абсолютно необходимо создание и эффективной системы обучения детской реанимации, основанной на лучших достижениях международного опыта. Анализ смертности детской и подростковой популяции в России (0–17 лет) по основным классам болезней свидетельствует о том, что главными являются внешние причины: несчастные случаи, отравления, автомобильные катастрофы и т.д. В рамках запланированной работы подготовлена представленная ниже статья, которую необходимо расценивать как открытое письмо, как идею акцентировать внимание читателей журнала (в первую очередь врачей-педиатров) на внедрение современной, отвечающей запросам международного уровня, системы обучения сердечно-легочной реанимации в процессе подготовки как студентов педиатрических факультетов, так и врачей на этапах профессионального последиplomного образования.

О. Заболотина

Академия спорта Новой Англии, США

Эволюция развития знаний в области реанимирования человека

Контактная информация:

Заболотина Ольга, RN, BS, MS, Health Educator, New England Sports Academy

Адрес: 345 University Avenue, Westwood, MA 02090, e-mail: olgazabolotina@yahoo.com

Статья поступила: 15.03.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

Изучение истории развития реанимирования человека является первым шагом в понимании современных подходов к сердечно-легочной реанимации. Значительное повышение показателей выживаемости обусловлено значительным увеличением объема знаний, опыта, совершенствованием реанимационных технологий. Развитие структуры сердечно-легочной реанимации, разработка рекомендаций, утвержденных для обучения и практического использования, решение вопросов на государственном уровне сопровождаются существенным снижением смертности как на госпитальном, так и на догоспитальном уровнях.

Ключевые слова: дети, сердечно-легочная реанимация, этапы развития, обучение педиатров.

25

Введение. Острая сердечная недостаточность развивается, по крайней мере, у 350 000 человек каждый год в США, то есть каждые 90 секунд [1]. Большинству из этих людей проводят сердечно-легочную реанимацию (СЛР). Это единственный известный эффективный метод достаточно длительного поддержания жизни человека до получения квалифицированной помощи (обычно это дефибрилляция и внутривенное введение кардиотропных препаратов). Термин «сердечно-легочная реанимация» впервые был употреблен менее 50 лет назад, это молодая наука, однако корни реанимирования человека уходят столетиями назад.

Краткая история реаниматологии. История реаниматологии как науки насчитывает несколько тысячелетий, где были этапы удачных экспериментов и блестящих наблюдений, процессы медленной адаптации, забытых и вновь открытых идей.

Считается, что первую запись процесса реанимирования с использованием дыхания рот в рот можно найти в Библии. Вавилонский Талмуд содержит описание того, как баран с травмой шеи был спасен путем вставления «святой» тростинки в трахею [2]. Бельгийский анатом Андреас Везалий (Andreas Vesalius) проводил подобные эксперименты спустя целое тысячелетие [3]. Эти знания, однако, оставались без должного внимания до XVIII в., так как их применение у людей считалось невозможным. В 1768 г. было образовано Датское общество (Dutch Humane Society), члены которого — врачи и обычные люди, действуя совместно, оказывали помощь жертвам утопления. Необходимо отметить, что основной причиной смерти в те годы был несчастный случай, а не сердечный приступ. Были разработаны и распространены правила реанимирования, и даже предложено денежное вознаграждение в случае их удачного применения [4].

O. Zabolotina

New England Sports Academy, USA

Evolution of knowledge development in human resuscitation

Study of human resuscitation development history is the first step in understanding modern approaches to cardiopulmonary resuscitation. A significant increase in survival parameters is driven by accumulation of knowledge, expertise, improvement in resuscitation technologies. Development of cardiopulmonary resuscitation structure, development of recommendations approved for study and practical use, addressing these issues at the state level are accompanied with a significant reduction in mortality both at the hospital and pre-hospital levels.

Key words: children, cardiopulmonary resuscitation, development stages, training of pediatricians.



Наружный массаж сердца был впервые описан Джоном Ховардом (John Howard) в XVIII столетии. В начале XX в. врач Джордж Крайл (George Crile) описал эксперимент на животных, в котором сочетались массаж сердца, искусственное дыхание и внутривенное введение адреналина. Поль Золл (Paul Zoll) провел первую успешную наружную дефибрилляцию на человеке с повторяющейся потерей сознания и фибрилляцией желудочков [5]. Питер Сафар (Peter Safar) и Джеймс Элам (James Elam) официально внедрили незаслуженно забытое искусственное дыхание рот в рот в 1958 г., а в 1960 г. дыхание рот в рот было наконец-то скомбинировано с массажем сердца, чтобы стать сердечно-легочной реанимацией в том виде, в котором она существует и сейчас.

Методы реанимации бессмысленны при отсутствии специально обученных людей. В 1930 г. врачи Клод Бек (Claude Beck) и Дэвид Лейнингер (David Leighninger) сформировали и обучили одну из первых госпитальных команд по оказанию неотложной жизненно важной помощи пациентам при внезапной смерти [3].

Современные принципы реанимации. В 1970-х годах в США принципы реанимации были объявлены как необходимые для изучения широкой публикой. История реанимации, однако, не закончилась в начале 70-х. В 1979 г. был разработан первый наружный переносной дефибриллятор. Массовое распространение автоматического наружного дефибриллятора произвело революцию в реанимировании человека и доказало свою эффективность еще 30 лет назад [6]. Выживаемость от фибрилляции желудочков до и после внедрения кратких программ по обучению проведения дефибрилляции значительно улучшилась. Большинство больниц более чем удвоило вероятность выживания пациентов с приступами фибрилляции желудочков благодаря фокусированию усилий на немедленном применении электрошоковой терапии при наступлении приступа [7].

В США современные принципы реанимации зависят от возраста пациента, квалификации реанимирующего, места проведения реанимационных мероприятий и включают следующие категории: сердечно-легочная реанимация (Cardiopulmonary Resuscitation — CPR) — дыхание рот в рот и компрессия сердца; базовая сердечно-легочная реанимация (Basic Life Support — BLS) — применение дефибриллятора; квалифицированная сердечно-легочная реанимация (Advanced Cardiac Life Support — ACLS), детская квалифицированная сердечно-легочная реанимация (Pediatric Advanced Cardiac Life Support — PALS) — эндотрахеальная интубация и применение кардиотропных препаратов; сердечно-легочная реанимация новорожденных (Neonatal Resuscitation); квалифицированная помощь при травме (Advanced Trauma Life Support — ATLS) — спасение жизни пациентов, получивших тяжелую травму. Действия по оказанию сердечно-легочной реанимации и базовой сердечно-легочной реанимации применяются вне больничного учреждения и не требуют наличия медицинского оборудования.

Многие страны приняли основные принципы (алгоритмы) реанимационных мероприятий и создали структуры для оказания внутригоспитальной и внегоспитальной реанимационной помощи и дальнейшего развития знаний в этой области. В США стандарты реанимационных мероприятий регулирует Американская ассоциация сердца

(American Heart Association), в Европе — Европейский реанимационный совет (European Resuscitation Council), в Великобритании — Реанимационный совет Великобритании (UK Resuscitation Council), существуют Реанимационный совет Южной Африки (Resuscitation Council of Southern Africa), Новозеландский реанимационный совет (New Zealand Resuscitation Council) и т.д. Создание Международного комитета по взаимодействию в области реанимации (The International Liaison Committee on Resuscitation, ILCOR) открыло уникальную возможность международного сотрудничества в развитии основных принципов реанимации. Международный комитет сформирован в 1993 г. и включает представителей Реанимационных советов всего мира. Целью Международного комитета является идентификация и рассмотрение международных достижений науки в области сердечно-легочной реанимации и неотложной кардиологической помощи для выработки согласованных международных рекомендаций [8].

Представители Международного комитета определили 6 важнейших направлений: базовая сердечно-легочная реанимация, квалифицированная сердечно-легочная реанимация, острый коронарный синдром, детская сердечно-легочная реанимация, сердечно-легочная реанимация новорожденных и вопросы обучения [9]. Обучение по квалифицированной сердечно-легочной реанимации направлено на создание порядка и систематического подхода при лечении сердечных приступов врачами. Немедленный успех применения реанимационных действий для всех пациентов составляет 39,7% (62/156). Присутствие, по крайней мере, одного обученного квалифицированной сердечно-легочной реанимации члена команды при осуществлении реанимационных действий в госпитале повышает как долгосрочную, так и краткосрочную выживаемость после сердечного приступа [10].

Квалифицированная сердечно-легочная реанимация взрослых и детская квалифицированная сердечно-легочная реанимация являются продолжением действий базовой сердечно-легочной реанимации и требуют более квалифицированных знаний и навыков медицинского персонала. Основные принципы квалифицированной сердечно-легочной реанимации впервые были опубликованы в 1974 г. Американской ассоциацией сердца [11]. Изменения были внесены в 1994 г., принципы были вновь пересмотрены в 1997 г. и последний раз — в 2005 г.

Поскольку причины внезапной смерти и эпидемиология критических состояний в педиатрии отличаются от таковой у взрослых, к детям должен быть применен иной подход при оценке их состояния и последующих действий. В 1983 г. Американская ассоциация кардиологов рекомендовала разработать курс квалифицированной сердечно-легочной реанимации детей для обучения педиатров [12]. Первое руководство по квалифицированной сердечно-легочной реанимации детей было издано в 1988 г., и в это же время был проведен первый обучающий курс [13]. Последние изменения в него были внесены в 2005 г.

Курс квалифицированной сердечно-легочной реанимации детей является в США обязательным требованием при обучении студентов-педиатров [14].

Своевременное применение рекомендаций и принципов квалифицированной сердечно-легочной реанимации детей ассоциируются со снижением смерт-



ности (8,69–15,01%) и функциональной морбидности (1,24–4,23%) [14].

Заключение. Прогресс в области реанимирования человека является триумфом медицины. Изучая историю реаниматологии, легче понять и проследить ее современное развитие. Благодаря развитию новых знаний и технологий поразительно улучшаются показатели выживаемости.

Решение вопросов реаниматологии на государственном уровне, развитие структуры реанимации, ее основных принципов и рекомендаций для каждой страны позволяет значительно снизить летальность как на догоспитальном, так и на госпитальном уровнях.

Автор выражает благодарность д-ру Геннадию Фузайлову (Gennadiy Fuzaylov, M.D., Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Management, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA) за его помощь в процессе подготовки и пересмотра этой работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Myerburg R.J., Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O., Braunwald E., eds. Braunwald's Heart Disease. Philadelphia Pa: Elsevier Saunders, 2005: P. 866.
2. The Babylonian Talmud, Tractate Hullin. Cashdan E, trans. London, UK: The Soncino Press. 1989: P. 57.
3. Jonas A. Cooper, Joel D. Cooper, Joshua M. Cooper. Cardiopulmonary Resuscitation: History, Current Practice, and Future Direction // Circulation. — 2006; 114: 2839–2849.
4. Safar P. History of cardiopulmonary cerebral resuscitation. In: Kaye W., Bircher N., eds. Cardiopulmonary Resuscitation. — New York, NY: Churchill Livingstone, 1989: P. 1–53.
5. Zoll P.M., Linenthal A.J., Gibson W. et al. Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock // N. Engl. J. Med. — 1956; 254: 727.
6. Diack A.W., Welborn W.S., Rullman R.G. et al. An automatic cardiac resuscitator for emergency treatment of cardiac arrest // Med. Instrum. — 1979; 13: 78.
7. Ornato J.P., Om A. Community experience in treating out-of-hospital cardiac arrest. In: Akhtar M., Myerburg R.J., Ruskin J.N. eds. Sudden Cardiac Death: Prevalence, Mechanisms, and Approach to Diagnosis and Management. Baltimore // Hagerstown, Md: Williams & Wilkins. — 1994: 450.
8. The International Liaison Committee on Resuscitation. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) Consensus on Science with Treatment Recommendations for Pediatric and Neonatal Patients: Pediatric Basic and Advanced Life Support // Pediatrics. — 2006; 117 (5): 955–977.
9. Moretti M., Machado Cesar L., Nusbacher A. et al. Advanced cardiac life support training improves long-term survival from in-hospital cardiac arrest // Resuscitation. — 2007; 72 (3): 458–465.
10. Mutchner L. The ABCs of CPR — again // Am. J. Nurs. — 2007; 107 (1): 60–70.
11. Bardella I. Pediatric Advanced Life Support: A Review of the AHA Recommendations // The American Family Physician. — 1999. October, 15.
12. Quan L., Seidel J.S. Pediatric advanced life support: instructor's manual // Dallas: American Heart Association, 1997.
13. Halamek L. P., Kaegi D.M. Who's teaching neonatal resuscitation to housestaff? Results of a national survey // Pediatrics. — 2001; 107: 249–255.
14. Joseph A., Bradley A., Yong Y. et al. Mortality and Functional Morbidity After Use of PALS/APLS by Community Physicians // Pediatrics. — 2009; 124 (2): 500–508.

В помощь педиатру!



**Рекомендуется
приучать ребенка
к горшку в возрасте
около 18 месяцев**

Признаки готовности:

- ☐ ребенок остается сухим больше 2 часов подряд в дневное время;
- ☐ акты дефекации становятся регулярными и предсказуемыми;
- ☐ ребенок умеет ходить и в состоянии самостоятельно садиться на горшок;
- ☐ ребенок знает и понимает, для чего предназначен горшок и/или унитаз;
- ☐ у ребенка имеется фразовая речь (не менее чем из двух слов);
- ☐ ребенок начинает демонстрировать свою независимость при помощи слова «нет»;
- ☐ ребенок понимает и готов следовать инструкциям родителей;
- ☐ жестами или словами ребенок в состоянии сигнализировать о потребности в осуществлении физиологического акта;
- ☐ ребенок умеет самостоятельно снимать трусы, подгузник, колготки при попытке воспользоваться горшком;
- ☐ ребенок демонстрирует нежелание ходить в запачканном подгузнике;
- ☐ ребенок проявляет интерес к подражанию действиям других членов семьи в туалете.

**Рекомендуется
начинать приучение
ребенка к горшку
в возрасте около
18 месяцев**

www.pediatr-russia.ru

на правах рекламы

Д.Ю. Качанов^{1, 2}, Т.В. Шаманская¹, К.В. Добренков¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва

² Московский областной онкологический диспансер, Балашиха

Особенности иммунопрофилактики детей с онкологическими заболеваниями

Контактная информация:

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом детской и подростковой онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, д. 117, корп. 2, e-mail: varfolomeeva-07@mail.ru

Статья поступила: 25.01.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

Дети, страдающие онкологическими заболеваниями, относятся к группе иммунокомпрометированных больных. Они в большей степени подвержены риску тяжелого течения «банальных» инфекций детского возраста. Выработка безопасных и эффективных методов специфической иммунопрофилактики контролируемых инфекционных болезней у этого контингента детей — одна из важнейших задач современной медицины. Важно также правильно организовать вакцинацию окружающих пациента лиц для исключения риска развития поствакцинальных осложнений у больного (невакцинированного) ребенка. В статье представлен подробный обзор имеющегося в мире опыта вакцинации детей со злокачественными новообразованиями. Представлены современные принципы иммунопрофилактики у детей, получающих как стандартную противоопухолевую терапию, так и перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: дети, злокачественные новообразования, вакцинация.

Онкологическая патология, несмотря на относительную редкость в детской популяции (12–15 на 100 тыс. детского населения), занимает второе место в структуре смертности детей в возрасте 1–14 лет [1, 2]. Неудачные исходы терапии злокачественных новообразований у детей могут быть связаны как с агрессивным/рефрактерным течением опухолевого процесса, так и с осложнениями, развившимися на фоне лечения.

Одно из ведущих мест в структуре осложнений противоопухолевого лечения занимают инфекции. Дети, страдающие злокачественными новообразованиями, подвержены высокому риску инфекций, вызванных бактериями, грибами, вирусами и простейшими, а спектр возбудителей зависит как от самого заболевания, так и от вида лечения. В свою очередь, повышенный риск развития инфекционных осложнений обусловлен как самой болезнью, так и нарушением всех звеньев

D.Y. Kachanov^{1, 2}, T.V. Shamanskaya¹, K.V. Dobrenkov¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹ Federal Clinical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

² Moscow Regional Oncological Hospital, Balashiha

Vaccination of children with malignancies

Children suffering from oncological diseases fall into the group of immunocompromised patients. They are more at risk of severe children's banal infections. Development of safe and efficient methods for immunological prevention of preventable infectious diseases in this group of children is one of priorities for modern medicine. It is also important to properly organise the process of vaccinating the persons surrounding the patient to eliminate the risk of postvaccinal complications in the sick (non-vaccinated) child. The article provides a detailed overview of the global experience in vaccinating children with malignant neoplasms. It describes modern principles of immunological prevention in children both being administered the standard anticancer therapy and those have undergone transplantation of hemopoietic stem cells.

Key words: children, malignancy, vaccination



противоинфекционной резистентности в результате противоопухолевой терапии. Среди факторов, ответственных за увеличение числа инфекционных осложнений у данной группы пациентов, следует указать нарушение целостности физиологических барьеров (кожа, слизистая оболочка), нарушение питания и изменение микрофлоры организма пациента, миелосупрессию, нарушение клеточного и гуморального звеньев иммунитета [3]. Контроль инфекционных осложнений является ключевым элементом сопроводительной терапии пациентов с различными болезнями, приводящими к нарушениям в системе иммунитета.

Всех детей, страдающих злокачественными новообразованиями, в зависимости от интенсивности проводимой терапии можно разделить на две группы: пациенты, получающие противоопухолевую терапию без трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — таких большинство, и пациенты, которым проведена ТГСК. Реципиенты гемопоэтических стволовых клеток выделяются в особую группу, поскольку перечисленные выше дефекты иммунитета проявляются у них в еще большей степени, чем у детей, получающих терапию стандартными дозами химиопрепаратов, а восстановление иммунной системы занимает годы [4].

При ряде злокачественных новообразований, таких как лейкозы и лимфомы, нарушения системы иммунитета отмечаются уже в дебюте болезни и обусловлены влиянием опухоли на иммунную систему. Некоторые виды данной патологии, такие как лейкозы и лимфома Ходжкина, могут влиять на функцию лимфоцитов, приводя к нарушению адаптивного иммунитета [5]. Вместе с тем, общий уровень иммуноглобулинов и уровень антител против многих вакцинальных антигенов в дебюте заболевания у больных с лейкозами находится в пределах возрастной нормы [6, 7].

Вид проводимой терапии оказывает наиболее существенное влияние на систему иммунитета [4, 8]. Современные протоколы терапии злокачественных новообразований являются риск-адаптивными: при одном и том же виде онкологической патологии пациенты могут получать различную по интенсивности терапию в зависимости от наличия определенных факторов риска, распространенности опухолевого процесса и особенностей самого пациента.

Разработка и внедрение в практику детской онкологии моноклональных антител может оказывать выраженное специфическое влияние на отдельные звенья иммунной системы. Примером может служить ритуксимаб, представляющий собой химерные моноклональные антитела, специфичные к CD20 антигену, который в настоящее время активно используется при В-клеточных лимфопролиферативных болезнях у детей. Применение ритуксимаба приводит к значительной деплеции пула В лимфоцитов [9].

Большое число работ посвящено оценке изменений компонентов системы иммунитета у детей, получающих противоопухолевую терапию по поводу онкологической патологии, прежде всего острого лимфобластного лейкоза [10–14]. Полное восстановление количественных и качественных показателей В и Т лимфоцитов занимает примерно 6 месяцев от момента окончания противоопухолевой терапии. Восстановление уровня иммуноглобулинов занимает, как правило, один год [10].

В более поздних работах показано, что интенсификация режимов противоопухолевой терапии коррелирует с удлинением периода восстановления показателей иммунной системы у детей. Выявлено, что у детей раннего возраста выраженность иммуносупрессии выше, чем у детей старшего возраста [13, 15, 16].

Известно, что после проведения противоопухолевой терапии происходит снижение концентрации специфических антител против вакцинальных антигенов ниже протективного уровня. В результате возникает необходимость ревакцинации данной группы больных [4, 8]. Изучению снижения концентрации специфических антител против вакцинальных антигенов было посвящено большое количество опубликованных исследований, преимущественно у больных с острым лимфобластным лейкозом [6, 7, 17–20]. Van Tilburg C.M. с соавт. [21] провели детальный анализ данной проблемы, используя результаты 8 исследований у больных с острым лимфобластным лейкозом. После окончания химиотерапии процент пациентов, сохранивших протективный уровень антител против дифтерии, варьировался от 17 до 98%, против коклюша — 27–82%, столбняка — 20–98%, полиомиелита — 62–100%; *Haemophilus influenzae* тип b — 35–100%, паротита — 29–92%, кори — 29–60%, краснухи — 72–92%. Столь большие расхождения в результатах различных исследований объясняются несколькими причинами: использованием различных нормативов для определения понятия «протективный уровень»; относительно небольшим числом пациентов, включенных в некоторые исследования; различиями в вакцинах, используемых в разных странах, и ответом на иммунизацию в разных популяциях [21].

Интересной представляется работа немецких авторов, в которой проведен анализ иммунитета к *Streptococcus pneumoniae* у детей, получивших терапию по поводу острого лимфобластного лейкоза [22]. Ни один ребенок не был вакцинирован против пневмококка до дебюта болезни. Определялись уровень специфических антител к наиболее распространенным серотипам пневмококка и подклассы лимфоцитов через 3 и 9 месяцев от момента окончания терапии. В течение периода наблюдения происходило восстановление уровня IgG, IgG₂ и подклассов лимфоцитов. Вместе с тем, уровень специфических антител к пневмококку не нарастал, оставаясь ниже значений, характерных для здоровых невакцинированных детей и даже ниже протективного уровня. Эти данные подтверждают предположения, что после окончания терапии злокачественного новообразования дети остаются предрасположенными к развитию инвазивной пневмококковой инфекции, поднимая вопрос о необходимости вакцинации данного контингента больных.

В настоящее время опубликовано несколько исследований, оценивавших риск развития вакциноуправляемых инфекций у детей со злокачественными новообразованиями [23–25]. В частности, получены данные в отношении риска инфицирования *S. pneumoniae*.

Исследование, проведенное в Германии, оценило риск развития инвазивных пневмококковых инфекций у детей с острым лимфобластным лейкозом [23]. Относительный риск развития инвазивной пневмококковой инфекции по сравнению с общей популяцией составил 11,4 (95%; доверительный интервал 5,6–20,9), при этом наибольший риск выявлен у детей в возрасте 5–9 лет —



50,6 (95%; доверительный интервал 16,1–122,1). Чрезвычайно важным наблюдением явилось то, что у 5 пациентов (45,4%) инфекция развилась на этапе поддерживающей терапии, как правило, не сопряженной с выраженной нейтропенией.

Эпидемиологическое исследование, проведенное в Дании, подтвердило более ранние наблюдения, указывающие на повышенный риск развития инвазивных пневмококковых инфекций у детей с хронической патологией [24]. Доказаны значимость злокачественных новообразований, спленэктомии, трансплантации костного мозга или солидных органов как факторов риска инвазивных пневмококковых инфекций.

Помимо повышенного риска развития инфекционных осложнений, у детей с онкологической патологией возможно более тяжелое течение ряда вакциноуправляемых инфекций, таких как корь и ветряная оспа [26, 27].

Отдельного рассмотрения заслуживают пациенты, имеющие функциональную или анатомическую асплению. Селезенка является ключевым органом, вовлеченным в механизмы врожденного и приобретенного иммунитета. Нарушения функции селезенки проявляются сниженной продукцией антител к полисахаридным антигенам, снижением уровня IgM и пропердина (белка системы комплемента) [28, 29]. При злокачественном новообразовании аспления может являться следствием спленэктомии или лучевой терапии на область селезенки (функциональная аспления). Дети с нарушением функции селезенки имеют высокий риск развития фульминантного сепсиса, вызванного инкапсулированными бактериями, преимущественно *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *Neisseria meningitidis*. Вероятность развития сепсиса и ассоциированная летальность у детей выше, чем у взрослых. Наибольшая смертность отмечается у детей первых 2 лет жизни.

Пожизненный риск развития жизнеугрожающей инфекции у больных с аспленией составляет 5%. При этом наибольшее число случаев регистрируется в течение первых 3 лет от момента облучения/удаления селезенки: 30% случаев на протяжении первого года и 50% в течение первых 2 лет [28]. Однако, случаи жизнеугрожающего сепсиса описаны и через 20 лет после спленэктомии. В исследовании G. E. Schutze с соавт. проанализированы 26 эпизодов инвазивных пневмококковых инфекций, развившихся у детей с врожденной аспленией или удаленной хирургическим путем селезенкой. 75% больных были вакцинированы против пневмококка с использова-

нием полисахаридной вакцины, 82% пациентов получали с профилактической целью антибактериальные препараты. Тем не менее, смертность в данной группе больных составила 27% [30].

В связи с высоким риском развития сепсиса все пациенты, которым планируется проведение спленэктомии или облучение селезенки, должны быть вакцинированы против *S. pneumoniae*. При этом вакцинация должна быть завершена не менее чем за 14 дней до операции или лучевой терапии. У пациентов с лимфомой Ходжкина, по возможности, вакцинация должна быть проведена за 7–10 дней до начала терапии, поскольку в более поздние сроки существенно уменьшается частота иммунологического ответа [50]. Кроме того, рекомендуется проведение ревакцинации через 3–5 лет (табл. 1) [28]. Следует отметить, что аспления не является противопоказанием к проведению вакцинации, в том числе и живыми вакцинами. Более того, больным с аспленией показано проведение ежегодной вакцинации против гриппа, а также против ветряной оспы [28]. Кроме вакцинации, всем пациентам с аспленией должны проводить антибактериальную терапию [28, 29]. Комитет по стандартам в области гематологии Великобритании рекомендует проводить профилактику всем больным с нарушением функции селезенки пожизненно, особенно в первые 2 года от момента спленэктомии, и всем детям до достижения ими 16 лет [52]. Препаратом выбора является феноксиметилпенициллин, альтернативой могут служить амоксициллин или эритромицин. Доза феноксиметилпенициллина составляет 125 мг 2 раза в день для детей в возрасте младше 5 лет, 250 мг 2 раза в день в возрасте старше 5 лет. Доза амоксициллина также зависит от возраста: 20 мг/кг в сут 2 раза в день для детей 2–5 лет, 250 мг 2 раза в день — у детей старше 5 лет [28].

Особую группу больных с точки зрения контроля инфекционных осложнений представляют реципиенты гемопоэтических стволовых клеток [31]. Спектр возбудителей инфекционных осложнений определяется кинетикой восстановления различных звеньев иммунной системы. Условно посттрансплантационный период разделяют на 3 фазы: раннюю (дни от 0 до +30), промежуточную (дни от +30 до +100) и позднюю (после +100 дня). Для целей настоящей работы наибольший интерес представляет поздняя посттрансплантационная фаза, поскольку в более ранние сроки реципиенты находятся под пристальным контролем врачей-трансплантологов. Следует отметить, что риск развития инфекционных осложнений гораздо выше у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток по сравнению с реципиентами аутологичной трансплантации.

Спектр основных возбудителей после 100-го дня от момента трансплантации представлен инкапсулированными микроорганизмами, такими как *S. pneumoniae*, *H. influenzae* тип b и вирусом *Varicella-zoster*. Активная хроническая реакция трансплантат-против-хозяина — основной фактор риска инфекционных осложнений в позднюю фазу. Другими факторами риска являются: стероидная терапия, функциональный гипоспленизм, замедленная реконституция CD4+ лимфоцитов, гипогаммаглобулинемия (особенно снижение IgG₂), нарушенная опсонизирующая активность [31–33]. G. E. Schutze с соавт. показали, что медиана времени от момента трансплантации до развития пневмококковых инфекций

Таблица 1. Вакцинация больных перед проведением спленэктомии [28]

Неделя	Вакцина
0	Конъюгированная вакцина против <i>H. influenzae</i> тип b
0	Конъюгированная пневмококковая вакцина
0	Конъюгированная менингококковая вакцина
2	Полисахаридная менингококковая вакцина
8	Конъюгированная пневмококковая вакцина
16	Полисахаридная пневмококковая вакцина



Таблица 2. Рекомендации по вакцинации реципиентов аутологичной и аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [53, с изменениями]

Вакцина*	Рекомендации по использованию	Сроки введения (месяцы)	Кратность введения
Конъюгированная пневмококковая вакцина	Рекомендована	3–6	3–4 ¹
Вакцина против столбняка, дифтерии, коклюша	Рекомендована	6–12	3
Конъюгированная вакцина против <i>Haemophilus influenzae</i> тип b	Рекомендована	6–12	3
Менингококковая вакцина	Согласно Национальному календарю прививок	6–12	1
Инактивированная полиомиелитная вакцина	Рекомендована	6–12	3
Рекомбинантная вакцина против гепатита b	Согласно Национальному календарю прививок	6–12	3
Инактивированная вакцина против гриппа	Рекомендована	4–6	1–2 ²
Вакцина против кори, краснухи и паротита	Рекомендована	24	1–2 ³

Примечание.
¹ После введения 3 доз конъюгированной пневмококковой вакцины возможно однократное введение 23-валентной полисахаридной вакцины для расширения спектра антител в отношении серотипов, не включенных в конъюгированную вакцину.
² Детям в возрасте < 9 лет рекомендовано введение 2 доз вакцины с интервалом в 1 месяц ежегодно от момента трансплантации до достижения возраста 9 лет.
³ Детям предпочтительно введение 2 доз вакцины.
* — Про ветряную оспу см. ниже.

у 18 реципиентов гемопоэтических стволовых клеток детского возраста составила 15 месяцев (разброс от 1 дня до 54 месяцев) [34]. Серотипы пневмококка, выделенные у больных, соответствовали спектру возбудителей у иммунокомпетентных пациентов. Все реципиенты как аутологичной, так и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток подлежат обязательной вакцинации. В 2009 г. опубликованы подробные рекомендации, представляющие собой консенсус экспертов из Европы и Северной Америки по вакцинации таких пациентов [53]. Подробная схема вакцинации представлена в табл. 2. Для оценки иммунологического ответа на вакцинацию против отдельных инфекций (пневмококк, гепатит В) рекомендуется определение уровней специфических антител. Оценка ответа на вакцинацию проводится не ранее 1 месяца от момента введения последней дозы вакцины. В случае неадекватного иммунологического ответа вопрос о проведении ревакцинации против пневмококка рассматривается индивидуально. Серонегативным пациентам рекомендована полная повторная вакцинация против гепатита В. Кроме того, в отдаленные сроки после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток всем реципиентам необходимо определение уровня специфических антител к гепатиту В, кори, дифтерии, столбняку и полиомиелиту. Тестирование проводят каждые 4–5 лет. Определение уровней специфических антител к пневмококку проводят каждые 2 года в течение первых 4-х лет после специфического лечения. Вопрос о необходимости ревакцинации решается индивидуально. Следует отметить, что вопрос о возможности вакцинации данного контингента боль-

ных всегда решается врачом-трансплантологом, поскольку конкретные сроки введения вакцин могут зависеть от статуса больного и клинической ситуации (например, течение хронической реакции трансплантат против хозяина, проведение иммуносупрессивной терапии). До настоящего времени в России не разработаны единые национальные рекомендации по вакцинопрофилактике у детей с иммунодефицитными состояниями. Решение вопроса о сроках проведения вакцинации чаще всего принимается детским онкологом, а не педиатром. В современных отечественных руководствах вопросы вакцинации детей с нарушением иммунитета изложены недостаточно полно и, как правило, описывают международный опыт, не давая конкретных рекомендаций [35]. Следствием отсутствия единых стандартов являются существенные различия в практике вакцинации в регионах и клиниках РФ: большинство детей, излеченных от злокачественных новообразований, не вакцинируются вообще, вакцинируются по «индивидуальному» графику, или спустя годы после окончания специального лечения. Каковы же основные возражения против иммунизации пациентов со злокачественными новообразованиями? Основной причиной, по которой детям с онкологическими заболеваниями в России не проводится вакцинация, является опасение по поводу развития осложнений. В настоящее время доказано, что использование инактивированных вакцин у детей со злокачественными новообразованиями, даже на этапе проведения противоопухолевой терапии, является безопасным и не приводит к повышению числа поствакцинальных осложнений [4, 8, 9]. При этом на безопасность вакцинации не влияет



вид инаktivированной вакцины: убитый цельный микроорганизм, рекомбинантная, субъединичная, полисахаридная, конъюгированная вакцины [36].

Больным, получающим иммуносупрессивную терапию, действительно нельзя проводить иммунопрофилактику живыми вакцинами, что связано с возможностью развития тяжелых инфекций, обусловленных вакцинальным штаммом микроорганизма. Противопоказаны следующие вакцины:

- БЦЖ;
- оральная полиомиелитная;
- оральная брюшнотифозная;
- против кори, эпидемического паротита и краснухи;
- против желтой лихорадки.

Вакцинация против ветряной оспы: живая аттенуированная вакцина против ветряной оспы является эффективной и безопасной при использовании у иммунокомпрометированных больных [39, 40]. Основным побочным эффектом, развивающимся у 50% больных, является появление ветрянкоподобной сыпи примерно через 1 месяц после вакцинации [39]. В подобных случаях назначается ацикловир. Сероконверсия отмечается более чем у 95% больных после двукратного введения вакцины [41]. Вакцинация больных приводит к уменьшению частоты встречаемости ветряной оспы и *Herpes zoster*, а в случае развития инфекции, вызванной «диким» штаммом вируса, — к легкому течению болезни [41]. Условиями проведения вакцинации являются ремиссия более 12 месяцев, число лимфоцитов более $1,2 \times 10^9/\text{л}$, возможность прерывания терапии на 1 неделю до и 1 неделю после вакцинации. Рекомендовано введение двух доз вакцины с интервалом 1–3 месяца [42]. Большинство экспертов едины во мнении, что использование данной вакцины возможно при условии наличия клинического протокола [9].

Вторым аргументом против иммунизации больных с онкопатологией является постулат об отсутствии эффективности вакцинации в случае ее проведения на фоне иммуносупрессивной терапии. Это подтверждается клиническими исследованиями, показавшими, что уровни антител при проведении вакцинации на фоне противоопухолевой терапии ниже, чем у здоровых детей [9].

Тем не менее, во многих зарубежных странах онкологическое заболевание ребенка не является показанием к отмене плановых профилактических прививок инаktivированными вакцинами [37, 38]. В рекомендациях по вакцинации иммунокомпрометированных больных, опубликованном Королевским колледжем педиатрии и здоровья детей Великобритании (Royal College of Pediatrics and Child Health), указывается необходимость продолжения вакцинопрофилактики всем пациентам со злокачественными новообразованиями в соответствии со сроками Календаря профилактических прививок [37]. Вакцинация может проводиться детям, находящимся в удовлетворительном состоянии, под которым понимают отсутствие инфекционных осложнений и выраженной органной токсичности, и при предполагаемом сохранении стабильного состояния в течение последующих 3 недель. Авторы признают, что эффективность подобного подхода не доказана, однако у части пациентов могут выработаться протективные уровни антител.

Консультативный совет по иммунизации США (Advisory Committee On Immunization Practices — ACIP) подчерки-

вает, что противоопухолевая терапия не является противопоказанием к использованию инаktivированных вакцин. Тем не менее, эксперты не рекомендуют проведение вакцинации на фоне химио/лучевой терапии, поскольку ответ на вакцинацию может быть недостаточным для выработки протективных уровней антител. Пациенты, вакцинированные в пределах 2 недель до начала или в процессе иммуносупрессивной терапии, должны рассматриваться как невакцинированные, и им показана ревакцинация в срок не ранее 3 месяцев от момента окончания терапии [36].

Вакцинация против пневмококковой инфекции: ранее не вакцинированным пациентам в возрасте 10 лет и старше рекомендовано введение полисахаридной вакцины до начала противоопухолевой терапии. В случае, если проведение вакцинации в момент постановки диагноза невозможно, вакцинацию против пневмококка проводят после окончания специального лечения [38].

Вакцинация детей в возрасте до 2 лет проводится только конъюгированной вакциной, начиная с 2-месячного возраста, всего 3 введения с интервалом в 8 недель [38]. У детей в возрасте 24–59 месяцев рекомендуемый график вакцинации включает двукратное введение конъюгированной вакцины с интервалом в 8 недель с последующим введением полисахаридной вакцины через 8 недель [9]. У детей в возрасте от 5 до 9 лет возможно использование как конъюгированной, так и полисахаридной вакцины [9] или соблюдение рекомендаций для детей 24–59 месяцев жизни [38].

У пациентов с неадекватным ответом на вакцинацию проведение ревакцинации признано неэффективным, в данной группе больных необходимо проведение других профилактических мероприятий [51].

Аналогично вакцинации против пневмококка больным со злокачественными новообразованиями (преимущественно с гемобластомами) рекомендуется проведение вакцинации против *H. influenzae* тип b и *N. meningitidis*. Используются конъюгированные вакцины.

Как видно из приведенных данных, принципы вакцинопрофилактики у детей со злокачественными новообразованиями до начала и на этапе проведения противоопухолевой терапии являются сопоставимыми в различных странах. Однако рекомендации по вакцинации детей после окончания специального лечения остаются предметом бурных дискуссий [4, 8, 43].

Возможны несколько стратегий вакцинации: полная повторная иммунизация; проведение ревакцинации всем пациентам, независимо от остаточного иммунитета; проведение серологических тестов для выявления уровня протективных антител и ревакцинация больных со сниженным уровнем антител; завершение плановой национальной программы вакцинации без проведения серологических тестов [43].

Как правило, если ребенок не был вакцинирован или был вакцинирован не полностью, рекомендуется продолжить вакцинацию согласно Национальному календарю профилактических прививок [8, 38]. Наибольшие дебаты возникают при обсуждении полностью вакцинированных до момента дебюта онкологической патологии больных.

F. Fiorerreda с соавт. у группы детей с острым лимфобластным лейкозом ($n = 70$) оценивали уровень антител к столбняку и гепатиту В после окончания терапии. Выяснилось, что пропорция пациентов с протективным уровнем анти-





тел сопоставима с показателями в группе здоровых детей [17]. Авторы рекомендуют продолжать вакцинацию согласно Национальному календарю прививок.

Немецкие исследователи проводили селективную ревакцинацию пациентам с острым лимфобластным лейкозом, у которых определялись уровни антител к столбняку и дифтерии ниже протективных [18].

Напротив, M. Zignol [15] и S. Patel [19] рекомендуют проведение дополнительной ревакцинации всем пациентам без определения уровня антител. S. Patel с соавт. [19] проводили дополнительную ревакцинацию против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита (с использованием инактивированной вакцины), *H. influenzae* тип b, менингококка, краснухи, кори и паротита пациентам с лейкозами через 6 месяцев от момента окончания терапии.

Следует отметить, что описанная выше практика ревакцинации больных через 6 месяцев после окончания терапии включена в национальные рекомендации в Великобритании и Австралии [37, 38]. Ревакцинация проводится всем больным независимо от статуса вакцинации до возникновения онкопатологии. Рутинная ревакцинация согласно Национальному календарю прививок у детей дошкольного возраста не проводится в случае, если она должна быть проведена в течение ближайшего года от момента введения вакцины.

Интересным представляется оценка того, насколько детские онкологи в различных странах придерживаются в своей практике принятых национальных рекомендаций по вакцинации иммунокомпрометированных больных [44–47]. 94% детских онкологов в Австралии рекомендуют проведение дополнительной ревакцинации [44], однако решение о проведении ревакцинации зависит от интенсивности терапии, которую получил больной. Только 67% опрошенных придерживались рекомендаций о проведении ежегодной вакцинации против гриппа. Путем поведения опросов родителей пациентов и изучения медицинской документации показано, что 39% участников исследования не получили

рекомендуемую дополнительную вакцинацию. Авторы считают, что одним из важных элементов, который позволит изменить существующую практику, является активное вовлечение родителей и пациентов (подростков) в обсуждение вопросов вакцинопрофилактики и сроков проведения ревакцинации.

Для эффективного контроля инфекций у детей со злокачественными новообразованиями чрезвычайно важным является контроль инфекций у родителей и лиц, непосредственно контактирующих с ребенком — стратегия «кокона» — когда все, кто окружает пациента, полностью вакцинированы согласно Национальному календарю профилактических прививок. Кроме того, родственникам больного ребенка показана ежегодная вакцинация против гриппа трехвалентной инактивированной вакциной [9]. Рассматриваются возможности вакцинации серонегативных членов семьи больного против ветряной оспы [48]. Использование вакцины против кори, краснухи и паротита у родственников больного является безопасным, тогда как введение оральной полиомиелитной вакцины противопоказано. При случайной вакцинации членов семьи данной вакциной необходимо ограничение контактов с больным ребенком на срок от 4 до 6 недель [9, 49]. В семьях, где более одного ребенка, при установлении одному из детей диагноза злокачественного новообразования целесообразна вакцинация против вируса гриппа и пневмококковой инфекции других детей, посещающих организованные детские коллективы.

В нашей стране сегодня существует острая необходимость создания национальных рекомендаций по вакцинации детей со злокачественными новообразованиями, основанных на консенсусе специалистов различных специальностей. До разработки и внедрения подобных рекомендаций в повседневную медицинскую практику более 3 тысяч детей с онкологической патологией ежегодно будут подвержены риску заболевания и гибели от инфекций, поддающихся управлению средствами вакцинопрофилактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kaatsch P., Spix C. German Childhood Cancer Registry — annual report 2006/07 (1980–2006) // Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics, University of Mainz, Germany. — 2008. URL: <http://www.kinderkrebsregister.de>. [access 15.08.2009].
2. Desandes E., Clavel J., Berger C. et al. Cancer incidence among children in France, 1990–1999 // *Pediatr. Blood. Cancer.* — 2004; 43 (7): 742–8.
3. Koh A.Y., Pizzo P.A. Fever and granulocytopenia // *Churchill Livingstone.* — 2003.
4. Patel S.R., Chisholm J.C., Heath P.T. Vaccinations in children treated with standard-dose cancer therapy or hematopoietic stem cell transplantation // *Pediatr. Clin. North. Am.* — 2008; 55 (1): 169–86.
5. Reboul F., Donaldson S.S., Kaplan H.S. Herpes zoster and varicella infections in children with Hodgkin's disease: an analysis of contributing factors // *Cancer.* — 1978; 41 (1): 95–9.
6. Reinhardt D., Houliara K., Pekrun A. et al. Impact of conventional chemotherapy on levels of antibodies against vaccine-preventable diseases in children treated for cancer // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2003; 35 (11–12): 851–7.
7. Ercan T.E., Soykan L.Y., Apak H. et al. Antibody titers and immune response to diphtheria-tetanus-pertussis and measles-mumps-

- rubella vaccination in children treated for acute lymphoblastic leukemia // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2005; 27 (5): 273–7.
8. Eposito S., Cecinati V., Brescia L., Principi N. Vaccinations in children with cancer // *Vaccine.* — 2010; 28 (19): 3278–3284.
9. Allen U.D. Immunizations for children with cancer // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2007; 49 (7): 1102–8.
10. Alanko S., Pelliniemi T.T., Salmi T.T. Recovery of blood lymphocytes and serum immunoglobulins after treatment of solid tumors in children // *Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1994; 11 (1): 33–45.
11. Alanko S., Salmi T.T., Pelliniemi T.T. Recovery of blood T-cell subsets after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia // *Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1994; 11 (3): 281–92.
12. Alanko S., Salmi T.T., Pelliniemi T.T. Recovery of natural killer cells after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia and solid tumors // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1995; 24 (6): 373–8.
13. Mustafa M.M., Buchanan G.R., Winick N.J. et al. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1998; 20 (5): 451–7.
14. Ek T., Mellander L., Andersson B., Abrahamsson J. Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2005; 44 (5): 461–8.



15. Zignol M., Peracchi M., Tridello G. et al. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy // *Cancer*. — 2004; 101: 635–41.
16. Nilsson A., De Milito A., Engstrom P. et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens // *Pediatrics*. — 2002; 109 (6): e91.
17. Fioredda F., Plebani A., Hanau G. et al. Re-immunisation schedule in leukaemic children after intensive chemotherapy: a possible strategy // *Eur. J. Haematol.* — 2005; 74: 20–3.
18. Calaminus G., Hense B., Laws H.J. et al. Diphtheria (D) and tetanus (T) antibody values in children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) after treatment according to Co-ALL 05/92 // *Klin. Padiatr.* — 2007; 219 (6): 355–60.
19. Patel S.R., Ortin M., Cohen B.J. et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia // *Clin. Infect. Dis.* — 2007; 44 (5): 635–42.
20. Ek T., Mellander L., Hahn-Zoric M., Abrahamsson J. Intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia reduces immune responses to diphtheria, tetanus, and Haemophilus influenzae type b // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2004; 26 (11): 727–34.
21. van Tilburg C.M., Sanders E.A., Rovers M.M. et al. Loss of antibodies and response to (re-) vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review // *Leukemia*. — 2006; 20 (10): 1717–22.
22. Lehrnbecher T., Schubert R., Behl M. et al. Impaired pneumococcal immunity in children after treatment for acute lymphoblastic leukaemia // *Br.J. Haematol.* — 2009; 147 (5): 700–5.
23. Meisel R., Toschke A.M., Heiligensetzer C. et al. Increased risk for invasive pneumococcal diseases in children with acute lymphoblastic leukaemia // *Br.J. Haematol.* — 2007; 137 (5): 457–60.
24. Hjuler T., Wohlfahrt J., Staum Kaltoft M. et al. Risks of invasive pneumococcal disease in children with underlying chronic diseases // *Pediatrics*. — 2008; 122: e26–e32.
25. Feldman S., Gigliotti F., Shenep J.L. et al. Risk of Haemophilus influenzae type b disease in children with cancer and response of immunocompromised leukemic children to a conjugate vaccine // *J. Infect. Dis.* — 1990; 161 (5): 926–31.
26. Arvin A.M. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster // *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* — 2002; 13 (1): 12–21.
27. Kaplan L.J., Daum R.S., Smaron M. et al. Severe measles in immunocompromised patients // *JAMA*. — 1992; 267: 1237–41.
28. Price V.E., Dutta S., Blanchette V.S. et al. The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto // *Pediatr. Blood Cancer*. — 2006; 46 (5): 597–603.
29. Castagnola E., Fioredda F. Prevention of life-threatening infections due to encapsulated bacteria in children with hyposplenia or asplenia: a brief review of current recommendations for practical purposes // *Eur. J. Haematol.* — 2003; 71 (5): 319–26.
30. Schutze G.E., Mason E.O., Jr, Barson W.J. et al. Invasive pneumococcal infections in children with asplenia // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2002; 21 (4): 278–82.
31. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей // Медицинское информационное агентство. Москва. — 2003.
32. Engelhard D., Cordonnier C., Shaw P.J. et al. Infectious Disease Working Party of the European Bone Marrow Transplantation (IDWP-EBMT). Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey // *Br.J. Haematol.* — 2002; 117 (2): 444–50.
33. Storek J., Gooley T., Witherspoon R.P. et al. Infectious morbidity in long-term survivors of allogeneic marrow transplantation is associated with low CD4 T cell counts // *Am.J. Hematol.* — 1997; 54 (2): 131–8.
34. Schutze G.E., Mason E.O., Wald E.R. et al. Pneumococcal infections in children after transplantation // *Clin. Infect. Dis.* — 2001; 33 (1): 16–21.
35. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Руководство по клинической вакцинологии. — ГЭОТАР-Медиа. — 2006. — С. 111–120.
36. Kroger A.T., Atkinson W.L., Marcuse E.K. et al. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // *MMWR Recomm/Rep.* — 2006; 55 (RR-15): 1–48.
37. Royal College of Paediatrics and Child Health. Immunisation of the immunocompromised child, best practice statement // United Kingdom: Royal College of Paediatrics and Child Health. — 2002.
38. Australian immunisation handbook. Draft 9th Edition // 2009, NHMRC. URL: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook-home>. [access 10.01. 2010].
39. LaRussa P., Steinberg S., Gershon A.A. Varicella vaccine for immunocompromised children: results of collaborative studies in the United States and Canada // *J. Infect. Dis.* — 1996; 174 (3): 320–3.
40. Leung T.F., Li C.K., Hung E.C. et al. Immunogenicity of a two-dose regime of varicella vaccine in children with cancers // *Eur.J. Haematol.* — 2004; 72 (5): 353–7.
41. Levin M.J. Varicella vaccination of immunocompromised children // *J. Infect. Dis.* — 2008; 197 (2): 200–6.
42. National Advisory Committee on Immunization, Health Canada. Canadian Immunization Guide 7th Edition // 2006. URL: <http://www.naci.gc.ca>. [access 10.01. 2010].
43. Fioredda F., Cavillo M., Banov L. et al. Immunization after the elective end of antineoplastic chemotherapy in children // *Pediatr. Blood Cancer*. — 2009; 52 (2): 165–8.
44. Crawford N.W., Heath J.A., Buttery J.P. Immunisation practice of paediatric oncologists: An Australasian survey // *J. Paediatr. Child. Health*. — 2007; 43: 593–596.
45. Crawford N.W., Heath J.A., Ashley D. et al. Survivors of childhood cancer: an Australian audit of vaccination status after treatment // *Pediatr. Blood Cancer*. — 2010; 54 (1): 128–33.
46. Mahajan A., English M.W., Jenney M.E. et al. Survey of immunization practices in the United Kingdom during and following completion of anti-cancer chemotherapy in children // *Med. Pediatr. Oncol.* — 2003; 40: 270–271.
47. Bate J., Patel S.R., Chisholm J. et al. On behalf of the Supportive Care Group of the Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG). Immunisation practices of paediatric oncology and shared care oncology consultants: A United Kingdom survey // *Pediatr. Blood Cancer*. — 2010. [Epub ahead of print].
48. Timitilli A., Bertoluzzo L., Micalizzi C. et al. Anti-varicella-zoster vaccination in contacts of children receiving antineoplastic chemotherapy: a prospective pilot study // *Infez. Med.* — 2008; 16 (3): 144–7.
49. Golden E., Beach B., Hastings C. The pediatrician and medical care of the child with cancer // *Pediatr. Clin. North Am.* — 2002; 49 (6): 1319–38.
50. Altman A.J. Supportive care of children with cancer: current therapy and guidelines from the Children's Oncology Group, 3d ed. // The Johns Hopkins University Press. — 2004. — P. 13–24.
51. Cherif H., Landgren O., Konradsen H.B. et al. Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases // *Vaccine*. — 2006; 24 (1): 75–81.
52. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force // *BMJ*. — 1996; 312 (7028): 430–4.
53. Ljungman P., Cordonnier C., Einsele H. et al. Center for International Blood and Marrow Transplant Research; National Marrow Donor Program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Disease Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada; Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients // *Bone Marrow Transplant*. — 2009; 44 (8): 521–6.
54. WHO. Pneumococcal vaccines // *Wkly Epidemiol Rec.* — 2003; 78: 110–19.

Превенар

Вакцина Пневмококковая Полисахаридная
Конъюгированная Адсорбированная

**ПРОВЕРЕНО
МНОГОЛЕТНИМ
ОПЫТОМ**



СТОП ПНЕВМОКОКК



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

RUS-PRV-10-2

П.В. Шумилов, Л.Е. Цыпин, Ю.Г. Мухина

Российский государственный медицинский университет, Москва

Патофизиологические механизмы послеоперационной стресс-реакции и современные возможности нутритивной поддержки детей в послеоперационном периоде

Контактная информация:

Шумилов Петр Валентинович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней № 2 Российского государственного медицинского университета Росздрава

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, **тел.:** (495) 254-77-46, **e-mail:** peter_shumilov@mail.ru

Статья поступила: 07.12.2009 г., **принята к печати:** 27.04.2010 г.

36

Энтеральное питание является наиболее физиологичным методом коррекции нарушений гомеостаза, возникающих в послеоперационном периоде. Несвоевременная и неадекватная коррекция этих изменений может фатально отразиться на состоянии здоровья ребенка и темпах дальнейшего развития. Понимание закономерностей развития стресс-реакции необходимо для подбора оптимальной нутритивной поддержки в послеоперационном периоде. Необходимо учитывать состояние нейро-эндокринно-иммунного ответа, изменяющегося метаболизма и нарушенной функции желудочно-кишечного тракта. Современные методы диагностики и лечения позволяют решить большинство из возникающих проблем, но это требует от врачей комплексного подхода и знаний во многих областях теоретической и практической медицины.

Ключевые слова: стресс, метаболизм, дети, энтеральное питание.

Хирургическое вмешательство является мощным стрессовым фактором для организма ребенка. Стресс-реакция, описанная Г. Селье как адаптационный синдром, в условиях длительного, мощного повреждающего воздействия превращается в патологический фактор [1–6]. Она вызывает существенные изменения функций большинства органов и систем, кардинальным образом

меняет метаболические процессы в активно растущем организме ребенка [7]. Это является причиной возникающих осложнений и сохраняющейся до сих пор высокой послеоперационной летальности [8].

В настоящее время понятие стресса трактуется гораздо шире, чем во времена Селье. К стрессовым факторам относят практически любое повреждение или патологию

P.V. Shumilov, L.E. Tsy-pin, Yu.G. Mukhina

The Russian State Medical University, Moscow

Pathophysiology of postoperative stress reaction and modern approaches to nutritive support for children in postoperative period

Enteral nutrition is a method best adjusted to human physiology for correcting disorders of homeostasis in the postoperative period. Untimely and inadequate correction of these disorders may fatally affect a child's health and rates of the child's further development. Understanding the laws of stress response generation is important in selecting an optimal nutritive support in the postoperative period. It is necessary to take account of neuro-endocrine-immune response, changing metabolism and an impaired function of the gastro-intestinal tract. Modern methods of diagnostics and treatment make it possible to resolve most of the arising issues, but it requires physicians to take a comprehensive approach and have knowledge in many areas of theoretical and practical medicine.

Key words: stress, metabolism, children, enteral nutrition.



ческий процесс, способный вызвать значительные нарушения гомеостаза. Механизмы реагирования на стресс достаточно универсальны. Понимание закономерностей развития стресс-реакции необходимо для подбора оптимальной нутритивной поддержки в послеоперационном периоде.

Современные исследователи объединяют все нервные, эндокринные и иммунные механизмы реагирования организма человека в единую систему, обеспечивающую сохранность гомеостаза. Наличие рецепторов к ацетилхолину, норадреналину, дофамину, серотонину и γ -аминомасляной кислоте на иммунных клетках подтверждает участие иммунной системы в трансформации сигналов из окружающей среды. Передачу сигналов от иммунной системы к нервным клеткам осуществляют муромилдипептид, тимозин, интерлейкин 1 (IL 1) и IL 2, интерферон и фактор некроза опухоли (TNF). Одновременно отмечен иммуномодулирующий эффект таких веществ, как опиаты, глюкокортикоиды, пролактин, γ -аминомасляная кислота и γ -оксимасляная кислота [9]. Воздействие стрессовых факторов вызывает сложные изменения и комплексную реакцию всех звеньев нейроэндокрино-иммунной системы.

Развитие стрессовых реакций в ответ на сильное воздействие начинается с перестройки нервных регуляторных механизмов. Гипоталамус играет ключевую роль в формировании стресс-реакции и реализует свое влияние через соответствующие железы внутренней секреции и иммунную систему [10]. Гипокамп оказывает тормозящее влияние на гипоталамическую нейросекреторную систему, предупреждая чрезмерность стресс-реакции. Психоземональное возбуждение приводит к выбросу гормонов стресса (катехоламинов, глюкокортикоидов) и расходу энергии еще до оперативного вмешательства. Ноцицептивные болевые импульсы, поступающие с места повреждения тканей в ЦНС по афферентным нервным волокнам, вызывают возбуждение ретикулярной формации, гипоталамо-гипофизарной и симпатико-адреналовой систем. Это инициирует эндокринный ответ и продукцию воспалительных цитокинов, что сопровождается активацией симпатoadреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [11, 12]. Интенсивные болевые ощущения обусловлены высокой продукцией IL 1 β и IL 6, так как ноцицептивная чувствительность и провоспалительные цитокины обладают взаимным стимулирующим действием [13].

Стрессовая стимуляция симпатико-адреналовой системы и первичный цитокиновый ответ приводят к гипертермии, анорексии, централизации кровообращения [14]. Спазм артериол вызывает нарушение микроциркуляции и реологических свойств крови, что сопровождается гиповолемией, ишемией различных органов и тканей, изменениями водно-электролитного и кислотно-щелочного состояния, образованием биологически агрессивных метаболитов и нарушением реакций биологического окисления [15, 16].

Гормональный ответ на стресс у новорожденных, детей старшего возраста и взрослых имеет много общих черт. После воздействия повреждающего фактора отмечается повышение уровня катехоламинов, гормона роста, глюкагона, кортизола и альдостерона при кратковремен-

ном снижении концентрации инсулина [17–20]. В целом, гормональный ответ у новорожденных и детей младшего возраста отличается большей интенсивностью, но значительно меньшей продолжительностью по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми [17].

Повышение уровня катехоламинов, глюкагона и кортизола, мощных катаболических гормонов, приводит к мобилизации аминокислот из скелетной мускулатуры, активации печеночного глюконеогенеза и липолиза. Этим может быть обусловлена относительная гипергликемия, часто отмечающаяся при данных состояниях. После воздействия стрессового фактора у детей отмечается кратковременный период падения концентрации инсулина с последующим подъемом выше исходного уровня. У здоровых людей даже низкие дозы инсулина вызывают резкое снижение темпов распада белка, однако при тяжелом патологическом процессе отмечается нарушение действия инсулина на пострецепторном уровне [21, 22]. При хирургическом вмешательстве и любой травме повышается уровень и другого анаболического гормона — гормона роста. Введение малых доз рекомбинантного гормона роста здоровым добровольцам приводит к значительному усилению процессов липолиза и синтеза белка во всем организме, за исключением скелетной мускулатуры [23]. Помимо непосредственного влияния на метаболизм, гормон роста стимулирует синтез и высвобождение печенью инсулиноподобного фактора роста (IGF 1), который также является мощным регулятором обмена веществ. IGF 1 у людей вызывает активацию липолиза, усиление окисления жирных кислот, увеличение расхода энергии и снижение темпов окисления белков [24]. В целом, гормональный ответ на стресс носит комбинированный характер с превалированием влияния катаболических гормонов.

Во время оперативного вмешательства или травмы в циркулирующий кровоток выделяются цитокины и другие медиаторы воспаления, которые также вызывают изменения метаболизма и развитие воспалительного ответа на стресс. IL 1, в частности его наиболее активная форма — IL 1 β , секретируется активированными макрофагами при повреждении тканей, когда в кровоток поступает ограниченное количество антигенов. Выброс IL 1 β приводит к мобилизации лейкоцитов, высвобождению эндорфинов, появлению лихорадки и анорексии. Ранее IL 1 β считали ключевым цитокином, запускающим процессы деградации белка, но в последнее время данная точка зрения оспаривается [25]. IL 6 является более активным фактором, изменяющим метаболизм. Он продуцируется активированными макрофагами и Т лимфоцитами. Его уровень в сыворотке крови у детей повышается через 2 ч после операции и остается повышенным в течение 24–48 ч [26–29]. Уровень IL 6 прямо коррелирует с повышением катаболизма белков, частотой послеоперационных осложнений и смертельных исходов [27, 28, 30–35]. Другим эффектом IL 6 является активация печеночного синтеза белков острой фазы и снижение продукции транспортных белков (альбумина, трансферрина). Фактор некроза опухоли продуцируется активированными макрофагами и играет координирующую роль в развитии цитокинового ответа, взаимодействуя с другими цитокинами, в частности — IL 1 β . TNF обеспечивает



высвобождение простагландинов и развитие гипотонии при септическом шоке. В ответ на повреждение тканей отмечается высвобождение IL 2, IL 8, γ -интерферона и некоторых факторов роста, существенно модифицирующих гуморальное и клеточное звенья иммунного ответа, но их влияние на метаболизм остается мало изученным. Воздействие факторов нейро-эндокринно-иммунной системы существенным образом изменяет метаболические процессы в организме. Современные методы анестезии способны несколько ограничить возникающие нарушения. С этой целью также предпринимаются попытки модуляции гормонального ответа [23, 24, 36–41]. В единственном большом проспективном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, проведенном у взрослых пациентов отделения интенсивной терапии, было показано двукратное увеличение смертности у больных, получавших рекомбинантный гормон роста. Было установлено, что развивающаяся гипергликемия приводит к нарушению иммунной защиты, с чем

и связано повышение смертности от развития сепсиса и полиорганной недостаточности [42]. В настоящее время продолжают исследования эффективности IGF 1, применение же рекомбинантного гормона роста у тяжелых больных в США с 1999 г. запрещено. В 2001 г. Van den Berghe и соавт. [43] опубликовали результаты проспективного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, согласно результатам которого поддержание эугликемического состояния с помощью инсулина позволяет значительно улучшить состояние больного и снизить смертность на 30%. В педиатрической литературе представлены данные лишь одного наблюдения, в котором был показан положительный эффект от применения инсулина у недоношенных новорожденных детей [44], однако до сих пор нет четких доказательств эффективности применения этого гормона.

Независимо от этиологии повреждения метаболический ответ на стресс носит стереотипный характер и отличается от метаболических изменений при простом голодании (табл. 1). Воздействие стрессового фактора вызывает развитие короткой стадии гипометаболизма («ebb»-фаза), которая характеризуется временным упадком большинства метаболических процессов, с последующим переходом к стадии гиперметаболизма («flow»-фаза), характеризующейся длительной и чрезмерной активацией метаболизма с преимущественно катаболической направленностью. Как показали недавние исследования, метаболический ответ на болезнь и повреждение у новорожденных и детей более старшего возраста развивается по тем же самым законам, что и у взрослых, хотя имеются и достаточно существенные отличия. У новорожденных детей обширные оперативные вмешательства вызывают умеренное (до 15%) и немедленное (максимальный пик к 4 часу после операции) усиление метаболизма, которое быстро возвращается к исходному уровню, в среднем к 12–24 часам после перенесенной операции [45, 46]. В дальнейшем напряженность метаболических процессов остается неизменной на протяжении всего раннего послеоперационного периода. Дети и взрослые имеют значительные различия в резервах углеводов, жиров и белков, доступных для метаболической стресс-реакции, с возрастом депо этих веществ постепенно увеличиваются. Резервы углеводов в организме независимо от возраста чрезвычайно скудны. Содержание липидов в депо, достаточно низкое при рождении, особенно у недоношенных новорожденных детей, постоянно растет по мере взросления. Запасы белка, доступные для активного метаболизма, у здорового взрослого в три раза превосходят таковые у новорожденного; даже престарелые люди имеют двукратно превышающие белковые резервы [47]. Новорожденные и дети младшего возраста имеют значительно более высокий уровень основного обмена. Большая потребность в энергии и белке связана с необходимостью обеспечения высоких темпов роста и развития ребенка (табл. 2). Потребность в белке у новорожденного с нормальным сроком гестации почти в три раза выше, чем у взрослого человека. С возрастом потребность в белке постепенно снижается и приближается к таковой у взрослого человека. У недоношенных детей для поддержания темпов роста, сопоставимых с темпами при внутриутробном развитии, потребность в белке еще выше и почти в 3,5 раза превы-

Таблица 1. Гормональные и метаболические изменения при стресс-реакции и голодании [45]

Показатели	Голодание	Стресс-реакция
Глюкагон	↑	↑
Инсулин	↓	↓, затем ↑
Катехоламины	↓	↑
Кортизол	↓	↑
Белковый обмен	↓	↑↑
Расщепление белков скелетных мышц	↑, затем N/↓	↑↑
Окисление аминокислот	↑, затем N/↓	↑↑
Синтез белков скелетных мышц	↓↓	↑
Белковый баланс	↓	↓ – ↓↓
Углеводный обмен	↓	↑
Обмен жирных кислот	↓	↑
Образование кетоновых тел	↑	↓

Примечание.

↑ — повышение; ↓ — снижение; N — норма.

Таблица 2. Потребность в белке и энергии у здорового человека [45]

Возраст	Белок г/кг в сут	Энергия ккал/кг в сут
Новорожденные	2,2	120
Младше 10 лет	1,0	70
Старше 10 лет и взрослые	0,8	35





шает соответствующую величину у здорового взрослого человека [48, 49]. Таким образом, дети, и особенно новорожденные, потенциально более чувствительны к стресс-опосредованным гиперкатаболическим процессам из-за более низких резервов депо и более высокой потребности в энергии и пластических материалах.

Белки сами по себе не находятся в статическом состоянии, а постоянно подвергаются процессам деградации и синтеза, что составляет цикл белкового обмена. Реутилизация высвобождаемых при распаде белка аминокислот происходит достаточно интенсивно, на что указывает тот факт, что белковый обмен организма в два раза превышает потребление белка. Значимой пользой столь интенсивного белкового обмена являются наличие постоянного источника свободных аминокислот, необходимых для синтеза новых белковых молекул, и максимальная адаптационная способность белкового обмена к действию повреждающих факторов [45]. Значительный стресс приводит к удвоению белкового обмена [50, 51], что сопровождается высвобождением аминокислот из скелетных мышц. Отмечается одновременная активация процессов синтеза белка и его деградации, но последние существенно преобладают. Этим обуславливается наличие у больных отрицательного белкового баланса, который клинически проявляется снижением массы тела, отрицательным азотным балансом и потерей мышечной массы. При продолжающемся воздействии факторов стресса катаболизм приводит к снижению мышечной массы диафрагмы и межреберных мышц, что чревато серьезными дыхательными нарушениями. Потеря около трети тощей (безжировой) массы тела* сопровождается деструкцией сердечной мышцы и развитием фатальных аритмий.

Одной из главных причин выраженной деструкции мышечной массы является интенсивный синтез глюкозы из аминокислот (глюконеогенез). Глюкоза является предпочтительным субстратом для головного мозга, клеток крови и межтканевого вещества почек, а также главным источником энергии для всего организма. У взрослых при травме и сепсисе отмечается трехкратное усиление обмена и окисления глюкозы [45]. Ограниченность запасов гликогена и их быстрое истощение приводит к необходимости активации глюконеогенеза. Характерной особенностью метаболического ответа на стресс является отсутствие влияния вводимой извне глюкозы на процессы глюконеогенеза, а следовательно — и на катаболизм мышечной ткани [45].

Патологический процесс и травма приводит к существенной активации жирового обмена. В «ebb»-фазу отмечается кратковременное нарушение утилизации липидов, с одновременным ростом уровня триглицеридов в крови и угнетением метаболизма внутривенно вводимых липидов [52, 53]. В «flow»-фазу активность липидного обмена прогрессивно увеличивается в 2–4 раза, пропорционально степени повреждения [53]. Подобно обороту белка, в организме у детей отмечается рециркуляция жирных кислот и глицерина, получаемых при распаде триглицеридов. Оба метаболических процесса проявляются непрерывным потоком субстратов в плазме крови и требуют

существенных энергетических затрат, что сказывается на степени повышения основного обмена. Свободные жирные кислоты являются важным источником энергии в условиях стресса. Около 30–40% высвобождаемых жирных кислот подвергается окислению с целью получения энергии, существенно не изменяя или снижая дыхательный коэффициент. Глицерин, высвобождающийся вместе с жирными кислотами из триглицеридов, также активно метаболизируется до пирувата, который является предшественником глюкозы. Как и в случае с белковым обменом, при стресс-индуцированном изменении жирового обмена экзогенное введение глюкозы не приводит к падению клиренса глицерина и снижению степени рециркуляции липидов [54].

При патологии или после хирургического вмешательства у детей потребность в энергии повышается параллельно с потребностью в белке. Сохранение белковых резервов организма напрямую зависит от его обеспеченности энергией. Важна точная оценка энергетической потребности организма, так как ее недооценка или переоценка может привести к серьезным осложнениям. В повседневной практике педиатры редко пользуются определением основного обмена, обычно используя широко распространенные табличные данные о состоянии основного обмена у детей различного возраста. У здоровых детей основной обмен составляет 65–70% общей энергетической потребности, остальная часть приходится на энергию, необходимую для физической активности, роста и термогенеза. У детей при патологии после кратковременной «ebb»-фазы основной обмен значительно возрастает, но при этом минимизируются энерготраты, связанные с физической активностью, на долю которых у здоровых детей приходится от 25 до 30%. У новорожденных детей в первые 3 сут после операции парентеральное питание должно обеспечивать 85–90 ккал/кг в сут [55], у маловесных новорожденных детей — 105 ккал/кг в сут [56]. Степень и длительность повышения основного обмена зависят от тяжести и характера патологического процесса. Так, у детей после травмы или тяжелого ожога в «flow»-фазу основной обмен повышается на 50% и медленно восстанавливается в период реконвалесценции. Проведение обширной хирургической операции у новорожденных приводит к транзиторному повышению основного обмена на 20% в течение 12 ч в случае неосложненного течения послеоперационного периода [57].

Избыточное поступление энергии не обеспечивает положительную динамику тощей массы тела, и может приводить к развитию серьезных осложнений, связанных с гипералиментацией: гипергликемии, осмотическому диурезу и дегидратации, гипертриглицеридемии, гиперазотемии, дыхательным нарушениям, холестазу, стеатозу печени и иммунным нарушениям [58, 59].

При воздействии повреждающего фактора потребность в белке у детей значительно повышается. У новорожденных детей, перенесших хирургическое вмешательство, процессы деградации белка усиливаются на 25%, а при бактериальном сепсисе — на 100% [55, 60–62]. Количество вводимого белка (или смеси аминокислот)

* От редакции. Тощая масса тела = $98,42 + (1,082 \times \text{MT} - 4,15 \times \text{ОТ})$, где MT — масса тела; ОТ — обхват талии.



у новорожденных с очень низкой массой тела должно составлять 3–4 г/кг в сут, у доношенных новорожденных — 2–3 г/кг в сут, у детей старшего возраста — 1,5 г/кг в сут. При выраженной степени тяжести состояния может потребоваться дополнительное введение белка, однако в этих случаях необходимо проводить строгий мониторинг параметров внутренней среды. Следует избегать избыточного введения белка из-за опасности токсического влияния. У новорожденных детей при введении белка в дозе 6 г/кг в сут описаны случаи азотемии, лихорадки, увеличение частоты косоглазия и нарушения когнитивной функции [45]. Следует еще раз отметить, что интенсивное парентеральное введение глюкозы в качестве монотерапии при стрессовой реакции не приводит к подавлению глюконеогенеза [45], однако комбинированное использование аминокислот и глюкозы позволяет существенно улучшить белковый баланс и активировать синтез белка. Избыточное поступление глюкозы приводит к дополнительной нагрузке на дыхательную систему; отмечается повышение потребления кислорода на 30%, усиление продукции CO₂ на 57% и увеличение минутного объема дыхания на 71%.

Применение парентеральных липидов позволяет предупредить нарушение белкового обмена и значительное повышение дыхательного коэффициента [63]. Однако их применение связано с достаточно высоким риском возникновения осложнений. Введение липидов в дозе, превышающей возможности их метаболизма, приводит к развитию гипертриглицеридемии и повышенной концентрации свободных жирных кислот в сыворотке крови. Свободные жирные кислоты нарушают связывание неконъюгированного билирубина с альбумином, что увеличивает риск развития ядерной желтухи [45]. Поэтому у новорожденных с низкой массой тела следует применять жировые эмульсии в дозе, не превышающей 2–3 г/кг в сут. Введение жировых эмульсий также может приводить к угнетению функции полиморфно-ядерных лейкоцитов и нарушению легочного газообмена. Было показано, что у новорожденных детей, получавших парентерально жировые эмульсии частота бактериемии в 5,8 раза выше, чем у детей, не получавших парентерально жиры [64]. Проспективные рандомизированные исследования у взрослых пациентов с травмами показали, что парентеральное применение жировых эмульсий приводит к увеличению частоты пневмоний и длительности пребывания в стационаре [65]. В большинстве педиатрических центров мира за стартовую дозу жиров у новорожденных и детей младшего возраста принята доза 0,5 г/кг в сут, с последующим ее увеличением до 2–4 г/кг в сут при строгом мониторинге уровня триглицеридов крови [45]. Введение жировых эмульсий не должно превышать 30–40% от общей энергетической ценности, хотя данные рекомендации не были подтверждены клиническими испытаниями.

«Незрелость» метаболических процессов детского организма делает его уязвимым и зависимым от экзогенного поступления эссенциальных и условно-незаменимых нутриентов. Эссенциальные нутриенты, к которым можно отнести глутамин, цистин, аргинин, короткоцепочечные жирные кислоты, ω -3 и ω -6 жирные кислоты и нуклеотиды, способны оказывать свое влияние на патологиче-

ский процесс [66]. Дополнительное введение глутамина при энтеральном и парентеральном питании повышает абсорбционную функцию кишечника после массивной резекции [67, 68], приводит к увеличению толщины слизистой кишечника [69, 70], предотвращает ее атрофию при полном парентеральном питании [71], способствует поддержанию морфологической целостности кишечника [72, 73] и снижает кишечную проницаемость [74]. Глутамин предупреждает развитие атрофии поджелудочной железы и жирового гепатоза при элементном питании [75], способствует регенерации печени после ее резекции [76], восстанавливает уровень секреторного IgA и иммунную защиту верхних дыхательных путей [77]. Цистеин является мощным антиоксидантом, повышает функциональную активность лимфоцитов, особенно цитотоксических Т лимфоцитов [78], и ингибирует экспрессию фактора нуклеарной транскрипции [79, 80].

Аргинин стимулирует секрецию соматотропина и пролактина гипофизом, инсулина поджелудочной железой. Кроме того, он стимулирует продукцию инсулиноподобного фактора роста и контринсулярных гормонов — глюкагона, соматостатина, панкреатического полипептида и катехоламинов. L-аргинин является субстратом для синтеза оксида азота (NO), нитратов и нитритов. Более того, аргинин является предшественником для таких факторов роста, как путресцин, спермин, спермидин. Аргинин может оказывать иммуномодулирующий эффект как при хроническом заболевании, так и при остром состоянии [81]. Однако, применение аргинина у больных в критическом состоянии должно быть крайне осторожным, так как может стимулировать системный воспалительный ответ, усугубить тяжесть состояния и привести к полиорганной недостаточности. Образующийся из аргинина NO оказывает отрицательный ино- и хронотропный эффект на сердце [82], приводит к нарушениям в системе гемостаза [83] и вызывает выраженную вазодилатацию [84, 85]. Кроме того, NO оказывает токсическое действие на клетки и ткани организма вне очага воспаления [82], ингибирует ключевые ферменты, нарушая тканевое дыхание и метаболизм.

У новорожденных детей и у взрослых после перенесенной травмы и инфекционного процесса отмечается низкая внутри- и внеклеточная концентрация таурина [86, 87]. Таурин играет существенную роль в стабилизации мембранного потенциала, образовании солей желчных кислот, в модуляции роста, в осморегуляции, в антиоксидантной защите, в улучшении трансмембранного транспорта ионов кальция. Таурин усиливает положительный инотропный эффект на сердце, оказывает антиаритмический и антигипертензионный эффект. Он вовлечен в метаболизм центральной нервной системы, обладает противосудорожной активностью, необходим для нормальной функции органа зрения [88, 89]. Таурин оказывает инсулиногенный эффект и является регулятором процессов апоптоза [90, 91].

У детей младшего возраста быстро развивается дефицит эссенциальных жирных кислот уже после недельного употребления безжировой диеты [45]. Клинически это проявляется дерматитом, алопецией, тромбоцитопенией, повышенной восприимчивостью к бактериальной инфекции и задержкой роста [45]. С целью устранения дефицита эссенциальных жирных кислот необходимо обеспечить



Возраст-адаптированное
питание
для особенных
детей

поступление в организм линолевой и линоленовой кислот в количестве, соответствующем 4,5 и 0,5% от общей энергетической ценности питания [92]. Среди ω -3 жирных кислот наиболее активными являются содержащиеся в рыбьем жире эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты. Они обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Основным изученным механизмом действия ω -3 жирных кислот является изменение числа и типа эйкозаноидов, хотя не исключается роль эйкозаноид-независимых механизмов, включая влияние на внутриклеточные пути передачи сигнала и процесс транскрипции [93].

В настоящее время много известно о пользе пищевых волокон, они снижают уровень холестерина крови, при их бактериальном гидролизе образуются короткоцепочечные жирные кислоты, которые необходимы для нормальной трофики колоноцитов. Особенно хорошо изучен пектин, который обладает стимулирующим воздействием на лимфоидную ткань желудочно-кишечного тракта и защищает слизистую оболочку от повреждающего воздействия свободных радикалов [94].

Нуклеотиды, поступающие с пищей крайне важны для развивающегося организма новорожденного ребенка, так как положительно влияют на жировой метаболизм, иммунитет, рост тканей [95]. Быстро пролиферирующие ткани, например, иммунная система, не способны полностью удовлетворять свою потребность в нуклеотидах исключительно за счет синтеза de novo и используют путь утилизации нуклеотидов, поступающих в организм извне [95].

Фармакологическое применение витаминов и микроэлементов в педиатрической практике достаточно спорно. Хорошо известно о токсичности данных веществ при применении больших доз. Витамин А широко используется с целью улучшения регенерации дыхательных путей у недоношенных новорожденных детей. Рандомизированное слепое контролируемое исследование показало, что применение витамина А у недоношенных новорожденных в произвольных дозах, но далеких от токсических, в течение 4 недель привело к снижению частоты бронхолегочной дисплазии по сравнению с контрольной группой [45]. Однако это требует дальнейшего изучения. Не следует слепо экстраполировать суточные нормы потребления витаминов и микроэлементов, рекомендуемые для здоровых детей, на детей с тяжелым патологическим процессом. Так, при тяжелой печеночной недостаточности отмечается накопление в организме меди и магния, поэтому у таких больных может быть достаточным еженедельное введение микроэлементов.

При выборе методов нутритивной коррекции важно учитывать состояние желудочно-кишечного тракта. Факторы оперативного вмешательства и стресс негативно сказываются на функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызывая снижение саливации и секреции, нарушение моторики. В отсутствии стимулирующего воздействия пищи могут развиваться нарушение биоценоза кишечника, атрофия слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, нарушение функции лимфоидной ткани кишечника. Любое повреждение тканей, кровотечение и выраженный шок могут привести к повреждению кишки, кислородному голоданию энтероцитов и повышенной проницаемости. Хирургические вмешательства могут вызывать

Нутрини Хорошо растем!

Для детей от 1 года до 6 лет
(или с массой тела от 8 до 20 кг)

- ♦ **Оптимальное соотношение энергии и белка** для компенсации дефицита роста и веса у детей в возрасте от 1 года до 6 лет
- ♦ **Высокое содержание сывороточных белков** (до 60%) для лучшего усвоения и коррекции белкового обмена
- ♦ **Оптимальный баланс микро- и макронутриентов** для гармоничного интеллектуального и психосоматического развития
- ♦ **Уникальная смесь пищевых волокон – пребиотиков** в Нутрини с пищевыми волокнами для правильного развития флоры ЖКТ, естественного формирования иммунитета, снижения риска возникновения инфекций
- ♦ **Стерильные, полностью готовые к использованию продукты** для перорального и зондового питания

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Продукт	Объем	Энергия (ккал)	Белок (г)	Пищевые волокна (г)	Лактоза	Глютен
Нутрини	200 мл	200	5,0	0	НЕ содержит	НЕ содержит
Нутрини с пищевыми волокнами	200 мл	200	5,0	1,6	НЕ содержит	НЕ содержит
Нутрини Энергия	200 мл	300	8,2	0	НЕ содержит	НЕ содержит

За более подробной информацией
обращайтесь:
ООО «Нутриция», Россия, 143500,
Московская область, г. Истра,
ул. Московская, д. 48
Тел./факс: +7 (495) 739-48-09
E-mail: MedicalNutrition@nutricia.ru
Web: www.nutricia.com

NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition

Продукты зарегистрированы
и сертифицированы в Российской Федерации



усиление перистальтики, что негативно сказывается на функции ЖКТ. Суммарное воздействие всех неблагоприятных факторов приводит к мальабсорбции нутриентов и нарушению барьерной функции слизистой оболочки кишечника [96].

У тяжелых больных начальным видом нутритивной коррекции является парентеральное питание, так как только таким методом возможно обеспечить адекватное поступление необходимых пластических и энергетических материалов в условиях выраженного гиперкатаболизма [97]. Тем не менее, длительное парентеральное питание чревато серьезными осложнениями. Для сохранения структуры и функции слизистой кишки энтеральное питание у хирургических больных необходимо начать как можно раньше [97, 98]. В настоящее время доказано, что отсутствие питания в течение одного-двух дней не оказывает влияния на структуру кишечного эпителия [98–100], дальнейшее голодание приводит к серьезным нарушениям [101, 102]. Раннее энтеральное питание приводит к снижению числа послеоперационных осложнений, уменьшению риска присоединения инфекций и значительно облегчает ведение больных, улучшая прогноз и снижая затраты на лечение [103, 104].

Энтеральное питание в послеоперационном периоде следует начинать с этапа минимального питания, когда объем вводимой энтеральной смеси не превышает 10 мл/кг в сутки. Это позволяет адекватно поддерживать структуру и функции слизистой оболочки кишечника, усилить выработку интестинальных гормонов, нормализовать моторику, подготовить ЖКТ к полноценному энтеральному питанию, предотвратить явления холестаза, остеопении и нарушенной толерантности к глюкозе [7]. По мере адаптации кишки объем энтерального питания увеличивается и полностью вытесняет парентеральный путь ведения.

Раннее начало энтерального питания стало возможным после разработки в 80-х гг. новой генерации энтеральных продуктов [105]. Современные смеси для энтерального питания удовлетворяют почти всем потребностям организма в условиях действия стрессовых факторов и соответствуют нарушенным функциональным возможностям желудочно-кишечного тракта у пациентов, перенесших хирургическую операцию на органах брюшной полости. Данные специализированные продукты имеют сбалансированный состав по содержанию необходимых макро- и микронутриентов, полностью усваиваются и не вызывают опасной кишечной перистальтики, что обусловлено отсутствием в их составе балластных веществ и лактозы. Современные смеси для энтерального питания оказывают минимальную стимуляцию желче- и сокоотделения, замедляют образование каловых масс, что важно для снижения риска инфицирования швов и более быстрого заживления послеоперационной раны. Низкая осмолярность смесей необходима для обеспечения изотонического питания, что позволяет избежать осложнений, характерных для применения высокоосмолярных продуктов (тошнота, рвота, диарея, судороги). Современные энтеральные смеси представляют собой широкий спектр специализированных продуктов и содержат полный комплекс витаминов и микроэлементов (табл. 3), что позволяет осуществ-

лять индивидуальный подбор питания в зависимости от характера патологического процесса и применять в течение длительного периода времени.

Вопрос о выборе смеси при оперативном вмешательстве на органах брюшной полости решается неоднозначно. Ряд авторов предлагают для восстановления функции кишки применять полуэлементные смеси в половинном разведении с постепенным увеличением концентрации и переходом на полимерные смеси, другие специалисты-диетологи при отсутствии признаков кишечной недостаточности предлагают сразу же начинать энтеральное питание с полимерных смесей [7].

В нашей стране длительное время был крайне скудным выбор специализированных детских смесей для энтерального питания, которые бы учитывали специфические возрастные потребности в основных питательных веществах и микроэлементах (табл. 4). Применение продуктов, предназначенных для энтерального питания взрослых пациентов, лимитировалось высоким содержанием большинства макро- и микронутриентов, в частности содержание белка превышало детские потребности почти в 1,5 раза.

В 2009 г. на российском рынке компанией Нутриция была зарегистрирована целая линейка специализированных продуктов энтерального питания для детей в возрасте от 0 до 6 лет. Уникальным продуктом является смесь Инфатрини. Это специализированный, адаптированный продукт для лечебного питания детей в возрасте от 0 до 18 мес (или с массой тела до 8 кг). Жидкая, асептически упакованная смесь, полностью готова к использованию как для перорального, так и для зондового питания, приближена по составу к грудному молоку. Смесь имеет физиологическую осмолярность, высокое содержание энергии (100 ккал/100 мл) и может быть единственным и полноценным источником питания. Это незаменимый продукт для детей с высокой потребностью в энергии и при необходимости ограничения объема вводимой жидкости (хронические заболевания легких, сердца, муковисцидоз, критические состояния, онкологические болезни).

Для детей в возрасте от 1 до 6 лет (или с массой тела от 8 до 20 кг) зарегистрированы продукты с общим названием Нутрини. В этой группе имеются: стандартный базовый продукт, смесь, обогащенная пищевыми волокнами, и гиперкалорический продукт. Базовая смесь предназначена как для зондового, так и для перорального питания, имеет высокое содержание энергии (100 ккал/100 мл) и белка (2,5 г/100 мл). Особенностью продукта с пищевыми волокнами является уникальная композиция пищевых волокон MF6™, в состав которой входят 47% растворимых и 53% нерастворимых волокон. Наличие этого комплекса обуславливает способность смеси обеспечивать нормализацию перистальтики, стула и газообразования, правильное развитие флоры желудочно-кишечного тракта, естественное формирование иммунитета, снижение риска возникновения инфекций.

Для детей с высокой потребностью в энергии и при необходимости ограничения объема вводимой жидкости создан специализированный продукт Нутрини Энергия. За счет высокой калорийности (150 ккал/100 мл) и увеличенного содержания белка (4,1 г/100 мл) этот продукт



Таблица 3. Химический состав и энергетическая ценность полимерных сбалансированных смесей для энтерального питания (на 100 мл смеси)

Название	Страна-производитель	Химический состав, г				Калорийность, ккал
		белки		жиры	углеводы/волокна	
		всего	молочные/соевые, %			
Элементные смеси						
Неокейт	Нидерланды	1,95	–	3,5	8,1/0	71
Полуэлементные смеси						
Нутриэн Элементаль	Россия	4,1	100/0	3,2	13,7/0	100
Пептамен	Швейцария	3,87	100/0	3,98	12,3/0	100
Нутризон эдванст Пептисорб	Нидерланды	4,0	100/0	1,7	17,6/0	100
Стандартные полимерные смеси						
Нутриэн Стандарт	Россия	4,0	100/0	3,6	12,9/0	100
Клинутрен	Швейцария	4,0	100/0	3,8	12,6/0	100
Нутризон	Нидерланды	4,0	100/0	3,9	12,2/0	100
Берламин Модуляр	Германия	3,8	50/50	3,4	13,8/0	100
Нутризон Стандарт	Нидерланды	4,3	100/0	4,2	11,3/0	100
Гиперкалорийные смеси						
Нутризон Энергия	Нидерланды	6,0	100/0	5,8	18,5/1,5	150
Нутризон Энергия с пищевыми волокнами	Нидерланды	6,0	100/0	5,8	18,5/1,5	150
Нутридринк	Нидерланды	6	100/0	5,8	18,4/0	150
Фортикер	Нидерланды	9	100/0	5,3	19,1/2,1	160

Таблица 4. Химический состав и энергетическая ценность полимерных сбалансированных детских смесей для энтерального питания (на 100 мл смеси)

Название	Страна-производитель	Химический состав, г			Калорийность, ккал
		белки	жиры	углеводы/волокна	
Нутриэн Юниор	Россия	3,3	3,5	13,9	100
Клинутрен Джуниор	Швейцария	3,0	3,92	13,3	100
Нутрини	Нидерланды	2,5	4,4	12,5	100
Нутрини с пищевыми волокнами	Нидерланды	2,5	4,4	12,5	100
Нутрини Энергия	Нидерланды	4,1	6,7	18,5/0,8	150
Педиашур	США	4,2	7,47	16,4/0,75	150

может быть использован для компенсации высоких затрат энергии, белковых потерь при сердечно-сосудистой патологии, поражении ЦНС и др.

Правильный выбор нутритивной поддержки при выживании больных в послеоперационном периоде возможен только при понимании механизмов развития стресс-реакции, обусловивших выраженные нарушения гомеостаза. Необходимо учитывать состояние нейро-эндокринно-иммунного ответа, изменяющегося метабо-

лизма и нарушенной функции желудочно-кишечного тракта. Подбор оптимального энтерального питания является наиболее физиологичным методом коррекции нарушений гомеостаза при различных патологических процессах как у детей, так и взрослых пациентов. Современные методы диагностики и лечения позволяют решить большинство возникающих проблем, однако требуют от врачей комплексного подхода и знаний во многих областях теоретической и практической медицины.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по парентеральному и энтеральному питанию / под ред. И.Е. Хорошилова. — СПб., 2000. — 376 с.
2. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю., Заморинский А.В. Генерализованное накопление стресс-белков при адаптации организма к стрессорным воздействиям // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1993; 9: 231–233.
3. Малышев В.В., Васильева Л.С., Голуб Е.Е. и др. Измененная реактивность и стресс-лимитирующие системы организма. Тезисы докладов 3-го съезда физиологов Сибири и Дальнего Востока. — Новосибирск, 1997: 136.
4. Vigas M., Lezov D. Activation of neuroendocrine system during changes in homeostasis during stress conditions // Bratisl. Lek. Listy. — 1996; 2: 63–71.
5. Голуб И.Е. Закономерности развития и пути предупреждения альтерирующих эффектов хирургического стресса. Дис. ... докт. мед. наук. — Иркутск, 1998. — 248 с.
6. Rofh J., Schmucker P. Postoperative dissociation of blood levels of cortisol and adrenocorticotropin after coronary artery bypass grafting surgery // Steroids. — 1997; 11: 695–699.
7. Falcao M.C., Tannuri U. Nutrition for the pediatric surgical patient: approach in the peri-operative period // Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo. — 2002; 6: 299–308.
8. Debiase M.A., Wilmore D.W. What is optimal nutritional support? // New Horizons. — 1994; 2: 122–130.
9. Белокрылов Г.А., Молчанов В.И. Иммуностимулирующее воздействие ГАМК // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1989; 9: 345–346.
10. Эверли Дж., Розенфельд С. Стресс: природа и лечение. — М., 1985. — 224 с.
11. Литасов Е.Е., Малигина А.И., Евисена И.И. и др. Состояние гипоталамо-надпочечниковой системы и хирургической коррекции пороков сердца в условиях различного анестезиологического обеспечения и в отдаленные сроки после операции // Анестезиология и реаниматология. — 1997; 2: 33–36.
12. Saito H. Endocrine response to surgical stress // Nippon Geka Gakkai Lasshi. — 1996; 9: 701–707.
13. Watkins L.R., Maier S.F., Goehler L.E. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses, and pathological pain states // Pain. — 1995; 63: 289–302.
14. Werner C., Kocks E., Schulteam J. The effects of low-dose Ketamine on cerebral blood flow velocities and brain electrical activity in man // European Academy Anaesthesiology. — 1989: 78–79.
15. Sakai T. Biological response to surgical stress — endocrine response // Masui. — 1996; 45: 25–30.
16. Komatsu T., Kimura T. Surgical stress and nervous systems // Masui. — 1996; 45: 16–24.
17. Anand K.S., Hickey P.R. Pain and its effects in the human neonate and fetus // N. Engl. J. Med. — 1987; 317: 1321–1329.
18. Anand K.S., Brown M.J., Bloom S.R. et al. Studies on the hormonal regulation of fuel metabolism in the human newborn infant undergoing anesthesia and surgery // Horm. Res. — 1985; 22: 115–128.
19. Srinivasan G., Jain R., Pildes R.S. et al. Glucose homeostasis during anesthesia and surgery in infants. // J. Pediatr. Surg. — 1986; 21: 718–721.
20. Anand K.S., Hansen D.D., Hickey P.R. Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery // Anesthesiology. — 1990; 73: 661–670.
21. Black P.R., Brooks D.C., Bessey P.Q. et al. Mechanisms of insulin resistance following injury // Ann Surg. — 1982; 196: 420–435.
22. Jahoor F., Shangraw R.E., Miyoshi H. et al. Role of insulin and glucose oxidation in mediating the protein catabolism of burns and sepsis // Am. J. Physiol. — 1989; 257: 323–331.
23. Copeland K.C., Nair K.S. Acute growth hormone effects on amino acid and lipid metabolism // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994; 78: 1040–1047.
24. Hussain M.A., Schmitz O., Mengel A. et al. Insulin-like growth factor-1 stimulates lipid oxidation, reduces protein oxidation and enhances insulin sensitivity in humans // J. Clin. Invest. — 1993; 92: 2249–2256.
25. Baracos V., Rodemann P.H., Dinerello C.A. et al. Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin E2 release by leukocytic pyrogen (Interleukin-1) A mechanism for the increased degradation of muscle proteins during fever // N. Engl. J. Med. — 1983; 308: 553–558.
26. Sweed Y., Puri P., Reen D.J. Early induction of IL 6 in infants undergoing major abdominal surgery // J. Pediatr. Surg. — 1992; 27: 1033–1036.
27. Tsang T.M., Tam P.K. Cytokine response of neonates to surgery // J. Pediatr. Surg. — 1994; 29: 794–797.
28. Jones M.O., Pierro A., Hashim I.A. et al. Postoperative changes in resting energy expenditure and interleukin 6 level in infants // Br. J. Surg. — 1994; 81: 536–538.
29. Kraghsbjerg P., Holmberg H., Vikerfors T. Serum concentrations of interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations // Eur. J. Surg. — 1995; 161: 17–22.
30. Bandt J.P., Chollet-Martin S., Hervann A. et al. Cytokine response to burn injury: relation with protein metabolism // J. Trauma. — 1994; 36: 624–628.
31. Sullivan J.S., Kilpatrick L., Costarino A.T. et al. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis // J. Pediatr. — 1992; 120: 510–515.
32. Sakamoto K., Arakawa H., Mita S. et al. Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level // Cytokine. — 1994; 6: 181–186.
33. Morecroft J.A., Spitz L., Hamilton P.A. et al. Plasma cytokine levels in necrotizing enterocolitis // Acta Paediatr. — 1994; 396: 18–20.
34. Ozdemir A., Oygur N., Gultekin M. et al. Neonatal tumor necrosis factor, interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 response to infection // Am. J. Perinatol. — 1994; 11: 282–285.
35. Bont E.S., Martens A., Raan J. et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis // Pediatr. Res. — 1993; 33: 380–383.
36. Fleming R.D., Rutan R.L., Jahoor F. et al. Effect of recombinant human growth hormone on catabolic hormones and free fatty acids following thermal injury // J. Trauma. — 1992; 32: 698–702.
37. Mjaaland M., Unneberg K., Bjoro T. et al. Growth hormone treatment after abdominal surgery decreased carbohydrate oxidation and increased fat oxidation in patients with total parenteral nutrition // Metabolism. — 1993; 42: 185–190.
38. Jeevanandam M., Petersen S.R. Altered lipid kinetics in adjuvant recombinant human growth hormone-treated multiple-trauma patients // Am. J. Physiol. — 1994; 267: 560–565.
39. Hearndon D.N., Barrow R.E., Kunkle K.R. et al. Effects of recombinant human growth hormone on donor site healing in severely burned children // Ann. Surg. — 1990; 212: 424–429.
40. Gore D.C., Honeycutt D., Jahoor F. et al. Effect of exogenous growth hormone on whole body and isolated limb protein kinetics in burned patients // Arch. Surg. — 1991; 126: 38–43.
41. Jeevanandam M., Holaday N.J., Petersen S.R. Adjuvant recombinant human growth hormone does not augment endogenous glucose production in total parenteral nutrition-fed multiple trauma patients // Metabolism. — 1996; 45: 450–456.
42. Takala J., Ruokonen E., Webster N.R. et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults // N. Engl. J. Med. — 1999; 341: 785–792.
43. Berghe G., Wouters P., Weekers F. et al. Intensive insulin therapy in the surgical intensive care unit // N. Engl. J. Med. — 2001; 345: 1359–1367.
44. Poindexter B.B., Karn C.A., Denne S.C. Exogenous insulin reduces proteolysis and protein synthesis in extremely low birth weight infants // J. Pediatr. — 1998; 132: 948–953.
45. Jones M.O., Pierro A., Hammond P. et al. The metabolic response to operative stress in infants // J. Pediatr. — 1993; 28: 1258–1263.
46. Michael S.D. Nutritional support of the critically ill child // Current Opinion in Pediatrics. — 2002; 14: 470–481.
47. Shanbhogue R.L., Lloyd D.A. Absence of hypermetabolism after operation in the newborn infant // JPEN. — 1992; 16: 333–336.
48. Kashyap S., Schulze K.F., Forsyth M. et al. Growth, nutrient retention, and metabolic response in low birth weight infants fed varying intakes of protein and energy // J. Pediatr. — 1988; 113: 713–721.
49. Denne S.C., Kalhan S.C. Leucine metabolism in human newborns // Am. J. Physiol. — 1987; 253: 608–615.
50. Jaksic T., Wagner D.A., Burke J.F. et al. Proline metabolism in adult male burned patients and healthy control subjects // Am. J. Clin. Nutr. — 1991; 54: 408–413.
51. Keshen T.H., Miller R.G., Jahoor F. et al. Stable isotopic quantitation of protein metabolism and energy expenditure in neonates on and post extracorporeal life support // J. Pediatr. — 1997; 32: 958–963.
52. Coran A.G., Drongowski R.A., Lee G.S. et al. The metabolism of an exogenous lipid source during septic shock in the puppy // J. Parent. Enteral. Nutr. — 1984; 8: 652–656.
53. Wiener M., Rothkop M., Rothkop G. et al. Fat metabolism in injury and stress. // Crit. Care Clin. — 1987; 3: 25–56.



54. Jeevanandam M., Young D.H., Schiller W.R. Nutritional impact on the energy cost of fat fuel mobilization in polytrauma victims // *J. Trauma*. — 1990; 30: 147–154.
55. Duffy B., Pencharz P. The effects of surgery on the nitrogen metabolism of parenterally fed human neonates // *Pediatr. Res.* — 1986; 20: 32–35.
56. Keshen T., Jaksic T., Jahoor F. The effect of patent ductus arteriosus ligation on protein kinetics and energy expenditure in extremely-low-birthweight neonates // *FASEB. J.* — 1997; 11: 3292.
57. Jones M.O., Pierro A., Hammond P. et al. The metabolic response to operative stress in infants // *J. Pediatr.* — 1993; 28: 1258–1263.
58. Falcao M.C., Tannuri U. Nutrition for the pediatric surgical patient: approach in the peri-operative period // *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*. — 2002; 6: 299–308.
59. Heird W.C., Kashyap S., Gomez M.R. Protein intake and energy requirements of the infant // *Semin Perinatol.* — 1991; 15: 438–448.
60. Lingen R.A., Goudoever J.B., Luijendijk I.H. et al. Effects of early amino acid administration during total parenteral nutrition on protein metabolism in pre-term infants // *Clin. Sci.* — 1992; 82: 199–203.
61. Rivera A.J., Bell E.F., Bier D.M. Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life // *Pediatr. Res.* — 1993; 33: 106–111.
62. Boehm G., Handrick W., Spenker F.B. et al. Effects of bacterial sepsis on protein metabolism in infants during the first week // *Biomed Biochim Acta*. — 1986; 45: 813–819.
63. Aerde J.E., Sauer P.J., Pencharz P.B. et al. Metabolic consequences of increasing energy intake by adding lipid to parenteral nutrition in full-term infants // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1994; 59: 659–662.
64. Freeman J., Goldmann D.A., Smith N.E. et al. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units // *N. Engl. J. Med.* — 1990; 323: 301–308.
65. Battistella F.D., Widergren J.T., Anderson J.T. et al. A prospective randomized trial of intravenous fat emulsion administration in trauma victims requiring total parenteral nutrition // *J. Trauma*. — 1997; 43: 52–60.
66. Furst P. Old and new substrates in clinical nutrition // *J. Nutr.* — 1998; 128: 789–796.
67. Tamada H., Nezu R., Imamura I. et al. The dipeptide alanyl-glutamine prevents intestinal mucosal atrophy in parenterally fed rats // *JPEN*. — 1992; 16: 110–116.
68. Tamada H., Nezu R., Matsuo Y. et al. Alanyl glutamine-enriched total parenteral nutrition restores intestinal adaptation after either proximal or distal massive resection in rats // *JPEN*. — 1993; 17: 236–242.
69. Souba W.W. Glutamine: a key substrate for the splanchnic bed // *Annu. Rev. Nutr.* — 1991; 11: 285–308.
70. Klimberg V.S., Souba W.W., Salloum R.M. Intestinal glutamine metabolism after massive small bowel resection // *Am. J. Surg.* — 1990; 159: 27–33.
71. Babst R., Horig H., Stehle P. et al. Glutamine peptide-supplemented long-term total parenteral nutrition: effects on intracellular and extracellular amino acid patterns, nitrogen economy, and tissue morphology in growing rats // *JPEN*. — 1993; 17: 566–574.
72. Rombeau J.L. A review of the effects of glutamine-enriched diets on experimentally induced enterocolitis // *JPEN*. — 1990; 14: 100–105.
73. Barber A.E., Jones W.G., Minei J.G. et al. Glutamine or fiber supplementation of a defined formula diet: Impact on bacterial translocation, tissue composition and response to endotoxin // *JPEN*. — 1990; 14: 335–343.
74. Foitzik T., Stuffer M., Hotz H.G. et al. Glutamine Stabilizes Intestinal Permeability and Reduces Pancreatic Infection in Acute Experimental Pancreatitis // *J. Gastrointest Surg.* — 1997; 1: 40–47.
75. Helton W.S., Smith R.J., Rounds J. et al. Glutamine prevents pancreatic atrophy and fatty liver during elemental feeding // *J. Surg. Res.* — 1990; 48: 297–303.
76. Yamaguchi T., Minor T., Isselhard W. Effect of glutamine or glucagon-insulin enriched total parenteral nutrition on liver and gut in 70% hepatectomized rats with colon stenosis // *J. Am. Coll. Surg.* — 1997; 185: 156–162.
77. Li J., Kudsk K.A., Janu P. et al. Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition on small intestinal gut-associated lymphoid tissue and upper respiratory tract immunity // *Surgery*. — 1997; 121: 542–549.
78. Droge W. Cysteine and glutathione deficiency in AIDS patients: A rationale for the treatment with N-acetyl-cysteine // *Pharmacology*. — 1993; 46: 61–65.
79. Mihm S., Droge W. Intracellular glutathione level controls DNA binding activity of NFkB like proteins // *Immunobiology*. — 1990; 181: 245–247.
80. Mihm S., Ennen J., Pessagra U. Inhibition of HIV-1 replication and NFkB activity by cysteine and cysteine derivatives // *AIDS*. — 1991; 5: 497–503.
81. Evoy D., Lieberman M.D., Fahey T.J. et al. Immunonutrition: the role of arginine // *Nutrition*. — 1998; 14: 611–617.
82. Lowenstein C.J., Dinerman J.L., Snyder S.H. Nitric oxide: a physiologic messenger // *Annals of Internal Medicine*. — 1994; 120: 225–237.
83. Graaf J.C., Banga J.D., Moncada S. et al. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions // *Circulation*. — 1992; 85: 2284–2290.
84. Lorente J.A., Landin L., Pablo R. et al. L-arginine pathway in the sepsis syndrome // *Critical Care Medicine*. — 1993; 21: 1287–1295.
85. Lorente J.A., Landin L., Renes R. et al. Role of nitric oxide in the hemodynamic changes of sepsis // *Critical Care Medicine*. — 1993; 21: 759–767.
86. Pathirana C., Grimble R.F. Taurine and serine supplementation modulates the metabolic response to tumor necrosis factor in rats fed a low protein diet // *J. Nutr.* — 1992; 122: 1369–1375.
87. Kopple J.D., Vinton N.E., Laidlaw S.A. et al. Effect of intravenous taurine supplementation on plasma, blood cell, and urine taurine concentrations in adults undergoing long-term parenteral nutrition // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1990; 52: 846–853.
88. Huxtable R.J. Physiological actions of taurine // *Physiol. Rev.* — 1992; 72: 101–163.
89. Redmond H.P., Stapleton P.P., Neary P. et al. Immunonutrition: the role of taurine // *Nutrition*. — 1998; 14: 599–604.
90. Wang J.H., Redmond H.P., Watson R.G. et al. Taurine protects against stress gene induced human endothelial cell apoptosis // *Br. J. Surg.* — 1995; 82: 687.
91. Neary P., Condon C., Kilbaugh T. et al. Taurine inhibits fas mediated neutrophil apoptosis // *Shock*. — 1997; 7: 120.
92. Committee on Nutrition, European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition: Comment on the content and composition of lipids in infant formulas // *Acta Paediatr. Scand.* — 1991; 80: 887–896.
93. Calder P.C., Yaqoob P., Thies F. et al. Fatty acids and lymphocyte functions // *British Journal of Nutrition*. — 2002; 87: 31–48.
94. Kohn C.L., Keithly J.K. Enteral nutrition: potential complications and patient monitoring // *Nursing Clinics of North America*. — 1989; 24: 339–353.
95. Gil A. Modulation of the immune response mediated by dietary nucleotides // *European Journal of Clinical Nutrition*. — 2002; 56: 1–4.
96. Gardiner K.R., Gardiner R.E., Barbul A. Reduced intestinal absorption of arginine during sepsis // *Critical Care Medicine*. — 1995; 23: 1227–1232.
97. Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Тамазашвили Т.Ш. и др. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. — М., 2002. — 320 с.
98. Боровик Т.Э. Энтеральное питание детей с хирургической патологией кишечника // *Педиатрия*. — 2000; 3: 66–68.
99. Кулебрас Х.М., Попова Т.С., Лоренцо А.Г. и др. Парентеральное питание в до- и раннем послеоперационном периоде. Нерешенные вопросы и противоречия // *Вопросы питания*. — 1997; 6: 24–30.
100. Майер Н.А., Мюллер М.Д., Херндон Д.Н. Использование питательных веществ в процессе заживления ран // *Анестезиология и реаниматология*. — 1996; 5: 29–39.
101. Ганиева Х.О. Оптимизация питания детей при оперативном лечении хронических заболеваний толстой кишки. Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 115 с.
102. Шестопалов А.Е., Ефименко Н.А., Пасько В.Г. и др. Энтеральная коррекция метаболических нарушений с использованием смеси «Нутрилан МСТ» в интенсивной терапии перитонита // *Вестник интенсивной терапии*. — 1998; 3: 45–49.
103. Bruun L.I., Bosaeus I., Bergstad L. et al. Prevalence of malnutrition in surgical patients: evaluation of nutritional support and documentation // *J. Clin. Nutr.* — 1999; 18: 141–147.
104. Teitelbaum D., Coran A. Perioperative Nutritional Support in Pediatrics // *J. Nutrition*. — 1998; 14: 130–142.
105. Астахов В.А., Хачатурова Э.А., Ерошкина Т.Д. и др. Влияние раннего энтерального питания на уровень эндогенной интоксикации у больных, оперированных на прямой кишке // *Вестник интенсивной терапии*. — 2002; 2: 63–67.

Е.А. Трошина

Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Профилактика заболеваний, связанных с дефицитом йода в группах высокого риска их развития: современные подходы

Контактная информация:

Трошина Екатерина Анатольевна, профессор, заведующая отделением терапии и патологии метаболизма Института эндокринологии Эндокринологического научного центра Росмедтехнологий

Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, тел.: (499) 124-35-02, e-mail: troshina@inbox.ru

Статья поступила: 22.02.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

46

К группам повышенного риска развития заболеваний, связанных с дефицитом йода, Всемирная организация здравоохранения относит беременных и кормящих женщин, а также детей до 2 лет. Население России испытывает хронический дефицит йода вследствие отсутствия массовой йодной профилактики. В этих условиях абсолютно необходима индивидуальная йодная профилактика лекарственными препаратами йода в вышеуказанных группах риска. В статье представлены данные эпидемиологических исследований йоддефицитных заболеваний в России, затронуты вопросы патогенеза церебральных нарушений, возникающих вследствие дефицита йода у детей, а также освещены современные принципы профилактики в соответствии с последними рекомендациями ВОЗ.

Ключевые слова: йоддефицитные состояния, группы риска, профилактика, дети.

Йоддефицитные заболевания (ЙДЗ) являются актуальной проблемой здравоохранения во многих странах мира, в том числе и России. Ситуация усугубляется тем, что в стране до сих пор отсутствует законодательная база для проведения массовой йодной профилактики у населения. Недостаточное потребление йода с питанием создает серьезную угрозу физическому и интеллектуальному здоровью нации, и в первую очередь детям.

Для Российской Федерации решение проблемы йодного дефицита стоит наиболее остро, так как не существует территорий, на которых население не подвергалось бы риску развития ЙДЗ, то есть комплексу патологических нарушений, таких как эндемический зоб, кретинизм, снижение интеллекта и других, развитие которых можно полностью предотвратить при адекватном потреблении йода. Основной метод массовой профилактики

E.A. Troshina

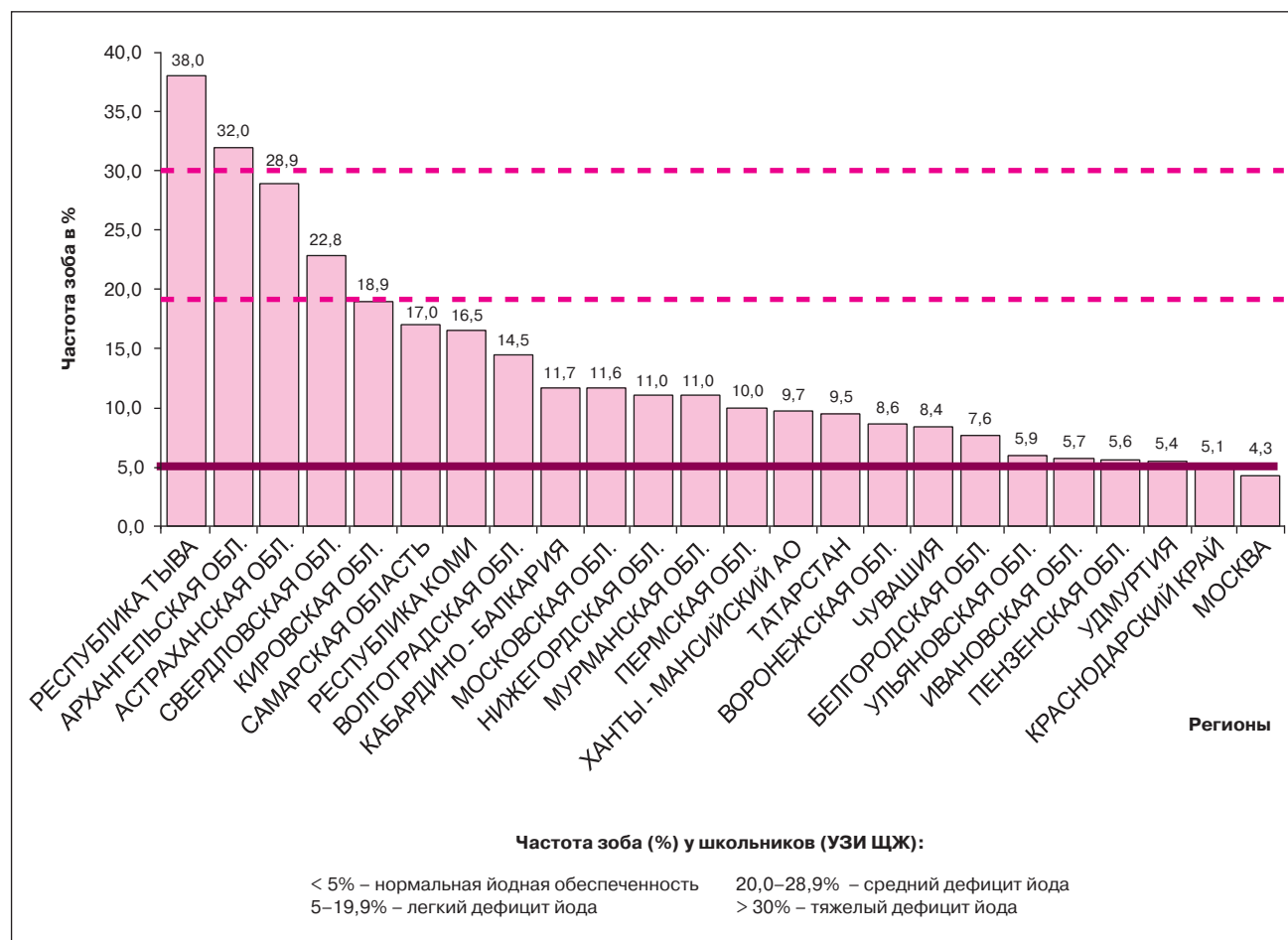
Endocrinologic Research Centre of Russian Medical Technologies, Moscow

Prevention of diseases related to iodine deficiency in groups at high risk of its development: modern approaches

The World Health Organization classifies pregnant and nursing women, as well as children under 2 years, as the group at increased risk of developing diseases related to iodine deficiency. Russia's population experiences a chronic deficiency of iodine due to lack of mass iodine preventive care. Under these conditions, it is absolutely necessary to have individual iodine prevention using iodine-based drugs among the above risk groups. The article provides data from epidemiological research into iodine-deficiency diseases in Russia, discusses issues of pathogenesis of brain damages caused by iodine deficiency in children, and outlines modern principles of prevention in accordance with the WHO's latest recommendations.

Key words: iodine-deficient conditions, risk groups, prevention, children.

Рис. 1. Распространенность зоба среди детей в обследованных регионах (%)



ЙДЗ — использование в пищу йодированной соли (ВОЗ, 1994), а основной метод индивидуальной профилактики и лечения — восполнение дефицита йода с помощью лекарственных препаратов калия йодида (ВОЗ, 2001, 2007) [1]. Индивидуальная (или групповая) профилактика лекарственными препаратами калия йодида ориентирована на те группы населения, для которых дефицит йода наиболее опасен (по определению ВОЗ — это беременные, кормящие женщины и дети).

ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий на регулярной основе проводит эпидемиологические исследования йоддефицитных заболеваний в России (в т.ч. в рамках совместного проекта ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий и компании Никомед — «Тиромобиль») [2, 3]. За период 2000–2008 гг. было выполнено 39 экспедиций в 25 регионов РФ и обследовано около 21 тыс. человек: из них 19600 детей (рис. 1). Обследования проводились методом кластерного исследования на базе школ; в исследование были включены дети препубертатного возраста от 8 до 11 лет.

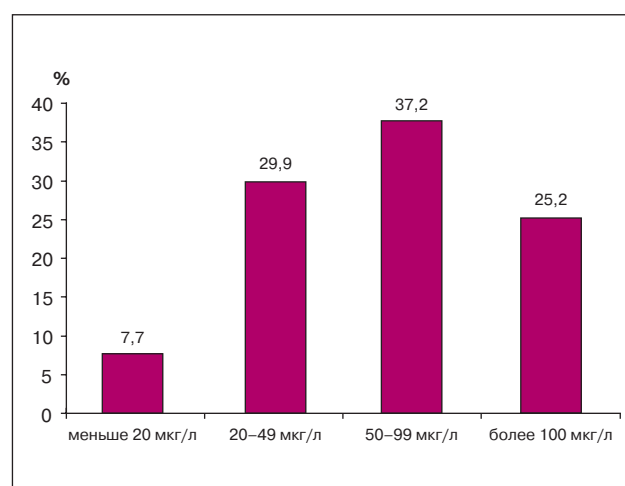
Только в 6 из 25 обследованных регионов медиана экскреции йода с мочой была выше порогового уровня в 100 мкг/л. Во всех остальных регионах показатели йодурии были значительно ниже нормы.

При анализе частотного распределения концентрации йода в образцах мочи установлено, что лишь каждый четвертый школьник (25,2%) из обследованных регионов

имеет уровень йодурии, превышающий 100 мкг/л (оптимальное значение) (рис. 2).

Ни в одном из регионов доля семей, потребляющих йодированную соль, не достигла целевого показателя в 90%. В среднем не более трети семей в России используют

Рис. 2. Показатели частотного распределения концентрации йода в моче у школьников из обследованных регионов (2000–2008)





йодированную соль (30%). Результаты исследований подтверждают прямую корреляционную взаимосвязь между процентом семей, использующих йодированную соль и уровнем экскреции йода с мочой в популяции. Это позволяет сделать вывод, что потребление йодированной соли может внести существенный вклад в ситуацию с йодным обеспечением регионов, а большинство региональных программ йодной профилактики, принятых в последние 10 лет, оказались малоэффективными. Последнее обусловлено низким потреблением населения йодированной соли и практически полным отсутствием ее использования в пищевой промышленности, а также отсутствием адекватной групповой профилактики при помощи лекарственных препаратов йодида калия в группах риска.

Как следствие дефицита йода в питании, на территории РФ фиксируется высокая выявляемость ЙДЗ. По нашим данным, **во всех обследованных регионах распространенность зоба у школьников в возрасте 8–10 лет превышала пороговое значение в 5% и варьировала от 5 до 38% (от пограничной до тяжелой зобной эндемии).**

Критическим следствием хронического дефицита йода в период внутриутробного развития и раннего детского возраста является нарушение умственного развития. Именно поэтому необходимость и порядок проведения йодной профилактики у беременных и кормящих женщин определены Всемирной организацией здравоохранения и Международным Советом по борьбе с ЙДЗ (ICCIDD).

Беременные и кормящие женщины отнесены в безусловную группу риска по развитию ЙДЗ. ВОЗ и ICCIDD рекомендуют назначать препараты калия йодида женщинам в период беременности и грудного кормления, проживающим на территориях йодного дефицита. Приказом № 50 МЗ СР РФ от 2007 г. определены жизненно важные препараты для женщин в период беременности и послеродовой период, куда также внесены препараты калия йодида.

Самым тяжелым последствием дефицита йода в перинатальный период является **эндемический (неврологический) кретинизм** — крайняя степень задержки умственного и физического развития. Эндемический кретинизм, как правило, характерен для регионов с тяжелым йодным дефицитом. В регионах умеренного йодного дефицита наблюдаются субклинические нарушения интеллектуального развития. Различия в показателях IQ между населением, проживающим в йоддефицитном и йодобеспеченном регионах, составляет в среднем 13,5% пунктов [2, 3].

Сниженное поступление йода во время беременности приводит:

- к хронической стимуляции щитовидной железы как у женщины, так и у плода с последующим формированием зоба;
- относительной гипотироксинемии;
- нарушениям формирования ЦНС у плода;
- проблемам течения беременности и родов;
- аномалиям плода.

Йод играет центральную роль в физиологии щитовидной железы (ЩЖ), являясь основной составляющей тиреоидных гормонов: тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3).

Гормоны ЩЖ (или тиреоидные гормоны) имеют важное значение для развития нервной системы. **Какую бы гениальную наследственную информацию, полученную от родителей, не имел ребенок, при недостатке гормонов ЩЖ она не будет реализована — произойдет задержка психического развития** [4, 5].

Интегрированные сети рецепторов, дейодиназ и тиронид-зависимых генов требуют строгой регуляции концентрации гормонов ЩЖ «в нужное время и в нужном месте». Эффект Т3 опосредуется через контроль специфических генов в различных типах клеток с целью экспрессии соответствующего фенотипа в соответствующее время в строго синхронизированной последовательности этапов развития, что привело к формированию представления о тиреоидных гормонах, как о своеобразном «таймере», обеспечивающем строгую последовательность событий в процессе формирования, созревания и функционирования головного мозга [6].

Развитие мозга преимущественно зависит от уровня сывороточного Т4, поскольку нейроны коры головного мозга около 80% необходимого им Т3 получают при дейодизации Т4 *in situ* 5-дейодиназой 2-го типа (D2) в глиальных клетках, таниоцитах третьего желудочка и астроцитах, которые захватывают Т4 из крови и выделяют Т3 для использования его нейронами. Активность D2 является важным компонентом контроля за воздействиями Т4, поскольку она возрастает в случае недостатка Т4, поддерживая концентрацию Т3 в головном мозге. Кроме основных эффектов Т3, опосредуемых через нуклеарные рецепторы, Т4 имеет собственные эффекты в нервной системе, не вовлекающие систему нуклеарных Т3-рецепторов. Таким образом, достаточный уровень циркулирующего Т4 является решающим для нормального функционирования и созревания нервных клеток и развития нейрональных связей.

При дефиците поступления йода в организм развиваются адаптивные процессы, которые направлены на максимально бережное и эффективное использование йода. Эти адаптивные процессы заключаются в более эффективном захвате йода ЩЖ из крови, изменении процессов синтеза гормонов ЩЖ в сторону увеличения синтеза и секреции Т3. При дефиците йода, прежде всего, отмечается снижение уровня Т4, уровень Т3 долгое время остается в пределах нормальных значений, так что клинически диагностируется эутиреоидное состояние. Таким образом, поскольку решающим для развития и функционирования нервной системы является достаточный уровень циркулирующего Т4, в условиях умеренного йодного дефицита даже при отсутствии клинических признаков гипотиреоидного состояния ЦНС уже испытывает состояние «тиреоидного голода».

Формирование зоба в условиях йодного дефицита является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание постоянной концентрации тиреоидных гормонов в организме.

Таким образом, в условиях йодного дефицита отсутствие клинических признаков гипотиреоза точно так же, как и отсутствие биохимического подтверждения субклинического гипотиреоза — повышенного уровня тиреотропного гормона (ТТГ) — у беременных и их потомства, не исклю-



чает повреждения ЦНС, обусловленного селективным церебральным недостатком гормонов щитовидной железы на ранних стадиях развития плода [1, 7, 8].

Формирование ментальных нарушений на фоне клинического эутиреоза дает основание предполагать, что при ситуациях, требующих повышенного количества тиреоидных гормонов, могут возникать состояния минимальной тиреоидной недостаточности, или так называемой скрытой асимптоматической гипотироксинемии. В этом случае отсутствуют клинические симптомы гипотиреоза, а при исследовании гормонов определяют «нормальный» низкий (ниже 10-й перцентили) уровень Т4 и «нормальный» высокий (выше 98-й перцентили) уровень ТТГ.

Развитие гипотиреоза возможно лишь при длительном и крайне выраженном дефиците йода (менее 20–25 мкг йода в сутки) и является достаточно редким явлением.

Хронический йодный дефицит у матери определяет несостоятельность фетальной щитовидной железы с развитием неонатальной тиреоидной дезадаптации. Повышение захвата йода зобно-измененной железой беременной усугубляет дефицит йода, испытываемый плодом.

В связи с вышеизложенным, экспертная группа ВОЗ и ЮНИСЕФ пересмотрела рекомендованные уровни потребления йода в группах наибольшего риска в сторону их увеличения. Так, ВОЗ ранее рекомендовала беременными и кормящим женщинам 200 мкг йода в день (в США, Канаде, Германии и Австрии рекомендованная потребность была выше — 220–230 мкг в день). С учетом повышенной потребности в йоде в указанные критические периоды эксперты ВОЗ рекомендовали повысить норму его потребления беременными до 250 мкг/сут (ВОЗ, ЮНИСЕФ и МСКДЗ, 2007) [9]. Пересмотрены и нормативы для кормящих женщин.

Если в диете женщины присутствует необходимое количество йода, то в 1 литр грудного молока переходит 150–180 мкг микроэлемента. В течение 6 мес после родов за сутки вырабатывается от 0,5 до 1,1 л молока, следовательно, потеря йода с грудным молоком составляет от 75 до 200 мкг/сут; таким образом, необходимое количество йода в период лактации достигает 225–350 мкг/сут [10].

Принципы индивидуальной йодной профилактики у беременных женщин

- Йодную профилактику необходимо назначать на этапе прегравидарной подготовки и продолжать во время беременности и в период лактации в виде лекарственных препаратов йодида калия. Суточная потребность в йоде для беременной и кормящей женщины — 250–300 мкг в сут.
- У беременных нельзя использовать йодсодержащие биологически активные добавки с целью индивидуальной йодной профилактики.
- Противопоказанием к назначению индивидуальной йодной профилактики во время беременности является патологический тиреотоксикоз (болезнь Грейвса, тиреотоксическая аденома).
- Носительство антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину не является противопоказанием

Дефицит йода ограничивает развитие ребёнка

ЙодБаланс®

Норма йода для ребёнка и для Вас



NYCOMED



- Обеспечивает естественный баланс йода в организме
- Строго стандартизированная доза йода в каждой таблетке
- Всего одна таблетка в день
- Высококачественный препарат из Германии

SRV02745

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 2.
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625, www.nycomed.ru, www.thyronet.ru.

Информация для специалистов здравоохранения.
Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению.





к назначению препаратов калия йодида, хотя и требует динамического контроля функции щитовидной железы (уровни ТТГ, связанного Т4) на протяжении беременности и в послеродовой период.

- Всем женщинам репродуктивного возраста, проживающим в регионе йодного дефицита, а также планирующим беременность, рекомендуется использовать йодированную соль в питании или лекарственные препараты калия йодида в профилактической дозировке (150–200 мкг в сут).

Профилактика дефицита йода у детей до 1 года

После рождения ребенка значение тиреоидных гормонов (ТГ) в развитии его головного мозга не уменьшается, напротив, ТГ играют очень важную роль в процессе дифференцировки нейронов, роста аксонов и дендритов, в формировании синапсов, глиогенеза, созревании гиппокампа и мозжечка (на протяжении всего первого года жизни), а также стимулируют миелиногенез и миелинизацию отростков нейроцитов.

Причиной особой чувствительности новорожденных к неблагоприятным эффектам йодного дефицита является сочетание достаточно низкого содержания йода в их щитовидной железе с очень высоким уровнем обмена интратиреоидного йода. Таким образом, даже легкий йодный дефицит может отражаться на функции щитовидной железы новорожденных.

Синтез достаточного количества тиреоидных гормонов и формирование депо йода в щитовидной железе новорожденного возможны только при поступлении 15 мкг йода на кг веса в сут, а у недоношенных детей —

30 мкг/кг. Таким образом, для новорожденного ребенка адекватный уровень потребления йода составляет не менее 90 мкг в сут, а для детей старше 6 месяцев — 110–130 мкг в сут.

В раннем детском возрасте единственным продуктом питания служит грудное материнское молоко. Кормящая мать, проживающая в условиях даже легкой нехватки йода и не получающая его дополнительно в соответствии с возросшей потребностью, не способна обеспечить этим микроэлементом своего ребенка. Поэтому для детей, находящихся на грудном вскармливании, данный вопрос решается путем коррекции питания самой матери, в чем большое значение придается регулярному приему в период лактации лекарственных препаратов йода (например, Йодбаланс).

Необходимость йодной профилактики в группах повышенного риска развития ЙДЗ, проживающих на территориях с природным йодным дефицитом, а особенно в тех странах, где не внедрено всеобщее йодирование пищевой соли, не вызывает сомнения. Опубликованные и доступные широкому кругу специалистов рекомендации ВОЗ, ICCIDD, ЮНИСЕФ, а также Минздравсоцразвития РФ по профилактике ЙДЗ у беременных и кормящих женщин в полной мере отражают современные подходы к проведению профилактических мероприятий в этих группах.

Профилактика дефицита йода, лечение ЙДЗ и, как следствие, создание максимально благоприятных условий для физического и интеллектуального развития детей — важнейшая медико-социальная проблема, требующая незамедлительного решения на федеральном уровне.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Delange F. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period // Int. J. Endocrinol. Metab. — 2004; 2: 1–12.
2. Трошина Е.А. и соавт. Результаты эпидемиологических исследований в рамках проекта «Тиромобиль» / Материалы 3 Тиреоидологического конгресса, 2004.
3. Щеплягина Л.А. Загрязнение продуктов питания, дефицит йода и здоровье населения России / под ред. А.К. Демина. — М., 2000: 108–135.
4. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности (диагностика, лечение, профилактика): пособие для врачей. — М., 2003.
5. Bleichrodt N., Born M. The Damaged Brain of Iodine Deficiency. — New York, 1994: 195–200.
6. WHO, UNICEF and ICCIDD. Assessment of Iodine Deficiency.

Disorders and Monitoring their elimination. — Geneva: WHO/Euro/NUT. — 2001.

7. Andersson M., de Benoist B., Delange F., Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusion and recommendations of the Technical Consultations // Public. Health. Nutrition. — 2007; 10 (12A): 1606–1611.
8. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage // Postgrad. Med. J. — 2001; 77: 217–220.
9. Mirabella G.M., Feig D., Astszalos E. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2000; 13 (2): 191–194.
10. Untoro J., Managasaryan N., de Benoist B., Danton Hill I. Editorial: reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: programmatic recommendations // Public. Health. Nutrition. — 2007; 10 (12A): 1527–1529.

А.Ю. Асанов

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Комментарий к статье С.И. Поляковой «Семейный анамнез детей с мутациями наследственного гемохроматоза»



Ведущий рубрики:
Асанов Алий Юрьевич,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры медицинской
генетики ММА им. И.М. Сеченова,
главный научный сотрудник
Научного центра здоровья
детей РАМН
Адрес: 119992, Москва,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,
тел.: (495) 248-05-53

Уважаемые коллеги, мы продолжаем знакомить вас с генетическими аспектами детских болезней. В эру стремительно развивающейся науки о генетике человека становится понятным происхождение многих прогрессирующих болезней, инвалидизирующих детей, с ранее неизвестной этиологией. Кроме того, для целого ряда нозологий стала возможной эффективная терапия. Известно, что наследственный гемохроматоз является одним из наиболее частых моногенных наследственных заболеваний человека; частота гетерозиготных носителей гена может

достигать в некоторых популяциях 30%. Проблемы, связанные с оценкой вклада генов гемохроматоза в структуру предрасположенности к ряду других заболеваний, представляют не только теоретический интерес, но имеют большое практическое значение. Как и в случае большинства генетически обусловленных болезней, прогноз для пациентов определяется временем установления диагноза — ранняя диагностика позволяет контролировать поступление железа в организм, замедляя формирование гемохроматоза. Выявление

болезни на поздней стадии ухудшает прогноз, так как многие патологические процессы (цирроз печени, атрофия гонад и островков Лангерганса и т.д.) становятся необратимыми, и происходит неуклонное прогрессирование болезни. В связи с вышеуказанным, работа Поляковой С.И. актуальна не только для генетиков, но и для педиатров, которые наблюдают таких детей.

Предлагаемое вашему вниманию исследование носит по существу феноменологический характер, в котором предпринята попытка косвенно оценить влияние частых генов гемохроматоза 1-го типа на наследственную отягощенность по заболеваниям, ассоциированным с перегрузкой железа у родственников детей с молекулярно-генетической верификацией диагноза. Автором показано, что в семьях детей с гемохроматозом значимо чаще встречаются сахарный диабет и цирроз печени. Однако следует заметить, что было бы интересно при переходе от описательной системы аргументации к содержательной продемонстрировать данные по частоте мутаций генов гемохроматоза у больных с каждой из перечисленных нозологий. Для анализа причин смерти родственников детей необходимы данные по частотам и структуре смертности, характерные для каждой возрастной группы родственников.

Тем не менее, результаты, представленные в данной публикации, подчеркивают значение семейного анамнеза для постановки вопроса о необходимости молекулярно-генетического исследования детей, в родословных которых отмечается отягощенность по железо-ассоциированным заболеваниям. Своевременное выявление болезни позволит замедлить нарушение функции многих органов и улучшить качество жизни детей.

С.И. Полякова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Семейный анамнез детей с мутациями наследственного гемохроматоза

Контактная информация:

Полякова Светлана Игоревна, старший научный сотрудник гастроэнтерологического отделения НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-06-97

Статья поступила: 17.01.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

Изучена наследственная отягощенность по заболеваниям, ассоциированным с перегрузкой железом, в семьях у 41 ребенка с частыми мутациями наследственного гемохроматоза (НГ) 1 типа (C282Y, H63D, S65C). Группу контроля составили семьи 27 детей, у которых частые мутации НГ не были обнаружены. Сравнены частоты железоассоциированных заболеваний у 560 членов семей у детей с мутациями НГ и 390 членов семей детей без мутаций. Выявлены некоторые особенности медико-генеалогического анамнеза, которые могут быть обусловлены избытком железа, и косвенно указывать на наличие мутаций в гене HFE. Так, большая частота онкологических заболеваний, сахарного диабета, циррозов печени и смертей родственников в возрасте до 50 лет являются основанием для исследования обмена железа и проведения молекулярно-генетического исследования наследственного гемохроматоза.

Ключевые слова: наследственный гемохроматоз, наследственность, дети.

52

Известно, что к заболеваниям, ассоциированным с перегрузкой железом, относятся цирроз печени; сахарный диабет, в большей степени II типа; дегенеративные артропатии; нарушения ритма сердца и кардиомиопатии, называемые гемохроматозной кардиопатией; меланодермия; эндокринопатии, обусловленные снижением секреции желез, проявляющиеся потерей волос на теле, снижением либидо, импотенцией, ранним климаксом [1–4].

Наследственный гемохроматоз относится к аутосомно-рецессивным заболеваниям с очень высокой распространенностью мутаций в Европейских популяциях,

в том числе и российской [5–8]. При частоте аллеля H63D 15–16%, аллелей C282Y и S65C 3,5%, ожидаемая частота гомозигот H63D — 25,6 на 1000 населения, то есть каждый 4-й человек является гетерозиготой и каждый 40-й — гомозиготой H63D. Каждый 15-й является гетерозиготой по мутациям S65C и C282Y, а каждый 833-й — гомозиготой (1,2 гомозиготы C282Y и S65C на 1000 населения).

Диагноз чаще устанавливается на стадии сформированного гемохроматоза — при циррозе, кардиопатии и/или диабете, при наличии фенотипических признаков перегрузки железом — гиперферритинемии

S.I. Polyakova

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

Family anamnesis of children with mutation of the inherited hemochromatosis

The inherited burdened is studied on diseases, associated with an overload iron in 41 children with frequent mutations of the inherited hemochromatosis (IG) of a 1 type (C282y, H63d, S65c). Control group was made by 27 children with undiscovered frequent mutations of NG. Frequencies of iron-associated diseases are compared for 560 members of families which have children with mutations of IG and 390 members of families which have children without IG mutations. Some features of medical-genealogical anamnesis, which can be conditioned of siderosis, are exposed, and indirectly specify in the presence of mutations in the gene of HFE. So, the high frequency of oncologic diseases, diabetes mellitus, hepatocirrhosis and deaths of relatives under the age of 50 years are the foundation for research of exchange of iron and holding of molecular-genetic research of the inherited hemochromatosis.

Key words: inherited hemochromatosis, heredity, children.

более 200 нг/мл у женщин и более 300 нг/мл у мужчин и сатурации трансферрина выше 45% [5]. Лечение на стадии сформированного гемохроматоза, при котором ферритин обычно выше 1000 нг/мл, ограничено, так как гемосидерин, представляющий собой деградированный ферритин, из тканей удалить крайне сложно. Даже проведение систематических кровопусканий не обеспечивает восстановления поврежденных тканей, в частности необратимы цирроз печени, атрофия гонад и островков Лангерганса, не восстанавливается структура синовиальных оболочек суставов [3, 5, 9]. При ранней же диагностике наследственного гемохроматоза (НГ) можно контролировать запасы железа в организме, нивелировать патогенные последствия активных форм кислорода, возникающих в результате редокс-реакций ферри- и ферроионов, назначением антиоксидантов, антифибротических средств [10]. Гетерозиготные мутации НГ не приводят к тяжелой перегрузке железом, но утяжеляют течение сопутствующих заболеваний, таких как вирусные гепатиты (особенно С), стеатогепатит, другие диффузные заболевания печени (болезнь Вильсона, α -1-антитрипсиновую недостаточность), заболевания суставов, кардиопатии, эндокринопатии и другие; железо индуцирует фибро- и онкогенез [11]. При этом существует ряд работ, указывающих на более высокий репродуктивный потенциал у женщин с гетерозиготными мутациями НГ, протективное влияние мутаций НГ на гематологические показатели у детей с заболеваниями, обычно протекающими с анемией [5].

Предположение о наличии у ребенка наследственной предрасположенности к перегрузке железом вследствие мутаций в гене *HFE* может возникнуть при отягощенном семейном анамнезе по заболеваниям, ассоциированным с избытком железа. У детей и лиц молодого возраста перегрузка железом может быть на доклинической стадии, а параметры обмена железа могут быть в пределах референсных значений [11, 12]. В этой ситуации наследственный анамнез может быть единственным ориентиром в своевременной диагностике НГ [13–15].

Несмотря на интенсивность исследований в этой области медицины, информированность врачей в вопросах перегрузки организма железом остается недостаточной.

Целью исследования явилось определение наследственной отягощенности по заболеваниям, ассоциированным с перегрузкой железом у кровных родственников детей с установленными частыми мутациями наследственного гемохроматоза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Семейный анамнез собран у пробандов двух групп. Группа А — 41 ребенок: подгруппа А1 ($n = 9$) с генетически подтвержденным гемохроматозом (5 детей — гомозигот H63D/H63D и 4 компаунд-гетерозигот — по 2 ребенка H63D/S65C и H63D/C282Y) и подгруппа А2 — 32 ребенка — гетерозиготы (25 детей H63C, 6 детей — S65C, 1 ребенок — C282Y). Контрольную группу Б составили 27 больных, у которых мутаций в гене *HFE* не обнаружено, но обмен железа сопоставим с группой А (табл. 1). Исключались дети с признаками железодефицитной анемии и латентным дефицитом железа (степень насыщения трансферрина железом < 15%, ферритин сыворотки < 9 нг/мл, трансферрин сыворотки > 360 мг/дл). Расчет производился с учетом непараметрических данных и вычислением коэффициента χ^2 .

Статистических отличий в показателях статуса железа и наследственной отягощенности у детей с мутациями в гетерозиготном (А2) и гомозиготном (или компаунд-гетерозиготном) (А1) состоянии обнаружено не было (см. табл. 1). На ранних стадиях доклинического гемохроматоза первыми признаками перегрузки железом является повышенная сатурация трансферрина (степень насыщения трансферрина железом, СНТЖ) более 42%. Получены значимые ($p < 0,05$) различия между средними значениями сидеремии и СНТЖ у детей подгруппы А1 и контрольной группы. Отсутствие различий между подгруппами А1 и А2 позволило объединить группы А1 и А2 в группу А — с наличием мутаций НГ. Кроме сопоставимого с группой А обмена железа группа Б была прицельно сформирована из больных с аналогичной соматической патологией (табл. 2).

Число родственников в разных поколениях указано в таблице 3.

С целью определения состояния здоровья членов семей в разных поколениях у родителей (II поколение) опреде-

Таблица 1. Показатели обмена железа у детей трех групп

Показатели обмена железа	Ген HFE у пробанда обнаружен (группа А)		Ген HFE у пробанда не обнаружен (группа Б)	Значение p
	НГ (А1)	Гетерозиготы (А2)		
Железо сыворотки	36,55 $\pm$ 4,91	29,21 $\pm$ 3,35	24,54 $\pm$ 2,29	$p_{A1-B} < 0,05$
ОЖССС	68,85 $\pm$ 3,59	71,09 $\pm$ 3,93	73,28 $\pm$ 2,67	$p > 0,05$
Трансферрин	242,38 $\pm$ 15,60	224,17 $\pm$ 18,52	263,04 $\pm$ 14,50	
Ферритин	74,86 $\pm$ 26,11	85,16 $\pm$ 20,55	62,92 $\pm$ 10,67	
СНТЖ	55,15 $\pm$ 8,54	41,28 $\pm$ 5,83	34,69 $\pm$ 3,71	$p_{A1-B} < 0,05$

Примечание.

НГ — наследственный гемохроматоз; ОЖССС — общая железосвязывающая способность сыворотки; СНТЖ — степень насыщения трансферрина железом.



Таблица 2. Основные диагнозы детей с мутациями наследственного гемохроматоза и без них, у которых проанализирован семейный анамнез

Болезни	Ген HFE у пробанда обнаружен (группа А)				Ген HFE у пробанда не обнаружен (группа Б), n = 27	
	Наследственный гемохроматоз (А1), n = 9		Гетерозиготы (А2), n = 32			
	n	r	n	r	n	r
Синдром Жильбера и др. доброкачественные гипербилирубинемии	1	0,11	3	0,093	3	0,11
Нарушение ритма сердца	1	0,11	6	0,19	2	0,07
Цирроз печени	1	0,11			3	0,11
Желчекаменная болезнь		0,11	2	0,06	3	0,11
Хронический гастродуоденит	1	0,11	1	0,03	2	0,07
Эпилепсия	2	0,22	1	0,03		
Целиакия	1	0,11	1	0,03	1	0,04
Апластическая анемия	1	0,11				
Бронхиальная астма			3	0,09	2	0,07
Болезнь Вильсона			3	0,09		
Криптогенный гепатит			1	0,03	3	0,11
Аутоиммунный гепатит	1	0,11	3	0,09	1	0,04
Вирусный гепатит			5	0,16	2	
Жировой гепатоз			1	0,03	1	0,04
Болезнь Крона, неспецифический язвенный колит			2	0,06		
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки					3	0,11
Муковисцидоз					1	0,04

Таблица 3. Число членов семей по поколениям

Поколения кровных родственников		Группа А		Группа Б
		Наследственный гемохроматоз (А1)	Гетерозиготы (А2)	
I	Пробанды	9	32	27
	Сибсы	3	19	15
II	Родители: матери отцы тети и дяди	9	31	27
		9	29	27
		14	80	47
III	Прародители: бабушки дедушки двоюродные	14	54	54
		14	52	54
		22	84	68
IV	Прапрародители, в т.ч. двоюродные	15	70	71
	Число членов семей (n)	109	451	390



Таблица 4. Доля практически здоровых родителей у детей обеих групп

Родители (II поколение)	Группа А			Группа Б			Всего
	Средний возраст, диапазон	n	%	Средний возраст, диапазон	n	%	
Матери,	38,7	40		39,6	27		67
	25–55			27–50			
из них практически здоровых	40,0	15	37,5	40,3	7	25,9	22
	30–50			27–45			
Отцы,	42,7	35		40,9	27		62
	25–58			23–53			
из них практически здоровых*	41,1	10	28,6	40,3	17	63,0	27
	36–48			36–53			

Примечание.

* — $\chi^2 = 6,001$; $df = 1$; $p = 0,014$.

Таблица 5. Характеристика прародителей (прямых) в обеих группах

Прародители	Группа А				Всего в группе А	Группа Б				Всего в группе Б
	По материнской линии		По отцовской линии			По материнской линии		По отцовской линии		
	бабушки	дедушки	бабушки	дедушки		бабушки	дедушки	бабушки	дедушки	
Число	36	35	32	31	134	27	26	27	27	107
Живые, n (%)	28 (77,8)	18 (51,4)	25 (78,1)	18 (58,1)	89 (66,4)	15 (55,6)	17 (65,4)	18 (66,7)	16 (59,3)	66 (61,7)
Умершие, n (%)	8 (22,2)	13 [+4 трагически] (37,1 [+11,5 трагически])	7 (21,9)	13 (41,9)	45 (33,6)	12 (44,4)	9 (36,6)	9 (33,3)	11 (40,7)	41 (38,3)
Средний возраст на момент смерти (г)	57,9	60,7	61,7	46,8		53,6	61,3	65	48,4	

лен процент лиц, считающих себя здоровыми (табл. 4), тогда как в поколении прародителей (III поколение) установлены не только доля умерших и возраст на момент смерти, но также причины смерти (табл. 5).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общее число здоровых родителей в группе А составили (25 из 75, 33,3%) ниже, чем в группе Б (24 из 54, 44,4%), тем не менее значимые отличия выявлены при оценке состояния здоровья отцов. Доля практически здоровых отцов в группе А (28,6%) была достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе Б (63%) $\chi^2 = 6,001$; $df = 1$; $p = 0,014$ (см. табл. 4).

Процент здоровых матерей, наоборот, выше в группе А, чем в группе Б. Вероятно, это обусловлено протективным действием гетерозиготного носительства гена НГ на женщин молодого возраста, поскольку известно, что мен-

струальные потери защищают от перегрузки железом, а мутации НГ — от дефицита железа.

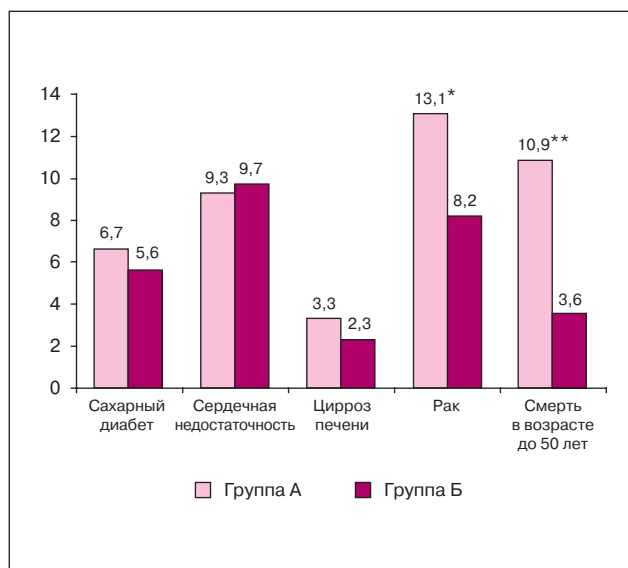
Далее проанализированы частоты болезней и признаков, ассоциированных с перегрузкой железом (рис.). Следует обратить внимание на необычайно высокое (49!) число всех прародителей и умерших по разным причинам в возрасте до 50 лет (но не по причинам трагических гибелей) в группе А. Так, в группе Б в возрасте до 50 лет умерли 14 человек ($\chi^2 = 9,112$, $df = 1$; $p = 0,003$).

Доля онкологических больных в группе А была достоверно выше ($\chi^2 = 4,662$, $df = 1$; $p = 0,031$), но при анализе причин смерти в поколениях пра- и прапрародителей, в группе Б рак встречался чаще.

Частота сахарного диабета у родственников детей с подтвержденным гемохроматозом (подгруппа А1) составляла 11,9% (у 13 из 109 членов семей), в подгруп-



Рис. Частота (%) железо-ассоциированных заболеваний в семьях детей двух групп в зависимости от наличия мутаций в гене *HFE* у прародителя



Примечание.

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

56

пе А2 — 6,7% (у 30 из 451 человека) ($\chi^2 = 2,71$, $df = 1$, $p = 0,096$), в группе Б — 5,6%.

Учитывая очень высокий процент (~40%) прародителей по отцовской линии умерших молодыми в обеих группах, изучены причины смертей в обеих группах с учетом пола. В группах детей с мутациями НГ частота цирроза печени ($\chi^2 = 4,487$) как причины смерти у мужчин-прародителей оказалась значимо выше, чем у детей без мутаций НГ.

В группе Б дедушки чаще умирали от хронической сердечно-сосудистой недостаточности ($\chi^2 = 4,663$) и рака любого расположения ($\chi^2 = 7,292$), что статистически значимо. Различий по частоте причин смерти в результате осложнений сахарного диабета не получено.

И в подтверждение полученных данных по обеим линиям (и материнской, и отцовской) частота смертей в возрасте до 50 лет в III и IV поколениях в группе А еще более значимо выше, чем во II–IV поколениях ($\chi^2 = 11,321$, $df = 1$; $p = 0,000$).

Таким образом, нами установлено, что в семьях детей с частыми мутациями наследственного гемохроматоза значимо чаще встречаются сахарный диабет и цирроз печени, смерти родственников в возрасте до 50 лет. Онкозаболевания как причина смерти чаще отмечены в семьях группы Б.

При анализе состояния здоровья бабушек и дедушек прямого родства отмечается та же тенденция, что и с родителями: число умерших бабушек по материнской и отцовской линии в группе А ниже, чем в группе Б, что подтверждает гипотезу о протективном влиянии гетерозиготных мутаций на женщин. Доля практически здоровых матерей у детей с мутациями НГ выше.

Наследственный анамнез является неотъемлемой частью построения клинического диагноза, а в отношении НГ требует уточнения у кровных родственников наличия сахарного диабета, цирроза печени, онкозаболеваний, ранних смертей в возрасте до 50 лет (чаще как проявлений острой сердечной недостаточности вследствие нарушения ритма сердца).

У детей сотягощенной наследственностью по железо-ассоциированным заболеваниям следует исследовать обмен железа и при сатурации трансферрина выше 42% рекомендовать молекулярно-генетическое исследование частых мутаций НГ и мониторинг обмена железа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beutler E., Hoffbrand A.V., Cook J. Iron deficiency and overload // *Hematology*. — 2003; 1: 40–52.
2. von Herbay A., Niederau C., Pilichowska M. et al. Cardiomyopathy as the cause of death in genetic hemochromatosis // *Z. Gastroenterol.* — 1996; 34 (3): 178–182.
3. Sherrington C., Knuiman M., Divitini M. et al. Population-based study of the relationship between mutations in the hemochromatosis (HFE) gene and arthritis // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2006; 21 (3): 595–598.
4. Andrews N.C. Disorders of iron metabolism // *N. Engl. J. Med.* — 1999; 341: 1986–1995.
5. Barton J., Edwards C. Hemochromatosis: genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment. — Cambridge University press, 2000. — 588 p.
6. Beutler E., Felitti V., Gelbart T. et al. Genetics of iron storage and hemochromatosis // *Drug. Metab. Dispos.* — 2001; 29 (4): 495–499.
7. Potekhina E.S., Lavrov A.V., Samokhodskaya L.M. et al. Unique genetic profile of hereditary hemochromatosis in Russians: high frequency of C282Y mutation in population, but not in patients // *Blood Cells, molecules and diseases*. — 2005; 35: 182–188.
8. Mikhailova S.V., Kobzev V.F., Kulikov I.V. et al. Polymorphism of HFE gene associated with hereditary hemochromatosis in populations of Russia // *Genetika*. — 2003; 39: 988–995.
9. Deugnier Y., Brissot P., Loreal O. Iron and the liver: update 2008 // *Journal of Hepatology*. — 2008; 48: 113–123.
10. ElMBERG M., Hultcrantz R., Ekbom A. et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives // *Gastroenterology*. — 2003; 125 (6): 1733–1741.
11. Bhavnani M., Lloyd D., Marples J. et al. Targeted screening for genetic haemochromatosis: A combined phenotype/genotype approach // *Journal of Clinical Pathology*. — 2006; 59 (5): 501–504.
12. Niederau C., Strohmeyer G. Strategies for early diagnosis of haemochromatosis // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. — 2002; 14 (3): 217–221.
13. Assy N., Adams P. Predictive value of family history in diagnosis of hereditary hemochromatosis // *Digestive diseases and Sciences*. — 1997; 42: 1312–1315.
14. Basset M.L., Halliday J.W., Ferris R.A. et al. Diagnosis of hemochromatosis in young subjects: predictive accuracy of biochemical screening tests // *Gastroenterology*. — 1984; 87 (3): 628–633.
15. Acton R., Barton J., Passmore L. et al. Accuracy of family history of hemochromatosis or iron overload: the hemochromatosis and iron overload screening study // *Clinical gastroenterology and hepatology*. — 2008; 6 (8): 934–938.



Т.В. Куличенко, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Торшхоева, О.Ф. Лукина, Е.А. Вишнева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Анти-IgE-терапия тяжелой бронхиальной астмы у детей: двухлетний опыт

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог отделения диагностики и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН, доцент кафедры аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова

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

Статья поступила: 02.02.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

В статье обобщается двухлетний опыт лечения омализумабом детей и подростков с тяжелой неконтролируемой atopической бронхиальной астмой. Данное лечение позволило добиться полного контроля болезни у 70% больных и частичного контроля бронхиальной астмы у 30% больных. Анти-IgE-терапия способствует снижению частоты обострений бронхиальной астмы на 77%, а также обращений за экстренной медицинской помощью, вплоть до отсутствия потребности в стационарном лечении по поводу астмы. На фоне 2-летнего лечения улучшались показатели функции легких, в том числе у детей с низкими показателями бронхиальной проходимости даже после приема бронхолитиков. Доза ингаляционных глюкокортикостероидов на фоне лечения омализумабом снижена у 75% больных в 1,5–2,5 раза. Переносимость лечения у всех детей удовлетворительная, ни у кого из больных не отмечено серьезных нежелательных явлений, связанных с препаратом, а также каких-либо системных побочных эффектов. Анти-IgE-терапия является хорошей альтернативой применению у детей с тяжелой atopической бронхиальной астмой высоких и сверхвысоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: омализумаб, анти-IgE-антитела, резистентная к терапии бронхиальная астма, atopическая бронхиальная астма, лечение, дети, подростки, контроль за бронхиальной астмой.

IgE-специфическая иммуномодулирующая терапия уже более 10 лет успешно проводится во многих странах мира. Омализумаб (Omalizumab, Xolair, Novartis Pharma AG, Швейцария) назначается больным среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой atopической бронхиальной астмой. Это лечение сегодня рассматривается как альтернатива лечению пероральными глю-

кокортикостероидами (ГКС) и сверхвысокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Омализумаб представляет собой препарат гуманизированных моноклональных анти-IgE-антител. При введении омализумаба страдающему atopией больному уровень сывороточного IgE, иногда определяемый как «свободный IgE», снижается более чем на 96%, что

T.V. Kulichenko, L.S. Namazova-Baranova, R.M. Torshkhoeva, O.F. Lukina, E.A. Vishneva

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

Anti-IgE therapy for severe asthma in children: two-year trial

The article summarizes a two-year experience of treating children and adolescents with severe uncontrolled atopical asthma using Omalizumab. This treatment facilitated to achieve full asthma control in 70% of patients and partial control in 30% of patients. Anti-IgE-therapy contributes to reduce the frequency of asthma relapses 77%, and the number of those seeking emergency medical treatment, particularly no need for in-patient asthma care. Thanks to treatment, lung function parameters improve, particularly in children with low bronchial patency parameters even after administration of broncholytics. Thanks to treatment with omalizumab, the dosage of inhalant glucocorticosteroids is reduced 1.5 to 2.5 times in 75% patients. Treatment tolerance in all children is satisfactory, no serious adverse events associated with the medication or any system side effects are registered in patients. Anti-IgE therapy is a good alternative to use of high and ultra-high doses of inhalant glucocorticosteroids in children with severe atopical asthma.

Key words: omalizumab, anti-IgE-antibodies, treatment-resistant asthma, atopical asthma, treatment, children, adolescents, asthma control.



сопровождается 73%-м снижением экспрессии Fc-RI рецепторов на базофилах [1, 2]. В результате со временем существенно снижается иммунный воспалительный ответ при контакте с аллергеном [3]. Основными показателями эффективности анти-IgE-терапии (практически во всех исследованиях) стали: снижение частоты обострений бронхиальной астмы, снижение потребности в экстренной медицинской помощи и госпитализациях, уменьшение дозы системных и ингаляционных глюкокортикостероидов, улучшение качества жизни пациентов. Существенно, что многие исследователи солидарны в своих позитивных оценках этого нового вида базисной терапии бронхиальной астмы [4–7].

Подростки 12–18 лет были включены практически во все контролируемые исследования эффективности и безопасности омализумаба [4]. Обобщенные данные 5 рандомизированных контролируемых исследований о лечении омализумабом в течение 28–32 недель свидетельствуют о значимом снижении потребности в глюкокортикостероидах и экстренной медицинской помощи, существенном уменьшении частоты обострений астмы и связанных с ними пропусков школы [8]. У подростков отмечено значимое улучшение показателей функции легких, тогда как у взрослых пациентов существенного улучшения функциональных данных достичь не удается [9].

Первый опыт лечения омализумабом детей 6–12 лет был опубликован Н. Milgrom и соавт. еще в 2001 г. [10]. В это исследование были включены дети 6–11 лет, страдающие среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой, 225 детей получали омализумаб, 109 детей — плацебо. Исследование ставило целью оценить безопасность омализумаба у детей, его влияние на частоту обострений бронхиальной астмы, потребность в ИГКС. После 16 недель стабильной дозы ИГКС на фоне лечения начиналось постепенное снижение дозы стероида до минимально адекватной. В результате оказалось, что дозу ИГКС удалось существенно снизить у большего числа пациентов, получавших омализумаб, чем в группе получавших плацебо. Кроме того, на фоне омализумаба минимально необходимая доза ИГКС была значительно ниже, частота обострений, потребность в экстренной медицинской помощи, количество пропусков школы были меньше, а показатели пикфлоуметрии — выше. Уровень свободного IgE в сыворотке крови снизился на 95–99%. При этом частота нежелательных явлений в обеих группах не различалась.

В дальнейшем это исследование было продолжено до 52 недель лечения. Результаты были не менее впечатляющими. 81% больных не нуждался в дополнительных противоастматических препаратах на фоне лечения омализумабом. Более 90% тех, кто еще в первые 24 недели исследования смог совсем отказаться от базисной терапии ИГКС, не нуждались в ней и к 52-й неделе лечения. Частота нежелательных явлений не нарастала, анафилактических и иммунокомплексных реакций не было отмечено, уртикарные высыпания имели место у 4,9% больных. Частота обострений бронхиальной астмы оставалась низкой, а 55% детей вообще не имели обострений за весь период анти-IgE-терапии [11].

В мае 2009 г. были опубликованы результаты контролируемого многоцентрового исследования эффективности и безопасности омализумаба в лечении тяжелой и среднетяжелой бронхиальной астмы у детей 6–11 лет. В исследование были включены 576 пациентов, из них 384 получали лечение омализумабом в течение 52 недель. Средняя доза ИГКС в начале исследования составляла 515 мкг в сут по флутиказону. В течение первых 24 недель (доза ИГКС оставалась стабильной у всех больных) отмечено снижение частоты обострений бронхиальной астмы в группе лечившихся омализумабом на 31% по сравнению с группой плацебо. В последующие 28 недель анти-IgE-терапии обострения развивались реже на 43%. В этом исследовании была показана отличная переносимость омализумаба у детей. Профиль его безопасности не отличался от данных, полученных у взрослых и подростков, а частота анафилаксии, кожных высыпаний, в том числе крапивницы, частота местных реакций на инъекции были вдвое ниже, чем в группе плацебо [12, 13]. Полученные результаты исследований позволили сделать выводы об эффективности и безопасности омализумаба у детей с 6 лет.

Возрастные границы применения омализумаба у детей сегодня расширены как в странах Европейского союза, так и в России. Омализумаб может теперь применяться для лечения больных среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой атопической бронхиальной астмой, **начиная с 6-летнего возраста**. Таблица дозирования омализумаба у детей 6–12 лет имеет отличия от рекомендованного режима дозирования для пациентов старше 12 лет (табл. 1 и 2). Доза препарата для подкожного введения рассчитывается, исходя

Таблица 1. Расчет дозы омализумаба (мг) для подкожного введения каждые 4 недели

Исходный уровень IgE (МЕ/мл)	Масса тела (кг)											
	> 20–25	> 25–30	> 30–40	> 40–50	> 50–60	> 60–70	> 70–80	> 80–90	> 90–125	> 125–150		
≥ 30–100	75	75	150	150	150	150	150	150	300	300		
> 100–200	150	150	150	300	300	300	300	300	Назначается каждые 2 недели См. таблицу 2			
> 200–300	150	150	225	300	300							
> 300–400	225	225	300									
> 400–500	225	300										
> 500–600	300	300										
> 600–700	300											



Таблица 2. Расчет дозы омализумаба (мг) для подкожного введения каждые 2 недели

Исходный уровень IgE (МЕ/мл)	Масса тела (кг)									
	> 20–25	> 25–30	> 30–40	> 40–50	> 50–60	> 60–70	> 70–80	> 80–90	> 90–125	> 125–150
≥ 30–100	Назначается каждые 4 недели См. таблицу 1									
> 100–200										
> 200–300										
> 300–400										
> 400–500				225	225	225	300	300	225	300
> 500–600			225	225	300	300	375	375	300	375
> 600–700		225	225	300	375					
> 700–800	225	225	300	375						
> 800–900	225	225	300	375						
> 900–1000	225	300	375							
> 1000–1100	225	300	375							
> 1100–1200	300	300								
> 1200–1300	300	375								

59

из веса и уровня общего IgE в сыворотке крови больного до начала лечения. Необходимо подчеркнуть, что диапазон уровня IgE для расчета дозы у детей шире, чем у подростков и взрослых, и составляет в этой возрастной группе **30–1300 МЕ/мл** (!). Это очень существенный фактор для отбора детей на анти-IgE-лечение, поскольку уровень IgE у детей с тяжелой бронхиальной астмой обычно выше, чем у взрослых.

В Научном центре здоровья детей РАМН омализумаб применяется с ноября 2007 г. Анти-IgE-терапию получают подростки с atopической бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения, контроля над которой не удается достичь, несмотря на использование высоких и сверхвысоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с длительнодействующими β_2 -агонистами.

В течение 2-х лет лечение омализумабом было начато у 25 подростков 12–17 лет, из них более одного года препарат сегодня получают 13 пациентов, 5 больных лечатся уже более 2-х лет. В настоящей публикации мы обобщаем имеющийся у нас опыт применения анти-IgE-терапии для лечения подростков с тяжелой, резистентной к стандартному лечению бронхиальной астмой.

Целью данного исследования является анализ эффективности и безопасности омализумаба в лечении тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмы у подростков.

Дизайн исследования: открытое неконтролируемое исследование.

Критерии включения:

1. Пациенты мужского и женского пола от 12 до 17 лет.
2. Вес 20–150 кг.
3. Общий сывороточный IgE от 30 до 700 МЕ/мл.

4. Атопический характер бронхиальной астмы, подтвержденный клиническими проявлениями, кожными тестами и/или исследованиями *in vitro*.
5. Обратимый характер бронхиальной обструкции у пациентов.
6. Неадекватный контроль бронхиальной астмы, несмотря на применение ингаляционных глюкокортикостероидов в высоких дозах в сочетании с β_2 -агонистами ($\pm$ антилейкотриеновыми препаратами).

Омализумаб назначался подросткам в соответствии с критериями отбора пациентов для проведения анти-IgE-терапии [14]. Через 12 недель от первой инъекции препарата, согласно Формуляру ЕС по увеличению потенциальной пользы и снижению потенциальных рисков при лечении омализумабом, а также с учетом инструкции о применении препарата, принималось решение о целесообразности продолжения лечения.

Дозирование: омализумаб (75–375 мг) назначался подкожно каждые 2 или 4 недели. Индивидуальная доза рассчитывалась в зависимости от веса тела и уровня общего сывороточного IgE при первичном обследовании пациента перед началом лечения [14].

Эффективность омализумаба оценивалась по изменению следующих показателей:

- частота клинически значимых обострений бронхиальной астмы (БА) у подростков (снижение показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ) или объема форсированного выдоха (ОФВ₁) менее 60% должного; двукратное повышение потребности в β -агонистах в течение не менее 3-х дней; учащение ночных симптомов до 2-х раз в неделю, потребность в системных глюкокортикостероидах);
- частота госпитализаций по поводу БА (в течение года лечения);

Таблица 3. Характеристика больных, получающих омализумаб в Научном центре здоровья детей РАМН (n = 25, март 2010)

Возраст	13,9 ± 1,9 лет
Мальчики / девочки	14/9
Длительность БА	10,6 ± 2,4 года
Атопический дерматит	7 (28%)
Круглогодичный аллергический ринит	25 (100%)
Поллиноз	20 (80%)
Пищевая аллергия	8 (32%)
Доза ингаляционных ГКС (по ФП)	778,4 ± 268,4 мкг
Применение системных ГКС	11 (44%)
Применение АЛТР	5 (20%)
Общий IgE	431,1 МЕ/мл

Примечание.
БА — бронхиальная астма; ГКС — глюкокортикостероиды;
ФП — флутиказона пропионат; АЛТР — антагонисты
лейкотриеновых рецепторов.

- динамика показателей функции легких (каждые 3 месяца);
- динамика показателей теста по контролю над астмой (АСТ-теста) (каждые 3 месяца);
- снижение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов на фоне лечения — по общепринятому стандарту уменьшения объема базисной терапии при поддержании контроля над бронхиальной астмой не менее 3-х месяцев (GINA).

Безопасность омализумаба оценивалась по следующим проявлениям:

- развитие серьезных нежелательных явлений, в том числе системных побочных реакций на препарат;
- развитие местных реакций на введение препарата.

Характеристика пациентов. Анти-IgE-лечение получили 16 мальчиков и 9 девочек в возрасте 12–17 лет; у большинства подростков первые симптомы бронхиальной астмы появились уже в первые годы жизни, что характерно для тяжелого течения болезни (табл. 3). Все пациенты имели сочетанную аллергическую патологию: у всех был диагностирован аллергический ринит, у 80% — поллиноз, у трети — атопический дерматит и пищевая аллергия. 5 из 25 подростков имели анафилактические реакции в анамнезе, в основном обусловленные пищевой аллергией или синдромом пищевой аллергии. Все больные получали базисную комбинированную терапию в высоких дозах (не менее 500 мкг в сут по флутиказону пропионату). Средняя доза ИГКС на момент начала анти-IgE-лечения составила 778,4 мкг по флутиказону пропионату. 5 подростков, помимо ингаляционной комбинированной терапии, получали монтелукаст. Почти половина больных получала системные ГКС короткими курсами для купирования обострений бронхиальной астмы в течение года, предшествующего началу лечения омализумабом. Уровень общего IgE в сыворотке крови у большинства больных значительно превышал нормальные показатели, в связи с чем более половины наших пациентов получали омализумаб каждые 2 недели. Все больные имели верифицированную атопическую бронхиальную астму. Спектр специфической сенсибилизации к аллергенам представлен на рис. 1.

Рис. 1. Специфическая сенсибилизация у подростков, получающих омализумаб (n = 25)

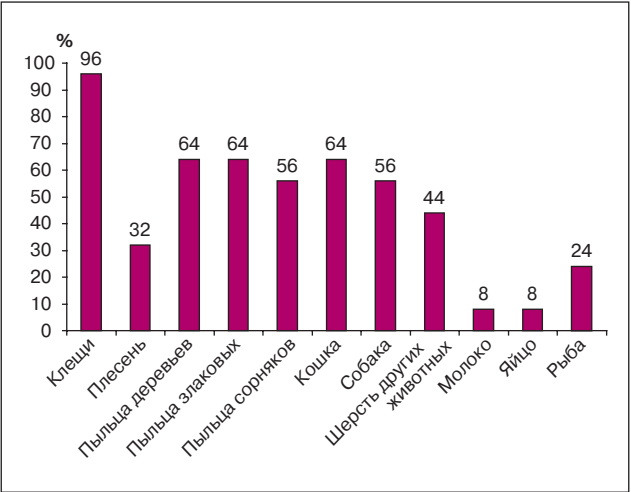


Рис. 2. Контроль над бронхиальной астмой на фоне лечения омализумабом

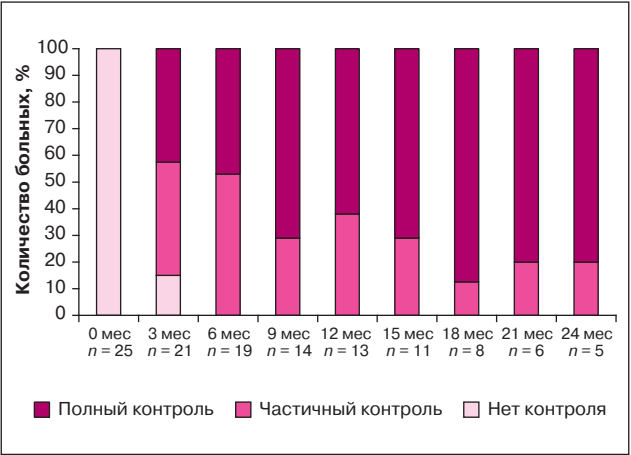


Рис. 3. Частота обострений бронхиальной астмы у подростков, получающих омализумаб ($n = 13$) в Научном центре здоровья детей РАМН

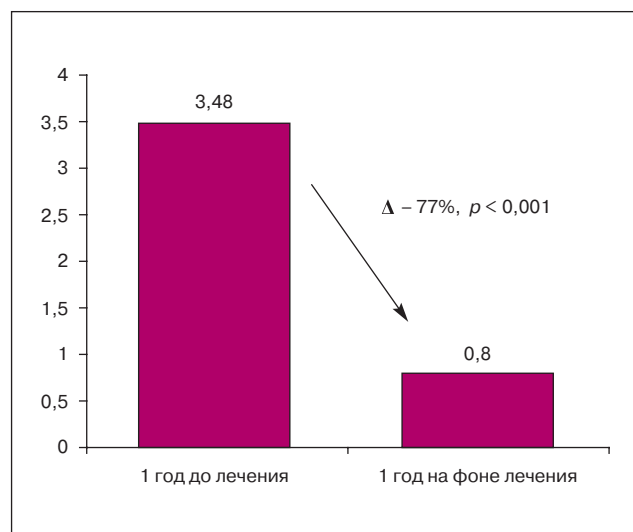
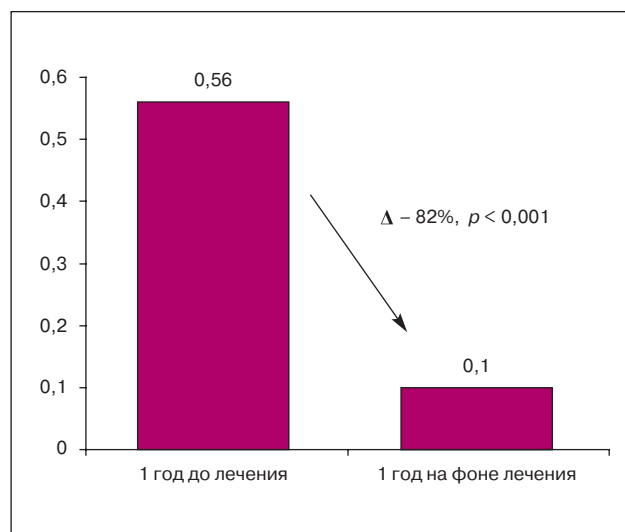


Рис. 4. Частота госпитализаций по поводу бронхиальной астмы у подростков, получающих омализумаб ($n = 13$) в Научном центре здоровья детей РАМН



нии объема базисной терапии. Достижение контроля болезни для больных — это возможность не только жить без дополнительных обращений к врачу, но и реализовывать свои социальные, интеллектуальные, творческие и спортивные интересы.

Частота клинически значимых обострений бронхиальной астмы на фоне лечения омализумабом в течение года снизилась на 77% по сравнению с предшествующим лечению годом (рис. 3). На втором году лечения частота обострений астмы оставалась невысокой. Существенно снизилась и частота госпитализаций детей, связанных с обострениями болезни (рис. 4). Дети, получавшие омализумаб, госпитализировались в стационар только в течение первых недель лечения, когда эффект препарата еще нельзя было считать достигнутым. После 12 недель лечения госпитализаций в связи с обострениями болезни у наблюдавшихся нами пациентов не было (рис. 5).

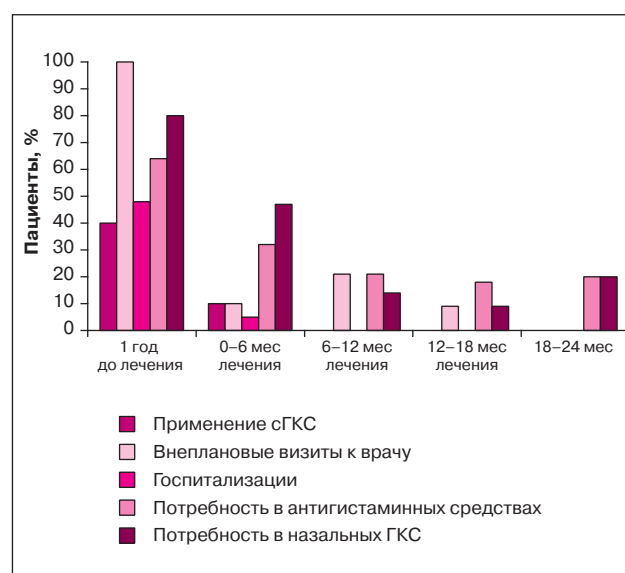
Системные ГКС для купирования обострений бронхиальной астмы в течение года, предшествовавшего лечению омализумабом, эпизодически получали 40% наших пациентов. В первые 12 недель лечения двум больным назначался преднизолон коротким курсом до 3-х дней перорального приема, в дальнейшем же потребности в применении системных ГКС у пациентов не отмечалось (см. рис. 5).

Уменьшение частоты и тяжести обострений бронхиальной астмы на фоне лечения омализумабом способствовало и снижению потребности в экстренной медицинской помощи, в том числе потребности во внеплановых визитах к врачам (см. рис. 5). При лечении омализумабом уменьшается необходимость применения антигистаминных препаратов, топических ГКС, в том числе назальных средств, для купирования обострений поллиноза, аллергического ринита и атопического дерматита. Перечисленные здесь критерии эффективности анти-IgE-терапии, такие как потребность в стационарном лечении, обращение за неотложной медицинской помощью, а также уменьшение

потребности в дополнительных лекарственных средствах, характеризуют экономическую составляющую лечения. Учитывая высокую стоимость омализумаба, вопрос об экономической эффективности остается открытым и нуждается в дополнительном анализе.

Уже после 3-х месяцев лечения омализумабом отмечается достоверный прирост скоростных показателей бронхиальной проходимости (рис. 6). В дальнейшем, как через 6 месяцев лечения, так и через 2 года, функция легких остается стабильной, достоверно более высокой по сравнению с исходной. Отсутствие существенных коле-

Рис. 5. Потребность в медицинской помощи и лекарствах на фоне лечения омализумабом

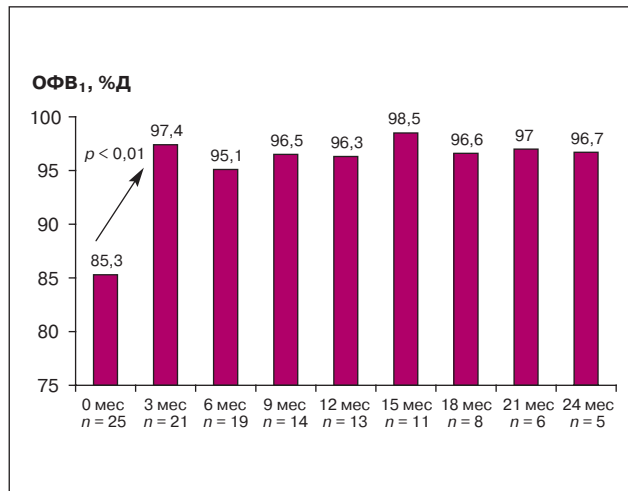


Примечание.

сГКС — системные глюкокортикостероиды.



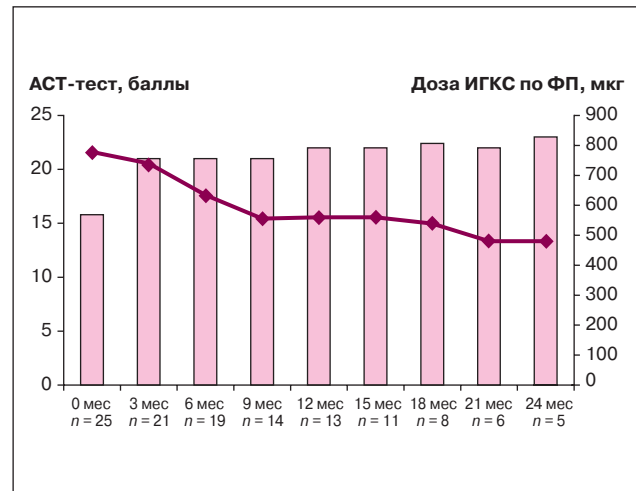
Рис. 6. Показатели функции легких на фоне лечения омализумабом



Примечание.

ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду;
%Д — % от должного.

Рис. 7. Показатели АСТ-теста и доза ингаляционных глюкокортикостероидов на фоне лечения омализумабом



Примечание.

ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды;
ФП — флутиказона пропионат.

баний показателей бронхиальной проходимости отмечается несмотря на то, что в течение 2-х лет наблюдения многие больные пережили как минимум один период возможного сезонного обострения (напомним, что 80% наших пациентов страдает поллинозом).

Известно, что показатели функции легких у детей значительно выше, чем у взрослых, и хуже коррелируют с частотой и степенью тяжести обострений бронхиальной астмы [15]. По данным Bacharier и соавт., среднее значение показателя ОФВ₁ у детей с легкой астмой составляет 95,1, у детей со среднетяжелой астмой — 90,2, у пациентов с тяжелым течением болезни — 83,8% от должного. У части пациентов в исследуемой группе исходные показатели ОФВ₁ также были в пределах нормы, снижение их отмечалось в периоды обострений бронхиальной астмы. У подростков с исходно низкими показателями ОФВ₁ прирост абсолютного и относительного значения этого параметра оказался весьма существенным. Интересно, что у некоторых из них в течение многих лет до начала терапии омализумабом никогда не отмечалось нормальных значений скоростных показателей, несмотря на постоянное лечение комбинированными противоастматическими препаратами.

Исследования у взрослых пациентов с бронхиальной астмой показали, что наибольшую пользу от анти-IgE-терапии могут получить больные с низкой функцией легких (ОФВ₁ < 60% должного), а также больные часто нуждающиеся в экстренной медицинской помощи или получающие высокие дозы ИГКС [16]. По-видимому, этот вывод может быть актуальным и для подростков.

Бронхиальная астма — медленно прогрессирующее заболевание. С течением времени у больных происходит ремоделирование дыхательных путей, наиболее существенно выраженное при тяжелой бронхиальной астме у взрослых. Возможно, у детей структурные изменения в дыхательных путях могут быть менее выраженными.

На сегодняшний день известно, что ИГКС, в том числе и раннее начало лечения ими, не изменяют течения болезни, не предотвращают прогрессирование структурных изменений в бронхах. Сегодня высказываются осторожные предположения о возможной модификации течения бронхиальной астмы на фоне длительного лечения омализумабом. Можно ли рассматривать в этой связи омализумаб как препарат, предотвращающий прогрессирование астмы, покажет время.

Субъективная оценка больными степени контроля над бронхиальной астмой на фоне лечения омализумабом была проанализирована на основании результатов АСТ-теста в динамике. Так же, как и в случае с динамикой показателей функции легких, мы видим, что суммарный балл в АСТ-тесте значимо возрастает после первых трех месяцев лечения омализумабом, и в дальнейшем результат остается довольно стабильным (рис. 7).

Доза ингаляционных глюкокортикостероидов в процессе лечения омализумабом была постепенно снижена в среднем в 2 раза у 10 из 13 подростков, получающих омализумаб более года, и у всех больных, получающих анти-IgE-терапию более 1,5 лет (см. рис. 7). У 4-х детей доза ИГКС была снижена на 75%. Уменьшение дозы системных и ингаляционных глюкокортикостероидов является второстепенной, но весьма значимой задачей лечения омализумабом.

Логика базисной противоастматической терапии сегодня основана на следующей последовательности действий врача: достижение и длительное поддержание контроля над болезнью → уменьшение объема базисной терапии. Ни в одном случае мы не форсировали снижение дозы ИГКС у наших пациентов, первые шаги в реализации принципа «step down» предпринимали обычно не ранее, чем через 6 месяцев от начала анти-IgE-лечения, при условии стабилизации состояния и полного контроля над астмой. Новое повышение дозы ингаляционной базис-



Ксолар
омализумаб

Антитела к IgE для достижения
контроля над бронхиальной астмой

Цель терапии бронхиальной астмы —
достижение контроля над заболеванием¹

Блокируя
IgE,

Вы можете кардинально изменить
жизнь Ваших пациентов
с атопической бронхиальной астмой²

КСОЛАР / XOLAIR®

Лекарственная форма. Омализумаб. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. 1 флакон содержит 150 мг омализумаба (гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК). **Показания.** Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов 12 лет и старше. **Дозы и способ применения.** В зависимости от исходной концентрации IgE (МЕ/мл) и массы тела пациента (кг) рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 375 мг 1 раз в 2 или 4 недели. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к омализумабу или к любому другому компоненту препарата. **Предосторожности.** Препарат не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса. После начала лечения Ксоларом не рекомендуется резко отменять системные или ингаляционные глюкокортикостероиды. Соблюдать осторожность при применении у больных с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов, с сахарным диабетом, с риском развития гельминтных инфекций, с синдромом нарушения всасывания глюкозы-галактозы, непереносимостью фруктозы или дефицитом сахаразы-изомальтазы (содержание сахарозы в 150 мг препарата составляет 108 мг, в 75 мг - 54 мг), при развитии системных аллергических реакций (включая анафилактические реакции), при беременности и в период лактации. **Побочное действие.** В ходе клинических исследований редко отмечались следующие серьезные нежелательные реакции: ангионевротический отек, анафилактические реакции и другие аллергические реакции, бронхоспазм. На фоне терапии Ксоларом в клинической практике наблюдались следующие серьезные нежелательные явления (отдельные сообщения): аллергический гранулематозный ангиит, тяжелая идиопатическая тромбоцитопения. Очень часто (у детей): гипертермия, головная боль. Часто: головная боль, реакции в месте введения препарата, отечность, эритема, зуд и головная боль. Иногда: головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния, постуральная гипотензия, приливы, фарингит, кашель, тошнота, диарея, диспепсия, крапивница, сыпь, повышенная фоточувствительность, увеличение массы тела, повышенная утомляемость, отек рук, гриппоподобный синдром. Редко: гельминтные инфекции, отек гортани. При применении Ксолара в клинической практике отмечались: алопеция, артралгия, миалгия и опухание суставов. **Форма выпуска.** Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, в комплекте с растворителем — вода для инъекций. Один флакон с лиофилизатом в комплекте с одной ампулой с растворителем и с инструкцией по применению в картонной пачке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению.

Регистрационное удостоверение ЛСР - 000082 от 29.05.2007

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Available at: www.ginasthma.org, 2008.

2. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2005;60:309–316.

Полную информацию о препарате КСОЛАР можно получить в ООО «Новartis Фарма»
115035, г. Москва, ул. Садовническая, 82, стр. 2; тел.: (7 495) 967 1270; факс: (7 495) 967 1268; www.novartis.ru

 NOVARTIS



Таблица 4. Безопасность лечения омализумабом: собственный 2-летний опыт

Нежелательные явления	Количество больных
Серьезные нежелательные явления	0
Анафилаксия	0
Крапивница	0
Эритема > 3 см после инъекции (купировалась через 0,5–3 ч после введения препарата)	3
Зуд, сыпь (высыпания прекратились после повторных введений препарата и вряд ли были связаны с ним)	1
Тромбоцитопения	0
Сывороточная болезнь	0

Примечание.

Количество больных — 25 человек. NB! Количество инъекций препарата — более 1500.

ной терапии оказалось необходимым у двух больных для улучшения контроля в период сезонного обострения болезни.

Безопасность лечения омализумабом оценивалась по наличию/отсутствию серьезных нежелательных явлений, связанных с введением препарата, а также с развитием местных и общих реакций, вероятно, обусловленных препаратом (табл. 4). Мы не отмечали серьезных нежелательных явлений на омализумаб в течение всего периода применения этого лекарственного средства в нашем центре. Необходимо подчеркнуть, что при общем малом количестве больных, получающих анти-IgE-терапию, общее количество инъекций омализумаба за 2 года работы превысило 1500. Ни у кого из больных не было отмечено анафилаксии, крапивницы, ангионевротического отека, а также общих неблагоприятных реакций. У нескольких больных, особенно у пациентов с избыточной массой тела и хорошо развитой подкожно-жировой клетчаткой, отмечались выраженные местные реакции непосредственно в месте инъекционного введения препарата. Следует заметить, что омализумаб — это вязкий густой раствор, медленно распределяющийся в подкожной клетчатке, вводится в максимальном объеме 1,2 мл, в связи с чем образование небольшой папулы или уплотнения диаметром до 1,5–2 см в месте инъекции и сохранение ее в течение 20–60 минут вряд ли можно считать выраженной местной реакцией. Субъективных неприятных ощущений у больных в связи с этим, как правило, не возникает.

Описание клинического случая

Владислав Д., направлен на лечение омализумабом в возрасте 13 лет в марте 2008 г. Жалобы при обращении на приступы удушья 3–5 раз в неделю, в том числе до 2 раз в неделю по ночам, низкую переносимость физической нагрузки, ежедневную потребность в сальбутамоле от 1 до 3 раз в сутки. В этот период получал комбинированную базисную терапию: Серетид 250/25 мкг 4 инг/сут + Фликсотид 250 мкг + Сингуля

5 мг/сут. Короткие курсы преднизолоном 2–4 раза в год мальчик получал при обострениях астмы. За 2 месяца до начала лечения в Научном центре здоровья детей РАМН он был госпитализирован в стационар в связи с обострением астмы.

При поступлении установлен диагноз: «Бронхиальная астма, atopическая, тяжелого персистирующего течения, неконтролируемая. Круглогодичный аллергический ринит, поллиноз. Экзогенно-конституциональное ожирение (ИМТ 25 кг/м²)».

Из анамнеза: ребенок от матери, страдающей хроническим гломерулонефритом, у отца круглогодичный аллергический ринит, у дяди по линии отца бронхиальная астма. Перинатальный анамнез неотягощен. Весо-ростовые показатели при рождении средние. С первых месяцев жизни до 1 года у мальчика отмечались проявления atopического дерматита. С 1 года начал рецидивировать обструктивный бронхит на фоне ОРИ; заболевания протекали с дыхательной недостаточностью 1–2 степени; неоднократно был госпитализирован по этому поводу. В 2 года диагностирована бронхиальная астма. Назначались курсы лечения Задитеном, затем Инталом. С 4-х лет начал получать базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами. В связи с недостаточным контролем болезни с 5 лет к терапии ИГКС был добавлен пролонгированный теофиллин, а с 7 лет — фиксированная комбинация флутиказона пропионата с сальметеролом в дозе до 750 мкг в сутки по флутиказону. С 9 лет доза ингаляционного глюкокортикостероида в комбинации была увеличена до 1000 мкг в сутки в связи с отсутствием контроля над бронхиальной астмой. Приступы затрудненного дыхания провоцировались интеркуррентными инфекциями, физической нагрузкой, резкими запахами, контактом с пылью. Тяжелые обострения развивались осенью и весной в период цветения деревьев. При поступлении в стационар доза ингаляционных глюкокортикостероидов в составе комбинированной терапии составляла 1250 мкг по флутиказону пропионату в сутки. Часто пропускал школьные занятия по причине болезни; внеплановые визиты к аллергологу и педиатру по месту жительства — ежемесячные, иногда более 2-х раз в месяц.

При обследовании в клинике: уровень общего IgE 652 МЕ/мл, выявлена сенсibilизация к бытовым, пыльцевым аллергенам ++++/+++. Показатели функции внешнего дыхания: ОФВ₁ 72% должного, после Сальбутамола — 95% (+550 мл); ИТ — 76%, бронхиальное сопротивление — 277%. Результат АСТ-теста 20 баллов (у мальчика всегда «все хорошо») (рис. 8).

В связи с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой, несмотря на комбинированную терапию высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с длительнодействующими β₂-агонистами и ингибиторами лейкотриеновых рецепторов, в клинике был назначен омализумаб (Ксолар) в дозе 375 мг каждые 2 недели. Доза рассчитана, исходя из веса пациента (60 кг) и уровня IgE (652 МЕ/мл).

На фоне лечения омализумабом достоверный прирост функциональных показателей внешнего дыхания был достигнут уже после первых 3 месяцев лечения. Первый сезон весеннего цветения в мае 2008 г. (лечение начато за 8 недель до начала сезона цветения) мальчик перенес с обострением астмы, по поводу чего в течение 3 дней



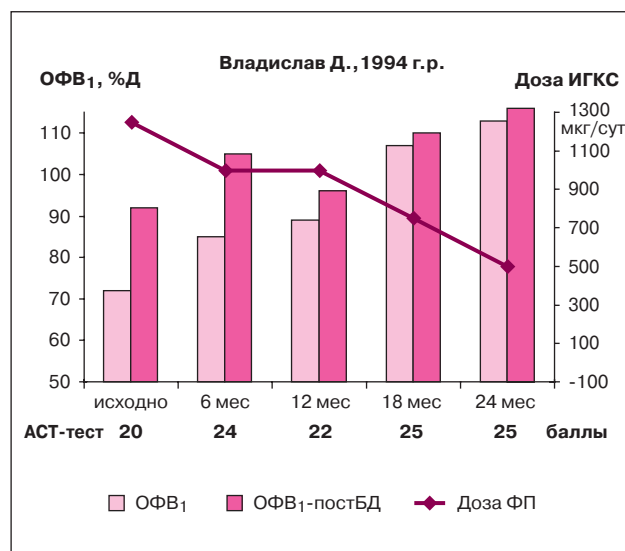


получал преднизолон перорально. В дальнейшем состояние постепенно стабилизировалось. Через 6 месяцев лечения доза флутиказона пропионата в составе комбинированной терапии была снижена до 1000 мкг, через 1,5 года лечения при хорошем контроле болезни, отсутствии обострений, стабильно высоких показателях функции внешнего дыхания доза флутиказона была снижена до 500 мкг в сутки (см. рис. 8). Мальчик начал заниматься спортом, увлекся хоккеем, посещает тренировки 3–4 раза в неделю, физические нагрузки переносит хорошо. На протяжении последнего полугодия лечения практически отсутствует потребность в сальбутамоле, приступы затрудненного дыхания развиваются не чаще 1–2 раз в месяц, исчезли ночные приступы удушья. Мальчик вырос на 10 см за период наблюдения, индекс массы тела снизился до 19 кг/м². Побочных реакций на лечение омализумабом не отмечается. Лечение позволило достичь полного контроля над бронхиальной астмой, справиться с ожирением, отказаться от использования сверхвысоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов, уменьшить потребность в обращениях к врачам и лекарствам, а также реализовать давнюю мечту — стать хоккейным вратарем.

Приведенные данные собственного опыта применения анти-IgE-терапии у детей и подростков, страдающих тяжелой неконтролируемой атопической бронхиальной астмой, показывают ее высокую эффективность при весьма удовлетворительном профиле безопасности. Омализумаб позволяет решить проблему контроля над болезнью для наиболее тяжелых, резистентных к стандартной терапии пациентов.

Авторы статьи выражают искреннюю признательность и благодарность всему коллективу различных клини-

Рис. 8. Клинический пример. Динамика показателей функции внешнего дыхания, АСТ-теста и дозы ИГКС у пациента на фоне лечения омализумабом в течение 2-х лет



Примечание.

ФВД — функция внешнего дыхания; ФП — флутиказона пропионат; ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; АСТ-тест — тест по контролю над астмой; ОФВ₁-постБД — объем форсированного выдоха после бронходилататора.

ческих подразделений и лабораторий Научного центра здоровья детей РАМН, терпеливо и кропотливо участвовавших в лечении и обследовании детей, чьи истории болезни и жизни здесь описаны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Djukanovic R., Wilson S., Kraft M. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004; 170: 583–593.
2. MacGlashan D., Bochner B., Adelman D. et al. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody therapy // *J. Immunol.* — 1997; 158: 1438–45.
3. Soresi S., Togias A. Mechanisms of action of anti-immunoglobulin E-therapy // *Allergy Asthma Proc.* — 2006; 27: 15–23.
4. Walker S., Monteil M., Phelan K. et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 2. Art. No.: CD003559.
5. Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody for the treatment of severe allergic asthma // *J. of Allergy and Clinical Immunology.* — 2001; 108 (2): 184–90.
6. Soler M., Matz J., Townley R., Buhl R. et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics // *European Respiratory Journal.* — 2001; 18: 254–61.
7. Holgate S., Chuchalin A., Hebert J. et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma // *Clin. Exp. Allergy.* — 2004; 34: 632–638.
8. Pollard S.J. et al. Effect of omalizumab on measures of control in adolescents with moderate-severe persistent asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007; 119 (1): 10.

9. Milgrom H. et al. Effect of omalizumab on need for rescue steroid bursts in adolescent asthmatics — a pooled analysis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2007; 98 (1): 79.
10. Milgrom H., Berger W., Nayak A. et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) // *Pediatrics.* — 2001; 108: 36.
11. Berger W., Gupta N., McAlary M., Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma // *Annals of Allergy Asthma and Immunology.* — 2003; 91: 182–188.
12. Milgrom H. et al. Add-on omalizumab significantly reduces exacerbation rates in children with inadequately controlled moderate-to-severe allergic (IgE-mediated) asthma. — *ATS*, 2009; PD 06.
13. Milgrom H. et al. Safety of omalizumab in children with inadequately controlled moderate-to-severe allergic (IgE-mediated) asthma. — *ATS*, 2009; PD 07.
14. Xolair® prescribing information. Genentech, Inc. April, 2006.
15. Bacharier L.B. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004; 170(6): 583–93.
16. Bousquet J., Wenzel S., Holgate S. et al. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma // *Chest.* — 2004; 125: 1378–86.

Е.Г. Новопольцева¹, В.А. Воробьева¹, О.Б. Овсянникова¹, Е.Н. Соловьева¹, Ю.Г. Кузьмичев¹,
Л.Г. Шипова¹, О.В. Крылова², И.Ю. Коробкова³, Т.Ю. Костарева²

¹ Нижегородская государственная медицинская академия

² Нижегородская областная детская клиническая больница

³ ООО «Нутриция»

Нейроспецифическая енолаза в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у недоношенных детей

Контактная информация:

Новопольцева Екатерина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии факультета повышения квалификации врачей Нижегородской государственной медицинской академии

Адрес: 603000, Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1, тел.: (831) 467-12-42

Статья поступила: 26.02.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

66

Нейроспецифическая енолаза — внутриклеточный фермент центральной нервной системы (ЦНС), присутствующий в нейронах головного мозга и периферической нервной ткани. Это единственно известный в настоящее время общий маркер всех дифференцированных нейронов. В статье приведены результаты определения данного фермента у недоношенных детей с внутриутробными инфекциями и оценка его значения как маркера повреждения ЦНС у этого контингента детей. Высокий уровень нейроспецифической енолазы у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями является не только маркером повреждения гематоэнцефалического барьера, но и отражает характер повреждения (гипоксия, интоксикация, воспаление). У недоношенных новорожденных с различной патологией данный показатель может служить критерием тяжести перинатальных повреждений и наряду с другими показателями определять тактику проводимой терапии.

Ключевые слова: нейроспецифическая енолаза, маркер повреждения ЦНС, перинатальные повреждения, дети.

Нейроспецифические белки являются структурными компонентами нервных клеток и выполняют ряд важнейших функций: ферментативную, рецепторную, регуляторную, транспортную и др. Возникновение повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера

(ГЭБ) при разнообразных повреждениях нервной ткани (гипоксически-ишемического, травматического, инфекционного генеза) приводит к поступлению нейроспецифических белков в кровь. В качестве маркеров проницаемости ГЭБ в диагностических целях используются

E.G. Novopoltseva¹, V.A. Vorobieva¹, O.B. Ovsyannikova¹, E.N. Solovieva¹, Yu.G. Kuzmichev¹, L.G. Shipova¹,
O.V. Krylova², I.Yu. Korobkova³, T.Yu. Kostaryova²

¹ State Educational Institution of Higher Professional Institution Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

² State Institution Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital

³ ООО Nutricia

Neurospecific enolase in diagnostics for perinatal damage to the central nervous system in premature infants

Neurospecific enolase is an endoenzyme of the central nervous system (CNS) present in neurons of the brain and peripheral neural tissue. This is currently the only known general marker of all differentiated neurons. The article illustrates the results of determining this enzyme in premature infants with fetal infections and assessment of their importance as a marker of damage to CNS in this group of children. A high level of neurospecific enolase in children with infectious and inflammatory diseases is not only the marker of damage to blood-brain barrier, but also reflects the nature of damage (hypoxia, intoxication, inflammation). This parameter in premature infants with various pathologies may serve as a degree of perinatal damage severity, and along with other parameters, determine the performed therapy tactics.

Key words: neurospecific enolase, marker of CNS damage, perinatal damage, children.



основной белок миеллина, нейроспецифическая енолаза (HCE) — белок дифференцированных нейронов, катализирующий превращение 2-фосфоглицерата в фосфоенолпируват. Нейроспецифическая енолаза — внутриклеточный фермент центральной нервной системы, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения (нейронах головного мозга и периферической нервной ткани), является нейроспецифическим маркером. Это единственный известный в настоящее время общий маркер всех дифференцированных нейронов. При болезнях, сопряженных с непосредственным вовлечением нервной ткани в патологический процесс, качественные и количественные определения этого белка в спинномозговой жидкости или сыворотке крови дают ценную информацию о степени выраженности повреждений нейронов и нарушениях общей целостности гематоэнцефалического барьера, что характеризует степень постишемического повреждения мозга [1–6]. Количественное определение HCE у недоношенных детей представляется особенно актуальным, ввиду сложностей диагностики поврежденной нервной системы, связанных с незрелостью, высоким риском внутриутробных инфекций, течение которых часто «маскируется» общей мозговой симптоматикой. Целью исследования стало определение уровня нейроспецифической енолазы в сыворотке крови у недоношенных детей с внутриутробными инфекциями и оценка его значения как маркера повреждения ЦНС у этого контингента пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано две группы недоношенных новорожденных детей. Первая группа (основная, $n = 25$) — недоношенные дети с манифестными формами внутриутробных инфекций (ВУИ), подтвержденными лабораторными исследованиями полимеразной цепной реакцией (ПЦР), иммуноферментным анализом (ИФА). Вторая группа (сравнения, $n = 16$) — недоношенные новорожденные без клинико-лабораторных признаков ВУИ. Дети обеих групп были сопоставимы по гестационному возрасту, полу, массе. Средний гестационный возраст в первой группе составил $30,6 \pm 0,6$ недель, во второй группе — $31,5 \pm 0,7$ недель. Масса тела у недоношенных с подтвержденными внутриутробными инфекциями — $1459,0 \pm 91,3$ г, у недоношенных без ВУИ — $1842,0 \pm 126,3$ г.

Большинство детей обеих групп находились на естественном вскармливании. 44% детей первой группы и 37,5% детей второй группы находились на смешанном или искусственном вскармливании, в зависимости от наличия молока у матерей. Для искусственного вскармливания использовались специализированные молочные смеси Нутрилон Пепти ТСЦ, смеси для недоношенных детей Пре Нутрилон (Нутриция, Голландия) с пребиотиками Иммунофортис, что способствует оптимальной постнатальной адаптации ЖКТ и гармонизации дальнейшего физического развития. При достижении детьми массы тела 1800 г использовалось сочетание смеси Пре Нутрилон с адаптированной молочной смесью Нутрилон 1 (Нутриция, Голландия).

Все пациенты были обследованы согласно стандартам ведения недоношенных детей. Уровень HCE в крови определяли на 5–7-е сутки в остром периоде болезни (при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии или отделение патологии новорожденных) и в динамике на 25–28-е сутки жизни (ко времени завершения неонатального периода). Для сравнительной оценки полученных результатов использованы показатели здоровых доношенных новорожденных [2, 3, 7, 8]. Сывороточную концентрацию HCE определяли количественным методом

при помощи «сэндвич»-варианта ИФА (A. Voller и соавт., 1976) на основе моноклональных антител в модификации, разработанной в отделе фундаментальной и прикладной нейробиологии Государственного научного центра социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского. Набор для определения HCE разработан для использования сыворотки крови. Забор крови производили из периферической вены в объеме 0,5–1,0 мл, а отделение сыворотки — стандартной процедурой в течение 60 мин после сбора образцов, чтобы избежать выхода HCE из клеток крови и исключения ложноположительных результатов.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлена с использованием пакета программ BIOSTAT, Microsoft Office Excel 2003 методами параметрической и непараметрической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Следует отметить, что акушерский анамнез матерей обследуемых групп был в значительной степени отягощенным. Выявлена высокая частота самопроизвольных выкидышей в I и II группах (28 и 37,5%, соответственно), наличие медицинских аборт в анамнезе (48% в I и 50% во II группах). Угроза прерывания настоящей беременности отмечалась у 21 (84%) матери I группы и у 6 (37,5%) матерей группы сравнения. В первой группе четверо детей родились в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Различные осложнения и заболевания во время настоящей беременности, включая развитие острых и обострения хронических инфекций, в том числе мочеполовой системы, наблюдались у матерей обеих групп (28 и 37,5%, соответственно).

У детей I группы с клиническими проявлениями ВУИ были диагностированы: пневмония — у 7 (28%) пациентов, менингит/менингоэнцефалит — у 3 (12%), энтероколит — у 2 (8%), генерализованные формы — у 5 (20%), у остальных детей — неспецифические клинические проявления инфекций, которые сопровождались лабораторными маркерами ВУИ. Тяжесть состояния в раннем неонатальном периоде у новорожденных определялась сочетанием дыхательной недостаточности, нарушениями системной гемодинамики и наличием сочетанного поражения ЦНС, патогенетически обусловленного гипоксией, ишемией, интоксикацией и инфекционным поражением на фоне морфофункциональной незрелости. У трети детей I группы (32%) имелись проявления кардиопатии, сопровождавшиеся нарушением центральной и периферической гемодинамики. Клинические признаки нарушения сердечной деятельности варьировали от функциональных расстройств до выраженной недостаточности кровообращения. Одним из ведущих патологических синдромов у недоношенных с ВУИ была гипербилирубинемия (табл. 1). Желтушное окрашивание кожи появлялось в 1–2-е сутки жизни. У 68% детей I группы и 56,2% пациентов II группы отмечалось затяжное течение желтухи. Отечный синдром имел место у 44,0% — в I группе, 31,2% — во II группе. Геморрагический синдром у недоношенных с ВУИ наблюдался в 4 раза чаще, чем в группе сравнения. У всех детей основной группы выявлены лабораторные признаки воспалительного процесса со стороны крови: лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево в остром периоде, с дальнейшим исходом в нейтропению, ускорение СОЭ, повышение гуморальной активности (С-реактивный белок, гаптоглобин, лактатдегидрогеназа, прокальцитонин тест).

Выявленные патологические синдромы у детей II группы обусловлены перенесенной перинатальной гипоксией, морфофункциональной незрелостью.



Таблица 1. Основные патологические синдромы у детей I и II групп

Патология	Наблюдаемые группы				p
	I группа (n = 25)		II группа (n = 16)		
	абс.	%	абс.	%	
Гастроинтестинальный синдром	25	100,0	5	31,2	0,0001
СДР	22	88,0	13	81,3	0,951
Желтуха	17	68,0	9	56,2	0,957
Анемия	15	60,0	6	37,5	0,155
Отечный синдром	11	44,0	5	31,2	0,604
Постгипоксическая кардиопатия	8	32,0	1	6,2	0,081
Геморрагический синдром	6	24,0	1	6,2	0,194
Лейкоцитоз/лейкопения, сдвиг лейкоцитарной формулы	25	100,0	1	6,2	0,0001

Примечание.

СДР — синдром дыхательных расстройств.

68

Таблица 2. Основные синдромы повреждения ЦНС

Неврологические синдромы	I группа (n = 25)		II группа (n = 16)		p
	абс.	%	абс.	%	
Синдром угнетения ЦНС	23	92,0	10	62,5	0,013
Вегетативно-висцеральные нарушения	18	72,0	10	62,5	0,385
Судорожный синдром	4	16,0	1	6,3	0,461
Внутричерепная гипертензия	3	12,0	1	6,3	0,624
Менингеальный синдром	3	12,0	–	–	0,180
Нейрорефлекторная возбудимость	2	8,0	3	18,8	0,288

В связи с тяжестью состояния и развитием синдромов дезадаптации большинству детей, вошедшим в данное исследование, с рождения проводился комплекс мероприятий интенсивной терапии, включавший искусственную вентиляцию легких ($n = 21$), инфузионную ($n = 41$), антибактериальную и симптоматическую терапию ($n = 41$). За всеми пациентами, находившимися в отделении реанимации, проводился круглосуточный мониторинг с регистрацией ЧСС, АД, сатурации кислорода (SO_2). Оценивались показатели суточного диуреза и динамика весовой кривой.

Этиологически значимыми возбудителями внутриутробных инфекций у детей первой группы ($n = 25$) были *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* у 5 (20%) новорожденных, *Chlamydia trachomatis* — у 2 (8%) новорожденных, *Cytomegalovirus hominis* — у 3 (12%) детей, из них микст-инфекции диагностированы у 5 (20%) новорожденных; у остальных недоношенных заболевание было обусловлено условно-патогенной флорой (*Staphylococcus aureus*, *Citrobacter freundii*, грибами рода *Candida*).

При рождении в анамнезе у недоношенных обеих групп отмечались симптомы церебральной ишемии II–III степени, обусловленной интра- и антенатальной гипоксией (табл. 2).

При нейросонографических исследованиях выявлены признаки гипоксии, ишемии головного мозга. Пери-/интравентрикулярные кровоизлияния 2–3 степени в 3,5 раза чаще встречались у детей I группы ($n = 7$), чем у новорожденных группы сравнения ($n = 2$). Перивентрикулярная лейкомаляция при нейросонографии обнаружена у 1 ребенка в I группе и у одного ребенка во II. Постановка неврологического диагноза проводилась согласно «Классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» [7]. У большинства детей первой группы в неврологическом статусе преобладали синдром угнетения (92 и 62,5%, соответственно) и проявления вегето-висцеральных нарушений (72 и 62,5%, соответственно; $p < 0,05$), что у детей с ВУИ обусловлено не только незрелостью нервной системы, но и интоксикацией, связанной с течением инфекционно-воспалительного заболевания.

Для оценки степени повреждения ЦНС наряду со стандартными клинико-инструментальными методами обследования определяли уровень нейроспецифической енолазы в сыворотке крови. У недоношенных новорожденных с ВУИ уровень НСЕ на 5–7 сутки жизни составил $80,7 \pm 8,1$ нг/мл, у новорожденных детей без ВУИ — $57,9 \pm 12,4$ нг/мл ($p < 0,05$), средний уровень



Не все молочные смеси одинаковые

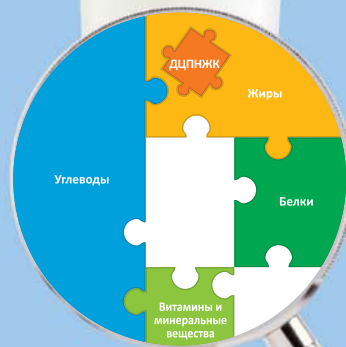
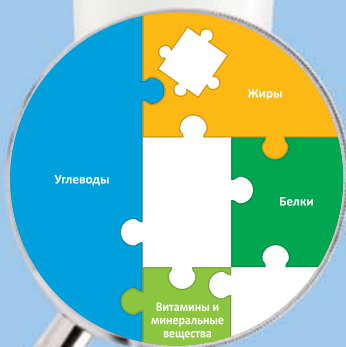


Грудное
молоко**

Nutrilon®
с IMMUNOFORTIS®



Молочная смесь
без пребиотиков
и без длинноцепочечных
полиненасыщенных
жирных кислот
(ДЦПНЖК)



Молочная смесь
без пребиотиков

Nutrilon®

Существует молоко, которое
укрепляет иммунитет лучше,
чем Nutrilon® — это грудное молоко.

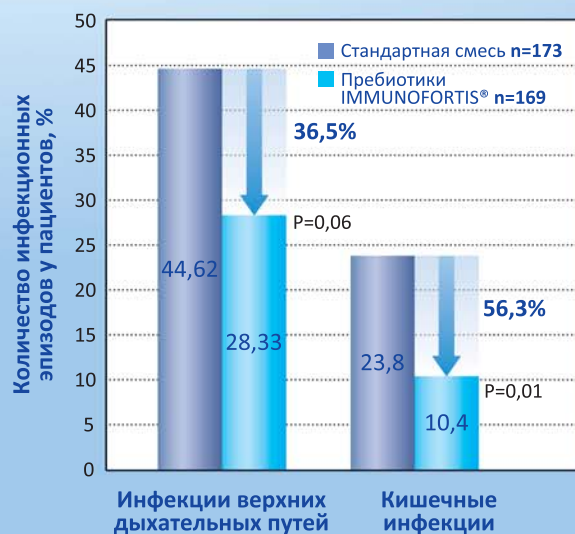
Общеизвестно, что грудное молоко укрепляет иммунитет ребенка и защищает от инфекций. Nutrilon® с пребиотиками IMMUNOFORTIS® защищает ребенка от кишечных инфекций и инфекций верхних дыхательных путей эффективнее, чем стандартные молочные смеси.* Подтверждено клиническими исследованиями.

* В сравнении с молочными смесями без ДЦПНЖК и пребиотиков

** Состав грудного молока приводится по:

1. Nutrition of Normal infants, ed. by Fomos S., - Mosby, 1993, 420 p.
2. Boehm G. Oligosaccharides from milk, J.Nutr. 2007; 137: 847-849

Уровень инфекционной заболеваемости
в зависимости от вида используемой смеси
(в течение 1-ого года жизни)



Bruzzese E., Volpicelli M., Squeglia V. et al. A formula containing galacto- and fructooligosaccharides prevents intestinal and... Clin Nutr. 2009 Apr;28(2):156-61. Epub 2009 Feb 23.

Сухая адаптированная молочная смесь Nutrilon® 1. Для питания детей с рождения.

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

Только для работников системы здравоохранения

NmP67/03.10



Рис. 1. Уровень нейроспецифической енолазы в сыворотке крови в зависимости от гестационного возраста детей

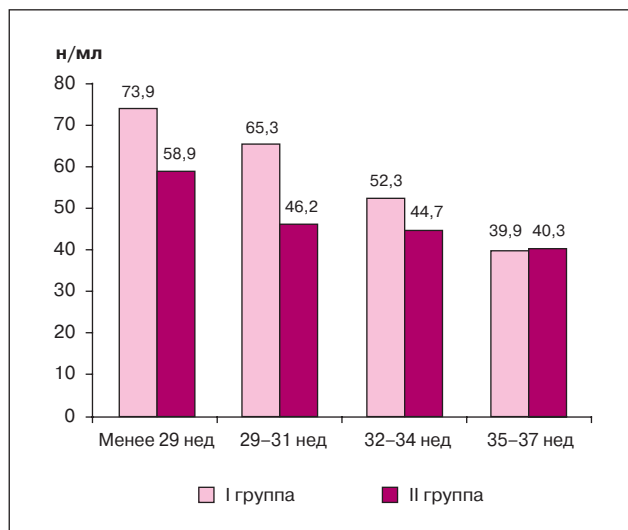
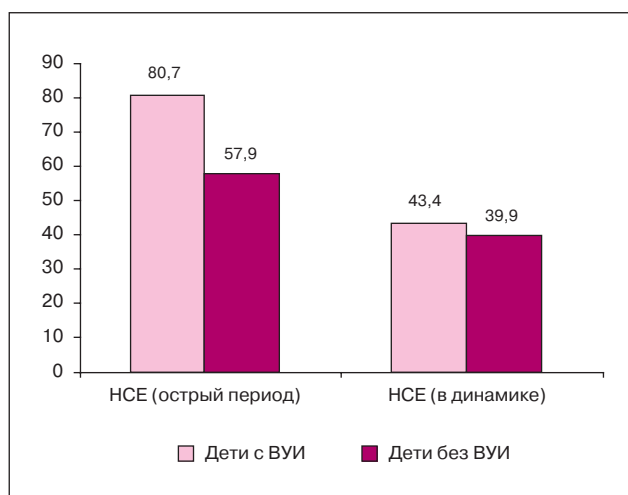


Рис. 2. Динамика уровня нейроспецифической енолазы в сыворотке крови обследуемых детей



Примечание.
ВУИ — внутриутробная инфекция;
НСЕ — нейроспецифическая енолаза.

данного показателя у здоровых доношенных детей находится, по данным различных исследований, в диапазоне от 2,0 до 40,0 нг/мл [2, 6]. Выявленные изменения свидетельствуют о более глубоких повреждениях ГЭБ у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями, что обусловлено не только последствиями перенесенной гипоксии, но и интоксикацией. При исходном определении нейроспецифической енолазы у детей исследуемых групп отмечена зависимость исследуемого показателя от гестационного возраста: чем меньше гестационный возраст, тем более высокие показатели НСЕ, что может свидетельствовать о зависимости проницаемости ГЭБ от степени зрелости структур его образующих (рис. 1), однако достоверной разницы не выявлено ($p > 0,05$).

Наблюдение в динамике (на 25–28 сутки жизни) показало, что у детей обеих групп имело место снижение показателей уровня сывороточной нейроспецифической енолазы (рис. 2). Уровень НСЕ у недоношенных детей с ВУИ к концу первого месяца жизни составил $43,4 \pm 5,0$ нг/мл (во второй группе — $39,9 \pm 5,9$ нг/мл). По данным литературы, содержание НСЕ в сыворотке крови у доношенных детей к концу первого месяца жизни составляет $2,2 \pm 0,4$ нг/мл. Следует отметить, что у детей с инфекционным поражением ЦНС (менингит, менингоэнцефалит) уровень НСЕ был значительно повышен и находился в диапазоне от 115 до 121 нг/мл, оставался высоким при динамическом наблюдении и к концу первого месяца жизни не достигал нормативного уровня. Более медленное снижение НСЕ у детей основной группы обусловлено сочетанным повреждением ГЭБ при инфекционно-воспалительных заболеваниях, а также не исключает наличие процессов апоптоза, что согласуется с данными исследований [1, 9].

Таким образом, наличие высоких показателей нейроспецифической енолазы у недоношенных детей свидетельствует о повреждении ЦНС. Более высокие уровни НСЕ у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями являются не только маркерами повреждения ГЭБ, но и отражают сочетанный, более глубокий характер повреждения (гипоксия, интоксикация, воспаление). Ввиду сложностей дифференциальной диагностики повреждений ЦНС у недоношенных новорожденных с различной патологией данный показатель может служить критерием тяжести перинатальных повреждений и наряду с другими показателями определять тактику проводимой терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барашнев Ю.И. Прогресс перинатальной неврологии и пути снижения детской инвалидности // Педиатрия. — 1994; 5: 91–108.
2. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 448 с.
3. Володин Н.Н., Рогаткин С.О., Турина О.И. Перспективы иммунологического определения нейроспецифических белков для диагностики перинатальных поражений ЦНС у новорожденных // Педиатрия. — 2001; 4: 35–43.
4. Dai H.Q., Luo Y.H. Changes of electroencephalographic background patterns and serum neuron specific enolase levels in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. — 2009; 11 (3): 173–6.
5. Hsu A.A., Fenton K., Weinstein S. et al. Neurological injury markers in children with septic shock // Pediatr. Crit. Care Med. — 2008; 9 (3): 245–51.
6. Verdu Perez A., Falero M.P., Arroyos A. et al. Blood neuronal specific enolase in newborns with perinatal asphyxia // Rev. Neurol. — 2001; 32: 714–717.
7. Шабалов Н.П. Неонатология. — Санкт-Петербург, 2006.
8. Ballard J. et al. New Ballard score, expanded include extremely premature infants // J. Pediatr. — 1991; 19 (3): 417–423.
9. Giuseppe D., Sergio C., Pasqua B. et al. Perinatal asphyxia in preterm neonates leads to serum changes in protein S-100 and neuron specific enolase // Curr. Neurovasc. Res. — 2009; 6 (2): 110–6.

Л.Р. Гиниятова¹, О.И. Пикуза¹, Л.Е. Зиганшина²

¹ Казанский государственный медицинский университет

² Казанская государственная медицинская академия

Антигистаминные лекарственные средства: эффективность и безопасность применения в педиатрической практике

Контактная информация:

Гиниятова Люция Рашитовна, аспирант кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: (843) 236-71-72, e-mail: lucia_82@mail.ru

Статья поступила: 02.02.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

71

Терапия аллергических и многих других заболеваний с применением антигистаминных лекарственных средств — актуальная проблема современной медицины. С периода создания первых антигистаминных средств знания об эффектах этих препаратов расширялись и изменялись. В статье рассматриваются подходы к классификации, фармакологические свойства, побочные эффекты антигистаминных лекарственных средств, а также представлен литературный обзор сведений об обоснованности назначения и безопасности применения антигистаминных препаратов в педиатрической практике с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: антигистаминные лекарственные средства, эффективность, безопасность, фармакоэпидемиология, дети.

Непосредственное участие гистамина в механизме формирования главных симптомов аллергии обуславливает применение антигистаминных препаратов в качестве одного из противоаллергических методов лечения. Группа данных лекарственных средств достаточно многочисленна и продолжает пополняться [1, 2]. С одной стороны, наличие широкого спектра антигистаминных

средств может расширить терапевтические возможности, а с другой, несомненно, затрудняет выбор наиболее эффективных средств и схем лечения. Дискуссии об эффективности антигистаминных препаратов при той или иной аллергической патологии продолжаются до сих пор. Несомненно, лекарственные средства данной группы эффективны при применении по показаниям, однако

L.R. Giniyatova¹, O.I. Pikuza¹, L.E. Ziganshina²

¹ Kazan State Medical University

² Kazan State Medical Academy of Postgraduate Education

Antihistamine medications: efficacy and safety of using in pediatric practice

Therapy of allergic and many other diseases using antihistamine medications is the pressing topic in modern medicine. Since the first antihistamine medications were created, knowledge of effects from these drugs have expanded and changed. The article discusses approaches to classification, pharmacological properties, side effects of antihistamine medications, and provides literature review of information about justification for administering and safety of using antihistamine drugs in pediatric practice from the standpoint of evidence-based medicine.

Key words: antihistamine medications, efficacy, safety, pharmacoepidemiology, children.



имеются сведения и о развитии нежелательных реакций, учитывая их широкое, часто необоснованное, применение в клинической практике.

Несмотря на наличие доказанных сведений об эффективности антигистаминных препаратов, внедрение клинических рекомендаций по диагностике и лечению аллергических болезней у детей, до настоящего времени сохраняются устаревшие стереотипы врачебных предписаний противоаллергической терапии и тактики лечения больных, не учитывающие позиции доказательной медицины. Основной проблемой в педиатрической практике является необоснованное назначение лекарственных средств. В частности, их использование по неодобренным показаниям к применению (не в соответствии с указаниями инструкции по применению препарата, «off label»), либо применение официально неразрешенных у детей лекарств («unlicensed») [3]. Также сохраняются стереотипы назначения антигистаминных препаратов при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, в то время как имеющиеся литературные сведения о применении их весьма противоречивы и требуют уточнения.

Существует несколько классификаций антигистаминных лекарственных средств. В конце 70-х годов прошлого века выделяли следующие группы: I — производные этиламина, II — производные фенотиазина, III — производные других азотсодержащих гетероциклов (Watt, 1972) [4]. Одной из наиболее популярных и принятых в клинической практике классификаций является подразделение антигистаминных средств на препараты I, II и III поколений по времени создания и выраженности седативной активности (P. Creticos, 1993). На сегодняшний день антигистаминные препараты II и III поколений, немемболизируемые средства и активные метаболиты соответственно, объединены в одну группу средств II поколения. Классификация, основанная на химическом строении, или анатомическая/терапевтическая/химическая классификация (Anatomical Therapeutic Chemical — ATC), дает представление о связи между химическим строением и биологической активностью препаратов и наиболее точно отражает их терапевтические свойства [5]. В табл. представлены наиболее часто используемые представители каждого класса.

Основной механизм действия большинства антигистаминных препаратов связан с их способностью конкурентно блокировать H_1 -рецепторные участки эффекторных клеток, препятствуя воздействию на них гистамина. Однако, они способны действовать не только на рецепторы, но и на обмен гистамина в тканях центральной нервной системы, сердечной мышце и других органах. Антигистаминные препараты хорошо всасываются при приеме внутрь. Большинство из них проходят через гематоэнцефалический барьер, проникают в грудное молоко, биотрансформируются в печени системой цитохрома P-450, элиминируются почками и через кишечник в виде метаболитов. К фармакологическим эффектам антигистаминных препаратов относятся:

- антигистаминный (противоаллергический) эффект, проявляющийся противозудным и противоотечным свойствами;
- противорвотный и противоикушечный эффекты, обусловленные блокадой центральных H_1 -рецеп-

торов, м-холиноблокирующей (атропиноподобной) активностью;

- местноанестезирующее действие.

У кетотифена отмечен мембраностабилизирующий эффект. Отличием данного препарата является длительная неконкурентная блокада H_1 -рецепторов, ингибирование высвобождения медиаторов аллергии и предупреждение гиперреактивности бронхов [6].

Многие нежелательные лекарственные реакции антигистаминных препаратов связаны с действием на рецепторы гистамина. К побочным эффектам со стороны центральной нервной системы (ЦНС) относятся сонливость, спутанность сознания, головокружение, нарушение координации, тремор, парестезии, судороги. Седативный эффект может быть характерен не только для препаратов I поколения. Ученые отмечают, что антигистаминные препараты II поколения практически заменили дифенгидрамин, что связано с его выраженным седативным эффектом. Он применяется широко в отделениях неотложной помощи при острых аллергических, гипертермических и болевых реакциях [7]. С помощью мета-анализа проведено сравнение седативного эффекта и влияние на психомоторные функции дифенгидрамина, препаратов II поколения (акривастин, астемизол, цетиризин, фексофенадин, лоратадин, терфенадин) и плацебо. Результаты оказались противоречивыми. Так, в некоторых исследованиях седативный эффект дифенгидрамина оказался меньше, чем у плацебо и антигистаминных препаратов II поколения. В то же время у последних, в большей степени у цетиризина, также отмечался умеренный седативный эффект в отличие от плацебо [8].

Кардиотоксический эффект впервые был отмечен у представителя антигистаминных препаратов II поколения — терфенадина, зарегистрированного в США и в Европе в 1981 году. Этот эффект был связан с удлинением интервала QT (torsade de pointes — фибрилляция желудочков) вследствие блокады ионных калиевых каналов, контролирующей реполяризацию мембран миокарда (Woosley R.L.). Два препарата — терфенадин и астемизол в 1998 и 1999 гг., соответственно, были запрещены в Германии и США и отозваны с фармацевтического рынка многих стран из-за риска тяжелых желудочковых аритмий [9, 10].

К побочным эффектам при применении антигистаминных препаратов со стороны органов чувств относятся: нечеткость зрения, звон в ушах; со стороны желудочно-кишечного тракта — боли в области желудка, тошнота, сухость во рту, холестаза, запор, диарея; со стороны мочеполовой системы — затрудненное и болезненное мочеиспускание, нарушение менструального цикла. К побочным реакциям со стороны респираторной системы, что в большей степени характерно для препаратов I поколения, относятся сгущение бронхиального секрета и затруднение отхождения мокроты, нарушение дыхания, чувство давления в грудной клетке, заложенность носа. К редким побочным эффектам относятся повышенная потливость, фотосенсибилизация, бронхоспазм, кожная сыпь, анафилактические реакции. К побочным эффектам, связанным с приемом кетотифена, относятся увеличение веса, редко развиваются цистит, мультиформная эритема, судороги. У детей при приеме антигистаминных средств часто встречаются парадоксальные реакции, такие как повышенная возбудимость, раздражительность, нарушение сна [6, 11].



Таблица. Анатомическая/терапевтическая классификация лекарственных средств с антигистаминной активностью

Класс антигистаминных препаратов	Международное непатентованное наименование	Торговое название
R06AA (Этаноламины)	R06AA02 Diphenhydramine	Димедрол, Аллергин, Бенадрил
	R06AA04 Clemastine	Тавегил, Ривтагил, Клемастин, Агастен, Тавист
	R06AA08 Carbinoxamine	Ринопронт
R06AB (Замещенные алкиламины)	R06AB03 Dimetindene	Фенистил
	R06AB05 Pheniramine	Фенирамин, Терафлю(фенирамин, парацетамол, фенилэфрин), Фервекс(фенирамин, парацетамол, аскорбиновая кислота)
	R06AB06 Dexbrompheniramine	Дексбромфенирамин /псевдозедрин
R06AC (Замещенные этилендиамины)	R06AC03 Chloropyramine	Супрастин, Супрагистим
R06AD (Фенотиазиновые производные)	R06AD01 Alimemazine	Терален
	R06AD02 Promethazine	Пипольфен
R06AE (Пиперазиновые производные)	R06AE05 Meclozine	Бонин, Эметостоп
	R06AE07 Cetirizine	Зиртек, Цетрин, Лемзен, Аллертек, Аналергин, Парлазин, Зодак
	R06AE09 Levocetirizine	Ксизал
R06AX (Другие антигистаминные средства для системного применения)	R06AX02 Cyproheptadine	Перитол, Ципродин
	R06AX05 Antazoline	Сперсаллерг
	R06AX11 Astemizole	Астелоил, Гистазол, Гисманал
	R06AX12 Terfenadine	Гистадин, Бронал
	R06AX13 Loratadine	Кларитин Кларотадин, Ломилан, Эролин, Кларисенс, Кларготил, Кларидол
	R06AX15 Mebhydrolin	Диазолин
	R06AX17 Ketotifen	Задитен, Кетастма, Астафен, Френастма
	R06AX18 Acrivastine	Ампрекс
	R06AX19 Azelastine	Аллергодил
	R06AX22 Ebastine	Кестин
	R06AX26 Fexofenadine	Телфаст, Фексадин, Фексофаст, Алфаст
	R06AX27 Desloratadine	Эриус
N05BB (Производные дифенилметана)	N05BB01 Hydroxyzine	Атаракс
R01AC (Антиаллергические средства, исключая кортикостероиды)	R01AC02 Levocabastine	Гистимет

Возникновение многих нежелательных реакций следует учитывать при совместном применении антигистаминных лекарственных средств с препаратами других фармакологических групп. При взаимодействии с транквилизаторами, антидепрессантами, нейролептиками, противосудорожными, седативными и снотворными средствами отмечается усиление центральных эффектов. Совместное применение с препаратами, обладающими антихолинэргической активностью, усиливает их эффекты, возможно развитие паралитической непроходимости кишечника. А взаимодействие с ототоксическими препаратами

маскирует симптомы ототоксического действия (например, шум в ушах). Антигистаминные средства усиливают действие стрептомицина, неомицина, канамицина и других аминогликозидных антибиотиков. Возможно повышение плазменной концентрации лоратадина в сочетании с антибиотиками из группы макролидов, кетоконазолом (противогрибковый препарат) и циметидином (противоязвенный). Отмечена несовместимость антигистаминных средств с противодиабетическими препаратами, психостимуляторами, непрямыми антикоагулянтами, сердечными гликозидами. Совместное применение таких



противодиабетических препаратов, как бигуаниды и стабилизатор мембран тучных клеток (кетотифен), может привести к тромбоцитопении [12].

Таким образом, эффективность каждого фармацевтического препарата должна быть соотнесена с частотой возможных нежелательных эффектов, особенно на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы. Соотношение риск/польза, или терапевтический индекс, должны быть определены для каждого представителя этого класса.

Антигистаминные средства применяются при аллергическом рините, аллергическом конъюнктивите, атопическом дерматите, различных вариантах крапивницы, анафилактическом шоке, в качестве симптоматической терапии при острой системной реакции на медикаменты. Антигистаминные препараты — стабилизаторы мембран тучных клеток — находят применение при бронхиальной астме. Следует затметить, что не всегда клинические рекомендации и стандарты для лечения аллергических заболеваний соответствуют существующей доказательной базе. Это связано с финансовой поддержкой фармацевтическими корпорациями тех исследований, которые составляют основу клинических рекомендаций. Исследование более 200 стандартов лечения из разных стран, включенных в «US National Guideline Clearinghouse», выявило финансовую связь одной трети авторов с компаниями — производителями средств лечения, которые они оценивали и рекомендовали, и около 75% составителей стандартов явились авторами с так называемым «конфликтом интересов» [13]. Это неудивительно, ведь наиболее известные в своей области ученые, как правило, являются и главными исследователями в тех или иных клинических испытаниях лекарственных средств, и основными лекторами, что неизбежно ведет к этому «конфликту».

Аллергический ринит (АР) рассматривается как наиболее распространенное заболевание в структуре аллергопатологии, оказывающее значительное влияние на качество жизни пациентов. По результатам анкетного опроса посетителей аптек, аллергический ринит занимает 1-е место по распространенности в структуре аллергических болезней в г. Казани. Как выяснилось, данной патологией страдают люди активного трудоспособного возраста и подростки, что представляет значимую социально-экономическую проблему [14]. Антигистаминные средства эффективны в достижении контроля симптомов АР, таких как ринорея, заложенность носа. Однако, вследствие липофильных свойств и способности проходить через гематоэнцефалический барьер, эти препараты могут проявлять седативный эффект в 7–42% случаев. В отечественном протоколе по ведению больных с аллергическим ринитом рекомендуется применять антигистаминные препараты II поколения, так как они оказывают меньшее отрицательное действие на ЦНС и обладают меньшими холинергическими эффектами, чем их предшественники. Также, по данным большого числа зарубежных исследований, антигистаминные препараты II поколения входят в стандарт терапии аллергического ринита [15]. Так, например, в результате проведенного мета-анализа эффективности лоратадина, эбастина и плацебо в лечении сезонного аллергического ринита были найдены статистически существенные различия при сравнении эбастина и плацебо, лоратадина и плацебо, что подтверждает эффективность

антигистаминных препаратов в отношении симптомов аллергического ринита [16].

Однако, рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, касающихся различий в степени выраженности седативного эффекта антигистаминных препаратов I и II поколений, недостаточно. По результатам проспективного двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования седативного эффекта цетиризина, хлорфенирамина и плацебо среди детей в возрасте от 7 до 14 лет, страдающих аллергическим ринитом, авторы пришли к выводу, что оба препарата обладают более выраженными седативными свойствами у детей по сравнению с плацебо. Цетиризин, метаболит гидроксизина и его энантиомер левоцетиризин также вызывали седативный эффект при приеме в рекомендованной дневной дозе у детей школьного возраста с круглогодичным течением аллергического ринита [17]. Лоратадин не вызывает психомоторных нарушений при приеме в рекомендованной дозе, но может проявлять значительный седативный эффект по сравнению с плацебо при превышении дозы в 2 и 4 раза. Это касается и дезлоратадина, активного метаболита лоратадина, который в последние годы широко применяется при аллергическом рините у детей. Тем не менее было показано, что у пациентов с нарушениями гематоэнцефалического барьера в ряде случаев он может стать причиной седативного эффекта. Рекомендуется также тщательное наблюдение за людьми с проблемами сердечно-сосудистой системы, принимающими дезлоратадин, вследствие его способности негативно воздействовать на функции сердца [18].

Актуальным в настоящее время является выбор антигистаминного препарата для лечения атопического дерматита (АтД). Считается, что эти препараты служат важными терапевтическими агентами, препятствующими эффектам гистамина в коже. Согласно Российскому согласительному документу, традиционно в качестве средств, уменьшающих зуд при АтД, используют антигистаминные препараты. В соответствии с этим документом выбор препарата зависит в первую очередь от субъективных ощущений больного (быстрота наступления противозудного эффекта, улучшение сна). В случае затяжного обострения, которое часто наблюдается у больных с тяжелым течением атопического дерматита, протекающего с явлениями интоксикации, антигистаминный препарат I поколения вводят парентерально [19, 20].

В то же время, объективных доказательств, демонстрирующих облегчение зуда с помощью антигистаминного препарата при атопическом дерматите также не достаточно. Двойное слепое рандомизированное исследование эффективности клемастина, терфенадина и плацебо показало, что в течение 3-х дней терапии интенсивность зуда не отличалась от плацебо. Из этого следует предположение, что гистамин не является единственным важным медиатором в патогенезе зуда при атопическом дерматите [21]. В исследовании сравнительной эффективности и безопасности двух препаратов — цетиризина и фексофенадина, облегчение симптомов в случае лечения цетиризином было в 51,9% случаев, фексофенадином — только в 4,4% [22]. В сравнительном двойном слепом контролируемом исследовании эффектов трех современных антигистаминов (дезлоратадин, эпинастин, фексофенадин), гидроксизина и плацебо оценивали их





действие на реакцию гистамина в коже. Эти результаты показали большую эффективность гидроксизина в рекомендованной дозе в подавлении реакции гистамина по сравнению с другими препаратами. По отношению к новым средствам такие препараты, как гидроксизин и дифенгидрамин, более эффективны для контроля зуда, однако они могут влиять на способность к обучению у детей, на вождение автомобиля и работоспособность у взрослых пациентов [23].

В литературе значительное внимание уделяется применению антигистаминных препаратов при бронхиальной астме (БА). В соответствии с согласительными документами GINA (2009), ARIA (2008), Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» антиаллергические средства ингибируют атопический процесс и при сопутствующем аллергическом рините оказывают положительное влияние на течение бронхиальной астмы [24–26]. В «Стандартах медицинской помощи больным бронхиальной астмой» цетиризин, лоратадин, хлоропирамин рекомендованы к применению только при наличии сопутствующих проявлений аллергии [27]. В одном из клинических исследований авторы наблюдали эффективность назначения кетотифена при бронхиальной астме у детей. В результате отмечалось уменьшение астматических приступов, нормализация показателей пикфлоуметрии, снижение потребности в бронходилататорах и ингаляционных глюкокортикостероидах. [28]. В систематическом обзоре, в который были включены 26 рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, объединивших 1826 детей в возрасте от 4 мес до 18 лет, авторы пришли к выводу, что соотношение детей, которые уменьшили или прекратили лечение бронходилататорами, было значительно больше в группе пациентов, получавших кетотифен. Однако, побочные эффекты — седативный и увеличение веса — отмечались чаще, чем в группе плацебо. Несмотря на то, что кетотифен может улучшать контроль легкой и среднетяжелой астмы у детей, из-за преобладания пациентов с атопией в некоторых исследованиях результаты не могли быть обобщены для всех детей с БА, поэтому обоснованность заключения была ограничена методологическим качеством включенных исследований [29]. Однако, количество исследований с отсутствием доказательства эффекта данного препарата не меньше числа наблюдений положительного результата. В ряде случаев эффективность кетотифена сравнима с плацебо, поэтому его применение в качестве профилактики бронхиальной астмы сомнительно.

Антигистаминные лекарственные средства применяются также при неаллергических заболеваниях, в частности при инфекционно-воспалительной патологии респираторного тракта. Их антихолинергическое действие используют у пациентов с ринитами при риновирусных инфекциях для уменьшения выделения слизи, отека слизистой оболочки носа, подавления рефлекса чихания. Однако, прямым показанием для назначения антигистаминного препарата на сегодняшний день является аллергический ринит. Применение антигистаминных средств для лечения вирусной инфекции и гриппа не оправдано, поскольку их эффективность при данной патологии не имеет доказательной базы.

Определение уровня общего IgE у 64,6% пациентов, применяющих антигистаминных препараты, не подтвердило

наличие у них аллергии. Очевидно, что пациенты, приобретающие лекарственные средства для лечения аллергического ринита, фактически не имеют аллергически измененной реактивности, что наносит им как экономический, так и терапевтический ущерб [30]. Была проведена оценка эффективности применения антигистаминных препаратов у пациентов с острыми респираторными инфекциями в отношении купирования симптоматики ринита или их влияния на сокращение длительности простудных заболеваний. В обзор были включены рандомизированные плацебо контролируемые исследования по использованию антигистаминных препаратов как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами при лечении простудных заболеваний. Было выявлено, что при использовании антигистаминных средств в качестве монотерапии как у детей, так и у взрослых отсутствует какой-либо клинически значимый эффект в отношении выздоровления. Кроме того, комбинация антигистаминных препаратов и деконгестантов не эффективна при использовании у детей раннего возраста [31]. Поскольку антигистаминные препараты могут оказывать неблагоприятное воздействие, риск, связанный с их применением, превышает их потенциальную пользу. Антигистаминные средства целесообразно исключить из числа рекламируемых для лечения симптомов простуды [32].

Кроме купирования назальной симптоматики, применение препаратов этой группы может способствовать подавлению кашля, что наиболее характерно для дифенгидрамина. Это свойство реализуется за счет непосредственного действия на кашлевой центр. В одном из исследований было показано, что комбинация дексбромфенирамин/псевдоэфедрин была значительно более эффективна, чем плацебо в отношении выраженности кашля. Однако данные, подтверждающие способность этих препаратов влиять на выраженность симптомов, в том числе на интенсивность кашля у пациентов после перенесенной инфекции дыхательных путей в анализируемых литературных источниках отсутствуют. Целью обзора, проведенного Cochrane Acute Respiratory Infections Group, была оценка эффективности безрецептурных препаратов для лечения кашля. В рандомизированных контролируемых исследованиях сравнивали эффективность безрецептурных препаратов с плацебо в амбулаторных условиях у детей и взрослых. Оказалось, что применение антигистаминов эффективно не более, чем плацебо при купировании кашля у детей [33]. В похожих исследованиях оценивались дифенгидрамин и другие препараты в терапии кашля при коклюше. Статистически значимого положительного эффекта применения антигистаминов в данном случае обнаружено не было [34].

В практическом здравоохранении антигистаминные средства часто включаются в обычные схемы лечения пневмонии, что может привести к полипрагмазии. В детской практике они особенно часто назначаются в качестве «терапии прикрытия» с целью предупреждения нежелательной реакции на фоне основного лечения. Убедительно доказана неспособность препаратов этой группы предотвращать развитие IgE-обусловленных аллергических реакций при использовании других лекарственных средств, в частности антибиотиков. При такой схеме применения они только маскируют слабую реакцию, но не ограничивают и не предупреждают тяже-



лые и неконтролируемые проявления лекарственной аллергии [35].

Достаточно часто в амбулаторной практике антигистамины применяются при остром среднем отите — остром воспалении среднего уха вирусной и/или бактериальной природы. Деконгестанты и антигистаминные средства, наряду с антибактериальными, до сих пор остаются наиболее часто назначаемыми препаратами для уменьшения отечности и воспаления в среднем ухе. Согласно систематическим обзорам, проведенным рядом авторов, не обнаружено статистически достоверных доказательств эффективности этих препаратов для лечения отита [36, 37].

Таким образом, эффективность антигистаминных препаратов в терапии ряда аллергических болезней, включение их в схемы лечения инфекционно-воспалительной патологии респираторного тракта у детей требует дальнейшего изучения с точки зрения доказательной медицины.

Для получения представления о реальной практике применения данной группы препаратов в педиатрии и определения целесообразности их назначения при некоторых патологиях необходимы фармакоэпидемиологические исследования. Их результаты могут стать основой фармакоэкономического анализа, который позволит рационализировать использование ресурсов здравоохранения. Сведения о качественных аспектах фармакотерапии могут стать базой для разработки образовательных и других мероприятий, направленных на оптимизацию лекарственной терапии [38].

А. А. Кораблевой с соавт. был проведен ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ практики лечения бронхиальной астмы у детей г. Казани. Согласно этой работе, выявленные недостатки проводимой фармакотерапии проявились дефицитом назначения ингаляционных кортикостероидов, чрезмерно широким использованием стабилизаторов мембран тучных клеток и неадекватными режимами дозирования, а также нерациональным выбором препаратов для купирования обострения болезни. Проведенные образовательные мероприятия позволили оптимизировать врачебные назначения и привести их в соответствие с существующими стандартами [39, 40].

В масштабном, включающем 7 городов России, фармакоэпидемиологическом исследовании обострения хронического бронхита у пациентов старше 16 лет, было обнаружено, что антигистаминные препараты применялись в 23% случаев. Это свидетельствует о сохраняющейся практике необоснованно широкого использования лекарственных средств с недоказанной эффективностью [41]. Совместно с Российским обществом фармакоэпидемиологии проведено исследование, посвященное применению антигистаминных средств в педиатрической практике. Наиболее часто препараты данной группы назначались при atopическом дерматите, а также аллергическом рините и острой крапивнице/отеке Квинке. Для купирования острых atopических реакций преимущественно использовались антигистаминные препараты I поколения. Нередко они назначались необоснованно — при неаллергической патологии, в том числе при остром бронхите, ОРИ, при подготовке к вакцинации детей с неотягощенным аллергологическим анамнезом [42].

С учетом приведенных выше литературных сведений, целью нашей работы стало проведение анализа применения антигистаминных препаратов в амбулаторно-поликлинических условиях и в стационарах г. Казани,

а также оценка их эффективности в терапии заболеваний нижних дыхательных путей. Было изучено 117 амбулаторных карт детей в возрасте от 1 месяца до 10 лет, получавших антигистаминные средства в одной из центральных поликлиник города. По ним были составлены индивидуальные регистрационные карты, в которых учитывали анамнез, наследственность, заболевание, при котором были назначен антигистаминный препарат, дозы и длительность курса лечения, комбинации с другими лекарственными средствами. Также был проведен ретроспективный анализ 252 медицинских карт стационарных пациентов в возрасте от 10 месяцев до 15 лет с острым обструктивным бронхитом и пневмонией, которым наряду с противовирусной, антибактериальной, муколитической, бронхолитической, жаропонижающей терапией назначали антигистаминный препарат. 87 детей, которым, по данным поликлинических карт, не назначались антигистаминные средства, составили контрольную группу. Оценивались эффективность антигистаминов в терапии бронхолегочных заболеваний и их влияние на общее состояние ребенка, продолжительность обструктивного синдрома, кашля, динамику физикальных и лабораторных данных. Установлено, что врачи детской амбулаторной сети при выборе препарата отдают предпочтение хлоропирамину (43,59%), лоратадину (13,67%), цетиризину (11,96%) и кетотифену (10,26%). Реже назначались клемастин (8,55%), дезлоратадин (5,98%), демитинден (5,13%), левоцетиризин (0,85%). Указанный спектр антигистаминных средств использовался при острой респираторной вирусной инфекции, atopическом дерматите, крапивнице, лекарственной и вакцинальной аллергии, обструктивном бронхите, пневмонии, катаральном отите. Анализ медицинских карт стационарных больных показал, что при включении в терапию антигистаминного препарата (хлоропирамин, лоратадин) при остром обструктивном бронхите не было выявлено достоверного различия по всем изучаемым показателям по сравнению с контрольной группой, а при острой пневмонии отмечалось более продолжительное сохранение респираторных симптомов.

Таким образом, по результатам исследования назначение антигистаминных средств не всегда обосновано. Это касается инфекций респираторного тракта, когда дети без клинических проявлений аллергии и при неотягощенном аллергологическом анамнезе получали антигистаминный препарат. На основании оценки эффективности антигистаминных средств в терапии заболеваний нижних дыхательных путей установлено, что они не только не способствовали процессу выздоровления, а напротив, его замедляли.

Представленные результаты свидетельствуют о недостаточно обоснованном подходе к использованию антигистаминных препаратов как в условиях стационара, так и на уровне амбулаторно-поликлинического звена.

Таким образом, целесообразно проведение широкомасштабного фармакоэпидемиологического мониторинга и фармакоэкономического анализа лекарственных препаратов данной группы с целью определения наиболее эффективных, безопасных и доступных антигистаминных лекарственных средств для рационального использования ресурсов здравоохранения и оптимизации лекарственной помощи детям. Полученные результаты рекомендуются включить в образовательные программы для врачей педиатров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зайцева О. В. Антигистаминные препараты в практике педиатра: Руководство для врачей. — М., 2006. — 48 с.
2. Гущин И. С. Аллергический ринит: Пособие для врачей. — М., 2000: 54.
3. Зырянов С. К. Использование нерекомендованных лекарств в педиатрии // Педиатрия. — 2005; 5: 19–22.
4. Вайсфельд И. Л. Гистамин в биохимии и физиологии: Монография. — М.: Наука, 1981. — 277 с.
5. ATC classification index with DDDs, 2009. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2003.WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, Norway. URL: <http://www.whocc.no/atcddd>
6. Лекарственные средства. Справочник лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи: Выпуск 3 / под ред. Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 800 с.
7. Banerij A. Diphenhydramine versus non-sedating antihistamine for acute allergic reactions: A literature review // Allergy Asthma Proc. — 2007; 28 (4): 418–426.
8. Bender B.G. Sedation and performance impairment of diphenhydramine and second-generation antihistamines: a meta-analysis // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003; 111 (4): 770–776.
9. Cantani A. Antihistamines and the torsade the point in children with allergic rhinitis // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2001; 5 (4): 139–142.
10. Roy M. HERG, a primary human ventricular target of the non-sedating antihistamine terfenadine // Circulation. — 1996; 94 (4): 817–823.
11. Ten Eick A.P. Safety of Antihistamines in // Drug Safety. — 2001; 24 (2): 119–147.
12. Чубарев В. Н. Несовместимость антигистаминных препаратов с другими лекарственными средствами // Медицинская сестра. — 1990: 43–48.
13. Taylor R. Cash interests taint drug advice // Nature. — 2005; 437: 1070–1071.
14. Галихина О. В. Особенности потребления противоаллергических лекарственных средств в Республике Татарстан // Казанский медицинский журнал. — 2006; 87 (1): 17–21.
15. Baena-cagnani C.E. Safety and Tolerability of Treatment for Allergic Rhinitis in Children // Drug safety. — 2004; 27 (12): 883–887.
16. Ratner J.M. Meta-analysis of efficacy of ebastine 20 mg compared to loratadine 10 mg and placebo in the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2005; 138 (4): 312–318.
17. Ng K. H. Central nervous system side effects of first- and second-generation antihistamines in school children with perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study // Pediatrics. — 2004; 113 (2): 116–121.
18. In vivo antimuscarinic action of the third generation antihistaminergic agent, desloratadine // BMC Pharmacol. — 2005; 5: 13.
19. Баранов А. А. Детская аллергология. Руководство для врачей. — М., 2006. — 688 с.
20. Смирнова Г. И. Современная концепция лечения атопического дерматита у детей. — М.: Московская медицинская академия им. Сеченова, 2006. — 132 с.
21. Wahlgren C.F., Hagermark O., Bergstrom R. The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis // Br. J. Dermatol. — 1990; 122: 545–551.
22. Handa S. Comparative efficacy of cetirizine and fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria // J. Dermatolog. Treat. — 2004; 15 (1): 55–57.
23. Suppression of histamine- and allergen-induced skin reactions: comparison of first- and second-generation antihistamine // Annals of Allergy, Asthma and Immunology. — 2009; 102 (6): 495–499.
24. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Global initiative for asthma (GINA). Updated 2009. URL: <http://www.ginasthma.org>
25. Allergic Rhinitis and it's Impact on Asthma (ARIA), 2008 Update // Allergy. — 2008; 63 (86): 1–160.
26. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 2-е издание. — М.: Издательский дом «Русский врач», 2006. — 100 с.
27. Стандарт медицинской помощи больным бронхиальной астмой. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 7 декабря 2004 г. № 301 // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2005; 1: 75–77.
28. Shakya K.N. Efficacy and tolerability of ketotifen in Nepalese asthmatic children: a clinical study // Kathmandu Univ. Med. J. — 2003; 1 (4): 242–247.
29. Schwarzer G. Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children // Cochrane Database of systematic Reviews. — 2004; 1: CD001384.
30. Szeinbach S.L. Identification of allergic disease among users of antihistamines // J. Manag. Care Pharm. — 2004; 10 (3): 234–238.
31. Sutter I.M. Antihistamines for the common cold // Cochrane Database of systematic Reviews. — 2003; 3: CD001267. DOI: 10.1002/14651858.CD001267. Режим доступа: свободный.
32. Четли Э. Что такое «проблемное лекарство»? Из книги Э. Четли «Проблемные лекарства» // Главврач. — 2004: 49–58.
33. Chang A.B. Anti-histamines for prolonged non-specific cough in children // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2008; 2: CD005604. DOI: 10.1002/14651858.CD005604 pub3. Режим доступа: свободный.
34. Pillay V., Swingle G. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2003; 4: CD003257. DOI: 10.1002/14651858.CD003257.
35. Смоленов И. В. Роль неантибактериальных лекарственных средств в лечении пневмонии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2001; 4 (3): 233–238.
36. Coleman C. Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2008; 3: CD001727. DOI: 10.1002/14651858.CD001727.pub4. Режим доступа: свободный.
37. Griffin G. Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2006; 4: CD003423. DOI: 10.1002/14651858.CD003423.pub2. Режим доступа: свободный.
38. Дубина Д. Ш. Фармакоэпидемиология лекарственных средств, применяемых при аллергических заболеваниях у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 2006. — 45 с.
39. Кораблева А. А. Оптимизация фармакотерапии бронхиальной астмы у детей на основании фармакоэпидемиологических и лабораторно-клинических исследований. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2004. — 18 с.
40. Фармакоэпидемиологическая оценка применения лекарственных средств в терапии бронхиальной астмы у детей // Казанский медицинский журнал. — 2003; 84 (1): 34–38.
41. Фармакотерапия обострения хронического бронхита в амбулаторной практике: результаты фармакоэпидемиологического исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2001; 3 (2).
42. Бычковская С. В., Бобровнича А. М., Груздева Н. С. и др. Материалы научно-практической конференции, посвященной 60-летию Краевой клинической больницы. — Красноярск, 2002.

С.А. Шер, А.В. Островская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Оценка степени потенциального риска лекарственных препаратов для плода

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 17.01.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

Статья посвящена проблеме оценки степени потенциального риска лекарственных препаратов для плода во время беременности. С этой целью в разных странах применяют классификации лекарственных средств (ЛС), разделенных на категории риска при беременности. Наиболее популярной является американская классификация FDA, согласно которой выделяют пять категорий ЛС (А, В, С, D, X) в зависимости от степени их побочного эмбриотоксического и тератогенного воздействия, что дает возможность врачам ориентироваться при выборе фармакотерапии на протяжении всего гестационного периода. В статье представлены возможные специфические фетальные и неонатальные нарушения при использовании ЛС категории X и D. Препараты категории D могут быть назначены беременным только в чрезвычайных ситуациях, прием препаратов категории X абсолютно противопоказан до беременности и на всем ее протяжении. Дальнейшие исследования в этой области позволят усовершенствовать классификации ЛС по степени их тератогенного и эмбриотоксического риска и решить проблему выбора безопасных препаратов во время беременности.

Ключевые слова: лекарственные средства, гестационный период, эмбрион, плод, эмбриотоксическое и тератогенное действие, фетальные и неонатальные нарушения.

Оценка степени потенциального риска лекарственных препаратов для плода во время беременности — одна из наиболее сложных задач для практикующего врача. Большое количество женщин, не зная о своей незапланированной беременности, непреднамеренно принимают различные медикаменты. Другая часть женщин вынуждена продолжать прием лекарственных средств

(ЛС) по поводу диагностированных у них еще до беременности хронических заболеваний, например, эпилепсии, системных болезней, сахарного диабета и многих других. Кроме того, женщинам, которые страдают патологическими состояниями, обусловленными самой беременностью, т.е. гестозами (гестационная артериальная гипертензия, нефропатия беременных, экламп-

S.A. Sher, A.V. Ostrovskaya

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

Evaluation of potential risk posed by medications to the fetus

The article focuses on the issue of evaluating potential risk posed by medications to the fetus during pregnancy. For this purpose various countries use classifications of medications broken down into risk categories during pregnancy. The most popular classification is US FDA classification, which identifies five categories of medications (A, B, C, D and X) depending on the degree of their embryotoxic and teratogenic side effect, which enables physicians to make informed choices in selecting pharmacotherapy during the entire gestational period. The article discusses possible specific fetal and neonatal disorders when administering medications in categories X and D. Medications in category D may be prescribed to pregnant women only in extreme situations. Administering medications in category X is absolutely inadvisable before and during pregnancy. Further research in this area makes it possible to improve the classification of medications by degree of their embryotoxic and teratogenic risk and address the issue of selecting safe medications during pregnancy.

Key words: medications, gestational period, embryo, fetus, embryotoxic and teratogenic action, fetal and neonatal disorders.



сия), также приходится в некоторых случаях прибегать к приему тех или иных ЛС по назначению врача [1].

Для оценки риска как рецептурных, так безрецептурных форм фармакологических средств чрезвычайно важно не дезинформировать беременную женщину, а обеспечить ее достоверными сведениями о фетальном или неонатальном побочном эффекте того или иного медикамента, поскольку нереальное представление об эмбриотоксическом риске ЛС может повлечь за собой неадекватную терапию будущей матери или ненужное прерывание беременности. При этом с одной стороны, прием медикаментов беременной или планирующей беременность женщиной следует начинать только после совместного обсуждения с доктором-специалистом, с другой стороны, каждая женщина детородного возраста сама должна ответственно подходить к проблеме использования рекомендуемых лекарственных препаратов [2, 3].

Нередко встречаются и такие ситуации, когда женщина во время беременности принимает лекарство, не обладающее тератогенным действием, но, тем не менее, даже некоторые врачи ошибочно считают, что ее будущий ребенок имеет высокий риск родиться с пороками развития. Между тем, на сегодняшний день известно около 30 лекарств и 20 химических веществ с доказанными тератогенными свойствами [4].

В РФ запрещается проведение клинических исследований ЛС на беременных женщинах, за исключением случаев, когда необходимая информация может быть получена только при клинических исследованиях ЛС на беременных женщинах или полностью исключен риск нанесения вреда беременной женщине и плоду [1]. Связано это с тем, что плод невольно становится участником этих исследований, несмотря на то, что он нуждается в максимальной защите от возможного нанесения вреда его здоровью [5].

Для оценки потенциального риска для эмбриона и плода ЛС, применяемых в течение гестационного периода, существует несколько классификаций категорий риска при беременности. Первая классификация была предложена в Швеции в 1978 г.; следующая, получившая наибольшее распространение в мире, в 1979 г. в США [2, 5]. Федеральный Регистр США опубликовал эту классификацию, принятую Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (FDA — Food and Drug Administration) и основанную на данных клинических и экспериментальных исследований. Согласно этой классификации, все ЛС по степени их риска для эмбриона и плода подразделяются на пять категорий [3].

Категория А — на основании контролируемых испытаний установлено, что ЛС, входящие в эту группу, безвредны для плода как в I триместре, так и в более поздние сроки беременности.

Категория В — экспериментальные исследования не выявили тератогенного действия, либо наблюдаемые у экспериментальных животных осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали ЛС, входящие в эту группу, в I триместре беременности.

Категория С — на животных выявлено тератогенное или эмбриотоксическое действие препарата; на женщинах контрольные исследования не проводились, либо действие препарата не изучено ни на экспериментальных животных, ни на человеке; ожидаемый терапевтический эффект ЛС может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный риск для плода.

Категория D — назначение препаратов, входящих в эту группу, сопряжено с риском для плода, однако ожидаемая польза от его применения для будущей матери может превысить потенциальный риск для плода.

Категория X — в связи с доказанным тератогенным действием (у животных и человека) препараты, входящие в эту группу, противопоказаны беременным и в период, предшествующий наступлению беременности. Риск, связанный с приемом препарата, значительно превышает пользу от его применения.

В 1989 г. в Австралии вышла в свет классификация ЛС (ADEC — Australian Drug Evaluation Committee), разработанная на основе американской, но отличавшаяся от нее подгруппами B1, B2 и B3 в категории препаратов В.

В Германии все ЛС подразделили на категории от Gr 1 до Gr 11 («Gr» — беременность). Так, кодами Gr 4 — Gr 6 обозначили препараты с достаточным опытом применения у беременных женщин, а Gr 9 — это ЛС, способные вызывать послеродовые функциональные нарушения [7].

Канадские доктора из Госпиталя для больных детей в Торонто, работающие в «Motherisk Program», установили систему градации риска ЛС, назначаемых во время беременности, от безопасных до опасных [8].

Безопасные ЛС — имеются убедительные и авторитетные научные доказательства, накопленные в течение длительного времени, показывающие отсутствие побочных эффектов того или иного препарата на плод.

Вероятно безопасные ЛС — нет доказательств, что лекарство опасно для плода и имеется достаточно информации, показывающей его безопасность. В большинстве таких случаев использование медикамента одобрено.

Возможно безопасное ЛС — нет доказательств, что препарат опасен для плода, но и нет достаточного количества источников информации его безопасности, т.е. в медицинской литературе имеется ограниченное число публикаций, или исследования препарата проводились, но не в строгом соответствии с научными стандартами.

Опасные ЛС — имеются доказательства того, что ЛС оказывает неблагоприятный побочный эффект на плод в течение всей беременности или определенного триместра. Это не значит, что причиненный лекарством вред случается в каждом случае, но риск его воздействия достаточно высокий, поэтому необходимо оценить, оправдано ли назначение ЛС или необходимо избегать его использования.

Неизвестные или неясные ЛС — нет достоверной информации для определения безопасности или риска лекарства при его использовании во время беременности. Но это мнение может быть изменено со временем, когда исследователи получат больше данных о побочных эффектах данного препарата.

Существующие классификации далеки от совершенства, требуют постоянного обновления, дополнения, и нередко по-разному квалифицируют степень риска эмбриотоксичности одного и того же препарата. Например, теofilлин и триамцинолон (для наружного применения) имеют категорию «А» по ADEC, и категорию «С» по FDA-классификации.

Классификации лекарственных препаратов имеют существенные ограничения и не позволяют количественно оценить потенциальный риск при состоявшемся лекарственном воздействии или проведении диагностических процедур с использованием, например, контрастных веществ [9]. Тем не менее, эти классификации ЛС помогают ориентироваться в вопросе о продлении или приостановке лечения женщины в течении гестационного периода, о прерывании беременности или сохранении плода.

В странах Европейского Союза уже в течение 15 лет пытаются создать единую классификацию выпускаемых ЛС по группам риска для беременных. Несмотря на то, что

**Таблица 1.** Классификация антимикробных препаратов по категориям безопасности для плода [10]

Категории	Антимикробные препараты
A	Нет
B	Пенициллины, аминопенициллины и ингибиторы β-лактамаз, цефалоспорины, меропенем, азтреонам, клиндамицин, эритромицин, азитромицин, метронидазол, нитрофурантоин
C	Хлорамфеникол, фторхинолоны, кларитромицин, триметоприм, ванкомицин, гентамицин, ко-тримоксазол, имипенем, сульфаниламиды
D	Тетрациклины, аминогликозиды (кроме гентамицина)
X	Нет

американская классификация FDA подвергается критическим замечаниям со стороны специалистов, в настоящее время она остается наиболее популярной. Так, на основании классификации FDA, предложена классификация антимикробных препаратов по степени их безопасности для плода (табл. 1), которая помогает оценить риск

использования антибиотиков от пенициллина и тетрациклина до самых современных антибактериальных агентов относительно их воздействия на плод в течение беременности [10].

В настоящее время, спустя 50 лет после талидомидовой трагедии, не выявлен ни один фармакологический препарат, который бы превосходил по своему тератогенному побочному эффекту печально известный талидомид. На основании различных методов эпидемиологических исследований (ретроспективных, проспективных) были выявлены специфические фетальные и неонатальные нарушения при использовании отдельных лекарственных препаратов [11].

В табл. 2 представлены ЛС категории X и D и возможные последствия для эмбриона и плода при их применении. Указанные в таблице символы с подстрочным индексом «м» (manufacturer) — Хм или Дм означают риск-фактор, оценку которому дал производитель данного препарата. Препараты, относящиеся к категории D, могут быть назначены беременным только в редких, чрезвычайных ситуациях, предпочтение же следует отдавать другим препаратам с аналогичными фармакологическими свойствами. Прием препаратов категории X противопоказан до беременности и на всем ее протяжении [3, 4]. Однако монотерапия во время беременности с применением одного из перечисленных в табл. 2 ЛС не обязательно ведет к врожденным порокам развития, риск возникновения которых составляет менее 10%, за исключением талидомида и ретиноидов, считающихся наиболее

Таблица 2. Лекарственные средства с доказанным тератогенным действием у человека [1–3]

ЛС и их фармакологическое действие	Тератогенный эффект
Антинеопластические ЛС: Аминоптерин (Х), метотрексат (Хм)	Множественные аномалии ЦНС, лицевого отдела черепа, конечностей
Антитиреоидные ЛС: пропилтиоурацил (D), мерказолил (D)	Фетальный и неонатальный зоб и гипотиреоз
Антиэпилептические, противосудорожные ЛС: карбамазепин (Dм)	Дефекты нервной трубки
Цитостатические, иммуносупрессивные ЛС: циклофосфамид (Dм — противопоказан в 1-м триместре)	Дефекты развития ЦНС, вторичные злокачественные опухоли
Антигипертензивные ЛС: ингибиторы АПФ — каптоприл, эналаприл, фозиноприл (Dм во 2-м и 3-м триместре)	Ренальная тубулярная дисплазия, фетально-неонатальная почечная недостаточность, снижение оксификации костей черепа
Даназол, тестостерон и другие андрогенные ЛС (Хм)	Маскулинизация плода женского пола
Эстрогены: диэтилстильбэстрол (Хм)	Вагинальная карцинома и другие уrogenитальные дефекты у потомства мужского и женского пола
Гипогликемические ЛС: хлорпропамид (C)	Не вызывает ВПР, но при использовании на поздних стадиях гестации может развиться неонатальная гипогликемия
Антипсихотическое ЛС: препараты лития (D)	Аномалия Эбштейна (врожденный порок сердца с недостаточностью трикуспидального клапана)
Противоязвенные антисекреторные ЛС: мизопростол (Хм)	Синдром Мебиуса (врожденный глазо-лицевой паралич, врожденная лицевая диплегия)
Нестероидные противовоспалительные средства (после 28-й недели гестации): фенилбутазон (Cм/D), пироксикам (C/D), мелоксикам (C/D), кеторолак (C/D)	Возможно раннее закрытие артериального (боталлова) протока
Аспирин (C/D) в больших дозах в 3-м триместре	Неонатальное кровотечение
Индометацин (D) при использовании более 48 ч, или после 34 недели гестации, или перед родами	Неонатальная легочная гипертензия, снижение почечных функций



Таблица 2. Продолжение

ЛС и их фармакологическое действие	Тератогенный эффект
Антиконвульсант фенитоин (D)	Задержка внутриутробного развития, поражение ЦНС, снижение IQ, черепно-лицевые изменения, гипоплазия дистальных фаланг, ногтей
Психоактивные ЛС (барбитураты, опиоиды, бензодиазепины) (D)	Неонатальный синдром отмены при использовании в поздний период беременности
Системное применение ретиноидов (изотретиноин) (Хм)	Дефекты ЦНС, краниофациальные, кардиоваскулярные и другие аномалии
Тетрациклины (D)	Аномалии зубов и костей
Талидомид (X)	Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек, желудочно-кишечного тракта
Антиконвульсант для лечения малых эпилептиков — триметадон (X)	Дефекты ЦНС и краниофациальные аномалии
Антиконвульсант вальпроевая кислота (D) (фетальный риск повышается при дозе выше 1 г в день)	Дефекты нервной трубки, сердца, конечностей, нейрокогнитивное отставание развития, изредка повреждение печени
Антикоагулянт варфарин (D)	Аномалии костей и хрящей, гипоплазия носа; во 2-м триместре — синдром Dandy-Walker: гидроцефалия, обусловленная атрезией срединной апертуры IV желудочка; отставание умственного развития

сильными тератогенами для человека. Так, при лечении препаратами вальпроевой кислоты, в 200 раз повышающей риск развития пороков нервной трубки, в 92–95% случаев беременность может закончиться благополучно. Вместе с тем нельзя считать, что не приведенные в таблице лекарственные средства, являются безвредными. Для многих ЛС недостаточно сведений, позволяющих оценить риск, связанный с их применением [8, 11].

При выборе лекарственной терапии в течении гестационного периода следует руководствоваться главным принципом — безопасностью эмбриона и плода. Предпочтением отдается препаратам первого выбора — эффективным, проверенным, используемым в течение длительного времени и хорошо переносимым во время беременности, а не более новым, альтернативным, безопасность которых для эмбриона и плода мало изучена. Кроме того, выделяют препараты второго выбора, которые недостаточно апробированы во время беременности и показаны в тех случаях, когда другие терапевтические средства не дают должного эффекта.

Отдельно выделяют группу ЛС, применяемых только однократно или в низких дозировках в течение не более 1–3 дней [6, 7].

Таким образом, оценка безопасности лекарственных препаратов во время беременности является чрезвычайно важной и ответственной задачей, для решения которой ЛС классифицированы по степени их потенциального риска для эмбриона и плода. Разделение ЛС на категории по выраженности их побочного эмбриотоксического воздействия дают возможность врачам ориентироваться при выборе фармакотерапии на протяжении всего гестационного периода. При этом всегда следует помнить, что даже при терапии фармакологическими препаратами, тератогенность которых хорошо известна, риск развития врожденных пороков не является стопроцентным. Дальнейшие исследования в этой области позволят усовершенствовать классификации ЛС по степени их эмбриотоксического и тератогенного риска и решить проблему выбора безопасных препаратов во время беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Koren G. Medication safety in pregnancy and breastfeeding. The Evidence-Based A-to-Z Clinician's pocket Guide. — McGraw-Hill Medical, New York — Toronto. — 2007. — 336 p.
- Koren G., Pastuszak A., Ito S. Drugs in Pregnancy. — Marcel Dekker, Inc., New York — Basel, 2001: 37–56.
- Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. Drugs in Pregnancy and Lactation. — Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2005. — 1858 p.
- Holmes L.B. Principles of Teratology. Human Teratogens: Environmental Factors which Cause Birth Defects. — Boston, USA, 2009: 1–17.
- Косарев В.В., Бабанов С.А. Особенности применения лекарственных средств в различные возрастные и физиологические периоды // Медицинский вестник. — 2009; 21–22 (490–491): 14–16.
- Schaefer C., Peters P., Miller R.K. Drugs during Pregnancy and Lactation. Treatment options and risk assessment. — UK — USA. — 2007. — 875 p.
- Шефер К., Шпильман Х., Феттер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации. — Издательство: Логосфера, 2010: 43–44.
- Koren G. Everyday Risks in Pregnancy and Breastfeeding. — 2004: 60–63.
- Островская А.В., Шефер К., Штакельберг Л. Европейская тератологическая информационная служба: опыт работы, проблемы и перспективы // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (5): 32–36.
- Кукес В.Г. Особенности клинической фармакологии у беременных, кормящих матерей, новорожденных и пожилых: В кн. Клиническая фармакология. — Москва, 2008: 186–209.
- Nulman I., Izmaylov Y., Staroselsky A., Koren G. Teratogenic Drugs and Chemicals in Humans. — McGraw-Hill Companies, Inc., New York — Toronto. — 2007: 21–30.

Т.Э. Боровик, Н.Н. Семенова, Т.Н. Степанова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Сбалансированное питание детей — основа здорового образа жизни

Контактная информация:

Боровик Татьяна Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-26-00, e-mail: borovik@nczd.ru

Статья поступила: 28.01.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

В статье приводятся современные взгляды на концепцию «сбалансированного питания» и понятие о «здоровом питании». Обсуждаются вопросы дефицита нутриентов у детей и взрослых, его причины, проявления, возможности профилактики и коррекции с использованием специализированных обогащенных продуктов питания, витаминно-минеральных комплексов, биологически активных добавок к пище; приводятся сведения об основных пищевых источниках витаминов и минеральных веществ, новые возрастные нормы потребления детьми микронутриентов.

Ключевые слова: сбалансированное и здоровое питание, витамины и минеральные вещества, нормы потребления микронутриентов, витаминно-минеральные комплексы, биологически активные добавки к пище, обогащенные продукты.

82

Вопрос о влиянии питания на здоровье человека интересовал многих известных врачей разных эпох. Все они считали пищевые продукты и блюда естественными и эффективными лечебно-профилактическими факторами, которые позволяют предупредить развитие болезни, добиться выздоровления или ремиссии при целом ряде заболеваний. Гиппократ, придавая большое значение диете, по существу явился основоположником рациональной диетологии.

Продукты питания, в отличие от всех факторов внешней среды, постоянно воздействующих на человека, превращаются в организме во внутренний фактор, являясь для него источником энергии и пластического материала для построения клеток и тканей.

Современные представления о количественных и качественных процессах ассимиляции нутриентов основываются на разработанной А. А. Покровским концеп-

ции сбалансированного питания, согласно которой нормальная жизнедеятельность организма возможна при условии его обеспечения не только достаточным количеством энергии и основных пищевых веществ (белков, жиров и углеводов), но и соблюдения строгих взаимоотношений между многочисленными незаменимыми факторами питания (аминокислотами, витаминами, полиненасыщенными жирными кислотами, макро- и микроэлементами), каждому из которых принадлежит специфическая роль в обмене веществ [1]. Сбалансированность отдельных нутриентов в пищевых рационах определяется общебиологической закономерностью ассимиляции пищи: необходимостью строгого соответствия химических структур пищи ферментным системам организма, ответственным за ее усвоение. Нарушение «правила соответствия» на любом уровне ассимиляции пищи (в процессах переваривания и вса-

T.E. Borovik, N.N. Semyonova, T.N. Stepanova

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

Balanced diet in childhood — the foundation of a healthy life

The article illustrates current views on the balanced diet concept and the healthy diet notion. It discusses the issues related to the shortage of nutrients in children and adults, its causes, symptoms, possibility of preventive measures and correction using specialised enriched foodstuffs, vitamin and mineral supplements, dietary supplements, provides information about key food sources of vitamins and minerals, new age norms for children's consumption of micronutrients.

Key words: balanced and healthy diet, vitamins and minerals, norms for consumption of micronutrients, vitamin and mineral supplements, dietary supplements, enriched foodstuffs, children.

сывания, полостного и пристеночного пищеварения, при транспорте пищевых веществ к тканям, в клетках и субклеточных структурах, а также при выделении продуктов обмена) приводит к существенным нарушениям физиологического состояния организма и служит причиной развития многих болезней [2, 3].

В современной нутрициологии существует также понятие о «здоровом питании», подразумевающее прежде всего профилактическое действие пищи на организм [3, 4].

Под термином «здоровье» следует понимать не только состояние, когда все показатели жизнедеятельности организма находятся в пределах нормальных величин, но и наличие резервных возможностей, обеспечивающих адаптивные реакции к различным воздействиям внешних факторов. В настоящее время установлено, что у большей части населения выявляются симптомы недостаточной адаптации в виде снижения резистентности к неблагоприятному влиянию окружающей среды (физической, химической и биологической природы), роста числа иммунодефицитных состояний и пр. В качестве одной из основных причин мальадаптации рассматривается недостаточная обеспеченность организма микронутриентами и эссенциальными минорными веществами. Поэтому в основе современных представлений о «здоровом питании» должна лежать концепция «оптимального питания», предусматривающая необходимость полного обеспечения человека не только энергией и сбалансированным количеством заменимых и незаменимых нутриентов, но и целым рядом минорных биологически

активных компонентов пищи: биофлавоноидами, фитостеринами, нуклеотидами и пр. [3–5].

Микронутриенты являются пищевыми веществами, необходимыми человеку в очень малых количествах, измеряемых в миллиграммах и микрограммах. В отличие от макронутриентов (белков, жиров и углеводов), они не обеспечивают организм пластическим материалом и энергией, но участвуют в их усвоении, а также в регуляции обмена веществ, в процессах роста и обновления тканей, являются естественными биологическими регуляторами. К микронутриентам относятся витамины, минеральные вещества (макро- и микроэлементы) — незаменимые (эссенциальные) факторы питания, поскольку не образуются в организме и должны постоянно поступать в готовом виде с пищей.

Микронутриенты имеют особое значение для поддержания нормальной жизнедеятельности человека, его здоровья и долголетия и крайне необходимы для растущего организма ребенка.

Витамины — низкомолекулярные органические соединения с высокой биологической активностью. Они обеспечивают организм комплексом специфических регуляторов жизненно важных физиологических и метаболических процессов: участвуют в ферментном катализе и биохимических реакциях, обмене веществ, поддержании гомеостаза. Витамины необходимы для роста, поддержания нормального зрения, кроветворения, половой функции, деятельности эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и нервной систем, влияют



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.X9999.11.08 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.X. 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.

www.krka.ru



Наши инновации и опыт —
залог эффективных
и безопасных препаратов
высочайшего качества.

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



на состояние кожи, участвуют в формировании адекватного иммунного ответа и антиоксидантного потенциала организма, а также в метаболизме ксенобиотиков, чем поддерживают устойчивость человека к различным инфекциям, действию радиоактивного излучения и токсичных веществ, уменьшают риск развития злокачественных новообразований. Различают витамины водорастворимые и жирорастворимые, а также витаминоподобные вещества (табл. 1).

Поскольку содержание витаминов в пищевых продуктах не превышает, как правило, 10–100 мг в 100 г продукта, чрезвычайно важен постоянный контроль за содержанием каждого из витаминов в суточном рационе питания детей и взрослых.

Минеральные вещества (макро- и микроэлементы) — неорганические составные части пищи, — также как и витамины, относятся к незаменимым пищевым факторам. Все минеральные вещества, в зависимости от их суточной потребности и содержания в организме, принято делить на 2 группы:

- макроэлементы, или минеральные соли (натрий, калий, кальций, фосфор, магний, хлориды, сульфаты и др.), содержание которых в организме колеблется от 25 до 1000 г;
- микроэлементы (железо, медь, цинк, хром, марганец, йод, фтор, кобальт, селен и др.), содержание которых в организме не превышает десятков или сотен миллиграмм.

Таблица 1. Классификация витаминов и их важнейшие пищевые источники

Витамины	Пищевые источники
Водорастворимые	
С (аскорбиновая кислота)	Овощи, фрукты (особенно цитрусовые), ягоды (особенно смородина), плоды шиповника, болгарский перец, капуста, картофель
В ₁ (тиамин)	Клеточные оболочки злаковых, крупы, хлеб, орехи и семена, бобовые, мясо, печень, дрожжи
В ₂ (рибофлавин)	Молоко и молочные продукты, мясо, яйца, крупы, хлеб, бобовые, шпинат, цветная капуста
В ₅ (пантотеновая кислота)	Все продукты животного и растительного происхождения
В ₆ (пиридоксин)	Мясо, печень, рыба, молоко, яйца, икра рыб, злаковые, бобовые, дрожжи
В ₁₂ (цианокобаламин)	Продукты животного происхождения: мясо, печень, рыба, яйца
В _с (фолиевая кислота)	Зеленые листовые овощи (салат, шпинат), цветная капуста, спаржа, свекла, мясо, печень, дрожжи
РР, В ₃ (никотиновая кислота, ниацин)	Нежирное мясо, рыба, молоко, яйца, крупы, хлеб, бобовые
Н (биотин)	Мясо, печень, молоко, злаковые, бобовые, цветная капуста, дрожжи
Жирорастворимые	
А (ретинол)	Продукты животного происхождения: молоко, сливки, сливочное масло, сметана, яичный желток, печень животных, лососевые рыбы, рыбий жир. Продукты растительного происхождения содержат β-каротин (провитамин А): зеленые части растений и плоды оранжевой окраски
Д (кальциферол)	Яичный желток, жирные сорта рыб, икра рыб, печень животных и морских рыб
Е (токоферол)	Мясо, яйца, молоко, растительное масло, зеленые листовые овощи, цельное зерно, бобовые, орехи и семена
К	Свинина, печень, кабачки, шпинат, зелень, зеленый чай
Витаминоподобные соединения	
Холин	Мясо, яичный желток, печень, мозги, рыба, творог, сыр; овес, бобовые, арахис, цветная и белокочанная капуста, шпинат нерафинированные растительные масла
Инозит	Мясо, печень, мозги, молоко, яичный желток, зерна злаков, хлеб, картофель, зеленый горошек, чечевица, бобы, грибы, дрожжи, овощи, зелень, виноград, цитрусовые, дыня, ягоды
Витамин U (метилметионин)	Капуста белокочанная, побеги спаржи, зелень петрушки, морковь, томаты, лук, перец, бананы, зеленый чай, молоко
Липоевая кислота	Мясо, субпродукты, молоко, рис, капуста белокочанная, шпинат, брокколи, дрожжи
В ₁₃ (оротовая кислота)	Печень животных, молочные продукты, молочная сыворотка, дрожжи
В ₁₅ (пангамовая кислота)	Печень, молоко, яйца, дрожжи, семена растений
Р (биофлавоноиды)	Цитрусовые, черная смородина, плоды шиповника, красной и черной рябины, перец красный, листья чая
Карнитин	Молоко, мясо, дрожжи





Минеральные вещества участвуют в разнообразных биологических процессах и биохимических реакциях, подобно витаминам выполняют функции экзогенных регуляторов физиологических процессов в организме. Несмотря на то, что каждый элемент обладает специфичным действием, можно выделить ряд общих функций для всех минеральных веществ. Так, минеральные соли участвуют в поддержании кислотно-щелочного равновесия, крайне необходимого для нормальной жизнедеятельности клеток и тканей, в том числе клеточной электровозбудимости, передачи нервного импульса и мышечного сокращения. Минеральные вещества входят в состав ферментов, катализирующих множество биохимических реакций и гормонов, участвуют в регуляции водного обмена. Кальцию и фосфору присуща пластическая роль в организме, поскольку они являются структурным материалом для построения костной ткани и зубов. Основные минеральные вещества и их пищевые источники представлены в табл. 2.

Поскольку организм человека не способен на длительный срок создавать запасы витаминов и минеральных веществ, последние должны поступать с пищей регулярно, в полном наборе и количествах, соответствующих физиологической потребности (табл. 3).

Недостаточное поступление микронутриентов в детском и подростковом возрасте отрицательно сказывается на показателях физического развития, заболеваемости и успеваемости, способствует постепенному развитию нарушений обмена веществ, хронических заболеваний и, в конечном итоге, препятствует формированию здорового поколения.

Следует учитывать, что витамины являются неустойчивыми соединениями и легко разрушаются под действием света, кислорода, воздуха, высоких температур и при контакте с металлами, содержание их в продуктах питания зависит от времени года и региона проживания, условий хранения и кулинарной обработки [7].

На содержание минеральных веществ в пище также могут влиять внешние природные факторы, в частности, химический состав воды и почвы. Районы с низким содержанием микроэлементов в воде и почве называют «эндемичными» по развитию той или иной микроэлементной недостаточности. Известны регионы, эндемичные по йоду, фтору, селену, магнию. Кроме того, значительные потери минеральных веществ могут наблюдаться в процессе варки, особенно в большом количестве воды.

Дефицит отдельных витаминов и минеральных элементов может наблюдаться также при одностороннем несбалансированном питании, недоедании и дефиците в рационе овощей и фруктов, мясных и молочных продуктов, избыточном потреблении рафинированных и высококалорийных продуктов, круп и мучных изделий, продукции консервированной, подвергшейся интенсивной технологической обработке или длительному хранению. Кроме того, социальные перемены, наблюдающиеся в последние четверть века в нашей стране, привели к снижению уровня жизни части населения, в том числе и к снижению качества питания.

В настоящее время недостаточное потребление нутриентов с пищей рассматривается как общая проблема цивилизованных стран, которая возникла в результате происходящего технического прогресса и привела к сни-

Таблица 2. Основные минеральные вещества и их важнейшие пищевые источники

Минеральные вещества	Пищевые источники
Макроэлементы	
Кальций	Молоко, сыр, творог, хлеб, цветная и белокочанная капуста, морковь, бобовые, орехи, овощная зелень (укроп, петрушка, сельдерей и др.)
Фосфор	Молоко, творог, сыр, мясо, печень, мозги, рыба, икра, яичный желток, овощи и фрукты, орехи, крупы, мука, хлеб, бобовые
Калий	Овощи (особенно картофель, капуста, морковь, лук, свекла, шпинат), фрукты (особенно абрикосы, яблоки, виноград, вишня, смородина), молоко, мясо
Натрий	Любые блюда с добавлением поваренной соли
Магний	Крупы (гречневая, овсяная, пшено), зеленый горошек, морковь, свекла, картофель, салат, петрушка
Микроэлементы	
Железо	Мясо, печень, яичный желток, рыба, птица, крупы (гречневая, толокно, пшено), хлеб, овощи, бобовые, фрукты (айва, кизил, инжир, персики, яблоки), черника, шиповник
Цинк	Мясо, печень, рыба, яйца, молоко, сыр, крупы (гречневая, овсяная), бобовые, отруби, хлеб
Медь	Мясо, печень, яичный желток, рыба, морепродукты, крупы (гречневая, овсяная), хлеб, бобовые, овощи, орехи
Йод	Морские водоросли и морская капуста, морская рыба, морепродукты, йодированная поваренная соль
Фтор	Питьевая вода, рыба, печень, баранина, телятина, крупа овсяная, орехи
Селен	Злаковые, рыба, мясо
Марганец	Злаковые, бобовые, орехи, зеленая часть овощей, чай, кофе
Кобальт	Молоко (молочная сыворотка), говядина, печень (говяжья и телячья), яйца, рыба, растительные продукты (редис, салат, шпинат, капуста, петрушка, чеснок, репчатый и зеленый лук, свекла, свежий огурец, виноград, черная смородина, клюква)



Таблица 3. Среднесуточные нормы физиологических потребностей в витаминах и минеральных веществах для детей и подростков [6]

Показатели	Возрастные группы										
	0–3 мес	4–6 мес	7–12 мес	1–2 года	2–3 года	3–7 лет	7–11 лет	от 11 до 14 лет			от 14 до 18 лет
								мальчики	девочки	юноши	
Витамины											
Витамин С, мг	30	35	40	45		50	60	70	60	90	70
Витамин В ₁ , мг	0,3	0,4	0,5	0,8		0,9	1,1	1,3		1,50	1,3
Витамин В ₂ , мг	0,4	0,5	0,6	0,9		1,0	1,2	1,5		1,8	1,5
Витамин В ₆ , мг	0,4	0,5	0,6	0,9		1,2	1,5	1,7	1,6	2,0	1,6
Ниацин, мг	5,0	6,0	4,0	8,0		11,0	15,0	18,0		20,0	18,00
Витамин В ₁₂ , мкг	0,3	0,4	0,5	0,7		1,5	2,0	3,0			
Фолаты, мкг	50		60	100		200		300–400		400	
Пантотенат, мг	1,0	1,5	2,0	2,5		3,0		3,5		5,0	4,0
Биотин, мкг		–		10		15	20	25		50	
Витамин А, мкг рет. экв		400		450		500	700	1000	800	1000	800
Витамин Е, мг ток экв	3,0			4,0		7,0	10,0	12,0	12,0	15,0	15
Витамин D, мкг						10,0					
Витамин К, мкг		–		30		55	60	80	70	120	100
Минеральные вещества											
Кальций, мг	400	500	600	800		900	1100	1200			
Фосфор, мг	300	400	500	700		800	1100	1200			
Магний, мг	55	60	70	80		200	250	300	300	400	400
Калий, мг	–	–	–	400		600	900	1500		2500	
Натрий, мг	200	280	350	500		700	1000	1100		1300	
Хлориды, мг	300	450	550	800		1100	1700	1900		2300	
Железо, мг	4,0	7,0		10,0		12,0		15,0			18,0
Цинк, мг	3,0		4,0	5,0		8,0	10,0	12,0			
Йод, мг		0,06		0,07		0,10	0,12	0,13	0,15		
Медь, мг		0,5	0,3	0,5		0,6	0,7	0,8	1,0		
Селен, мг	0,01	0,012		0,015		0,02	0,03	0,04	0,05		
Хром, мкг	–	–	–	11		15		25	35		
Фтор, мг	1,0	1,0	1,2	1,4		2,0	3,0	4,00	4,0		



жению энергозатрат человека, уменьшению потребления пищи как источника энергии, и, соответственно, микроэлементов [8].

В то же время в современных условиях на фоне повышения нервно-эмоционального напряжения людей, усиления воздействия неблагоприятных факторов внешней среды потребность в микронутриентах как важнейших защитных факторов организма постоянно возрастает. Международная конференция ФАО/ВОЗ по питанию, состоявшаяся в 1992 г. в Риме, указала на широкое распространение дефицита микронутриентов как на важнейшую проблему не только развивающихся, но и развитых стран и подчеркнула необходимость проведения государственных мер для эффективной коррекции витаминно-минеральных дефицитов.

Постановлением Правительства Российской Федерации в августе 1998 г. одобрена Концепция государственной политики в области здорового питания населения Российской Федерации, где отмечена важность и необходимость борьбы с распространенным среди населения дефицитом витаминов, минеральных веществ, биологически активных минорных компонентов пищи и других жизненно важных соединений.

Таким образом, вследствие объективных и субъективных причин проблема рационализации питания и оздоровления населения не может быть полностью решена только за счет увеличения потребления натуральных продуктов питания — источников микроэлементов. Для обеспечения физиологических потребностей детей и взрослых в незаменимых нутриентах необходимы разработка и создание разнообразных специализированных продуктов питания, обогащенных недостающими витаминами, макро- и микроэлементами: изделий из муки и круп, плодоовощной и молочной продукции, различных напитков, а также использование витаминно-минеральных комплексов в качестве биологически активных добавок к пище и лекарственных средств [4, 5, 8, 9].

На отечественном фармацевтическом рынке хорошо известны витаминно-минеральные комплексы Пиковит производства КРКА (Словения). Препараты этой линейки представляют собой высокобезопасные витаминные и витаминно-минеральные комплексы и пищевые добавки с приятным вкусом, разработанные специально для детей в удобных для каждого возрастного периода лекарственных формах и дозах. Различные формы выпуска — сироп, жевательные таблетки, таблетки для рассасывания — в зависимости от формы и состава могут использоваться у детей, начиная с 12 месяцев и старше.

Пиковит сироп предназначен для детей от 1 года и старше и содержит 9 основных витаминов (А, D, С, группа В и РР). Сироп имеет приятный фруктовый вкус, основанный на натуральном экстракте апельсина и грейпфрута.

Детям старше 4 лет рекомендованы таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 10 основных витаминов и 2 минерала — кальций и фосфор. Их рекомендуется назначать детям в качестве витаминно-минерального препарата во время интенсивного роста и развития, при переутомлении и повышенных физических и умственных нагрузках, при нерегулярном или несбалансированном питании, особенно при недостатке в рационе свежих фруктов и овощей, при плохом аппетите.

В 2007 г. в Научном центре здоровья детей РАНМ и на кафедре детских болезней Российской Военно-медицинской академии было проведено открытое рандомизированное контролируемое наблюдение в параллельных группах по изучению безопасности и эффективности витаминно-минерального комплекса Пиковит (таблетки) у детей с атопическим дерматитом и у группы часто болеющих детей.

Витаминно-минеральный комплекс (таблетки) получали 27 пациентов в возрасте от 5 до 12 лет в возрастных дозах. Полученные в ходе выполненного исследования результаты позволили сделать заключение, что данный витаминно-минеральный комплекс является эффективным поливитаминным препаратом, который может быть использован в составе комплексного лечения детей с атопическим дерматитом и у часто болеющих детей.

Изучение мирового опыта и оценка результатов отечественных наблюдений свидетельствуют о целесообразности применения продуктов питания, обогащенных витаминами и минеральными веществами, витаминно-минеральных комплексов, сертифицированных биологически активных добавок к пище для коррекции и профилактики дефицитов микронутриентов у детей [8–11]. Многие из них, в том числе Пиковит, являются сбалансированными низкоаллергенными комплексами, регулярный прием которых обеспечивает возрастную физиологическую потребность детей в витаминах и минеральных веществах, позволяет улучшить их общее самочувствие, аппетит, сон, когнитивные функции, повысить толерантность к физическим нагрузкам и неспецифическую резистентность к агрессивным факторам внешней среды, снизить заболеваемость острыми бактериальными и вирусными инфекциями и в конечном итоге — обеспечить гармоничное развитие подрастающему поколению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Покровский А.А. Роль биохимии в развитии науки о питании. — М.: Наука, 1974. — С. 125.
2. Самсонов М.А. Концепция сбалансированного питания и ее значение в изучении механизмов лечебного действия пищи // Вопросы питания. — 2001; 7 (5): 3–9.
3. Справочник по диетологии / под ред. В.А. Тутельяна и М.А. Самсонова. — М.: Медицина, 2002. — 544 с.
4. Мартинчик А.Н. Общая нутрициология: Учебное пособие. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 392 с.
5. Детское питание: Руководство для врачей / под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. — М.: МИА, 2009. — 952 с.
6. Рациональное питание: Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации / Методические рекомендации. МР 2.3.1.2432-08. Утверждены 18 декабря 2008 г. Главным государственным санитарным врачом РФ Онищенко Г.Г.

7. Спиричев В.Б. Витамины: Витаминоподобные и минеральные вещества / Справочник. — М.: МЦФЭР, 2004. — 240 с.
8. Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П. Руководство по микронутриентологии: Роль и значение биологически активных добавок к пище. — М.: Триада-Х, 2006. — 264 с.
9. Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н., Позняковский В.М. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. — Новосибирск: Наука и технология, 2005. — 548 с.
10. Продукты лечебного питания, в том числе витамины и минеральные вещества / Российский национальный педиатрический формуляр под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 912 с.
11. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П. и др. Микронутриенты в питании здорового и больного человека / Справочное руководство по витаминам и минеральным веществам. — М.: Колос, 2002. — 423 с.

Ю.Б. Белан, М.В. Старикович

Омская государственная медицинская академия

Роль энтеросорбции в комплексной терапии острых респираторных заболеваний, сочетающихся с поражением желудочно-кишечного тракта

Контактная информация:

Белан Юрий Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней Омской государственной медицинской академии

Адрес: 644029, Омск, ул. 19 Партсъезда, д. 16, тел.: (3812) 67-32-00

Статья поступила: 19.01.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

Частота острых респираторных инфекций остается высокой в детском возрасте. Уточнить этиологию в каждом конкретном случае чаще всего не удается. Однако, по данным многочисленных исследователей, в числе возбудителей преобладают вирусы, их ассоциации друг с другом, а также с бактериями. Кроме того, нередко острая респираторная инфекция, особенно у детей младшего возраста, протекает с поражением желудочно-кишечного тракта. Наряду с симптоматической и противовирусной терапией в таких случаях, как показали авторы данной статьи, целесообразно использовать энтеросорбенты. Такая тактика приводит к уменьшению степени интоксикации, уменьшению выраженности и длительности диспептического синдрома, т. е. более быстрому выздоровлению.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, поражение желудочно-кишечного тракта, интоксикация, диспептический синдром, лечение, энтеросорбенты, дети.

88

Число ежегодно регистрируемых больных острыми респираторными вирусными инфекциями в Российской Федерации составляет 27,3–41,2 млн, 45–60% из них — дети [1].

Нередко острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) сопровождаются сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного тракта. В настоящее время практически во всех возрастных группах регистрируется заболеваемость калицивирусами (Норфолк и Саппоро вирусы), аденовирусами (AdV40 и AdV41), астровирусами [2–3]. Ротавирусы имеют повсеместное распространение, наиболее восприимчивы к ним дети в возрасте от 3 месяцев до 3 лет [4, 5]. Частота госпитализации с коронавирусной инфекцией, вызванной штаммом HCoV-NL63, составляет 210 на 100 000 детей в возрасте младше 6 лет [6]. Пик заболеваемости коронавирусами HCoV-NL63 и HCoV-OC43 приходится на воз-

раст 2–3 года. Симптомы поражения верхних дыхательных путей, как правило, сочетаются с диспептическими проявлениями [7]. Клиническое течение «птичьего» гриппа (A H5N1) и «свиного» гриппа (A/California/2009 H1N1) во многом сходно с сезонным гриппом. Однако данные вирусы чаще вызывают тяжелые заболевания не только верхних, но и нижних отделов респираторного тракта, а также в 25% — кратковременное поражение желудочно-кишечного тракта в виде рвоты и диареи [8–9].

Цель проведенного нами исследования заключалась в изучении клинической эффективности энтеросорбента (Неосмектин, ОАО «Фармстандарт») в комплексной терапии острых респираторных вирусных инфекций, сочетающихся с поражением желудочно-кишечного тракта у детей первого года жизни и раннего возраста.

Клиническое и лабораторное обследование проведено у 91 ребенка, поступившего в инфекционный стационар

Yu.B. Belan, M.V. Starikovich

Omsk State Medical Academy

Role of enterosorption in comprehensive therapy for acute respiratory diseases combined damage to with gastrointestinal tract disease

The frequency of acute respiratory infections remains high in childhood. It is impossible to identify etiology most accurately in each particular case. However, according to multiple studies, viruses, their associations with each other and bacteria prevail as causative agents. In addition, it is quite often that a respiratory infection, especially in minor children, is combined with a condition of the gastrointestinal tract. Apart from symptomatic and antiviral therapies in these cases, as the authors of this article demonstrated, it is advisable to use enterosorbents. This tactics results in a decreased level of intoxication, lower intensity and duration of diarrheal syndrome, i.e. more speedy recovery.

Key words: acute respiratory infections, condition of gastro tract, intoxication, diarrheal syndrome, treatment, enterosorbents, children.



Когда ребенку показана эффективная энтеросорбция...



...на помощь придет

НЕОСМЕКТИН

новое поколение адсорбентов

- содержит смектит диоктаэдрический (североамериканский источник смектитной глины)
- обладает комплексным действием:
 - селективно адсорбирует токсины бактерий, вирусы, желчные соли, кишечные газы;
 - нейтрализует избыток кислотности;
 - оказывает гастропротекторное действие
- эффективен в лечении широкого спектра заболеваний (диарея инфекционного и неинфекционного происхождения, колиты, гастриты, atopический дерматит, пищевая аллергия)
- доказанная безопасность
- применяется у детей с 0 лет

Имеются противопоказания.

Перед применением внимательно прочитайте инструкцию или получите консультацию специалиста.



ЛС-000472 от 12.05.2008 и ОАО "Фармстандарт-Лексредства"





Таблица. Продолжительность основных симптомов в днях (М; 95% доверительный интервал)

Длительность симптомов	Группы			PWMU		
	Исследуемая группа		III. Контрольная группа (n = 20)	I и II групп	I и III групп	II и III групп
	I. Смектит диоктаэдрический (n = 48)	II. Арбидол + Смектит диоктаэдрический (n = 23)				
Длительность госпитализации	6,0 (5,6; 6,4)	4,9 (4,6; 5,3)	6,9 (6,6; 7,2)	0,004	0,005	0,0000
Интоксикация	3,3 (3,0; 3,7)	3,5 (3,3; 3,7)	4,2 (3,8; 4,6)	НД	0,001	0,003
Фебрильная температура	1,3 (1,0; 1,6)	1,9 (1,5; 2,4)	3,2 (2,7; 3,6)	0,014	0,000	0,001
Диарея	1,5 (1,2; 1,8)	0,8 (0,5; 1,1)	2,6 (1,7; 3,4)	0,002	0,004	0,004
Срыгивание	1,5 (1,1; 1,9)	—	1,7 (0,8; 2,5)	0,000	НД	0,004
Рвота	0,5 (0,4; 0,8)	0,5 (0,2; 0,8)	2,0 (1,3; 2,6)	НД	0,000	0,001
Катаральные симптомы	4,1 (3,9; 4,3)	4,3 (4,1; 4,6)	4,8 (4,5; 5,1)	НД	0,006	0,023
Одышка инспираторная	0,8 (0,5; 1,2)	0,4 (0,1; 0,7)	0,6 (0,1; 1,1)	НД	НД	НД

Примечание.

НД — не достоверно.

МУЗ ГДКБ № 3 г. Омска с острой респираторной вирусной инфекцией: 46 (50,5%) мальчиков и 45 (49,5%) девочек. Средний возраст детей составил 18,7 (16,1–21,2) месяцев. На стационарное лечение дети поступали не позднее 3-х суток от начала заболевания ОРВИ, сопровождающейся симптомами поражения желудочно-кишечного тракта (срыгивание, рвота, вздутие живота, диарея).

В ходе исследования была выделена контрольная группа (n = 20), получающая стандартную симптоматическую терапию ОРВИ. В исследуемой группе (n = 71) 48 (74,7%) детей получали адсорбент, 23 (25,3%) — адсорбент и противовирусный препарат Арбидол. Продолжительность приема энтеросорбента составила 3 дня, по 1 пакетикаше в день, разделенному на 6–8 приемов. Продолжительность приема противовирусного препарата составила 5 дней, по 50 мг 4 раза в сутки. Побочных реакций на введение препаратов не наблюдалось.

В 48,3% случаев не удалось установить этиологию острой респираторной вирусной инфекции, сопровождающейся поражением желудочно-кишечного тракта, в 18,7% был выявлен аденовирус, в 17,6% — вирус «сезонного» гриппа А (H3N2, H1N1), у 15,4% детей — респираторно-синциальный вирус.

У детей в исследуемой группе заболевание начиналось остро, с повышения температуры до субфебрильных (59,1%) и фебрильных (40,8%) значений, общинтоксикационных симптомов, катаральных проявлений — серозного отделяемого из полости носа, малопродуктивного кашля. Состояние расценивалось как среднетяжелое у всех детей. Одновременно с симптомами поражения верхних дыхательных путей регистрировались проявления со стороны желудочно-кишечного тракта: срыгивания, нечастая рвота, вздутие живота, водянистый стул без патологических примесей. Копрограмма не имела специфических особенностей и отражала локализацию

воспалительных изменений в кишечнике: единичные лейкоциты, нейтральный жир, жирные кислоты, перевариваемая и неперевариваемая клетчатка, небольшое количество слизи. Однако у детей первого года жизни нарушение переваривания было более выражено, поскольку в копрограмме достоверно чаще определялись жирные кислоты, нейтральные жиры и слизь ($p = 0,030$, $p = 0,00001$ и $p = 0,0002$, соответственно), что, возможно, обусловлено более интенсивным воспалительным процессом в желудочно-кишечном тракте.

Включение в базисную терапию острых респираторных вирусных инфекций, сопровождающихся поражением желудочно-кишечного тракта, энтеросорбента Неосмектин позволило уменьшить продолжительность общинтоксикационного синдрома, диспептических проявлений (прекращение рвоты, урежение частоты стула и нормализация характера стула), что, в свою очередь, привело к сокращению длительности госпитализации с 6,9 (6,6–7,2) до 6,0 (5,6–6,4) дней ($p = 0,005$) (табл.).

Назначение комбинации противовирусного препарата и энтеросорбента обусловило более быструю нормализацию частоты и характера стула, в течение 19 ч — 0,8 (0,5–1,1) дня, а также уменьшило длительность госпитализации до 4,9 (4,6–5,3) дней по сравнению с монотерапией энтеросорбентом ($p = 0,002$ и $p = 0,004$). Таким образом, включение в базисную терапию острых респираторных вирусных инфекций, сопровождающихся поражением желудочно-кишечного тракта, энтеросорбента Неосмектин, позволяет уменьшить продолжительность общинтоксикационного и диспептического синдромов, что сокращает время госпитализации. Назначение энтеросорбента в комбинации с противовирусным препаратом приводит к более быстрой нормализации частоты и характера стула, а также уменьшает длительность пребывания в стационаре.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Респираторная медицина (руководство) / под ред. А. Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 1. — 800 с.
2. Glass R.I. et al. The epidemiology of enteric caliciviruses from humans: a reassessment using new diagnostics // J. Infect. Dis. — 2000; 181: 254–261.
3. Naficy A.B. et al. Astrovirus diarrhea in Egyptian children // J. Infect. Dis. — 2000; 182: 685–690.
4. Schultz R. Rotavirus gastroenteritis in the Northern Territory, 1995–2004 // MJA. — 2006; 185 (7): 354–356.
5. Parashar U.D. et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children // Emerg. Infect. Dis. — 2003; 9: 565–572.

6. Chiu S.S. et al. Human Coronavirus NL63 Infection and Other Coronavirus Infections in Children Hospitalized with Acute Respiratory Disease in Hong Kong, China // Clinical Infectious Diseases. — 2005; 40: 1721–1729.
7. van der Hoek L. et al. Identification of a new human coronavirus // Nat. Med. — 2004; 10: 368–373.
8. Korteweg K., Gu J. Pathology, molecular biology, and pathogenesis of Avian Influenza A (H5N1) infection in humans // The American Journal of Pathology. — 2008; 172: 1155–1170.
9. Garten R.J. et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans // Science. — 2009; 325: 197–201.

О.В. Быкова, А.Н. Платонова, Н.Н. Шатилова, А.В. Аникин, Л.М. Кузенкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Клинически изолированный синдром у детей и подростков — факторы риска рассеянного склероза и перспективы применения внутримышечного интерферона бета-1а

Контактная информация:

Быкова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник психоневрологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 143-04-09

Статья поступила: 15.01.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

Клинически изолированным синдромом называют первый демиелинизирующий эпизод в структуре рассеянного склероза, то есть клинический дебют заболевания, требующий обширного дифференциально-диагностического поиска и определения долгосрочной терапевтической тактики. Известно, что опыт назначения взрослым больным интерферонов бета именно на этом, максимально раннем этапе заболевания, приводит к значительному улучшению отдаленного прогноза инвалидизации. В то же время перспективные методики раннего начала иммуномодулирующей терапии пока не нашли достаточного распространения у детей и подростков с рассеянным склерозом.

Ключевые слова: рассеянный склероз, клинически изолированный синдром, дети, подростки, интерферон бета.

Рассеянный склероз — это хроническое, воспалительное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, приводящее со временем к стойкой неврологической инвалидизации, наиболее распространенное среди лиц молодого возраста (20–40 лет), однако в 10% случаев встречающееся в педиатрической популяции. Диагноз клинически достоверного рассеянного склероза (РС) предполагает наличие, как минимум, двух клинических эпизодов возникновения отрицательной неврологической симптоматики, вызванных очагами демиелинизации в центральной нервной системе (ЦНС), и разделенных между собой как анатомически, так

и во времени. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга позволяет выявить очаги демиелинизирующего характера и, как правило, способствует верификации диагноза. Наличие у пациента с однократным демиелинизирующим эпизодом (клинически изолированным синдромом) в виде оптического неврита, симптомов поражения спинного мозга (за исключением поперечного миелита), ствола мозга и/или мозжечка и наличие на МРТ демиелинизирующих очагов, ассоциируется с высоким риском клинически достоверного РС [1]. Термин «клинически изолированный синдром» используется для обозначения первого эпизода отрицатель-

O.V. Bykova, A.N. Platonova, N.N. Shatilova, A.V. Anikin, L.M. Kuzenkova

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

Clinically isolated syndrome in children and adolescents — risk factors for multiple sclerosis and prospects of using intramuscular interferon β 1a

The first demyelinating episode in the structure of multiple sclerosis is called clinically isolated syndrome, that is the clinical debut of the disease requiring an extensive differential diagnostic search and identification of long-term therapeutic tactics. It is well-known that experience of prescribing interferon β to adult patients at this earliest stage in the disease results in a substantially improved long-term disability prognosis. At the same time, promising techniques for an early launch of the biologic response modifier therapy have not yet found sufficient application in children and adolescents with multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, children, adolescents, interferon β .



ной неврологической симптоматики, продолжительностью не менее 24 часов, со стороны одного или более очагов демиелинизирующего генеза в ЦНС. Он используется специалистами для определения демиелинизирующего процесса, локализованного во времени, который, однако, может быть распространен в «месте», то есть, в ЦНС. В зависимости от количества очагов в ЦНС, представленных неврологической симптоматикой клинически, эпизод может быть монофокальным или мультифокальным.

♦ **Монофокальный эпизод** проявляется одним неврологическим знаком или симптомом (например, оптическим невритом) и клинически характеризует один патологический очаг в ЦНС.

♦ **Мультифокальный эпизод** проявляется более чем одним неврологическим знаком или симптомом (например, сочетанием оптического неврита с гемипарезом) и клинически характеризует несколько патологических очагов в ЦНС.

Пациент, перенесший клинически изолированный синдром, может развить или не развить клинически достоверный РС, то есть проявления демиелинизации «в месте» могут получить или не получить развитие «во времени». Таким образом, основной проблемой и задачей специалиста является раннее выявление степени риска возникновения повторного демиелинизирующего эпизода в каждом конкретном клиническом случае. С этой целью из года в год разрабатываются и совершенствуются критерии ранней диагностики РС [2].

♦ **Высокий риск:** если при клинически изолированном синдроме при проведении МРТ выявляют очаги, сходные с очагами демиелинизации при рассеянном склерозе, то пациент имеет высокий риск повторного эпизода и постановки диагноза клинически достоверного РС в течение ближайших нескольких лет.

♦ **Низкий риск:** если при клинически изолированном синдроме не обнаруживаются очаговых изменений на МРТ, можно говорить о низком риске формирования клинически достоверного РС в последующие годы [3].

У взрослых больных обнаружение нескольких (трех или более) гиперинтенсивных очагов в ЦНС на T2 взвешенных изображениях МРТ является высокочувствительным предиктором (> 80%) последующего формирования клинически достоверного рассеянного склероза в течение последующих 7–10 лет, особенно, если один из очагов расположен в перивентрикулярной области [2]. Диагностические критерии РС, предложенные Ch. Poser [4] и J. McDonald [5], и традиционно использовавшиеся в мире, на практике оказались наиболее применимы к возрастной категории пациентов старше 10 лет. Тем не менее, прогностическая значимость данных первой МРТ при клинически изолированном синдроме оставалась недостаточно понятной ни у детей, ни у взрослых.

С целью раннего определения перспектив развития повторного демиелинизирующего эпизода у больных с клинически изолированным синдромом был разработан ряд прогностических критериев, основывающихся, как правило, на данных первой МРТ. Наиболее широко на сегодняшний день в мире используются прогностические критерии высокого риска развития клинически достоверного РС, разработанные Fr. Barkhof [6], включающие как минимум:

- один очаг, активно накапливающий контраст на основе гадолиния на T1 взвешенных изображениях или, как минимум, 9 гиперинтенсивных очагов на T2 взвешенных изображениях;
- три очага перивентрикулярной локализации;
- один очаг юкстакортикальной локализации;
- один очаг инфратенториальной локализации.

Длительное применение критериев Barkhof в клинической практике показало, что наличие как минимум трех позиций из вышеперечисленных на МРТ при клинически изоли-

рованном синдроме характеризует высокую вероятность развития клинически достоверного рассеянного склероза с 92%-й чувствительностью у взрослых пациентов.

Специально для педиатрической практики группой специалистов в области детского рассеянного склероза KIDMUS (Kids with Multiple Sclerosis), критерии Barkhof были дополнены следующими позициями [7]:

- наличие очагов, перпендикулярных мозолистому телу (т.н. «пальцев Доусона»);
- наличие четко очерченных очагов на МРТ, отделенных от окружающего вещества мозга резким повышением интенсивности T2-взвешенного сигнала в зоне очага.

Опыт использования данных критериев продемонстрировал повышение чувствительности прогноза развития достоверного РС до 96%. Тем не менее, как критерии Barkhof, так и критерии KIDMUS оказались несостоятельными при оценке пациентов, младше 10 лет. Известно, что именно в этой возрастной группе клинически изолированный синдром часто бывает полисимптомным и может сопровождаться симптомами энцефалопатии, эпилептическими пароксизмами, имитируя энцефалиты и острые энцефаломиелиты, кстати, наиболее распространенные именно в этой возрастной популяции. Именно поэтому рядом авторов было выдвинуто предположение о необходимости разработки дополнительных критериев прогноза достоверного РС для детей младше 10 лет [8]:

- очаги, перпендикулярные мозолистому телу, другие четко очерченные очаги и очаги небольшого диаметра на МРТ при первом демиелинизирующем эпизоде были выявлены достоверно чаще у детей, развернувших в последствие картину достоверного РС;
- очаги диаметром более 2 см в базальных ганглиях и в таламических областях были выявлены на МРТ при клинически изолированном синдроме достоверно реже у детей с последующим достоверным РС, однако статистическая достоверность этих различий соблюдалась только для возрастной группы пациентов старше 10 лет.

Необходимость раннего установления степени риска развития клинически достоверного РС обусловлена не только прогностическим интересом. В нескольких крупных популяционных исследованиях было достоверно установлено, что иммуномодулирующее лечение, начатое на этапе клинически изолированного синдрома, значительно увеличивает временной интервал до наступления повторного демиелинизирующего эпизода у пациентов с высоким риском клинически достоверного РС, таким образом отсрочивая распространение демиелинизирующего процесса «во времени» [9]. При возникновении первого демиелинизирующего эпизода у ребенка или подростка важно максимально быстро установить вероятность формирования хронического демиелинизирующего процесса, так как высокая нейрональная пластичность, характерная для этого возраста, способна обеспечить «драматически» высокий эффект иммуномодулирующей терапии.

Одним из первых исследований, проведенных в этой области, было исследование **CHAMPS** (превентивное лечение пациентов с высоким риском РС препаратом интерферона бета-1а (Авонекс). Оно было организовано в 1996 г. с целью ответить на два основных вопроса [10]:

- 1) может ли применение препарата интерферона бета-1а для внутримышечного введения (Авонекс) после клинически изолированного синдрома достоверно отсрочить наступление повторного демиелинизирующего эпизода (который будет являться достоверным критерием РС)?
- 2) будет ли данное лечение иметь эффект в отношении очагов ЦНС, выявляемых с помощью МРТ?

Все пациенты, отобранные для участия в исследовании (около 360 взрослых больных из 50 медицинских центров



АВОНЕКС®
(интерферон бета-1а)

Препарат первого выбора для длительной защиты от прогрессирования РС

Высокая эффективность с первого эпизода неврологических нарушений

- ▶ Замедление появления развернутой клинической картины рассеянного склероза при назначении сразу после первой клинической атаки

Надёжная защита, с которой пациенту комфортно жить

- ▶ Удобная схема применения (1 раз в неделю)
- ▶ Хорошая переносимость
- ▶ Отличное соблюдение назначений врача

Надёжная и длительная защита благодаря низкой иммуногенности

- ▶ Самая низкая частота появления нейтрализующих антител среди всех интерферонов

Надёжная защита, подтверждённая результатами клинических исследований

- ▶ Достоверная эффективность по параметрам активности и прогрессирования рассеянного склероза



ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:
ул. Шаболовка, 10, корп. 2, 119049,
Москва, т.: (495) 933 5511, 502 1626,
ф.: (495) 502 1625, www.nycomed.ru

Информация для специалистов
здравоохранения.
Препарат зарегистрирован
МЗ РФ П № 016250/01 от 11.04.2008 г.
Имеются противопоказания.
Полная информация в инструкции по
применению.

NYCOMED



США и Канады), имели единичный клинический демиелинизирующий эпизод в анамнезе и множественные, клинически бессимптомные очаги на МР-томограммах ЦНС, свидетельствовавшие о высоком риске наступления повторного демиелинизирующего эпизода.

Результаты исследования CHAMPS убедительно доказали, что применение внутримышечного интерферона бета-1а в дозе 30 мкг еженедельно у пациентов с клинически изолированным синдромом и высоким риском развития РС снижает риск развития клинически достоверного рассеянного склероза на 66% ($p = 0,002$). Более того, динамическое исследование МРТ у этих пациентов подтвердило способность внутримышечного интерферона бета-1а достоверно уменьшать объем очагового поражения ЦНС и предотвращать появление новых очагов демиелинизации.

Показатели эффективности иммуномодулирующего лечения у больных с клинически изолированным синдромом оказались даже более значимыми, чем данные, полученные ранее при применении внутримышечного интерферона бета-1а у пациентов с клинически достоверным ремиттирующим РС. В крупных контролируемых рандомизированных исследованиях показано, что применение препарата интерферона бета-1а при ремиттирующем рассеянном склерозе позволяет на 37% уменьшить скорость прогрессирования болезни по сравнению с плацебо, на 32% снизить количество обострений, на 89% уменьшить количество очагов демиелинизации, активно накапливающих контраст, на 68% уменьшить количество T1 гипоинтенсивных очагов на МРТ, а также на 47% компенсировать когнитивные нарушения у взрослых больных [11].

На основании результатов исследования CHAMPS, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) утвердило клинически изолированный синдром с высоким риском развития клинически достоверного РС в ряду показаний для применения интерферона бета-1а.

Опыт использования препарата Авонекс в лечении РС у детей и подростков насчитывает уже около 10 лет. Еще в 2001 г. в США было проведено ретроспективное исследование с помощью стандартного опросного листа для выявления опыта лечения РС интерфероном бета-1а у детей и подростков. Продемонстрирована эффективность и хорошая переносимость терапии рассеянного склероза этим препаратом у 33 пациентов в возрасте от 8 до 15 лет с ремиттирующим РС. Длительность

лечения составляла от 5 до 36 мес (в среднем 17 мес). Согласно полученным результатам как вышеупомянутого, так и ряда других исследований, эффективность и безопасность иммуномодулирующей терапии внутримышечным интерфероном бета-1а у детей и подростков оказались сравнимыми с таковыми у взрослых больных, что позволило Европейскому медицинскому агентству (EMA) включить его в группу иммуномодулирующих препаратов, одобренных к применению с 12 лет [2].

Отечественный опыт применения внутримышечного интерферона бета-1а в детской неврологической практике пока весьма скромнен. Однако уже первые исследования, проведенные в России с участием педиатрических больных, показали снижение инвалидизации на 39,35% по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale) и редукцию средней частоты обострений на 25,79% у детей и подростков с ремиттирующим РС на фоне иммуномодулирующей терапии. Интересные результаты были получены при проведении сравнительного анализа данных МРТ во взрослой и педиатрической терапевтических подгруппах, получавших препарат в одинаковом режиме дозирования [12].

При относительно равном исходном уровне инвалидизации у всех пациентов с РС все показатели активности и объема очагового поражения на МРТ головного мозга, объем мозга, объем желудочков, количество и объем очагов на T2 взвешенных изображениях, количество очагов, активно накапливающих контрастное вещество, у детей и подростков с рассеянным склерозом было достоверно выше, чем у взрослых больных. Это подтвердило наличие у больных педиатрическим РС феномена «клинико-томографической диссоциации», связанного, по-видимому, как с более высокой нейрональной пластичностью, характерной для раннего возраста, так и с преобладанием на ранних этапах болезни процесса иммунного воспаления над процессом дегенерации [13].

Вышеуказанные особенности педиатрической популяции больных рассеянным склерозом обуславливают максимальную прогнозируемую эффективность препаратов для иммуномодулирующего лечения не только при достижении клинически достоверного РС, но и на этапе клинически изолированного синдрома. Более того, высокие показатели клинической эффективности в сочетании с хорошей переносимостью лечения делают педиатрическую когорту пациентов наиболее перспективной для раннего применения иммуномодулирующих препаратов, задерживающих развитие неврологической инвалидизации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tintore M., Rovira A., Martinez M. et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis // *Am. J. Neuroradiol.* — 2000; 21: 702–706.
2. Frohman E.M., Goodin D.S., Calabresi P.A. et al. The utility of MRI in suspected MS // *Neurology.* — 2003; 61: 602–611.
3. Confavreux C., Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain.* — 2006; 129(3): 606–16.
4. Poser C.M., Pay D.W., Scheinberg L. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols // *Ann. Neurol.* — 1983; 13: 227–31.
5. McDonald W.I., Compston A., Edan G. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel of the diagnosis of multiple sclerosis // *Ann. Neuro.* — 2001; 50: 121–27.
6. Barkhof F., Polman C., Hohlfeld R. et al. The role of magnetic resonance imaging in diagnosis of multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis: clinical challenges and controversies.* — London — New York: Martin Dunitz, 1997; 350: 43–64.
7. Renoux C., Vukusic S., Mikaeloff Y. et al. Childhood onset multiple sclerosis (the KIDMUS study): course and prognosis as compared to adult onset multiple sclerosis. for the

KIDMUS Study Group EDMUS at ECTRIMS, 2006. — Madrid, Spain.

8. Pinhas-Hamiel O., Barak Y., Sierher I. et al. Juvenile multiple sclerosis: clinical features and prognostic characteristics // *J. Pediatr.* — 1998; 132: 735–737.
9. Pinhas-Hamiel O., Sarova-Pinhas I., Achiron A. Multiple sclerosis in childhood and adolescence: Clinical features and management // *Paediatr. Drugs.* — 2001; 3 (5): 329–336.
10. Jacobs L.D., Beck R.W., Simon J.H. et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 2000; 343 (13): 898–904.
11. Waubant E., Hietpas J., Stewart T. et al. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated // *Neuropediatrics.* — 2001; 32 (4): 211–3.
12. Bykova O.V., Maslova O.I., Guseva M.R. et al. Multiple sclerosis in children and adolescents: the history of investigation and contemporary experience of immune modulating treatment // *Zh. Nevrol. Psihiatrii (in Russian).* — 2004; 4: 4–10.
13. Simone I.L., Carrara D., Tortorella C. et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms // *Neurology.* — 2002; 59 (12): 1922–8.

А.В. Рябцева¹, С.П. Яцык¹, Д.К. Фомин²

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Российский научный центр рентгенорадиологии

Новые подходы к диагностике пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей

Контактная информация:

Рябцева Анастасия Владимировна, аспирант отделения уроандрологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-31-41

Статья поступила: 11.12.2009 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей при отсутствии своевременной диагностики и правильного лечения может привести к хронической почечной недостаточности. Такой прогноз заставляет искать новые более информативные методы диагностики. Авторы статьи выполнили исследование по оценке достоверности основных методов — радионуклидного и рентгенологического. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к каждому ребенку и целесообразности комплексного обследования ребенка с применением различных методов для установления факта наличия рефлюкса, его продолжительности и выраженности с целью выбора правильной тактики ведения пациента.

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, диагностика, динамическая нефросцинтиграфия, радионуклидная цистография, микционная цистография, дети.

95

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) одно из наиболее распространенных урологических заболеваний детского возраста. В структуре врожденных аномалий мочеполовой системы ПМР составляет 5,3% [1, 2].

По данным различных авторов, частота встречаемости данной патологии у детей, больных пиелонефритом, варьирует от 35 до 60–80% [3–5]. В то же время пузырно-мочеточниковый рефлюкс сопровождается лейкоцитурией у 97% девочек и 83% мальчиков [5]. Хронизация воспалительного процесса ведет к склеротическим процессам в почечной паренхиме и развитию рефлюкс-нефропатии (РН) [6, 7]. Ее тяжелые последствия (артериальная гипертензия, хроническая

почечная недостаточность и другие) приводят к инвалидизации больных в молодом возрасте [8, 9].

Стертость клинической симптоматики затрудняет раннюю диагностику ПМР, а длительное латентное течение воспалительного процесса в почках в сочетании с ретроградным забросом мочи в коллекторную систему становится причиной развития серьезных осложнений заболевания. Данные факты обусловили необходимость ранней диагностики рефлюкса, а также проведения своевременного и адекватного лечения данной патологии. Основным методом диагностики ПМР является микционная цистография, с помощью которой выявляется ПМР и оценивается степень патологического процесса

A.V. Ryabtseva¹, S.P. Yatsyk¹, D.K. Fomin²

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

² Russian Research Centre of Radiology and Nuclear Medicine of Russian Agency for Medical Technical Technologies, Moscow

New approaches to diagnostics of vesicoureteral reflux in children

Vesicoureteral reflux in children without diagnostics and correct treatment could result in chronic renal failure. This prognosis forces to look for new more informative methods of diagnostics. The authors of the article conducted research to assess the reliability of key methods — radionuclide and radiological methods. The results obtained indicate the need for a differentiated approach to each child and advisability of comprehensive examination of a child using various methods not only to identify the presence of reflux, but also its duration, intensity in order to select the right tactics of treating the patient.

Key words: vesicoureteral reflux, diagnostics, dynamic nephroscintigraphy, radionuclide cystography, voiding cystography, children.



согласно общепринятой классификации [10, 11]. ПМР является динамическим процессом, длительность которого определяется в секундах. Следовательно, есть вероятность ложноотрицательных результатов микционной цистографии. Также это исследование не позволяет оценить продолжительность рефлюкса и его интенсивность. Кроме того, цистография является инвазивным методом и может приводить к обострению пиелонефрита [10, 11]. Проблема оптимизации диагностики ПМР определила цель нашего исследования.

Было обследовано 116 детей с диагнозом ПМР, 62 мальчика и 54 девочки в возрасте от 4 мес до 17 лет 11 месяцев за период с октября 2007 по апрель 2010 г.

Всем детям на базе уроandroлогического отделения Научного центра здоровья детей РАМН проводились общеклинические анализы крови и мочи, ультразвуковое исследование почек с доплерографией, микционная цистография, экскреторная урография, на базе отдела радиационной медицины ФГУ РНЦРР «Росмедтехнологий» проводились статическая нефросцинтиграфия и динамическая нефросцинтиграфия с микционной пробой. С помощью непрямой радионуклидной цистографии оценивали параметры рефлюкса, такие как высота, интенсивность и продолжительность. Продолжительность рефлюкса оценивалась по методике, разработанной Д.К. Фоминим: непродолжительным считался рефлюкс менее 40 сек, продолжительным — более 40 сек [12].

Интенсивным считали рефлюкс при превышении уровня «активности» над мочеточниками и/или лоханкой более чем на 20% от фона; в случаях, когда превышение «активности» составляло менее 20% от фона, рефлюкс расценивался как не интенсивный [12].

В исследование входили дети как с впервые выявленным ПМР до начала лечения ($n = 38$), так и после оперативного или консервативного лечения, в основном с положительной динамикой патологического процесса, но сохраняющимся рефлюксом ($n = 28$) и с скорректированным ПМР ($n = 50$).

В каждой группе детей по результатам инструментальных методов обследования и с учетом степени ПМР анализировались состояние функционирующей ренальной паренхимы, выделительная функция почек, интенсивность и продолжительность рефлюкса (по данным непрямой радионуклидной цистографии), а также течение пиелонефрита.

При анализе цистограмм у 58 (50%) пациентов ПМР носил двусторонний характер. Учитывая тот факт, что выраженность патологического процесса в данных случаях была различной, для удобства оценки состояния почечной паренхимы и уродинамики за единицу наблюдения принимали сторону патологического процесса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом до начала лечения (56 наблюдений) основную долю составили пациенты с ПМР 2 степени (23,7%). Распределение по течению пиелонефрита: рецидивирующее — 34%, латентное — 32%, клинко-лабораторная ремиссия — 34%. В каждой группе мы распределили детей по стандартной международной классификации Хейкеля–Парккулайнена — по степеням ПМР.

При оценке функционирующей паренхимы почек с помощью УЗИ, экскреторной урографии и статической нефросцинтиграфии получены следующие результаты.

При первой степени ПМР, по данным ультразвукового исследования, в 16% случаях отмечалось обеднение кровотока по полюсам, на экскреторных урограммах

изменений паренхимы обнаружено не было, однако по результатам статической нефросцинтиграфии в 50% наблюдений выявлены умеренно выраженные очаговые изменения в паренхиме почки.

При оценке результатов обследования детей с ПМР 2 степени выявлено обеднение кровотока в 13% наблюдений, снижение дифференцировки паренхимы в 8,7% случаев, ее истончение по данным экскреторной урографии — в 4,3%. При этом, по результатам статической нефросцинтиграфии, очаговые изменения в паренхиме почки выявлены в 34,8% наблюдений.

По данным УЗИ — у 38,5% пациентов с ПМР 3 степени выявлены изменения со стороны почечной паренхимы. Последняя истончена, по данным экскреторной урографии, в 23,1% случаев. В то время как очаговые и диффузные изменения в ткани почки различной степени выраженности зарегистрированы, по данным статической нефросцинтиграфии, в 80% наблюдений.

При оценке результатов обследования больных с ПМР 4 степени с помощью УЗИ обеднение кровотока и снижение дифференцировки выявлено у 57,1% детей, истончение паренхимы почки на экскреторных урограммах — в 50% случаев, в 88,8% наблюдений очаговые и диффузные нарушения структуры ткани почки описаны по результатам проведения статической сцинтиграфии.

В группе пациентов с сохраняющимся ПМР, но в 96,4% случаев с положительной динамикой после ранее проведенного лечения, а также у детей с скорректированным рефлюксом выявлены те же закономерности при оценке состояния паренхимы почки.

Таким образом, у детей с ПМР при обнаружении признаков нефросклероза по данным статической нефросцинтиграфии изменения в почечной паренхиме определяются по данным ультразвукового исследования у 69,4% детей; и данные экскреторной урографии позволяют заподозрить наличие структурной дезорганизации почки у 61,1% больных. Перечисленное выше свидетельствует об ограниченных возможностях УЗИ и экскреторной урографии в мониторинге состояния почечной паренхимы при ПМР.

Оценивая экскреторную функцию почек, учитывали изменения со стороны мочеточника и коллекторной системы по данным УЗИ и экскреторной урографии, нарушение выведения мочи из собирательной системы, выявленное с помощью динамической нефросцинтиграфии, а также выявленный ПМР по результатам непрямой радионуклидной цистографии у детей с учетом степени рефлюкса по данным микционной цистографии.

У детей с ПМР 1 степени по данным УЗИ, экскреторной урографии и динамической нефросцинтиграфии, изменений со стороны чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и мочеточника выявлено не было. Но по данным непрямой радионуклидной цистографии у всех детей был обнаружен неинтенсивный рефлюкс, длительностью не более 40 сек, который в 50% случаев достигал средней трети мочеточника.

При анализе результатов обследования детей с ПМР 2 степени выявлено расширение ЧЛС в 13% случаев по данным УЗИ и в 26% случаев по данным экскреторной урографии, при этом по результатам динамической нефросцинтиграфии преходящая задержка эвакуации из собирательной системы отмечена в 52,2% случаев. ПМР по данным микционной пробы радионуклидного исследования выявлен только у 34,8% детей. Так же, как и в предыдущей подгруппе, рефлюкс характеризовался как кратковременный и неинтенсивный.

При обследовании пациентов с ПМР 3 степени по данным УЗИ дилатация коллекторной системы отмечена



у 30,8% детей и у 23,1% — расширение мочеточника. По результатам экскреторной урографии мочеточник увеличен в 15,2% случаев и в 7,6% дилатирована чашечно-лоханочная система (ЧЛС) почки. Но данные динамической нефросцинтиграфии в 76,9% случаев выявили нарушения эвакуаторной функции почек различной степени выраженности. При анализе динамической пробы данного исследования у 38,5% детей с 3-й степенью ПМР выявлен рефлюкс. Обращает на себя внимание, что 60% выявленного рефлюкса составляет интенсивный продолжительный, достигающий ЧЛС. И во всех случаях выявленного ПМР по данным радионуклидной цистографии зарегистрировано нарушение эвакуаторной функции почек.

У детей с ПМР 4 степени дилатация ЧЛС и мочеточника при УЗИ наблюдается у 35,7% детей. По результатам экскреторной урографии в 92,9% дилатирована коллекторная система почки, и в 42,9% наблюдений расширен мочеточник. По данным динамического радионуклидного исследования почек, задержка эвакуации мочи определялась у 85,7% больных. Выраженность нарушения эвакуаторной функции выше, чем у детей со 2-й и 3-й степенью рефлюкса. Увеличивалось количество пациентов со стойким характером нарушений и с задержкой эвакуации мочи через коллекторную систему почки.

ПМР у данной группы детей зарегистрирован в 71,4% наблюдений и 79,8% выявленного рефлюкса приходится на долю интенсивного продолжительного. Во всех случаях обнаруженного по данным микционной пробы динамической нефросцинтиграфии ПМР обращает на себя внимание нарушение эвакуаторной функции. У детей, обследованных после лечения, но с сохраняющимся ПМР, получены аналогичные результаты исследования.

В результате работы была выделена группа детей, у которых по данным цистографии ПМР обнаружен не был, однако при проведении динамической нефросцинтиграфии с микционной пробой выявлялся ретроградный заброс мочи, меченной радиофармпрепаратом в верхние мочевые пути.

При оценке воспалительного процесса в почках у этих детей в 4% случаев выявлено рецидивирующее течение пиелонефрита, в 46% — латентное и у 50% детей конста-

тирована клинико-лабораторная ремиссия. По данным инструментальных методов обследования, в 37,5% случаев выявлено обеднение кровотока по данным УЗИ, истончение паренхимы в 12,5%, дилатация ЧЛС в 25% наблюдений — по данным экскреторной урографии, очаговые изменения в паренхиме почки в 25% случаев — по данным статической нефросцинтиграфии. Нарушение эвакуаторной функции при проведении динамической нефросцинтиграфии зарегистрировано у 25% детей. Таким образом, отсутствие ретроградного контрастирования верхних мочевых путей по данным цистоуретрографии не является основанием для исключения диагноза ПМР и требует дообследования ребенка радионуклидными методами.

При анализе полученных данных, расхождение в результатах рентгеноконтрастной и радионуклидной цистографии отмечаются в 48,3% наблюдений. Наиболее частой причиной отсутствия рефлюкса на микционной цистоуретрографии являются малая продолжительность ПМР, а также выраженные нарушения оттока радиоактивной мочи из собирательной системы почки, затрудняющие интерпретацию скинтиграмм. Следовательно, динамическая нефросцинтиграфия с микционной пробой должна проводиться всем детям с инфекцией мочевых путей и ультразвуковыми признаками нарушения оттока мочи.

В то же время при наличии выраженных нарушений внутрипочечного оттока, а также высокой остаточной активности радиофармпрепарата в мочеточниках, затрудняющих визуализацию ретроградного тока мочи, необходимо исключить ПМР путем проведения микционной цистографии.

Заключение. Динамическая скинтиграфия почек с микционной пробой не может полностью заменить цистоуретрографию, однако дает возможность оценить количественные параметры рефлюкса, такие как интенсивность и продолжительность, что имеет большое значение в определении выбора тактики ведения детей с ПМР, способствует проведению своевременного и адекватного лечения пациентов, предотвращая развитие нефросклероза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ваганов Н.И. Медико-организационные вопросы охраны материнства и детства. — Москва: Здоровье, 2001: 11–12.
2. Игнатова М.С. Распространенность заболеваний органов мочевой системы у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2000; 1: 24–29.
3. Соловьев А.Е. Применение эндоскопического метода в лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей с использованием полиакриламидного геля «Интерфалл». Этуды детской урологии. — Запорожье, 2001: 68.
4. Джавад-заде М.Д. Сравнительная характеристика антирефлюксных операций, причины рецидивирования пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Урология и нефрология. — 1998; 6: 16–18.
5. Пугачев А.Г., Москалева Н.Г. Интермиттирующий пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей // Урология. — 2003; 2: 41–45.
6. Яцык С.П., Сенцова Т.Б., Фомин Д.К. Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков. — М.: ООО «МИА», 2007: 176.
7. Bhatnagar V., Mitra D.K., Agarwala S. et al. The role of DMSA scans in evaluation of the correlation between urinary tract

infection, vesicoureteric reflux, and renal scarring // *Pediatr. Surg. Int.* — 2002; 18 (2–3): 128–134.

8. Павлов А.Ю., Маслов С.А., Поляков Н.В. и др. Хроническая почечная недостаточность у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Тезисы в сб. научных трудов республиканской конференции «Педиатрия Узбекистана: реформирование и стратегии развития». — Ташкент, 2007: 163.
9. Sanchez Bayle M., Yep Chullen G., de La Torre Montes de Neira E. et al. Can vesicoureteral reflux be predicted in infants with urinary infection? // *Nefrologia*. — 2008; 28 (3): 249–50.

10. Ищенко Б.И. Рентгенологическое исследование органов мочевой системы: Пособие для врачей. — ЭЛБИ-СПб, 2004. — 80 с.
11. Фомин Д.К., Яцык С.П., Лепашева Т.Л. и др. Клиническая значимость определения количественных показателей непрямого радионуклидной цистографии // *Детская рентгенология*. — 2008; 4: 108–113.

12. Фомин Д.К. Диагностика обструктивных уропатий у детей методами ядерной медицины. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2009. — 180 с.

В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин, М.С. Седова, С.Г. Шмакова, И.В. Зубкова, Е.Л. Королькова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пранобекс при острых респираторных инфекциях у детей с atopической бронхиальной астмой

Контактная информация:

Булгакова Вилия Ахтямовна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-организационного отдела НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-04-88

Статья поступила: 29.01.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

98

Распространенность atopической бронхиальной астмы (БА) среди детей остается высокой. Одной из причин отсутствия контроля над симптомами астмы является рецидивирующая инфекция. В статье приведены результаты исследования иммуномодулирующего препарата инозин пранобекс при лечении острых респираторных инфекций у детей с atopической бронхиальной астмой. Полученные результаты доказывают эффективность и безопасность данного препарата. Применение этого иммуномодулятора с противовирусной активностью в период острой респираторной инфекции у детей с atopической бронхиальной астмой способствует уменьшению длительности интоксикации и катаральных явлений, элиминации вирусных агентов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, острые респираторные инфекции, иммуномодуляторы, инозин пранобекс, дети.

Несмотря на определенные успехи в понимании патогенеза, разработке различных терапевтических программ, распространенность atopической бронхиальной астмы (БА) среди детей остается высокой. Одной из причин отсутствия контроля над симптомами астмы

является рецидивирующая инфекция. По данным многих исследователей, среди факторов, обуславливающих возникновение и прогрессирование заболевания, важную патогенетическую роль играет острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) [1–4]. Установлено,

V.A. Bulgakova, I.I. Balabolkin, M.S. Sedova, S.G. Shmakova, I.V. Zubkova, E.L. Korolkova

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

Clinical and immunological efficacy of inosine pranobex for acute respiratory infections in children with atopical asthma

The prevalence rate of atopical asthma in children remains high. One of the reasons for lack of control over asthma symptoms is repeated infection. The article describes results from the study of immunomodulating medication inosine pranobex used in treatment of acute respiratory infections in children with atopical asthma. The results obtained prove the efficacy and safety of this medication. The use of this immunomodifier with antiviral activity during the period of acute respiratory infection in children with atopical asthma contributes to shortening of intoxication and catarrhal signs duration, elimination of viral agents.

Key words: asthma, acute respiratory infections, immunomodifiers, inosine pranobex, children.

что влияние вирусов на воздушно-носные пути многогранно. Одним из важных патогенных механизмов является повреждение эпителия слизистой оболочки бронхов, приводящее к повышению ее проницаемости для аллергенов и поллютантов [5], а также «обнажающее» сенсорные нервные волокна подслизистого слоя. В результате происходит значительное повышение бронхиальной гиперреактивности, что имеет патогенетическое значение не только для больных бронхиальной астмой, но и для здоровых. Немаловажна роль вирусов и в стимуляции освобождения С-волоконными субстанции Р-нейропептида с мощным бронхоконстрикторным и провоспалительным действием. Активация некоторыми вирусными антигенами CD8+ Т клеток может приводить к переключению их на фенотип Th2 клеток и развитию эозинофильного воспаления через секрецию этими клетками интерлейкина 5 (IL 5) с одновременным снижением синтеза гамма-интерферона (IFN γ) [6]. Известно, что в дебюте бронхиальной астмы у многих детей отмечаются повторные респираторные вирусные инфекции, сопровождающиеся бронхообструктивным синдромом. Кроме того, обострение бронхиальной астмы может быть спровоцировано ОРВИ. В последние годы большое значение в патогенезе заболевания придается персистенции вирусов и других патогенных микроорганизмов (хламидии, микоплазмы, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр и другие) в организме, что приводит к повышению бронхиальной гиперреактивности, изменению реактивности организма и возникновению аллергических болезней, что подтверждено и нашими исследованиями [7, 8].

Группа препаратов, используемых специалистами для профилактики и лечения острых респираторных инфекций (ОРИ) постоянно растет, однако существенного прогресса в результатах лечения пока не отмечено. В связи с этим актуальным является разработка новых технологий и методов лечения, сочетающих безопасность и эффективность проводимой терапии, некоторые из которых уже представлены в программах и стандартах ведения детей с отклонениями здоровья и хроническими болезнями [9, 10]. Оптимальным методом иммунопрофилактики и иммунотерапии респираторных инфекций считается специфическая вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, применение иммуномодуляторов микробного происхождения (бактериальных лизатов), использование препаратов с комбинированным иммуномодулирующим и противовирусным действием [9, 11, 12].

Среди иммуномодуляторов с противовирусной активностью интерес представляет препарат Изопринозин (инозин пранобекс, Teva Pharmaceutical Industries, Ltd). Клинические исследования показали, что он хорошо переносится (практически неиммуногенный), что, по-видимому, обусловлено схожестью («родственностью») составляющих его соединений веществам, обнаруженным в организме [13, 14]. Препарат разрешен для применения в педиатрической практике без возрастных ограничений, регистрационный номер в РФ — П № 015167/01 от 10.05.07 ППР [15].

По химическому составу Инозин пранобекс представляет собой синтетическое вещество, состоящее из соли пара-ацетамидобензойной кислоты и N, N-диметиламино-2-пропанола и β -изомера инозина в соотношении 3:1. Инозин является природным пуриновым соединением, присутствует в пище и входит в состав некоторых важных веществ: пуриновых коэнзимов, высокоэнергетических фосфатных соединений (аденозин трифосфат, гуанидин трифосфат) и циклических пуриновых нуклеотидов.

ИЗОПРИНОЗИН

Инозин пранобекс 500 мг

*- в двух действиях,
без антракта!*



Уникальное двойное действие
- противовирусное и
иммуномодулирующее

- подавляет репликацию различных ДНК и РНК вирусов
- восстанавливает иммунитет



ТЕВА

За дополнительной информацией обращаться:
ООО «Тева», 119049, Москва,
ул. Шаболовка, д.10, стр.2, бизнес-центр «Конкорд»
тел. +7 495 644-22-34, факс +7 495 644-22-35/36
E-mail: info@teva.ru, Интернет: www.teva.ru

Рег. ул. ПТ №015167/01 от 10.05.2008



Инозин пранобекс восстанавливает и усиливает деятельность клеток иммунной системы, повышает способность организма эффективно противостоять инфекциям, обладает не только иммуномодулирующим, но и противовирусным (подтверждено *in vivo* и *in vitro*) действием [14]. В опытах *in vitro* и *in vivo* доказано наличие у препарата умеренной противовирусной активности в отношении вирусов гриппа и парагриппа, РС-вируса [16].

Иммуномодулирующее действие данного препарата обусловлено, в первую очередь, влиянием на функции Т лимфоцитов. Он ускоряет дифференцировку костномозговых предшественников Т лимфоцитов в зрелые Т клетки, усиливает пролиферацию активированных митогеном или антигеном Т лимфоцитов, увеличивает продукцию антител В клетками за счет активации вспомогательных Т лимфоцитов, повышает функциональную активность цитотоксических Т лимфоцитов. Инозин пранобекс усиливает фагоцитарную активность макрофагов, нормализует продукцию интерлейкинов и интерферона [17, 18]. Противовирусный эффект препарата обусловлен подавлением репликации ДНК- и РНК-вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения [18]. Инозин пранобекс предохраняет пораженные клетки от поствирусного снижения синтеза белка [19]. Комплексное действие данного препарата объясняет его применение при различных, в том числе трудно поддающихся терапии, инфекциях. В течение многих лет препарат успешно используют для лечения герпесвирусных инфекций, кори, эпидемического паротита, вирусных гепатитов, папилломавирусной инфекции, подострого склерозирующего панэнцефалита и др. [13].

Применяется инозин пранобекс внутрь (*per os*) в виде таблеток по 0,5 г активного вещества. Максимальная концентрация лекарственного вещества достигается через 1 ч после приема 1,5 г препарата, 1-й период полувыведения (50 мин) связан с выведением инозина и проходит с образованием мочевой кислоты, 2-й период полувыведения диметиламино-2-пропанол β-ацетамидобензоата равен 3–5 ч, при этом метаболиты выводятся почками.

Согласно результатам изучения иммуномодулирующего действия данного препарата, у больных atopическим дерматитом во время рецидивов, осложненных бактериальной и вирусной инфекцией, эффективность его примерно одинакова при всех клинико-иммунологических вариантах болезни (75–80%). Инозин пранобекс назначали внутрь ежедневно по 0,5 г 2 раза в сут в течение 7–10 дней. У ряда больных подобные курсы повторяли дважды с 10-дневным перерывом. Исследование иммунного статуса до и после лечения установило достоверное ($p < 0,05$) повышение общего количества лимфоцитов, Т лимфоцитов, CD4+ лимфоцитов, что подтверждает универсальное иммуностимулирующее действие препарата, направленное на Т-клеточное звено иммунитета. Переносимость препарата была хорошей, побочных эффектов не наблюдали. Результаты клинических анализов крови и мочи после лечения не выявили какой-либо патологии. Отдаленные наблюдения показали, что число обострений у 58% больных уменьшилось, а периоды ремиссии оказались более длительными у 80% пациентов [17]. Данный опыт применения препарата при atopии особенно актуален в связи с высокой частотой развития аллергической патологии у часто болеющих детей, а также увеличением количества пациентов с аллергической патологией и частыми ОРВИ, герпесвирусной инфекцией. При респираторных вирусных инфекциях инозин прано-

бекс рекомендуется в противовирусной дозе из расчета 50–100 мг/кг, разделенных на 3–4 приема (взрослым по 2 таблетки 3 раза в день) в течение всего острого периода болезни (от 5 до 10 дней в зависимости от длительности вирусемии и выраженности синдрома интоксикации). Для восстановления иммунологических показателей и уменьшения астении после пневмонии и ОРВИ препарат инозин пранобекс фармацевтической компании «Тева» назначается по иммуномодулирующей схеме по 1 таблетке 2 раза в день в течение 14–28 дней [20].

Постмаркетинговыми клиническими исследованиями в рамках программы «Здоровый ребенок», проведенными в 13 городах России (2007 г.), в которых приняло участие 2503 ребенка в возрасте 1 года и старше с вирусными инфекциями, было доказано, что инозин пранобекс обладает статистически значимой лечебно-профилактической эффективностью, в том числе при наличии осложненного преморбидного фона (у часто болеющих детей, пациентов с atopией, с хроническими инфекциями ЛОР-органов и респираторного тракта). Назначение данного препарата в комплексной терапии способствовало сокращению симптомов и общей продолжительности заболевания. Применение инозина пранобекс способствовало достоверному снижению заболеваемости вирусными инфекциями еще до 4 мес после одного курса приема препарата, но увеличение курсов до 3 статистически значимо уменьшало частоту возникновения ОРВИ [16].

Противовирусная активность в отношении герпесвирусов (вируса простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр), потенцирование иммуномодулирующих и цитопротективных эффектов инозина пранобекс показана в работе Э. Н. Симованьян и соавт. [20]. Назначение с профилактической целью препарата 40 детям, часто болеющим ОРВИ, в том числе в сочетании с рекомбинантным интерфероном, способствовало восстановлению нарушенных показателей иммунного статуса, уменьшению частоты ОРВИ, приводило к торможению репликации герпесвирусов [21].

Учитывая описанный выше иммуномодулирующий и противовирусный эффекты инозина пранобекс, в частности при острых респираторных вирусных инфекциях, представляется интересной перспектива его использования при лечении детей с atopической бронхиальной астмой, имеющих частые обострения заболевания вследствие рецидивов респираторных инфекций.

Целью данной работы явилось определение клинико-иммунологической эффективности Изопринозина при лечении острых респираторных инфекций у детей с atopической бронхиальной астмой.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 60 детей со среднетяжелым персистирующим течением atopической БА в возрасте от 5 до 14 лет. Методом простой рандомизации были сформированы две группы по 30 пациентов: основная группа, в которой дети получали при ОРВИ исследуемый препарат, и группа сравнения, где применялась только симптоматическая терапия. Исследуемый препарат назначали внутрь в лечебных дозах из расчета 50 мг/кг массы тела на 3 или 4 приема (в зависимости от суточной дозы) в течение 5–7 дней. При этом исключалось использование противовирусных препаратов (ремантадин и др.). Эффективность препарата оценивалась по срокам уменьшения симптомов интоксикации, катаральных явлений, клинических проявлений болезни, данных лабораторного исследования, свидетельствующ-



щих об активности патологического процесса, элиминации вирусов из слизистой оболочки полости носа, данных иммунного статуса. Исследуемый препарат использовался в период лечения острых респираторных инфекций у пациентов, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в Научном центре здоровья детей РАМН. До лечения и сразу после окончания приема инозина пранобекс проводили определение вирусных антигенов в мазках носоглоточных смывов у всех наблюдавшихся пациентов иммунофлюоресцентным методом. Активность накопления вирусного антигена в организме больного ребенка оценивалась путем морфометрического анализа результатов иммунофлюоресцентного исследования, предложенной Л.С. Лозовской и соавт. [22]. В динамике до лечения и через 2 недели после окончания терапии острой респираторной инфекции проводили оценку показателей цитокинового статуса в сыворотке крови иммуноферментным методом (ELISA) — определение содержания IL 4, IL 5, IL 8, IL 12, определение уровней TNF α и IFN γ , растворимых мембранных рецепторов иммунокомпетентных клеток sCD4, sCD25, sCD30; исследовали антительный иммунный ответ определе-

нием в сыворотке крови уровней IgG, A, M методом лазерной нефелометрии и общего IgE методом ELISA с использованием коммерческих наборов реактивов. Нормативные значения исследуемых показателей были получены в лабораториях НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология ОРВИ установлена у 93,2% больных, в том числе у половины детей выявлена смешанная вирусная инфекция. Преимущественно диагностированы грипп (в т.ч. грипп типа A1, A2, B), парагрипп, аденовирусная инфекция (преимущественно серотипы 1, 2, 5, 3, 6, 7). Повторное вирусологическое обследование детей после окончания лечения в обеих группах выявило сохранение различных респираторных вирусов, хотя в группе пролеченных инозином пранобекс отмечена тенденция к снижению числа тестируемых у них вирусов и частоты выявления смешанной респираторно-вирусной инфекции с 46,7 до 26,7% (табл. 1). Морфометрический показатель активности вирусной инфекции снизился в 1,2 раза.

Таблица 1. Динамика результатов вирусологического исследования смывов из носа и зева до и после лечения у наблюдаемых детей

Изучаемые группы	Вирусы	До лечения		После лечения	
		абс.	%	абс.	%
Основная группа, $n = 30$	Грипп A1	14	46,7	11	36,7
	Грипп A2	3	10	2	6,7
	Грипп B	1	3,3	1	3,3
	Парагрипп 1–3	10	33,3	10	33,3
	РС-вирус	6	20	5	16,6
	Аденовирусы	9	30	8	26,7
	Всего с подтвержденной респираторно-вирусной инфекцией	29	96,7	29	96,7*
	В том числе со смешанной	14	46,7	8	26,7
Группа сравнения, $n = 30$	Грипп A1	11	36,7	10	33,3 [#]
	Грипп A2	3	10	2	6,7
	Грипп B	1	3,3	1	3,3
	Парагрипп 1–3	15	50	12	40,0
	РС-вирус	5	16,6	5	16,6
	Аденовирусы	10	33,3	10	33,3
	Всего с подтвержденной респираторно-вирусной инфекцией	27	90,0	27	90,0*
	В том числе со смешанной	16	53,3	13	43,3*
Всего, $n = 60$	Всего с подтвержденной респираторно-вирусной инфекцией	56	93,3		
	В том числе со смешанной	30	50,0		

Примечание.

* — $p < 0,05$; [#] — $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными (до лечения).



Результаты клинического мониторинга свидетельствуют о более легком течении острых вирусных инфекций у детей, получавших инозина пранобекс. Так, длительность лихорадки в группе сравнения была дольше, чем в основной группе, у всех пациентов — свыше 2 дней, а почти у трети — до 4 дней и более. В основной группе у 27 (90%) детей продолжительность лихорадки была не более 2-х дней (табл. 2).

Выраженность температурной реакции, катаральных симптомов и признаков интоксикации в обеих группах была практически одинаковой, однако их длительность в группе сравнения оказалась в 1,5–2 раза дольше ($p < 0,05$).

В таблицах 3, 4 представлена динамика показателей гемограммы и биохимических показателей крови у наблюдаемых детей.

Таким образом, в показателях крови не выявлено существенных изменений как у детей, получавших исследуемый препарат, так и у детей в группе сравнения ($p > 0,05$).

В табл. 5, 6 представлены результаты иммунологического исследования сыворотки крови. Через 10 дней после окончания приема препарата инозин пранобекс фармацевтической компании «Тева» и в период реконвалесценции острой вирусной инфекции у детей с бронхиальной астмой мы не выявили достоверной динамики иммуноглобулинов сыворотки крови (табл. 5).

Сывороточное содержание s-формы CD30 (sCD30), образующейся за счет протеолитического расщепления своей мембранной предшественницы, служит маркером присутствия CD30+ клеток [23]. Представление CD30+ связано с дифференцировочным и активационным этапом Т клеток человека, продуцирующих цитокины, характерные для Th2 клеток [24]. Средний уровень

растворимой молекулы sCD30 у всех наблюдавшихся детей был достоверно выше референсного уровня, также наблюдалась сопряженность уровня исследуемого показателя с тяжестью и длительностью течения болезни. Выявленный характер исходных изменений в содержании sCD4, sCD25 и sCD30 у обследованных детей отражает активацию Th2 лимфоцитов, характерную для атопии. Это свидетельствует о супрессии Th1 ответа, наиболее выраженной при длительном и тяжелом течении астмы. Выявленное в нашем исследовании снижение уровня sCD25 при достаточном или даже повышенном содержании хелперов (sCD4), характеризующем тяжесть аллергического процесса, отражается, прежде всего, на тех иммунных механизмах, которые в первую очередь необходимы для элиминации как аллергенов, так и инфекционных агентов: формировании специфического иммунного ответа, стимуляции нейтрофилов, макрофагов, NK клеток. Как видно из табл. 6, у всех детей, получавших инозина пранобекс, отмечалось достоверное повышение sCD4+, sCD25, IL 12 и IL 8 ($p < 0,05$) и уменьшение sCD30, TNF α ($p < 0,05$) после приема препарата. Отмечалась тенденция к незначительному понижению IL 4, IL 5 ($p > 0,05$). Выявлялось достоверно значимое увеличение концентрации IFN γ ($p < 0,001$), сохранявшееся и в период реконвалесценции ОРВИ (табл. 7). Вероятно, достигаемый применением инозина пранобекс терапевтический эффект при бронхиальной астме связан с активацией Th1 иммунного ответа, проявляемой повышением продукции IFN γ и IL 12, которые вызывают пролиферацию NK клеток, оказывающих противовирусное действие.

Оценка безопасности проводилась на основании учета нежелательных побочных явлений и отклонений лабора-

Таблица 2. Клиническая характеристика течения гриппа и других респираторных вирусных инфекций у наблюдаемых детей

Клинические проявления		Основная группа, n = 30		Группа сравнения, n = 30	
		абс.	%	абс.	%
Температурная реакция	> 38,5°C	1	3,3	1	3,3
	38,4–37,5°C	14	46,7	10	33,3
	< 37,5°C	15	50	19	63,3
Продолжительность лихорадки	1 день	6	20*	0	0
	до 2 дней	21	70	22	73,3
	до 4 и более дней	3	10*	8	26,7
Симптомы интоксикации (%/дни)	Головная боль	30	100/2*	30	100/5
	Слабость	30	100/2*	30	100/5
	Боли в мышцах	21	70/2*	26	87/4
Катаральные симптомы (%/дни)	Слезотечение	5	16,7/4	6	20/6
	Насморк	24	80/4	27	90/6
	Кашель	26	86,7/5	24	80/7
	Одышка	12	40/2	14	46,7/3

Примечание.

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения. При характеристике симптомов интоксикации и катаральных симптомов в процентном соотношении через дробь указана длительность симптомов в днях.





Таблица 3. Динамика показателей гемограммы у детей с бронхиальной астмой до и после лечения

Показатели	Основная группа, n = 30		Группа сравнения, n = 30	
	до болезни (M ± m)	после болезни (M ± m)	до болезни (M ± m)	после болезни (M ± m)
Эритроциты	5,1 ± 0,4	4,9 ± 0,3*	5,5 ± 0,9	4,8 ± 0,6*
Гемоглобин	136,3 ± 6,7	132,7 ± 5,0*	138,5 ± 5,7	133,6 ± 5,1*
Лейкоциты	6,5 ± 1,2	7,0 ± 2,0*	6,8 ± 1,3	7,2 ± 1,5*
Нейтрофилы палочкоядерные	1	0	1	0
Нейтрофилы сегментоядерные	46,0 ± 1,4	44,5 ± 6,3*	44,0 ± 1,6	43,1 ± 2,3*
Лимфоциты	49,0 ± 2,4	49,8 ± 2,0*	50,0 ± 2,5	51,4 ± 2,1*
Эозинофилы	6,5 ± 1,9	4,5 ± 1,0*	6,0 ± 1,5	4,5 ± 1,5*
Базофилы	1	0,5*	1	0
Моноциты	6,6 ± 2,1	5,0 ± 2,3*	6,5 ± 2,0	5,7 ± 1,8*
Тромбоциты	255,4 ± 4,9	264,5 ± 4,8*	259,5 ± 3,8	265,4 ± 4,5*
Скорость оседания эритроцитов	5,7 ± 3,2	4,7 ± 2,5*	6,3 ± 3,3	4,9 ± 2,0

Примечание.

* — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

103

Таблица 4. Динамика биохимических показателей крови детей с бронхиальной астмой до и после лечения

Показатели	Основная группа, n = 30		Группа сравнения, n = 30	
	до болезни (M ± m)	после болезни (M ± m)	до болезни (M ± m)	после болезни (M ± m)
Билирубин общий, ммоль/л	10,5 ± 1,3	10,05 ± 1,06*	11,6 ± 1,5	11,0 ± 1,7*
Билирубин прямой, ммоль/л	2,05 ± 0,6	1,95 ± 0,1*	2,0 ± 0,3	1,9 ± 0,05*
АлАТ, МЕ/л	31,0 ± 3,6	29,3 ± 0,7*	32,0 ± 2,9	31,0 ± 3,3*
АсАТ, МЕ/л	27,0 ± 1,7	27,8 ± 1,1*	28,0 ± 2,2	28,5 ± 2,7*
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	54,5 ± 6,3	55,0 ± 7,1*	55 ± 5,2	55,5 ± 5,4*
Глутаминтранспептидаза, МЕ/л	37,0 ± 2,0	37,7 ± 2,3*	36,3 ± 2,1	36,8 ± 2,0*
Креатинин, ммоль/л	54,25 ± 2,9	55,2 ± 3,3*	56,0 ± 2,7	56,2 ± 2,9*

Примечание.

* — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза.

торных показателей, принимая во внимание степень их выраженности, серьезность, длительность и возможную связь с приемом препарата. Выбывших из исследования по указанным выше критериям, в том числе в связи с нежелательными побочными явлениями не было. По результатам опроса у 1 больного отмечено возникновение жалоб на боли в животе и расстройство стула, но препарат не был отменен и более детальный расспрос выявил наличие других факторов, которые могли явиться причиной этих явлений. При применении инозина пранобекс побочных действий препарата отмечено не было, переносимость была хорошей.

Выводы

1. Применение инозина пранобекс способствует уменьшению проявлений острых вирусных инфекций и длительности симптомов при atopической бронхиальной астме у детей и предупреждает развитие вызываемых ими обострений бронхиальной астмы.
2. Достижимый применением препарата терапевтический эффект при бронхиальной астме может быть связан с активацией Th1 иммунного ответа, проявляемой повышением продукции IFN γ и IL 12, которые вызывают пролиферацию NK клеток, оказывающих противовирусное действие.

Таблица 5. Динамика концентрации иммуноглобулинов А, М, G и общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови у детей до и после лечения

Дети	IgA М ± m, г/л		IgM М ± m, г/л		IgG М ± m, г/л		IgE М ± m, МЕ/мл	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Основная группа, n = 30	1,47 ± 0,27	1,50 ± 0,29*	1,47 ± 0,29	1,51 ± 0,30*	11,29 ± 0,3	11,82 ± 3,0*	554,71 ± 41,5	486,63 ± 51,4*
Группа сравнения, n = 30	1,31 ± 0,45	1,32 ± 0,42*	1,67 ± 0,43	1,68 ± 0,45*	11,03 ± 0,39	11,1 ± 3,85*	604,33 ± 54,1	580,5 ± 55,1*
Здоровые дети	1,42 ± 0,30		1,07 ± 0,30		10,99 ± 1,60		До 150	

Примечание.
* — p > 0,05 по сравнению с исходными данными.

Таблица 6. Динамика некоторых цитокинов и растворимых маркеров активации у детей до и после лечения

Дети	IL 4 М ± m, пг/мл		IL 5 М ± m, Ед/мл		IL 12 М ± m, пг/мл		IL 8 М ± m, пг/мл		TNF α М ± m, пг/мл		sCD4+ М ± m, пг/мл		sCD25 М ± m, Ед/мл		sCD30 М ± m, Ед/мл	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
Основная группа, n = 10	30,96 ± 9,5	35,81 ± 9,2	68,13 ± 6,64	50,24 ± 4,75*	16,7 ± 3,6	18,2 ± 4,1*	34,58 ± 11,6	53,80 ± 15,6 *	41,29 ± 13,5	22,77 ± 6,4 *	1,53 ± 0,9	4,3 ± 1,5 *	930,0 ± 123,5	1110,0 ± 156,9 *	61,0 ± 5,3	56,8 ± 6,31*
Группа сравнения, n = 10	33,2 ± 10,1	33,64 ± 11,0	59,94 ± 3,98	57,13 ± 3,59	16,9 ± 3,8	17,1 ± 3,9	20,2 ± 7,5	38,1 ± 17,1 *	34,33 ± 13,1	28,1 ± 11,3	14,1 ± 5,5	16,02 ± 6,2	696,0 ± 215,1	811,0 ± 230,12	63,96 ± 4,46	60,63 ± 4,12
Здоровые дети	20,8 ± 0,21		27,7 ± 0,22		25,6 ± 0,3		3,61 ± 0,42		3,03 ± 1,13		0,38 ± 0,01		823,0 ± 107,03		34,4 ± 0,3	

Примечание.
* — p < 0,05 по сравнению с исходными данными.

Таблица 7. Динамика концентрации IFN γ в сыворотке крови у детей до и после лечения ($M \pm m$)

Пациенты	Концентрация IFN γ , пг/мл ($M \pm m$)		
	до лечения	через 7 дней	через 15 дней
Основная группа, $n = 30$	$0,18 \pm 0,07$	$5,1 \pm 0,6^{* \#}$	$5,4 \pm 0,5^{* \#}$
Группа сравнения, $n = 30$	$0,13 \pm 0,04$	$0,9 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$
Здоровые дети	$9,6 \pm 0,9$		

Примечание.

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения; # — $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

3. Отмечаемое под влиянием препарата усиление продукции IFN γ способствует снижению активности Th2 клеток и вторично — уменьшению продукции sCD30, IL 4, IL 5, TNF α , IgE, снижению выраженности хемотаксиса эозинофилов, аллергического воспаления в бронхах и уменьшению клинических проявлений бронхиальной астмы.

Таким образом, в результате проведенного исследования доказана эффективность и безопасность инозина пранобекс (Изопринозин). Применение иммуномодулятора с про-

тивовирусной активностью в период острой респираторной инфекции у детей с atopической бронхиальной астмой способствует уменьшению длительности интоксикации и катаральных явлений, элиминации вирусных агентов. Прием данного препарата предотвращает развитие осложнений и обострение аллергической патологии на фоне острой респираторной инфекции. Мы считаем, что применение инозина пранобекс перспективно у детей с бронхиальной астмой и другими аллергическими болезнями, часто болеющих респираторными инфекциями.

105

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Busse W.W., Gern J.E. Viruses in asthma // J. Allergy Clin. Immunol. — 1997; 100: 147–150.
2. Fernandez-Benitez M. The role of infection in asthma // J. Allergologia et Immunopathologia. — 2001; 29 (3): 147–151.
3. Gern J.E. Mechanism of virus-induced asthma // J. Pediatr. — 2003; 142: 9–14.
4. Gern J.E., Busse W.W. Association of rhinovirus infections with asthma // Clin. Microbiol. Rev. — 1999; 1: 9–18.
5. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей // М.: Медицина. — 2003. — 320 с.
6. Coyle A., Bertrand C., Tsuyuki S. et al. // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1996; 796: 97–103.
7. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б. Герпетическая инфекция у детей с аллергическими болезнями // Детские инфекции. — 2006; 5 (1): 18–21.
8. Булгакова В.А., Зубкова И.В. Хламидийная и микоплазменная инфекции при atopической бронхиальной астме у детей // Инфекционные болезни. — 2008; 6 (3): 56–60.
9. Намазова Л.С., Таточенко В.К., Алексина С.Г. и др. Вакцинация против гриппа, пневмококковой, менингококковой и НВ-инфекции часто болеющих детей (пособие для врачей) // Педиатрическая фармакология. — 2007; 4 (1): 67–81.
10. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М., 2002. — 73 с.
11. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья / Практическое руководство для врачей. — М.: Медицина для всех, 2000. — 117 с.
12. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Руководство по клинической вакцинологии. — ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 592 с.
13. Земсков В.М. Иммуномодулирующие свойства препаратов инозина и их аналогов // Успехи современной биологии. — 1989; 107 (1): 69–78.
14. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex // Pol. Merkurius. Lek. — 2005; 19: 379–382.
15. Государственный реестр лекарственных средств. — М.: МЗиСР (интернет-версия www.drugreg.ru).
16. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // Детские инфекции. — 2008; 4: 35–41.
17. Сергеев Ю.В., Малышев А.Ю., Сергеев А.Ю. Изопринозин в терапии больных atopическим дерматитом // Иммунология, аллергология и инфектология. — 1999; 1: 53–57.
18. Milano S., Dieli M., Millott S. et al. Effect of isoprinosine on IL2, IFN-gamma and IL4 production in vivo and in vitro // Int.J. Immunopharmacol. — 1991; 13 (7): 1013–1018.
19. Siwicki A.K., M. Morand, F. Pozet et al. Anti-Birnavirus Activity of Methisoprinol — in vitro Study with Infectious Pancreatic Necrosis Virus (IPNV) // Acta Vet. Brno. — 2002; 71: 543–547.
20. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения // Педиатрия. — 2007; 86 (3): 75–81.
21. Соболева Л.Г., Комлев А.Д., Ласкин Г.М., Кузьев А.И. Пневмония (Справочное пособие). — Санкт-Петербург: СПб МАПО, 2007. — 113 с.
22. Лозовская Л.С., Ермаков М.К., Менемчиадис Г.И. и др. Хроническая врожденная Коксаки-вирусная инфекция и ее участие в этиологии аллергических болезней, выявляемых у детей // Вопросы вирусологии. — 1999; 6: 268–272.
23. Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы. — М.: МИА, 2008. — 256 с.
24. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М.: Фармус Принт, 1998. — 322 с.

Уважаемые коллеги!

В представленной вам статье И.И. Рюминой ряд аспектов расходится с положениями «Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации», утвержденной Союзом педиатров России, Национальной ассоциацией диетологов и нутрициологов, Научным центром здоровья детей РАМН и НИИ питания РАМН. Тем не менее, автор имеет право на свое мнение.

Коррдинатор «Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации», профессор Т.Э. Боровик

И.И. Рюмина

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва

Консультирование родителей по вопросам вскармливания ребенка первого года жизни

Контактная информация:

Рюмина Ирина Ивановна, доктор медицинских наук, заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей
НЦАГиП им. В.И. Кулакова

Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, тел.: (495) 438-22-66

Статья поступила: 19.01.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

Установление и поддержание контакта — важнейшее условие успешного консультирования родителей по вопросам вскармливания. Автор делится собственным опытом работы с родителями не только после рождения ребенка, но и в период беременности, так как это особенно важно для формирования правильного отношения матери к грудному вскармливанию. Задачами консультанта являются не только возрождение культуры грудного вскармливания, но и обеспечение и контроль правильного кормления и ухода за малышом на первом году жизни.

Ключевые слова: консультирование, грудное вскармливание, прикорм.

Консультирование по вопросам вскармливания и ухода за ребенком — это двустороннее общение между матерью/родителями и медицинским работником. Целью диалога является выяснение всех беспокоящих проблем, предоставление врачом исчерпывающей и подробной информации в доступной форме.

В первые недели после родов все матери более эмоциональны и чувствительны, чем обычно, поэтому медицинскому работнику требуется определенное время для того, чтобы установить с матерью контакт и взаимопонимание. Консультирование невозможно, если нет доверия к медицинскому работнику, поэтому важно дать понять матери и членам семьи, которые могут присутствовать при консультировании, что, независимо от характера, социального положения,

этнических и религиозных особенностей, врач или медицинская сестра настроены по отношению к матери и ее семье доброжелательно. Женщину, только что родившую ребенка, необходимо хвалить за правильные действия, настойчиво убеждать в том, что она может кормить грудью, что у нее молоко именно такое, какое необходимо ее ребенку, давать ей советы тогда, когда она в них нуждается.

Прежде чем обсуждать с матерью вопросы кормления грудью, необходимо подумать о самой женщине, ее трудностях и проблемах. Успешное кормление грудью во многом зависит от собственного состояния матери, ее самочувствия, от тех жизненных проблем, которые, возможно, не позволяют сосредоточиться только на уходе за ребенком. Члены семьи, наравне с другими

I.I. Riumina

V.I. Kulakov's Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Moscow

Advising of parents on questions of feeding of the child of first-year of life

Establishment and maintenance of the contact is a major condition of the successful advising of parents on questions of feeding. An author is divided his own experience with parents not only after the birth of child, but also in the period of pregnancy, as it is particularly important in forming of correct relation of mother to the breast-feeding. The aims of consulting physician are not only a revival of culture of breast-feeding but also providing and control of the correct feeding and care of kid on the first year of life.

Key words: advising, breast-feeding, extra feed.



авторитетными для матери людьми, могут поддержать мать и способствовать успешному грудному вскармливанию. Любая информация, которую сообщает консультант, должна быть последовательна и изложена простым, понятным языком.

Одним из важных условий успешного консультирования по вопросам грудного вскармливания является владение навыками установления и поддержания контакта.

Помимо основной информации, изложенной понятным и доступным языком, не менее важно использовать основные составляющие невербального общения: улыбаться, кивать головой, сидеть так, чтобы глаза консультанта и глаза матери были на одном уровне, чтобы их не разделяли стол, стопки папок или другие предметы. Приемы невербальной коммуникации дают возможность показать, что медицинский работник заинтересован в общении с родителями и готов оказать помощь. Старайтесь не прерывать мать/родителей, умеете слушать и понимать собеседника. Скорее всего вы уже сотни раз слышали те жалобы, которые возникли у матери, вы заранее знаете, что она скажет. Однако прежде чем ответить, дайте ей возможность высказаться. Своим поведением (позой, мимикой, словами и жестами) подчеркните, что вам интересно ее слушать.

Задавайте открытые вопросы, которые начинаются со слов «кто», «что», «как», «когда». В начале разговора можно задать открытый вопрос о том, как, по мнению матери, обстоят дела с вскармливанием ребенка. Это поможет получить общее представление о том, как мать относится к ребенку. Иногда, если необходимо получить какую-либо информацию или уточнить уже полученные данные, полезно задать закрытый вопрос, например: «А что еще вы даете своему малышу?». Случайного кивка, восклицания или замечания будет достаточно, чтобы подчеркнуть вашу заинтересованность. Одним из способов показать заинтересованность является отражение — повторение своими словами или включение в вашу фразу сказанного матерью. Такой прием обычно дает ей удивительно верить в том, что вы не только слушаете, но и правильно понимаете ее мысль.

Одним из главных барьеров для эффективного общения являются поспешные выводы. Воздержитесь от скоропелых оценок и постарайтесь до конца понять точку зрения матери или ход ее мыслей, сопереживайте ей. Сопереживание означает, что вы понимаете чувства и проблемы матери, в какой-то степени ставите себя на ее место. Сочувствие, в отличие от сопереживания, позволяет нам оценить проблемы матери со своей точки зрения.

Иногда мать, которая недавно родила и кормит ребенка, может казаться слишком медлительной, монотонной, надоедливой или возбужденной, суетливой. Однако это не повод для того, чтобы проявлять нетерпение в общении, вас не должны отвлекать манеры и особенности речи матери от той проблемы, которая ее беспокоит.

Если в беседе участвует не только мать, но и другой член семьи (отец, бабушка и т.д.), следует спокойно реагировать на их высказывания, какими бы неприятными они не казались. Чрезмерное возбуждение одного из собеседников влияет на восприятие другого, и тогда возникают эмоциональные барьеры. Важно, чтобы мать или ее родственники чувствовали вашу моральную поддержку, особенно в том случае, когда мать уже консультировалась с кем-либо и получила неудовлетворяющие ее советы, которые усугубили существующие проблемы. Однако, отрицая предыдущее консультирование, необходимо помнить о профессиональной этике по отношению к своим коллегам.

Матери часто обращаются за советом к бабушке, соседке, подруге или даже случайным женщинам во время прогулки. В таком случае необходимо объяснить, что мнения случайных людей не всегда бывают правильными, а бабушки порой преувеличивают проблемы или склонны к радикальным мерам.

Задача медицинского работника при консультировании — не указывать, как надо кормить ребенка, а предоставить достоверную и убедительную информацию о вскармливании и дать возможность самой матери решать, что нужно делать. Не нужно опровергать и критиковать сказанное матерью, но и соглашаться с ее ошибочными высказываниями тоже не стоит. Такое нейтральное реагирование показывает матери, что вы уважаете ее мысли и чувства, даете ей ощутить вашу поддержку, однако, в конечном итоге, решение и ответственность остаются за ней.

Медицинские работники склонны искать проблему и исправлять ее. Необходимо также уметь найти в действиях матери положительные стороны и обязательно похвалить ее, когда это уместно. В этом случае женщина охотнее будет следовать вашим рекомендациям.

Можно предложить матери варианты выхода из проблемы, но не отдавать распоряжения, начиная с повелительной формы глагола «делайте», «давайте», «найдите». Постарайтесь не употреблять такие слова, как «всегда», «никогда», «нужно».

Таким образом, при консультировании матерей, важно научиться эффективно использовать следующие принципы:

- правильно спрашивать и слушать;
- хвалить. Мать старается сделать все, что по ее мнению может быть полезно для ребенка. Похвалите мать за что-нибудь, что она делает правильно, например, за то, что она хочет кормить своего ребенка грудью. Не забывайте, что похвала должна быть естественной, и хвалите только за те действия, которые действительно полезны для ребенка;
- правильно советовать. Ограничьте ваши советы только вопросами, актуальными для матери на данный момент. Используйте слова, понятные для матери, и во время объяснения пользуйтесь иллюстрациями или реальными предметами. Убедите мать отказаться от дальнейшего применения методов, опасных для здоровья ребенка. Объясните ей, почему такие методы опасны для здоровья ребенка, но при этом ваши объяснения должны быть четкими и ясными, мать не должна чувствовать себя виноватой или некомпетентной;
- проверять, понятны ли ваши объяснения. Задайте вопросы, чтобы определить, правильно ли мать поняла предоставленную ей информацию, и что нужно разъяснить дополнительно.

Избегайте навязывающих вопросов (то есть вопросов, подсказывающих правильный ответ) и вопросов, на которые можно ответить просто «да» или «нет». Примерами правильных контрольных вопросов могут быть следующие: «Чем вы будете кормить ребенка?», «Как часто вы будете давать эту пищу вашему ребенку?». Если вы получили нечеткий ответ, задайте другой, уточняющий вопрос. Похвалите мать за правильное понимание или еще раз разъясните, в случае необходимости, ваш совет.

Консультирование — это не только советы, как надо кормить грудью, это укрепление уверенности матери в том, что она правильно ухаживает за ребенком.

Основные задачи консультирования женщины по вопросам грудного вскармливания:

- предоставление информации о значении грудного вскармливания;



- практические советы;
- психологическая поддержка;
- беседа с родственниками;
- возрождение культуры грудного вскармливания.

Консультирование подразумевает не только техническую помощь кормящей матери, но и оказание эмоциональной, психологической поддержки ей и всем членам семьи. Нередко медицинский персонал, желая повысить ответственность матери за здоровье ребенка, подсознательно «запугивает» ее, дает неверные прогнозы, чаще неблагоприятные, в отношении здоровья и развития ребенка в будущем.

Консультирование должно быть доступным. Благодаря сохранению системы дородового и послеродового патронажа акушерка, детская сестра и врач-педиатр могут осуществлять эффективное консультирование женщины в отношении грудного вскармливания на всех этапах медицинской помощи.

Консультирование по вопросам грудного вскармливания в предродовом периоде

Подготовка к грудному вскармливанию должна начинаться уже во время беременности. Информация, которую необходимо предоставить женщине в этот момент, должна содержать следующие сведения:

- грудное молоко — самая лучшая пища для ребенка, оно защищает его от инфекций, по своему качеству не зависит от конституции женщины и диеты;
- кормление грудью положительно сказывается на состоянии здоровья самой матери;
- размер и форма груди, сосков не влияют на процесс грудного вскармливания;
- кормление грудью не может испортить фигуру женщины. Рождение ребенка всегда изменяет форму груди и фигуру, независимо от того, кормит женщина грудью или нет. Длительное и полноценное грудное вскармливание, наоборот, избавляет женщину от избыточного веса;
- кормление грудью создает глубокое эмоциональное единство матери и ребенка, что играет большую роль в дальнейших взаимоотношениях;
- нет необходимости заранее покупать бутылочки, соски, молокоотсосы и различные приспособления для искусственного вскармливания, так как это только вселяет определенную тревогу в отношении способности к лактации;
- необходимо еще до рождения ребенка объяснить матери, почему так важно приложить ребенка к груди сразу же после рождения и в последующем находиться с ребенком в палате, что будет способствовать частому прикладыванию к груди и «прибыванию» молока.

Консультирование сразу после родов, помощь новорожденному в родильном зале и прикладывание ребенка к груди

Поздравьте мать с рождением ребенка и спросите о первых ощущениях и переживаниях, спросите, как она себя чувствует, приободрите ее. Убедите родившую женщину, что в первые сутки не должно быть ощущения, что грудь полная. Это не означает, что в груди нет молока, молозиво вырабатывается в небольшом объеме, а «зрелое» молоко появится через несколько дней. Помогите приложить ребенка к груди, постарайтесь обратить внимание на признаки правильного прикладывания (вывернутая нижняя губа, полный захват ареолы соска). Объясните, что частое прикладывание ребенка к груди способствует «прибыванию» молока. В течение первой

недели после родов грудь выглядит набухшей, женщина может испытывать чувство «распирания» в груди. Это проходит достаточно быстро, если часто прикладывать ребенка к груди.

Сформулируйте четко принципы свободного вскармливания:

- здоровому ребенку достаточно только грудного молока и нет необходимости давать ему воду или чай;
- продолжительность кормления должна определяться желанием ребенка, ему необходимо дать возможность сосать, пока он сам не отпустит грудь;
- необходимо дать возможность ребенку высосать одну грудь перед тем, как дать вторую, для того, чтобы он получил достаточно «заднего» молока, содержащего жир в высокой концентрации.

Объясните матери, что кормление грудью способствует сокращению матки и остановке послеродового кровотечения. Во время первых кормлений грудью она может почувствовать болезненные сокращения матки и увеличение объема кровянистых выделений. Это нормальный процесс, обусловленный окситоцином, который способствует выделению молока и сокращению матки.

Поясните, что нет необходимости перед каждым кормлением мыть соски, особенно с мылом.

Консультирование по вопросам вскармливания после выписки из родильного дома

На данном этапе необходимо подумать о самой матери, ее трудностях и проблемах, так как успешное грудное вскармливание во многом зависит от ее самочувствия, от того, как планирует свою дальнейшую жизнь. С помощью косвенных вопросов необходимо выяснить, являлась ли беременность желанной, как женщина относится к ребенку, есть ли у нее опыт грудного вскармливания, есть ли кто-то в ее окружении, чьим советам она полностью доверяет. Обязательно нужно выяснить, помогает ли кто-то ухаживать за ребенком и вести домашнее хозяйство, есть ли необходимость сразу же выйти на работу и т.д. Естественно, вы не сможете решить все проблемы, однако для формулирования конкретных рекомендаций учитывать их просто необходимо.

Если вы убедились, что нет никаких объективных причин, которые могли бы препятствовать грудному вскармливанию, последовательно обсудите с матерью все принципы этого процесса:

- до 6 месяцев ребенок не нуждается в другом питании и дополнительном питье, если он хорошо развивается, нормально прибавляет в весе и не имеет каких-либо отклонений в здоровье;
- ребенка можно и нужно прикладывать к груди по первому его желанию, без каких-либо ограничений;
- ребенка необходимо кормить и ночью;
- если грудь стала мягкой, а после кормления в ней не остается молока, это еще не значит, что молока мало и его не хватает;
- если ребенок временами плачет, постарайтесь выяснить причину; если беспокойство и плач связаны с кишечными коликами, объясните матери, что это не повод отнимать ребенка от груди;
- если малыш кормится по требованию, нет необходимости в проведении контрольных взвешиваний (до и после кормления); контроль за динамикой веса осуществляется ежемесячно;
- у ребенка на исключительно грудном вскармливании стул может быть несколько раз в день, иногда после каждого кормления; объясните, что частый желтый стул не является признаком болезни;



- временное отсутствие стула у грудного ребенка, как правило, связано с несовершенством моторики желудочно-кишечного тракта и не является запором;
- питание матери в период кормления грудью должно быть разнообразным, достаточно калорийным и богатым витаминами; нужно предоставить ей информацию о питьевом режиме и порекомендовать исключить нежелательные продукты.

Попросите мать покормить ребенка в вашем присутствии. Если малыш правильно взял грудь, и никаких проблем в момент кормления не возникло, обязательно отметьте это. Если у матери есть трудности при прикладывании ребенка к груди, помогите принять удобное положение, покажите ей, как правильно приложить ребенка и объясните, почему это надо сделать так, а не иначе.

Если невозможно начать грудное вскармливание сразу после рождения, необходимо научить мать правильно сцеживать молоко для того, чтобы сохранить лактацию. Грудное молоко отличается от любой искусственной смеси прежде всего тем, что является средством защиты ребенка от инфекций, так как содержит факторы иммунитета, которые организм новорожденного не вырабатывает самостоятельно в достаточном количестве.

Часто встречается ситуация, когда мать заболевает и прекращает кормить ребенка грудью. Если это респираторная инфекция, следует объяснить матери, что еще до появления клинических признаков, ребенок уже контактировал с матерью и наверняка уже инфицирован, поэтому не стоит прекращать кормление — ведь в молоке содержатся антитела, которые защищают малыша.

Если необходимо назначить матери антибиотики, то рекомендуется выбрать те препараты, которые не противопоказаны при лактации.

Постарайтесь убедить мать:

- по возможности продолжать кормление грудью: только очень немногие заболевания вынуждают прекращать грудное вскармливание;
- принимать достаточное количество жидкости;
- сцеживать молоко в часы предполагаемого кормления для сохранения лактации;
- как можно скорее возобновить кормление грудью, если оно временно прекращалось (например, при госпитализации матери);
- как можно чаще прикладывать ребенка к груди, чтобы восстановить выработку молока.

У многих женщин в первые дни после родов происходит нагрубание молочных желез, когда грудь недостаточно опорожняется, становится твердой, болезненной, горячей, при этом тугая ареола соска не позволяет ребенку правильно захватить грудь и эффективно сосать. Ребенок, пытаясь захватить грудь, травмирует сосок, возникают болезненные трещины, поэтому мать кормит меньше: грудь переполняется молоком, развивается лактостаз. В этом случае может помочь только полное опорожнение груди, чему способствуют частое кормление, без ограничений, правильное положение ребенка у груди, сцеживание остатков молока.

При закупорке протока и наличии трещин сосков возникают условия для развития инфекционного процесса, и велика вероятность возникновения мастита и абсцесса. В этом случае требуются консультация хирурга, назначение антибактериальной терапии, но грудное вскармливание может быть продолжено из второй груди. Грудь обязательно должна опорожняться; если сцеживание руками слишком болезненно, рекомендуется применять молокоотсос.

При возникновении трещин, которые являются источником сильной боли, необходимо убедить мать продолжить кормление, но при этом выбрать такое положение, при котором меньше ощущается боль, а ребенку удобно сосать и он не травмирует сосок еще больше.

Чаще всего матери беспокоятся о том, что молока недостаточно, несмотря на объективные признаки того, что малыш получает адекватный объем питания (внешний вид малыша, наличие многочисленных «складочек», достаточная прибавка в весе, частые мочеиспускания и т.д.). Большинство матерей эту проблему решают с помощью докорма сцеженным грудным молоком или искусственной смесью, которую дают с помощью бутылочки и соски. Совмещение способов кормления ведет к тому, что меняется механизм сосания, ребенок «неправильно» захватывает грудь (как соску), не получает достаточное количество молока из груди и отказывается от дальнейших попыток, требуя соску. Как правило, с этого момента количество молока действительно уменьшается, грудное вскармливание прекращается. Если в силу каких-либо объективных причин грудного молока действительно не хватает, объясните матери, что ребенку необходимо получать любое, пусть даже небольшое количество грудного молока, которое защитит его от инфекций.

Однако, рекомендации врача не могут быть догмой. Медицинский работник должен помочь семье найти выход с максимальной пользой для ребенка в любой ситуации. Часто мама прекращает кормить грудью, если ребенок заболел. Мотивы для этого могут быть самые разные:

- трудности сосания (например, при ОРИ — заложенность носа, кашель);
- потеря аппетита;
- невозможность кормления через рот (хирургическое вмешательство);
- неверная информация (бактериологическое исследование грудного молока, погрешности в диете).

Если ребенок болен, или родился недоношенным и не может сразу сосать из груди, необходимо использовать все возможности для сохранения грудного вскармливания. Во время болезни ребенок особенно нуждается в грудном молоке.

Если у недоношенного ребенка нет клинических противопоказаний, то уже в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации необходимо начинать минимальное энтеральное питание грудным молоком. Решение о начале минимального энтерального питания и увеличении его объема должно основываться на оценке клинического состояния ребенка. Сцеженное грудное молоко является более предпочтительным для вскармливания недоношенных детей (в том числе и с экстремально низкой массой тела). По сравнению со специальными смесями оно лучше усваивается, иммунологически совместимо и содержит гормоны, ферменты и факторы роста. Исследования показали, что молоко женщин, родивших преждевременно, имеет более высокую калорийность, повышенное содержание белка, натрия, хлоридов и более низкую концентрацию лактозы, чем молоко женщин, родивших доношенных детей. Эти различия по составу, которые сохраняются в первый месяц лактации, обеспечивают преимущество грудного молока для недоношенного ребенка.

В этот тяжелый для матери (и всей семьи) период обязательно необходимо убедить ее, что даже минимальное количество грудного молока, которым кормят ребенка через зонд, чрезвычайно полезно для него. Помимо оказания психологической поддержки необходимо научить мать сцеживать молоко руками или с помощью молокоотсоса.



Основные правила сцеживания, на которые необходимо обратить внимание при консультировании:

- тщательно вымыть руки с мылом и вытереть насухо;
- подставить стерильную емкость под грудь;
- мягко массировать грудь по направлению к соскам;
- поместить большой палец на расстоянии 2,5 см от соска сверху, а указательный палец на том же расстоянии снизу;
- нажимать бережно в направлении от грудной клетки к соску и отпускать до тех пор, пока не пойдет молоко;
- емкость со сцеженным молоком подписать (дата и время сцеживания) и поместить в холодильник.

Если у матери ОРИ или какое-либо другое инфекционное заболевание, ни в коем случае нельзя прекращать кормление грудью. Инфекция имеет, как правило, инкубационный период, в течение которого ребенок инфицируется еще до появления клинических симптомов у матери. Так как организм матери уже начал вырабатывать антитела к возбудителю, единственным источником защиты для ребенка является материнское молоко. Если состояние матери не позволяет кормить ребенка, необходимо сцеживать молоко с помощью молокоотсоса и кормить ребенка из мягкой бутылочки.

Возвращение к преимущественно или исключительно грудному вскармливанию

Если ребенок с рождения не получал грудное молоко по каким-либо причинам, но лактация у матери сохранена, основной задачей является постепенное возвращение к преимущественно или исключительно грудному вскармливанию в течение первых 6 месяцев. Прежде всего необходимо предложить матери кормить ребенка грудью чаще и дольше, днем и ночью. С увеличением объема грудного вскармливания мать должна постепенно снижать объем искусственной смеси. Поскольку изменение кормления ребенка является важной задачей, надо рекомендовать матери еще раз прийти на прием через 5 дней.

В некоторых случаях изменение кормления на преимущественно или исключительно грудное вскармливание невозможно (например, если мать никогда не кормила грудью или она не будет кормить грудью по личным причинам). В таких случаях мать должна уметь правильно готовить смесь и использовать ее в течение часа после приготовления. Если мать кормит ребенка искусственными смесями, убедитесь, что она разбавляет их правильно и дает в достаточном количестве.

Таким образом, сегодня можно с уверенностью сказать, что большинство проблем, которые испытывают матери при грудном вскармливании, созданы искусственно, и на самом деле легко устранимы. Однако кормление грудью требует не только теоретических знаний, но и практических навыков. Уверенность матери в том, что грудное молоко является лучшей пищей для ее ребенка, во многом зависит от убежденности в этом медицинского работника и от того, как проводится консультирование.

Консультирование по вопросам вскармливания ребенка в возрасте от 6 месяцев до года

По прошествии 6 месяцев грудное молоко уже не отвечает всем энергетическим потребностям ребенка, и ребенок начинает испытывать потребность в дополнительном питании или прикорме. Дополнительную пищу необходимо давать после кормления грудью. Это позволит постепенно заменить несколько кормлений дополнительной пищей без ущерба для грудного вскармливания. Очень важно сохранить грудное вскармливание, поскольку

ребенок все еще нуждается в необходимых питательных и защитных веществах, содержащихся в грудном молоке. Начиная с возраста 6 месяцев и до 12 месяцев, необходимо постепенно увеличивать объем дополнительной пищи. К 12 месяцам дополнительные продукты питания становятся основным источником энергии. Если ребенок вскармливается искусственными смесями, возможно более раннее введение прикорма — с возраста 4,5–5 месяцев.

Пища должна быть полутвердой или мягкой, но не разбавленной или водянистой, за исключением бульона. Важно активно кормить ребенка. Пока ребенок не может есть самостоятельно, мать или другой ухаживающий за ним человек (например, старшая сестра или брат, отец или бабушка) должны сидеть рядом во время кормления и помогать ему доносить ложку до рта.

Одними из самых первых продуктов, вводимых в рацион ребенка, являются фруктовые пюре и соки. Они обеспечивают организм ребенка целым рядом новых пищевых веществ, таких как, например, органические кислоты, способствующие правильному функционированию пищеварительной системы. Входящие в состав пюре фрукты являются источником пищевых волокон, необходимых для нормальной работы кишечника. В состав некоторых соков и фруктовых пюре («ФрутоНяня» — «Яблоко» и «Груша») входит аскорбиновая кислота, которая является антиоксидантом и способствует повышению сопротивляемости организма инфекциям. Желательно использовать монокомпонентные продукты, изготовленные из гипоаллергенных фруктов, не содержащие сахар, искусственные красители и консерванты.

При введении прикорма полноценными считаются энергетически насыщенные, питательные и доступные в данной местности продукты. Примерами являются каши — рисовая, манная или гречневая, овощи, мясо, яйца и молочные продукты. В питании ребенка первого года жизни рекомендуется использовать продукты промышленного производства, однако, если у родителей нет возможности покупать готовые пюре и каши, надо научить, как правильно их готовить в домашних условиях.

Примерный график введения прикорма может быть следующим.

- С 6 месяцев — овощные пюре из картофеля, моркови, свеклы или тыквы, которые являются незаменимым источником минеральных солей и витаминов, а также фруктовые пюре (яблочное, банановое, грушевое, персик, сливы и так далее).
- С 7 месяцев вводят в рацион ребенка каши, приготовленные с добавлением растительного и сливочного масла (рисовая или гречневая каша).
- Постепенно в рацион необходимо включать богатые белком продукты питания: с 7 месяцев вводят творог, яичный желток, с 8 — вареное протертое или рубленое нежирное мясо. С 10 месяцев — хлеб или печенье.

Если ребенок хочет пить, в рацион ребенка должны быть включены кипяченая вода, морковный, свекольный или фруктовые соки, компоты, напитки (яблочный с экстрактами ромашки и липы, а также мяты или фенхеля).

Ассортимент продуктов промышленного производства для прикорма ребенка разнообразен — готовые каши, овощные и фруктовые пюре, соки. Преимуществом продуктов, созданных специально для питания детей 1-го года жизни, является, прежде всего, их безопасность. При их приготовлении используются экологически чистые продукты, прошедшие тщательный контроль. Состав готовых продуктов сбалансирован и обогащен основными



Сведения о возрастных ограничениях применения других продуктов «ФрутоНяня» смотрите на индивидуальной упаковке. Продукт сертифицирован. На правах рекламы. Перед началом введения прикорма проконсультируйтесь у Вашего педиатра.

- Продукты прикорма для детей первого года жизни
- Продукты для беременных и кормящих грудью женщин
- Без искусственных красителей и консервантов
- Из натуральных ингредиентов

www.FRUTONYANYA.RU
8-800-200-1-400



витаминами и микроэлементами. Не менее важны легкость использования, быстрота приготовления и высокая гигиеничность. Степень измельчения и разнообразие вкусов зависит от возраста ребенка.

В качестве первого пюре лучше использовать монокомпонентное овощное или фруктовое пюре (яблочное, грушевое пюре, овощные пюре из цветной капусты, брокколи). Если ребенок хорошо усваивает пюре из одного продукта, ему можно давать различные комбинации фруктов и овощей. С 8–10 месяцев ребенка можно кормить пюре, которое содержат маленькие кусочки, способствующие развитию навыков жевания.

В качестве первых каш рекомендуется использовать безглютеновые: рис, гречу, кукурузу. В последующем можно давать ребенку и каши на основе круп, содержащих глютен (пшеница, овес, ячмень). Каши промышленного производства обогащены комплексом витаминов и минералов, как правило, содержат не только зерновые, но и фрукты. Каши являются источником практически всех пищевых веществ — белков, углеводов, жиров, витаминов и минералов. Фрукты и зерновые — источники пищевых волокон, которые необходимы для нормальной работы кишечника. По пищевой ценности каши являются полноценным продуктом прикорма и разнообразят рацион ребенка, готовы к употреблению, не содержат искусственных красителей и консервантов (каша рисовая с яблоком и абрикосом, овсяная с ягодами и яблоками, гречневая с яблоком, пшеничная с молоком и фруктами). Жидкие молочные каши ФрутоНяня (ОАО «ПРОГРЕСС», Россия) — продукт, который относительно недавно появился на российском рынке. Каши приготовлены из смеси молока и злаков, имеют жидкую консистенцию и готовы к употреблению. Жидкие каши обогащены пребиотиком — инулином, который способствует росту здоровой кишечной микрофлоры и укреплению иммунитета.

Правильно ли кормят малыша?

При консультировании матери важно выяснить все проблемы кормления. Внимательно выслушав ответы матери, можно определить различия между реальной процедурой кормления и данными ранее рекомендациями. Для того, чтобы выяснить, правильно ли кормят ребенка, необходимо не только правильно задать вопросы матери, но и выслушать ее. Если ответ нечеткий, задайте дополнительный вопрос. Например, если мать ребенка говорит, что порции «достаточно большие», вы можете

спросить ее: «После того, как ребенок поел, хочет ли он еще есть?» и т. д.

Необходимость активного кормления

Маленьким детям часто приходится не только помогать, но и уговаривать принимать пищу. Это особенно важно, если у ребенка низкий вес. Задав вопрос: «Кто кормит ребенка и как?», вы сможете определить, активно ли происходит кормление малыша.

Причиной беспокойства может стать плохой аппетит во время болезни. Как правило, ребенок ест значительно меньше в этот период. Если уговоры не помогают — посоветуйте приготовить малышу его любимые блюда.

Несмотря на то, что во время болезни дети часто теряют аппетит, необходимо уговаривать их есть пищу, необходимую для их возраста столько раз, сколько рекомендуется*. Во время консультации наблюдая за матерью, можно определить, когда у нее есть определенные трудности в общении с ребенком. Такой женщине сложно защитить ребенка от травм, правильно кормить его, определить, когда ребенок болен, выявить причину его беспокойства, стимулировать интеллектуальное и эмоциональное развитие ребенка.

Если мать не кормит грудью, она может ошибочно считать, что не так важно держать ребенка на руках при кормлении. Объясните, что это поможет установить тесную связь с малышом. Нужно держать ребенка близко к себе при кормлении, смотреть ему в глаза с любовью, разговаривать с ним или напевать ему. Тогда малыш будет чувствовать себя комфортно, безопасно.

Через игру и общение ребенок познает мир, поэтому мать должна поддерживать его действия. Например, если ребенок смотрит или улыбается матери, издает звуки или жестикულიрует, напомните ей, что таким образом ребенок общается с ней. Посоветуйте матери активно участвовать в этом процессе.

Существует мнение, если ребенка часто носят на руках, он будет постоянно требовать повышенного внимания, «избалуются». Разъясните матери, если малыш на руках — он имеет возможность видеть все, что происходит вокруг.

После того, как вы познакомили мать со всеми рекомендациями, уточните, могут ли возникнуть проблемы при их выполнении. Необходимо вместе найти оптимальное решение применительно к условиям ее семьи. В завершении консультирования надо попросить мать кратко сформулировать основные выводы консультирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соведаж Кинг Ф. Помощь матерям в кормлении грудью. — ВОЗ, 1995.
2. Организация медицинской помощи доношенным новорожденным на педиатрическом участке. Методические рекомендации. — МЗ СССРБ: Москва, 1984. — 37 с.
3. Приказ МЗ РФ № 345 от 26.11. 1997 года «О совершенствовании мероприятий по профилактике внутрибольничных инфекций в акушерских стационарах».
4. Инициатива «Больница, доброжелательная к ребенку» / Сборник Министерства здравоохранения Российской Федерации. — 2002; 2.
5. Служба охраны здоровья матери и ребенка в 2002 году / Сборник МЗ РФ. — Москва, 2003.
6. Уход за новорожденным и грудное вскармливание. Учебный курс ЕРБ ВОЗ. — Копенгаген, 2002.

7. Интегрированное ведение болезней детского возраста. Учебный курс ЕРБ ВОЗ. — Копенгаген, 2000.
8. Базовая помощь новорожденному — международный опыт / под ред. Н.Н. Володина, Г.Т. Сухих. — ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 203 с.
9. Gibson G. R., Beatty E. R., Cummings J. H. Selective stimulation of Bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin // Gastroenterology. — 1995; 108: 975–982.
10. Griffin I. J., Davila P. M., Abrams S. A. Non-digestible oligosaccharides and calcium absorption in girls with adequate calcium intakes // Br. J. Nutr. — 2002; 87 (2): 187–191.
11. Saavedra J., Tschernia A. Human studies with probiotics and prebiotics: clinical implications // BJN. — 2002; 87: 2, 241–246.

* От редакции: при отсутствии аппетита у ребенка во время болезни (например, острая респираторная инфекция, острая кишечная инфекция) важно выпаивать ребенка для избежания дегидратации.





ФАКУЛЬТЕТ ПОСЛЕВУЗОВСКОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕДИАТРОВ ММА им. И.М. СЕЧЕНОВА

Приказом ректора и решением Ученого Совета от 25 октября 2005 г. в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова организован факультет послевузовского профессионального образования педиатров.

Организация факультета была обусловлена модернизацией национальной системы высшего образования, в том числе его послевузовского этапа.

Цель создания факультета — обеспечение непрерывного профессионального образования педиатров в течение всей профессиональной жизни.

Декан факультета — д.м.н., профессор **Екатерина Иосифовна Алексеева**,

т/ф. 8 (499) 134-02-97, e-mail: alekseeva@nczd.ru.



В составе факультета 6 кафедр:

Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии. Зав. кафедрой — директор НЦЗД РАМН, академик РАМН, профессор **Александр Александрович Баранов**, тел. 8 (499) 134-30-83, 132-31-78.

Заведующая курсом детской ревматологии — заведующая ревматологическим отделением НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор Е. И. Алексеева.

Кафедра аллергологии и клинической иммунологии.

Зав. кафедрой — директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор **Лейла Сеймуровна Намазова Баранова**,

тел. 8 (499) 134-03-92, факс 8 (499) 783-27-93.



Кафедра гигиены детей и подростков. Зав. кафедрой — директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор **Владислав Ремирович Кучма**, тел. 8 (495) 917-77-87, 917-48-31.

Кафедра детской хирургии. Зав. кафедрой — заведующий хирургическим отделением НЦЗД РАМН, д.м.н., профессор

Игорь Витальевич Киргизов, тел. 8 (499) 134-14-55, 134-13-17.



Кафедра педиатрии. Зав. кафедрой — д.м.н., профессор **Олег Константинович Ботвиньев**, тел. 8 (495) 256-60-25, 259-96-75.

Кафедра детской эндокринологии с курсами диабетологии и эндокринологии. Зав. кафедрой — д.м.н., профессор

Марина Владимировна Шестакова, тел. 8 (495) 124-02-66.



М.Ю. Каган

Областная детская клиническая больница, Оренбург

Врожденная патология $\beta 2$ ламинина (синдром Пирсона): клинические и генетические аспекты

Контактная информация:

Каган Михаил Юдович, нефролог Оренбургской областной детской клинической больницы

Адрес: 460002, Оренбург, Рыбаковская ул., д. 3, тел.: (3532) 57-20-04, e-mail: mkaganorenburg@yahoo.com

Статья поступила: 22.03.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

114

За последнее десятилетие были достигнуты большие успехи в изучении молекулярных основ гломерулярных заболеваний. Было определено, что наиболее частыми причинами врожденного и инфантильного нефротического синдрома являются мутации в генах *NPHS1*, *NPHS2* и *WT1*. Тем не менее, до сих пор у ряда пациентов, имеющих сочетание раннего нефротического синдрома с врожденной патологией других органов, этиология болезни остается неизвестной. Эти случаи продолжают интенсивно исследоваться. Одним из самых важных недавних достижений в понимании молекулярных механизмов раннего нефротического синдрома является открытие мутаций гена *LAMB2*, кодирующего $\beta 2$ ламинин, как причины, лежащей в основе синдрома Пирсона (Pearson syndrome — OMIM#609049). В данной статье автор представляет основные генетические и клинические характеристики этой, недавно идентифицированной, патологии.

Ключевые слова: синдром Пирсона, нефротический синдром, $\beta 2$ ламинин, мальформация органа зрения.

Ламинин — один из основных компонентов базальных мембран, был открыт в 1979 г. в экстракте, полученном из экстрацеллюлярного матрикса опухолевых клеток [1]. Было установлено, что молекула ламинина образуется в результате взаимодействия (полимеризации) трех отдельных полипептидных цепей: α , β , γ . В последующем с помощью иммуногистохимического исследования у млекопитающих удалось идентифицировать 5 различных α -цепей ($\alpha 1$ – $\alpha 5$), 4 β -цепи ($\beta 1$ – $\beta 4$), 3 γ -цепи ($\gamma 1$ – $\gamma 3$) и определить, что каждая из 12 цепей кодируется самостоятельным геном [2].

Теоретически комбинации этих цепей в гетеротримере могут образовать 45 изомеров ламинина. В природе, однако, имеются ограничения возможных комбинаций. Например, $\gamma 2$ цепь может объединяться только с $\alpha 3$ и $\beta 3$ цепями и т.д. К настоящему моменту известно 15 изоформ ламинина, которые в различных тканях служат основой для взаимодействия всех компонентов базальных мембран, включая коллаген 4-го типа, нидоген и протеогликаны. Ламинины также влияют на пролиферацию, дифференцировку и функцию клеток, прилегающих к базальным мембранам [2].

M.Y. Kagan

Regional Children's Hospital, Orenburg

Inherited pathology of $\beta 2$ -laminin (Pearson syndrome): clinical and genetic aspects

For the last decade a great successes were attained in the study of molecular bases of glomerular diseases. It was certain that the most frequent reasons of congenital and infantile nephrotic syndrome are mutations in the genes of *NPHS1*, *NPHS2*, and *WT1*. Nevertheless, until now, a number of patients, having combination of early nephrotic syndrome with inherent pathology of other organs, which etiology remains unknown. These cases continue to be intensively probed. One of the most important recent achievements in understanding of molecular mechanisms of early nephrotic syndrome is the discovery of mutations of gene of *LAMB2*, encoding $\beta 2$ laminin, as the cause of Pearson syndrome (OMIM#609049). In this article the author presents the basic genetic and clinical descriptions of this recently identified pathology.

Key words: Pearson syndrome, congenital nephrotic syndrome, $\beta 2$ laminin, malformation of organ of vision.



Ламинин-521, состоящий из $\alpha 5$, $\beta 2$ и $\gamma 1$ цепей, является одним из важнейших гликопротеинов гломерулярной базальной мембраны и играет важную роль в ее структуре и функции. В середине 90-х годов были изучены мыши с полным дефицитом $\beta 2$ ламинина (*Lamb2*^{-/-}), у которых с рождения отмечался нефротический синдром в сочетании с патологией сетчатки, нейромышечными нарушениями, отставанием в развитии и смертью от параличей на 3–4 неделе жизни [3, 4]. В 2004 г. М. Zenker и соавт. описали 11 детей из двух, не связанных между собой, семей в Турции и Ливане [5]. Все пациенты были рождены от близкородственных браков и имели одинаковую клиническую картину в виде сочетания врожденного нефротического синдрома с комплексом аномалий органа зрения, самой «яркой» из которых была микрокория. Все больные умерли к двухмесячному возрасту от терминальной хронической почечной недостаточности. При аутопсии в почечной ткани был выявлен диффузный мезангиальный склероз. При обследовании родственников пациентов методом гомозиготного картирования авторы определили предполагаемый локус на хромосоме 3p. Эта область содержала ген *LAMB2*, мутации которого, как было показано ранее, являлись причиной врожденного нефротического синдрома у гомозиготных мышей [4]. В дальнейшем, методом прямого секвенирования авторы установили, что у всех пациентов имелись гомозиготные мутации в расположенном на хромосоме 3p21 гене *LAMB2*. Это были нонсенс-мутации 3015delG и R1562X, приводящие к полному отсутствию $\beta 2$ ламинина. Последнее было доказано при посмертном иммуногистохимическом исследовании его экспрессии в тканях почек и глаза [6]. Клинические и морфологические изменения, обнаруженные у данных пациентов, были абсолютно идентичны случаям, которые впервые описал в 1963 г. Pierson и соавт. [7]. Авторы наблюдали двух родных сестер, у которых имелось сочетание врожденного нефротического синдрома и специфических аномалий органа зрения. Позднее, другими исследователями были опубликованы еще несколько похожих случаев, однако потребовалось более 40 лет, чтобы доказать, что речь идет об отдельном наследственном аутосомно-рецессивном заболевании, которое сейчас известно как синдром Пирсона (OMIM#609049). В своей оригинальной работе Pierson и соавт. (1963) подробно описали все клинические и гистопатологические проявления данной болезни: поражение почек, дебютировавшее в неонатальном периоде нефротическим синдромом с быстрым развитием хронической почечной недостаточности (ХПН) и смертью в первые недели жизни. Была представлена аутопсийная картина гистологических изменений почечной ткани в виде диффузного мезангиального склероза. Высокую специфичность имела патология органа зрения. Вследствие аплазии или атрофии *M. dilatator pupillae* клинически определялись узкие зрачки, не реагирующие на свет и атропин. Аутопсия продемонстрировала, что глазной фенотип не ограничивается только микрокорией и представлен комплексом пороков развития, включая аномалии хрусталика, атрофию цилиарных мышц, изменения роговицы и сетчатки [7].

М. Zenker и соавт. в 2005 г. предприняли попытку определить, имели ли дети, описанные Пирсоном в оригинальной статье, дефект $\beta 2$ ламинина [8]. Прямых доказательств получить было невозможно, так как биологический материал от пациентов был не доступен для исследования в связи с их давней смертью в неонатальном периоде. Тем не менее, авторам удалось найти и обследовать живых родственников этих больных. В генетическом тестировании приняли участие мать в возрасте 79 лет и родная сестра пациентов, родная сестра их отца (тетя) и родной брат матери (дядя). Родители этих детей не были родственниками. Мать к 2005 г. достигла возраста 79 лет. В раннем детстве она перенесла эпизод острого, вероятно, постстрептококкового гломеруло-нефрита, от которого полностью выздоровела, не имея в последующем каких-либо ренальных проблем. Отец пациентов умер в возрасте 60 лет от рака желудка. У него не отмечалось ни болезней почек, ни патологии органа зрения. У обследованных родственников были выявлены две мутации *LAMB2*: по одной с материнской и с отцовской линии. У матери пациентов, которая, как предполагалось, должна была быть облигатным гетерозиготным носителем, была выявлена гетерозиготная мутация с. 2067C→G в 16 экзоне, создающая стоп-кодон (Y689X). Сестра отца (тетя пациентов), 77-летняя женщина, оказалась носителем другой гетерозиготной нонсенс-мутации с. 1122T→A в 9 экзоне (C374X). Авторы исследования трактовали эти данные, как косвенные доказательства того, что больные, описанные Пирсоном, были компаунд-гетерозиготными по двум нонсенс-мутациям, что привело к полному отсутствию $\beta 2$ ламинина. Кроме того, данное исследование продемонстрировало тот факт, что обычное гетерозиготное носительство в паре с нормальным аллелем не является фактором, предрасполагающим к заболеваниям почек или глаз [8]. В дальнейшем были описаны дети с подобными нонсенс-мутациями, которые благодаря заместительной почечной терапии пережили период грудного возраста. У всех пациентов развивались прогрессирующая слепота и тяжелые неврологические нарушения в виде задержки психомоторного развития и выраженной мышечной гипотонии. Данные проявления были расценены не как осложнение ХПН, а как результат генетического дефекта. Это соотносится с выраженной экспрессией $\beta 2$ ламинина в структурах глаза и нервной системы в норме [9–12] и с наблюдением за *Lamb2*^{-/-} мышами в эксперименте [11, 13]. Таким образом, первые идентифицированные случаи этой болезни соответствовали классической форме синдрома Пирсона с мутациями, приводящими к преждевременному обрыву трансляции и ассоциированными с полным отсутствием экспрессии данного белка. Тем не менее, нельзя было исключить возможность мутаций, сохраняющих резидуальную функцию и проявляющихся более легким фенотипом. В 2006 г. были опубликованы две работы, демонстрирующие более легкие клинические случаи [14, 15]. У большинства обследованных пациентов были выявлены точковые миссенс-мутации (с. 961T→C; с. 4140C→A; с. 4177C→T) и поражение тех же самых органов, однако течение болезни у них отличалось



от классического описания синдрома Пирсона меньшей тяжестью и более поздним возникновением ренальных и глазных проявлений, а также отсутствием отставания в психомоторном развитии. В этой же группе было два пациента с миссенс — мутацией с. 737G→A, имевших изолированный врожденный нефротический синдром без глазных аномалий [14]. Авторы объяснили это сохранением у данных пациентов резидуальной функции $\beta 2$ ламинина, которой хватило для эмбриогенеза органа зрения и оказалось недостаточно для нормального развития почечной ткани.

В 2007 г. был описан первый случай синдрома Пирсона в России [16]. У пациента отмечалась гомозиготная миссенс-мутация с. 499G→T в 5 экзоне *LAMB2*, которая приводит к миссенс-изменениям в молекуле $\beta 2$ ламинина, D167Y. Этот аминокислотный остаток локализован в VI домене, который важен для полимеризации ламинина. Данная мутация находится в эволюционно консервативной части белка и замененный аспарагин присутствует в 167-й позиции в молекуле $\beta 2$ ламинина у различных биологических видов (мышь, курица и т.д.) и в человеческих $\beta 1$ и $\beta 3$ ламининах. Пациент имел врожденный нефротический синдром и врожденную миопию высокой степени без микрокории. У него отмечалось соответствующее возрасту психомоторное развитие. ХПН у этого мальчика развилась только к возрасту 16 месяцев. Тремя месяцами ранее у него возникла двусторонняя отслойка сетчатки, с полной потерей зрения левого глаза. Этот случай также является проявлением более легкого фенотипа, чем при классическом синдроме Пирсона.

Морфологические изменения почек при синдроме Пирсона у человека мало сопоставимы с моделью заболевания у животных. У большинства описанных ранее пациентов отмечался диффузный мезангиальный склероз, сопровождающийся в ряде случаев формированием полулуний [5–8, 10, 15]. В то же время, морфологические изменения в почках у мышей больше соответствуют минимальным изменениям [4], что, вероятно, связано с разным значением $\beta 2$ ламинина для развития почек у мышей и у человека. Дезорганизация коллагена и протеогликанов, которая наблюдается при диффузном мезангиальном склерозе, может быть объяснена нарушением взаимодействия между основными компонентами гломерулярной базальной мембраны при отсутствии $\beta 2$ ламинина. Формирование полулуний у некоторых пациентов, вероятно, связано с повышенной хрупкостью поврежденной гломерулярной базальной мембраны и экссудацией плазменных белков через мембрану в просвет капсулы Шумлянского–Боумана.

Необходимо отметить, что у большинства известных к настоящему моменту пациентов сроки возникновения нефротического синдрома, скорость развития и прогрессирования ХПН, выраженность изменений органа зрения находились в прямой зависимости от тяжести выявленных мутаций. Однако, южно-корейскими авторами [17] недавно было опубликовано наблюдение за пациентом с биаллельными «усеченными» мутациями и предполагаемым полным отсутствием $\beta 2$ ламинина, у которого нефротический синдром развился

только в возрасте 9 месяцев и не было признаков ХПН к двухлетнему возрасту. Этот случай позволяет высказывать предположение о возможной у некоторых больных молекулярной компенсации имеющегося дефекта за счет большей экспрессии других β цепей ламинина. Следует признать, что к настоящему моменту не известен весь спектр возможных клинических и морфологических проявлений при $\beta 2$ ламининопатии, в связи с чем дальнейшее сопоставление данных генетического исследования с результатами длительного наблюдения за всеми пациентами представляется очень важным для определения прогностических маркеров различной экспрессии фенотипа.

Интересным является и вопрос о том, может ли синдром Пирсона быть трехлокусной болезнью? При другой хорошо изученной ламининопатии — врожденном буллезном эпидермолизе, повреждение ламинина-332 может быть вызвано дефектом любой из трех его цепей, то есть мутациями *LAMA3*, *LAMB3* или *LAMC2*, тогда как патология ламинина-521 сейчас ассоциируется только с $\beta 2$ ламинином. По всей вероятности, это различие может быть связано с тем, что все цепи ламинина-332 имеют одинаковую экспрессию и распределение, ограниченные только базальными мембранами кожи и слизистой оболочки. Цепи $\alpha 5$ и $\gamma 1$, партнеры цепи $\beta 2$ в ламинине-521, напротив, имеют значительно более широкую дистрибуцию в тканях по сравнению с самой $\beta 2$ цепью. Поэтому можно предположить, что патология цепи $\alpha 5$ и, особенно, $\gamma 1$ может быть просто несовместима с жизнью и сопровождается внутриутробной гибелью плода [18].

Таким образом, в типичных случаях диагноз синдрома Пирсона может быть поставлен на основании классических клинических данных при сочетании врожденного или инфантильного нефротического синдрома с микрокорией. Молекулярное исследование *LAMB2* всегда подтверждает диагноз у таких пациентов; оно особенно необходимо в тех случаях, когда родители заинтересованы в ранней пренатальной диагностике при будущей беременности. При сочетании рано дебютировавшего нефротического синдрома с менее типичными глазными симптомами — молекулярный анализ *LAMB2* является ключевым диагностическим методом. Мутации *LAMB2* редко бывают причиной изолированного нефротического синдрома. В подобных случаях исследование этого гена показано при сочетании врожденного или инфантильного нефротического синдрома с диффузным мезангиальным склерозом при негативных результатах мутационного анализа генов *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1* и *PLCE1*.

Принимая во внимание значительную вариабельность *LAMB2*-ассоциированных заболеваний, вероятно объяснимых не только различной тяжестью мутаций, но и возможной молекулярной компенсацией врожденного дефекта другими изоформами β ламинина, прогнозировать фенотип на основе данных генетического исследования нужно с большой осторожностью. Особенно это касается возможных неврологических нарушений. Тем не менее, в пределах членов одной семьи фенотип характеризуется высоким постоянством.



Пациенты с синдромом Пирсона в большинстве случаев наблюдаются детским нефрологом. Специфическая терапия в настоящее время не разработана. Нефрэктомия для предотвращения значительных ренальных потерь белка может быть необходима по аналогии с финским типом врожденного нефротического синдрома [19]. В настоящее время единственной терапевтической опцией является трансплантация почки. Количество пациентов с длительным катамнезом после трансплантации пока еще очень незначительно, но ни у кого из них не было выявлено возврата диффузного мезангиального склероза в трансплантат. Пациенты с доказанной патологией $\beta 2$ ламинина обязательно должны наблюдаться офтальмологом, т.к. имеется высокий риск развития отслойки сетчатки даже при отсутствии видимых врожденных глазных аномалий. При синдроме Пирсона необходимо проводить дифференциальный диагноз с синдромом Галловей–Мовата

[20]. Сочетание нефротического синдрома с врожденной микроцефалией является ключевым признаком последнего синдрома. Тем не менее, микроцефалия была описана и при синдроме Пирсона, однако она не была врожденной и развивалась в течение первого года жизни. К настоящему моменту опубликовано несколько наблюдений синдрома Галловей–Мовата в сочетании с глазными изменениями, похожими на таковые при синдроме Пирсона. Тем не менее, пока нет доказательств того, что два данных заболевания могут быть аллельными [20].

Поражение почек, по всей вероятности, является обязательным проявлением патологии $\beta 2$ ламинина, так как к моменту подготовки данной статьи к печати не было опубликовано ни одного случая выявления мутаций *LAMB2* у пациентов с отсутствием ренальной патологии при изолированной микрокории или в сочетании микрокории с неврологическими изменениями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Timpl R., Rohde H., Robey P.G. et al. Laminin: a glycoprotein from basement membranes // *J. Biol. Chem.* — 1979; 254: 9933–9937.
2. Tunggal P., Smyth N., Paulsson M., Ott M.C. Laminins: structure and genetic regulation // *Microsc. Res. Tech.* — 2000; 51: 214–27.
3. Noakes P.G., Gautam M., Mudd J. et al. Aberrant differentiation of neuromuscular junctions in mice lacking s-laminin/laminin beta 2 // *Nature.* — 1995; 374: 258–262.
4. Noakes P.G., Miner J.H., Gautam M. et al. The renal glomerulus of mice lacking s-laminin/laminin beta 2: nephrosis despite molecular compensation by laminin beta 1 // *Nat. Genet.* — 1995; 10: 400–6.
5. Zenker M., Tralau T., Lennert T. et al. Congenital nephrosis, mesangial sclerosis, and distinct eye abnormalities with microcoria: an autosomal recessive syndrome // *Am. J. Med. Genet.* — 2004; 130 (A): 138–45.
6. Zenker M., Aigner T., Wendler O. et al. Human laminin {beta}2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities // *Hum. Mol. Genet.* — 2004; 13: 2625–32.
7. Pierson M., Cordier J., Hervouet F., Rauber G. An Unusual Congenital and Familial Congenital Malformative Combination Involving the Eye and Kidney // *J. Genet. Hum.* — 1963; 12: 184–213.
8. Zenker M., Pierson M., Jonveaux P., Reis A. Demonstration of two novel *LAMB2* mutations in the original Pierson syndrome family reported 42 years ago // *Am. J. Med. Genet.* — 2005; 138 (A): 73–74.
9. Wang T.H., Lindsey J.D., Weinreb R.N. Laminin subtype distribution in the human ciliary body // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1994; 35: 3776–3782.

10. Wuhl E., Kogan J., Zurowska A. et al. Neurodevelopmental deficits in Pierson (microcoria-congenital nephrosis) syndrome // *Am. J. Med. Genet.* — 2007; 143 (A): 311–9.
11. Hunter D.D., Shah V., Merlie J.P., Sanes J.R. A laminin-like adhesive protein concentrated in the synaptic cleft of the neuromuscular junction // *Nature.* — 1989; 338: 229–234.
12. Libby R.T., Champlaud M.F., Claudepierre T. et al. Laminin expression in adult and developing retinae: Evidence of two novel CNS laminins // *J. Neurosci.* — 2000; 20: 6517–6528.
13. Hinkes B.G., Mucha B., Vlangos C.N. et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (*NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, and *LAMB2*) // *Pediatrics.* — 2007; 119: 907–919.
14. Hasselbacher K., Wiggins R.C., Matejas V. et al. Recessive missense mutations in *LAMB2* expand the clinical spectrum of *LAMB2*-associated disorders // *Kidney Int.* — 2006; 70: 1008–12.
15. Matejas V., Al-Gazali L., Amirlak I., Zenker M. A syndrome comprising childhood-onset glomerular kidney disease and ocular abnormalities with progressive loss of vision is caused by mutated *LAMB2* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2006. — 21: 3283–6.
16. Kagan M., Cohen A., Matejas V. et al. A milder variant of Pierson syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2008; 23: 323–327.
17. Choi H.J., Lee B.H., Kang J.H. et al. Variable phenotype of Pierson syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2008; 23 (6): 995–1000.
18. Miner J.H., Yurchenco P.D. Laminin functions in tissue morphogenesis // *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* — 2004; 20: 255–284.
19. Holmberg C., Antikainen M., Ronnholm K. et al. Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type // *Pediatr. Nephrol.* — 1995; 9 (1): 87–93.
20. Dietrich A., Matejas V., Bitzan M. et al. Analysis of genes encoding laminin beta2 and related proteins in patients with Galloway-Mowat syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 2008; 23 (10): 1779–86.

Праздник «День защиты детей, которые не как все»

Еще с советских времен запомнился детским врачам страны такой щемящий душу своей трогательностью праздник, как международный День защиты детей, потому что это был праздник торжества гуманизма, всепоглощающей любви государства и общества к самым маленьким и беззащитным его членам — детям. В этот день по всей стране из радиоприемников звучали в исполнении лучших коллективов красивые детские песни, а сердца педиатров переполняла гордость за лучшую в мире систему охраны здоровья детей...

Прошли годы. В стране многое изменилось: детей становилось все меньше, здоровье их ухудшалось, и даже стала ставиться под сомнение доказавшая всему миру свою эффективность система наблюдения детей специально подготовленными педиатрами.

Но детские врачи — патриоты своей страны (а как же иначе — ведь они ежедневно держат в своих руках ее будущее) не сдавались и верили в лучшее. Верили, что

придет день, и государство повернется лицом к своим детям, что будут пересмотрены принципы финансирования, и на детское здравоохранение тоже станут выделять достойные деньги, что государство сможет реализовать социальные проекты по поддержке семьи.

Мы не просто ждали, мы продолжали ежегодно проводить этот праздник — День защиты детей. Вместе со своими коллегами по всей стране, объединенными в могучую профессиональную ассоциацию — Союз педиатров России, мы устраивали свои акции. В этот день мы выезжали к детям-сиротам, или в труднодоступные сельские районы, или к детям, проживающим в закрытых военных городках, или, например, в монастырях. Бригады из наших лучших специалистов, оснащенные новейшим мобильным оборудованием, оказывали медицинскую помощь самого высокого уровня тем, кто в ней больше всего нуждался. А ведущее педиатрическое учреждение страны — Научный центр здоровья детей РАМН — в этот день всегда проводило День открытых дверей, когда двери Центра открывались для всех нуждающихся в медицинской помощи. В этот знаковый день любой обратившийся на обследование или за консультацией мог получить ее без предварительной записи, без всяких направляющих документов, совершенно бесплатно и, главное, наивысшего уровня.

Постепенно ожидания стали сбываться: появились Национальные приоритетные проекты, была сформулирована и реализована новая демографическая политика страны, маленькие пациенты со многими тяжелейшими болезнями стали получать высокотехнологичную медицинскую помощь, гарантированную государством. Первый канал ТВ ежегодно в день 1 июня стал привлекать целый десант артистов для того, чтобы устроить праздник многим больным детишкам. За ним стали «подтягиваться» и другие СМИ.

Ну а Научный центр здоровья детей РАМН по-прежнему продолжает свои первоиюньские акции. В этом, 2010 году, накануне Дня защиты детей, 29 мая, бригада врачей Центра в составе наиболее востребованных специалистов (педиатров, нефролога, аллерголога, пульмонолога, неонатолога, окулиста, невролога, ортопеда, оториноларинголога, кардиолога, гастроэнтеролога, дерматолога, эндокринолога, маммолога, гинеколога, хирурга-уролога, специалистов по ультразвуковой и лабораторной диагностике — всего 20 человек) выезжала в военный городок «Власиха». Почему именно в военный городок? Так получается, что дети военнослужащих, в силу специфики службы родителей, не имеют возможности постоянно наблюдаться в многопрофильных детских учреждениях, и подчас только такие выездные диспансеризации могут разом разрешить накопившиеся проблемы. Всего было осмотрено 225 детей разного возраста от 1,5 месяцев до 15 лет, проведено более 800 консультаций и около 100 ультразвуковых обследований. Около 80 детей по состоянию

118



Прием детей в военном городке «Власиха»



здоровья нуждаются в проведении углубленного обследования, которое будет проводиться на базе Центра.

Ну а само 1 июня проходило по необычному сценарию. В этом году было решено сделать героями праздника детей с редкими болезнями. Поэтому название акции этого года звучало как «**День защиты детей, которые не как все**».

Цель — привлечь внимание общества и государства к проблеме детей с редкими (орфанными) болезнями.

Для достижения этой цели в НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН собрались пациенты и пациентские организации, объединяющие семьи, дети которых страдают такими редкими болезнями, как **муковисцидоз, мукополисахаридоз, болезнь Гоше, рассеянный склероз, несовершенный остеогенез («хрупкие» дети)** и некоторыми другими, более часто встречающимися, но тоже чрезвычайно инвалидизирующими или даже фатальными без соответствующего лечения болезнями — **ревматоидным артритом, детским церебральным параличом (ДЦП) и др.**

Все дети — пациенты НЦЗД РАМН. Праздник включал концертно-развлекательную часть для пациентов, сладкий стол, создание коллективной открытки Президенту страны Д.А. Медведеву, Премьер-министру России В.В. Путину и Первой леди России С.В. Медведевой.

Кульминацией праздника стала акция «**Полет душ**». В 13.00 все дети дружно вышли на площадь перед Реабилитационным центром. В руках у детей были надувные шары. Каждая группа детей держала шарик одного цвета. Дети с муковисцидозом запускали голубые шары, символизирующие воздух, в знак того, что все дети с муковисцидозом хотят дышать и жить так же, как и все остальные люди на Земле. Соответственно, дети с другими болезнями тоже выбрали шарик «своих» цветов — оранжевые, зеленые, белые, красные и т.д. Самое большое желание каждого малыша взрослые, по его просьбе, написали на шарике.

В этот момент к участникам праздника присоединились пациенты НИИ педиатрии (те, кто лежат в отделениях круглосуточного пребывания) и все желающие дети из КДЦ (Консультативно-диагностического центра), пришедшие в этот день на какую-либо консультацию или обследование. Всем им, естественно, тоже вручили шары. Всего в акции приняли участие около 500 детей. И одновременно шарикі взмыли ввысь...

Руководство страны не может не видеть молебны в глазах детей! Ведь выжить они смогут только, если



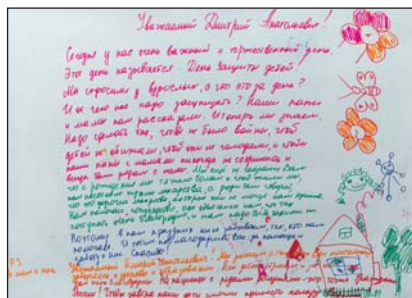
Самое большое желание каждого малыша взрослые надписывали на шарике



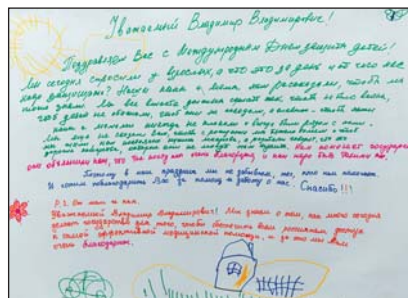
Директор НЦЗД РАМН академик А.А. Баранов отвечает на вопросы многочисленных журналистов

119

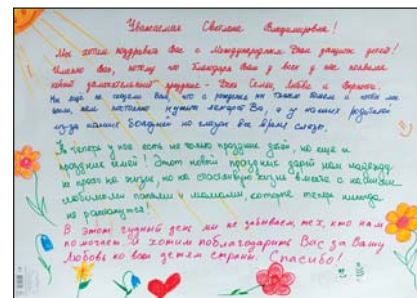
все общество перестанет быть равнодушным к боли и горестям обделенных с рождения здоровьем детейшек, а государство, наконец, сможет организовать для них достойную медицинскую помощь. Потому что сегодня, благодаря достижениям современной медицины, эта группа болезней перешла из паллиативной медицины в курабельную!



Открытка Президенту России Д.А. Медведеву



Открытка Премьер-министру России В.В. Путину



Открытка Первой леди России С.В. Медведевой



О порядке медицинского обеспечения детско-юношеского спорта: совещание рабочей группы по спортивной медицине и антидопинговому обеспечению

В конце 2009 г. было принято Постановление Правительства РФ № 812, которое призвано существенно изменить и улучшить медико-биологическое обеспечение спортсменов сборных команд РФ. Однако существенным недостатком постановления является отсутствие подходов к медико-биологическому обеспечению детско-юношеского спорта. В связи с этим, Минздравсоцразвития РФ в настоящее время занято разработкой новых нормативных документов о порядке медицинского обеспечения детско-юношеского спорта.

По этому поводу на базе Научного центра здоровья детей РАМН состоялось совещание рабочей группы по спортивной медицине и антидопинговому обеспечению совета при Президенте Российской Федерации по развитию физической культуры и спорта, спорта высших достижений, подготовке и проведению XXII Олимпийских зимних игр и XI Паралимпийских зимних игр — 2014 в г. Сочи, XXVII всемирной летней Универсиады — 2013 в г. Казани, состоявшееся под руководством Руководителя ФМБА В.В. Уйбы 11 июня 2010 г. На совещании обсуждались вопросы медицинского обеспечения детско-юношеского спорта, новые подходы к повышению функциональных возможностей организма спортсменов.

Выбор места проведения данного совещания не случаен. В Центре имеются 30-летние наработки по медицинскому обеспечению детского спорта. Применение разработанных в НЦЗД РАМН диагностических, восстановительно-реабилитационных и фармакологических программ значительно повысило качество обследования наблюдаемых спортсменов, а также помогло увеличить их спортивную результативность. Среди спортсменов, наблюдающихся

в Центре — чемпионы России, Европы и призеры чемпионата мира среди юношей по плаванию и большому теннису, а также кандидаты для участия в первых юношеских Олимпийских играх в Сингапуре. При участии сотрудников Центра осуществлялась предолимпийская подготовка серебряного призера Олимпийских игр в Пекине 2008 г. по плаванию — Михаила Полищука, серебряного и бронзового призера Олимпийских игр в Ванкувере 2010 г. — Ивана Скобрева.

По данным государственного статистического учета, количество занимающихся физической культурой и спортом детей год от года растет. Сегодня имеет место отчетливый рост численности спортшкол (4951 в 2003 г. и 5062 в 2008 г.). Однако, на фоне этой вроде бы радужной тенденции, есть и менее приятные закономерности — снижение эффективности их работы: из 150 учащихся в лучшем случае только один достигает уровня высшего мастерства; лишь 35% занимающихся выполняют нормы массовых спортивных разрядов; а при оценке состояния здоровья детей и подростков, занимающихся спортом, практически здоровыми признаны лишь 33,6% от числа всех юных спортсменов (оставшиеся 67% имеют те или иные отклонения в состоянии здоровья, а также хроническую патологию в компенсированной форме).

И всему этому, конечно, есть объяснение. Медицинское сопровождение детского спорта резко ухудшилось в 90-е годы, когда количество врачебно-физкультурных диспансеров сократилось с 250 до 100, а в оставшихся были закрыты почти все детские отделения. Созданная в стране в середине 50-х гг. прошлого века система медицинского обеспечения физической культуры и спор-



Олимпийец Иван Скобрин на приеме у руководства Научного центра здоровья детей РАМН



Участники рабочей группы в Научном центре здоровья детей РАМН



та испытывает в настоящее время серьезные трудности, связанные как с финансовыми проблемами отрасли, так и с реорганизацией, ликвидацией спортивных организаций.

До настоящего времени в стране не выработана государственная политика в области детско-юношеского спорта как на уровне федеральных органов управления, так и в субъектах Российской Федерации. Кроме того, имеются нерешенные вопросы нормативно-правового и организационного характера, сдерживающие дальнейшее развитие системы детско-юношеского спорта.

Наряду с этим в настоящее время все более напряженные физические и психические нагрузки при тренировках, направленные на достижение высоких спортивных результатов, зачастую приводят к еще большему увеличению отклонений состояния здоровья детей и подростков. Среди состава сборных юношеских команд квалифицированное медицинское обследование проходят лишь 75–80%. При этом около 10% спортсменов не допускаются к тренировкам по состоянию здоровья, у 50% ведущих спортсменов выявлены хронические заболевания, у 37,5% имеются функциональные изменения и только у 2,5% спортсменов высокой квалификации функциональное состояние оценивается как хорошее.

Детский спорт — явление социальное, реально отражающее те проблемы, которые происходят в нашем обществе. В настоящее время детский спорт и в правовом аспекте совершенно не защищен. Нормативных актов о начале занятий спортом, величине нагрузки, количестве соревнований и медицинском страховании до сих пор не существует. **По возрастному цензу начало занятий спортом в нормативных государственных актах все еще не регламентировано.** Тренеры по своему усмотрению начинают раннюю специализацию детей с 4–5 лет не только в гимнастике, плавании, фигурном катании, акробатике, но и хоккее, футболе, куда активно привлекаются и девочки.

Природа однажды и на всю жизнь наделила каждого из нас определенным набором генов и разнообразными детерминированными механизмами фенотипической адаптации. И если этот не возобновляемый запас растрачен в раннем детстве на выполнение неадекватных физических нагрузок, то интеллектуальная и физическая адаптация в социум после прекращения занятий профессиональным спортом становится весьма затруднительной, а в некоторых случаях и проблематичной.

Это дает основание утверждать, что бездумная эйфория, связанная с вовлечением в интенсивные профессиональные физические нагрузки детей в раннем детстве, не имеет под собой объективных физиологических оснований и себя не оправдывает. До 90% таких детей достаточно быстро прекращают занятия спортом. Конечно, есть генетически одаренные дети с хорошими врожденными качествами динамических действий (так называемые моторно одаренные дети). Они требуют особого персонального отношения к себе, но следует иметь в виду, что перегрузка тренировками может закончиться плохо и для них. Именно поэтому роль врача в спортивном отборе в детском и юношеском спорте должна быть решающей, когда к занятиям спортом должны допускаться только дети, прошедшие серьезное медицинское освидетельствование в государственных медицинских учреждениях.

Дискуссионной является проблема привлечения детей к соревновательной деятельности. Безусловно, дети должны соревноваться. Соревнования способствуют рас-



Во время заседания

ширению функциональной лабильности отдельных систем и в целом всего организма, ибо на соревнованиях занимающийся должен показать максимально возможный для себя результат. Но возникает вопрос: с какого возраста и в чем дети должны соревноваться?

Еще одной немаловажной проблемой является участие детей в спорте высших достижений. В детском спорте высших достижений необходимо неукоснительно соблюдать следующее правило: нормальное развитие ребенка ни в коем случае не должно ставиться под угрозу ради кратковременного успеха в спорте. Юношеские соревнования последних лет показали, что результаты юношей и девушек очень близки к рекордам взрослых спортсменов. Это значит, что в детско-юношеском спорте идет опасный процесс — наблюдается массовая производственная эксплуатация детского труда. В последнее время входит в практику заключение трудового договора со спортсменом, не достигшим 14 лет.

По мнению независимых экспертов, постановка вопроса о вовлечении в трудовые отношения детей-спортсменов в возрасте до 14 лет свидетельствует о тревожных тенденциях в обеспечении прав детей в РФ, поскольку в рыночных условиях трудовые отношения ребенка-спортсмена и работодателя, заинтересованного в получении максимальной прибыли — это отношения неравенства и эксплуатации.

Решению всех этих вопросов и было посвящено совещание рабочей группы по спортивной медицине и антидопинговому обеспечению. Итогом встречи стало общее настроение участников заседания, которое можно определить как созидательный эмоциональный подъем. Ведь именно на такой положительной волне, после всестороннего обсуждения накопившихся вопросов, а главное с конкретными мыслями о следующих важных шагах по решению проблемы, разошлись по своим рабочим местам руководитель Департамента медицинской помощи детям и родовспоможения В.И. Широкова, главный специалист по спортивной медицине Б.А. Поляев и многие другие авторитетные специалисты. С уверенностью, что судьба детско-юношеских физкультуры и спорта — в надежных руках.

Но все же очень хочется надеяться, что Федеральный закон «О физической культуре и спорте», впрочем как и «Закон об охране здоровья детей», в которых все будет расставлено по своим местам, будут приняты в ближайшее время.



Конференция Союза педиатров России Актуальные проблемы педиатрии

г. Ханты-Мансийск, 26–27 апреля 2010 г.

Впервые педиатрический форум столь высокого ранга состоялся в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре.

Основные направления работы Конференции

Современные возможности и перспективы профилактики и лечения детских болезней, применение стандартов, протоколов и клинических рекомендаций. Проблемы вакцинопрофилактики и Национальный календарь профилактических прививок. Принципы выхаживания и вскармливания недоношенных и маловесных детей. Фармацевтический рынок — вопросы эффективности и безопасности применения лекарственных средств у детей на современном этапе. Национальная программа по детскому питанию: перспективы, реализация, внедрение, вопросы рационального и лечебного питания детей. Актуальные вопросы детской хирургии, кардиологии, гастроэнтерологии, нефрологии, ревматологии, психиатрии и наркологии.

Открытие Конференции

Церемония открытия Конференции проходила в Большом зале концертно-театрального центра «Югра-Классик». Участников Конференции приветствовали заместитель Губернатора Ханты-Мансийского автономного округа — Югры В.Ф. Новицкий; профессор, заместитель директора по научной работе, директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН Л.С. Намазова-Баранова;

директор департамента здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа — Югры В.С. Кольцов; вице-президент Ассоциации работников здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа — Югры Н.Д. Олейник; председатель Общественной палаты Ханты-Мансийского автономного округа — Югры В.И. Денисов. В ходе открытия Конференции состоялась торжественная церемония награждения 23 лучших врачей-педиатров и медицинских сестер округа почетными грамотами и благодарственными письмами. Завершилась церемония открытия Конференции театрализованным представлением.

Научная часть

Мероприятия Конференции Союза педиатров России в Ханты-Мансийске проходили в четырех залах (3 зала концертно-театрального центра «Югра-Классик» и 1 зал Ханты-Мансийской государственной медицинской академии), в которых в дни работы Конференции проведены параллельные симпозиумы.

Научная программа Конференции включала 24 симпозиума, на которых прозвучало 90 научных докладов, 2 встречи с профессорами (профессор Л.М. Кузенкова «Рассеянный склероз у детей — состояние проблемы»; профессор Е.И. Алексеева «Ювенильный ревматоидный артрит: современные представления о диагностике и лечении») и 1 школу-семинар (профессор Е.И. Алексеева «Можно ли лечить тяжелый ювенильный артрит без глюкокортикоидов?»). В рамках работы Конференции ведущие



Председатели одного из симпозиумов: профессора Петровский Ф.И., Намазова-Баранова Л.С., Огородова Л.М.



Интересная научная программа обеспечила высокую посещаемость симпозиумов



Мастер-класс по хирургии от профессора И.В. Киргизова



Дети приветствуют участников конференции музыкальным представлением

специалисты страны провели консультационные приемы в детской поликлинике Окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска (профессор Л.М. Кузенкова; профессор Е.И. Алексеева; профессор И.А. Ковалев; профессор П.П. Балашов); профессором И.В. Киргизовым была проведена сложная хирургическая операция, на которой присутствовали детские хирурги округа.

Всего в работе Конференции приняли участие более 550 детских врачей со всех территорий округа, студентов старших курсов Ханты-Мансийской государственной медицинской академии и педиатрического факультета Сургутского государственного университета.

Заккрытие Конференции

На закрытии Конференции сопредседателями была подчеркнута важность проведения этого мероприятия и его большое практическое значение для развития здравоохранения автономного округа. Так, директор Департамента здравоохранения В.С. Кольцов отметил, что активное обсуждение современных достижений медицинской науки, фармакологии и новых медицинских технологий, прошедшее в рамках Конференции, будет способствовать снижению заболеваемости, инвалидности и достижению высокого качества жизни семьи. Завершилась церемония закрытия Конференции Союза педиатров России в Ханты-Мансийске исполнением Гимна Союза педиатров России (авторы М. Галактионова, С. Пучинин).

В дни работы Конференции Союз педиатров России с целью поддержки всех детских врачей, заинтересованных в непрерывном образовании и профессиональном росте, предоставил возможность участникам бесплатно получить последние номера своих журналов («Вопросы современной педиатрии» и «Педиатрическая фармакология») за 2009–2010 гг.

Информационные материалы, а также призы и подарки победителям различных лотерей и конкурсов были предоставлены участниками проходящей одновременно

с конференцией выставки производителей медицинского оборудования, питания, фармпрепаратов и средств гигиены для детей.

Успешное проведение Конференция Союза педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» в г. Ханты-Мансийск подтвердило высокую значимость и перспективность выбранного Союзом педиатров России курса на проведение педиатрических форумов на территориях РФ с целью усиления научной, практической и просветительской работы среди педиатров России.

123



Генеральная ассамблея Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA)

В канун научной встречи во Флоренции в декабре 2009 г.* состоялось заседание Генеральной ассамблеи Европейской педиатрической ассоциации. Участники Генеральной ассамблеи проголосовали за решения, которые определили направления будущей деятельности EPA/UNEPSA.

На заседании Генеральной ассамблеи состоялось переизбрание состава Совета Европейской педиатрической ассоциации.

В настоящее время в состав Совета входят:

- А. Konstantopoulos (Греция), президент (срок полномочий заканчивается в 2011 г.);
- М. Pettoello-Mantovani (Италия), генеральный секретарь (срок полномочий заканчивается в 2011 г.);
- А. Баранов (Россия), вице-президент (срок полномочий заканчивается в 2011 г.);
- М. Моуа (Испания), вице-президент (срок полномочий заканчивается в 2011 г.);
- J. Ehrich (Германия), казначей (срок полномочий заканчивается в 2011 г.);
- F. Culli (Турция), член совета (срок полномочий заканчивается в 2011 г.);
- L. Szabo (Венгрия), член совета (срок полномочий заканчивается в 2011 г.);
- А. Rubino (Италия), предыдущий президент;
- W. Kaulfersch (Австрия), член совета, президент 5-го Европейского конгресса педиатров-2011.

Город Вена и Австрийское общество детской и подростковой медицины будут хозяевами проведения 5-го Европейского конгресса педиатров. Столица Австрии является превосходным местом для международного медицинского конгресса. Это город богатой культуры, современных достижений и имеет слав-

ную историю в области медицины. Вена расположена в сердце Европы и до нее легко добраться самолетом, поездом или на машине. Город готов предложить великолепную инфраструктуру для проведения конференций и высокопрофессиональный сервис, необходимый для организации 5-го Европейского конгресса педиатров. Для получения информации приглашаем посетить сайт [Europaediatrics-2011
www.europaediatrics2011.org](http://Europaediatrics-2011.www.europaediatrics2011.org).

Генеральная ассамблея также взяла на себя инициативу изыскать дополнительные возможности для образования педиатров, в первую очередь в области последилового непрерывного медицинского образования.

Цель данной инициативы — предоставить европейским педиатрам возможность принимать участие в кратких курсах и семинарах, которые позволят им совершенствовать свои научные знания и развивать клинические навыки.

И наконец, на Генеральной ассамблее было принято соглашение о взаимодействии с Европейской академией педиатрии (AAP, ранее CESP). Два сообщества приняли решение о более тесном сотрудничестве и выбрали представителей из обеих ассоциаций для его координации.

EPA/UNEPSA также решила предложить Европейской академии педиатрии одну из двух вакансий в Постоянном комитете Международной педиатрической ассоциации (IPA) от Европейского региона. Благодаря этой инициативе, Европейская академия педиатрии была приглашена для выдвижения своих кандидатов в Постоянный комитет, выборы которого состоятся в Йоханнесбурге в августе 2010 г.

Новости от педиатрических сообществ

Турция. С большой печалью международное педиатрическое сообщество восприняло весть о смерти профессора Ihsana Dogramaci, основателя UMEMPS (Общество педиатров Ближнего Востока и Средиземноморья) и бывшего президента Международной педиатрической ассоциации. Педиатр по профессии, профессор Dagramaci был крупным ученым и человеком огромного гуманизма. Последние полвека он играл ведущую роль в мировом сообществе в вопросах улучшения детской выживаемости, особенно как активный сторонник иммунизации, грудного вскармливания и организации больниц с благоприятными условиями для грудного вскармливания. С его уходом мировое детское сообщество потеряло большого борца.

Международная педиатрическая ассоциация (IPA). Ведется активная подготовительная работа к 26-му международному конгрессу педиатров. Конгресс будет проходить в Йоханнесбурге 4–9 августа 2010 г. Под

девизом «Simunye — we are one» педиатры со всего мира соберутся впервые в Южной Африканской республике, чтобы обратиться к проблеме здоровья детей во всем мире. Во время конгресса IPA будут проведены выборы руководящего состава Ассоциации — президента и членов Постоянного комитета 2010–2013 гг., а также будет выбран город проведения Конгресса в 2016 г.

EPA/UNEPSA с гордостью провозглашает, что ее президент профессор Konstantopoulos является кандидатом на пост будущего президента международной педиатрической ассоциации.

Профессор Konstantopoulos всегда был и остается сторонником улучшения оказания медицинской помощи детям. Его предвыборная кампания получала поддержку ряда национальных и региональных обществ и с энтузиазмом встречена многими уважаемыми коллегами.

* От редакции: подробно см.: Педиатрическая фармакология. — 2010; 7 (1): 96–99.



Швейцария. Недавнее европейское исследование выявило, что дети могут улучшить свое физическое здоровье и похудеть, если они принимают участие в структурированной программе физической подготовки. Представленные в Британском медицинском журнале результаты исследования предлагают школам Европы внедрить программы, эффективно улучшающие здоровье и физическое состояние подростков, и подготовить их к здоровой взрослой жизни. Исследователи во главе с Институтом Exercise and Health Sciences в университете Базеля в Швейцарии исследовали группу из 540 здоровых детей в 15 швейцарских школах в течение 9 месяцев. Целью этого исследования стала оценка влияния программы физической подготовки на физическое и психологическое здоровье школьников. В Европе детское ожирение и уровень сердечно-сосудистых заболеваний продолжают расти. По данным 2005 г. каждый пятый ребенок в Европе имеет лишний вес или страдает от ожирения. Анализ результатов исследований, проведенных в Европе более чем за 30 лет, указывает на изменения, произошедшие в середине 1990-х гг. Эксперты полагают, что цифры будут только расти, если не предпринимать никаких усилий.

Турция. Педиатрическая ассоциация Турции отмечает 80-летие в 2010 г. По этому случаю 20–21 января была организована двухдневная научная программа в Стамбуле с участием представителей членов и глав всех педиатрических ведомств Турции. С целью развития сотрудничества между соседствующими педиатрическими обществами и обсуждения общих проблем были приглашены президенты всех Балканских педиатрических обществ. Все они приняли участие в сессии: «Оценка систем здравоохранения в Балканских странах и их влияние на здоровье ребенка». Представителем от EPA/UNEPSA был ее президент профессор Konstantopoulos.

Швеция. Как известно, кожа — самый большой орган в организме человека, является эффективным барьером для бактерий. Но крайне нежная кожа недоношенного ребенка может стать идеальной почвой для размножения микроорганизмов, которые являются пусковым механизмом при определенных инфекционных заболеваниях. Шведская команда исследователей в публикации для журнала «Педиатрические исследования» отметила, что особый вид стафилококка может прикрепляться непосредственно к коже при помощи адгезивных фимбрий и вызывать инфекцию. Исследователи Karolinska Institute объяснили, что стафилококк колонизируется на коже ребенка и слизистых оболочках сразу после рождения. В целом между бактериями и организмом хозяина не возникает никаких проблем. Тем не менее у недоношенных детей или ослабленных взрослых бактерии могут вызывать сепсис. Исследователи обнаружили, что фимбрии способствуют адгезии бактерий к клеткам хозяина, приводя к развитию инфекции.

Египет. Египетская ассоциация педиатров во время своего ежегодного конгресса, который проводился в Асуане 3–5 февраля 2010 г., отметила бриллиантовый юбилей. Конгресс был организован в сотрудничестве с международной педиатрической ассоциацией и Американской академией педиатрии. Египетская ассоциация педиатрии считается одной из старейших научных медицинских ассоциаций не только в Египте, но и во всем мире. Она проводит ежегодные форумы на протяжении 75 лет. В дополнение к ежегодным конгрессам проводятся курсы-тренинги и семинары для повышения научного и социального уровня своих членов. Профессор Konstantopoulos, президент EPA/UNEPSA, наряду с другими известными международными гостями был приглашен для участия в этом торжественном мероприятии.

125

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2010 / ТОМ 7 / № 3

Новое в практике педиатра

Обмен железа и неврологические болезни

Послевоенные эпидемиологические исследования голодающих детей в европейских странах, а позднее проведение аналогичных исследований в развивающихся странах показали вредоносное влияние недостаточного нутритивного статуса в раннем возрасте на развитие нервной системы. Такие клинические случаи задержки развития, связанные с дефицитом питания, были достаточно типичны, даже если этот дефицит был успешно скомпенсирован. В учебниках по педиатрии собраны материалы, посвященные роли сниженного нутритивного статуса в патофизиологии нейропатий, нарушений моторики и даже психических синдромов. Позже, в шестидесятые годы прошлого века, было выполнено большое количество исследований по выявлению дефицита тех или иных компонентов в обычной диете детей. Так, например, было показано, что дефицит фосфора, кальция и магния может способствовать нарушению мышечного тонуса. В семидесятые годы было доказано отрицательное влияние недостаточности микроэлементов в диетах детей

раннего возраста на их гармоничное развитие. В то же время были получены доказательства, что в США около 30% детей в возрасте 6–18 месяцев имели недостаток железа. В связи с этим органы здравоохранения США при участии Американской академии педиатрии разработали рекомендации о необходимости обогащения детских смесей железом, особенно для детей первых месяцев жизни. Одновременно детские неврологи вели работу по диагностике и лечению группы пациентов, страдающих «из-за дефицита морального контроля» (по определению G. F. Still, 1906). Мы называли их пациентами с минимальной мозговой дисфункцией. Для них были характерны раздражительность, трудности концентрации внимания, импульсивность, нигилистическое поведение, что четко соответствовало симптомам алиментарной анемии. Однако эти пациенты чаще рассматривались разобщенно в рамках различных дисциплин. Только в последние годы стало понятно, что пациенты с нарушением поведенческих реакций, описанных выше, имеют в первую очередь дефицит





железа, который требует адекватной коррекции для купирования этих симптомов. Доказана и другая зависимость — недостаточная дотация железа в младенческом возрасте приводит к развитию поведенческих нарушений в более старшем возрасте.

Эти эпидемиологические данные были неоднократно подтверждены в исследованиях на животных. В настоящее время мы с высокой степенью уверенности можем констатировать связь между пре- и постнатальным дефицитом железа и нарушением в развитии нервной системы.

R. Rao и соавт. в 2003 г. на основании экспериментальных исследований на животных высказали предположение, что недостаток железа в пре- и постнатальном периоде вызывает структурные аномалии в связи с его ролью в нейрогенезе. Нехватка железа оказывает прямое воздействие на развитие олигодендроглии, что в последующем влияет на степень миелинизации ЦНС и в целом на развитие нервной системы. Часто в таких случаях при нормальном уровне показателей обмена железа, метаболизма и генетического анализа единственные нарушения, которые определяются — это нарушение миелинизации, часто признаваемое как вариант нормы. Как мы теперь знаем, восстановление нормального обмена железа при его дефиците в пре- и постнатальном периоде не гарантирует нормального развития нервной системы.

Необходимо также отметить важное значение биохимии нервной системы с ключевой ролью моноаминов в развитии нейропатологии.

Дефицит железа по всей вероятности меняет синтез и катаболизм моноаминов. Кроме того, обследование подrostков с синдромом гиперактивности и дефицита внимания выявило значительное снижение у них уровня трансферрина по сравнению с контрольной группой. Эти отклонения были наиболее выражены в группе пациентов с психостимулятивной резистентностью.

Другой механизм развития патологии — нарушение биоэнергетики. С помощью магнитно-резонансной спектроскопии изучается способность мозга продуцировать высокоэнергетические фосфатные соединения, что позволяет оценить их метаболизм. Такие исследования были выполнены у грызунов с дефицитом железа с целью установления энергетической деятельности гипоталамуса. Клинические наблюдения дают возможность предположить, что некоторые двигательные пароксизмальные расстройства, имеющие общую патофизиологию, усугубляются при наличии дефицита железа.

Таким образом, биологические механизмы совместно с другими вышеописанными процессами, возникающими из-за дефицита различных субстратов, могут возникать одновременно в различных комбинациях и приводить к развитию широкого спектра клинических нарушений у детей раннего возраста.

Возможно, эти механизмы встречаются чаще, чем мы предполагаем и стараемся обнаружить при использовании высокотехнологичных методик.

С точки зрения специалистов высокого уровня начала XXI в. можно только восхищаться теми докторами-практиками, которые около 100 лет назад предположили, что состав питания является фундаментальным фактором для правильного развития, в первую очередь тех черт характера, которые позволяют рассматривать нас как людей мыслящих.

Как практикующие педиатры мы должны всегда знать об опасности дефицита нутритивного статуса ребенка, при его обнаружении своевременно его компенсировать и при необходимости обращаться в руководящие органы здравоохранения для принятия необходимых рекомендаций по питанию детей, так как мы ответственны за полноценное развитие человека!

*Доктор Франсиско Каррэйтала
Президент испанского Общества детской неврологии*

Календарь мероприятий EPA/UNEP SA (III и IV кварталы 2010 г.)

26-й Конгресс Международной педиатрической ассоциации ЮАР, Йоханнесбург,
4–9 августа 2010 г.

15-й Конгресс Международной ассоциации детских нефрологов США, Нью-Йорк, 29 августа —
2 сентября 2010 г.

4-й Конгресс педиатров Боснии и Герцеговины,
Босния и Герцеговина, Неум, 16–18 сентября 2010 г.

49-я ежегодная конференция Педиатрического общества Чехии, Чехия, Прага, 22–25 сентября 2010 г.

IX Конгресс Хорватского педиатрического общества, VII Конгресс Общества детских медсестер Хорватии, Хорватия, Рожега, 6–9 октября 2010 г.

Ежегодная конференция Европейского общества социальной педиатрии, Турция, Измир,
13–17 октября 2010 г.

Конгресс немецкого педиатрического общества, Германия, Потсдам, 16–19 октября 2010 г.

3-й Конгресс Европейской академии педиатрических обществ, Дания, Копенгаген, 23–26 октября 2010 г.

Дни педиатрии, Финляндия, Оулу, 11–12 ноября 2010 г.

2-й Международный конгресс по неонатологии и перинатологии, Турция, Стамбул, 15–17 ноября 2010 г.

Совершенство в педиатрии, Великобритания, Лондон,
2–4 декабря 2010 г.

EPA/UNEPSA General Assembly

On the eve of the scientific meeting in Florence December 2009, EPA/UNEPSA held a General Assembly in Florence. The representatives of the member societies that attended the Assembly contributed with their votes to defining the direction and the immediate steps for the European Paediatric Association.

The Council members were renewed after holding elections for five out of the eight positions. The Council that currently leads the Association has the following composition:

- A. Konstantopoulos, President (term ends in 2011)
- M. Pettoello-Mantovani, Secretary General (term ends in 2011)
- A. Baranov, Vice-President (term ends in 2011)
- M. Moya, Vice-President (term ends in 2010)
- J. Ehrich, Treasurer (term ends in 2011)
- F. Cullu, Councilor (term ends in 2010)
- L. Szabo, Councilor (term ends in 2011)
- A. Rubino, Past President
- W. Kaulfersch, Ex-officio member, President of the 5th Europaediatrics 2011

The city of Vienna and the Austrian Society of Paediatric and Adolescent Medicine were selected to host the 5th Europaediatrics. The Austrian capital is an ideal location for an international medical congress. It is a city rich in culture, with all the modern amenities, and boasts an impressive history in the medical sciences. Vienna is located in the

heart of Europe, and is easy to reach by plane, train or car. The city offers an excellent conference infrastructure and the highly professional services required to organize the 5th Europaediatrics. Please visit the congress website www.europaediatrics2011.org to get initial information.

The General Assembly also adopted an initiative to organise additional educational activities. These activities relate to the notion of Continuous Medical Education that has been prioritised on numerous occasions by member societies as very important. The purpose is to provide European paediatricians with the opportunity to participate in focused short courses and seminars that will enable them to update their scientific knowledge and improve their clinical practice.

Finally, the General Assembly was also informed and agreed on the initiative that affects the relationships with the European Academy of Paediatrics (former CESP). The two societies have decided to work closer together and have appointed liaison officers who will attend meetings and will help coordination of activities. The European Paediatric Association (EPA/UNEPSA) has also decided to offer to EAP one of the two positions representing the European Region in the Standing Committee of the International Paediatric Association (IPA). As a result of this initiative, EAP was invited to nominate candidates for one of the positions for the next elections that will be held in Johannesburg in August 2010.

127

News from the paediatric family all over the world

Turkey: It was with great sorrow that the international paediatric family was informed of the death of Professor Ihsan Dogramaci, a founding father of UMEMPS and former president and long time director general of IPA, on February 25, 2010, at Hacettepe University Hospital, Ankara, where he had been undergoing treatment since early November. A paediatrician by profession, Professor Dogramaci was both a man of science and of deep humanity. For the past half century, he has played a key role in global efforts to improve child survival, in particular as a vocal advocate of immunization, breastfeeding and baby-friendly hospitals. With his passing, the world's children have lost a great champion.

IPA: The preparations for the 26th International Congress of Paediatrics are well under way. The congress will take place in Johannesburg on 4–9 August 2010. Under the slogan «Simunye — we are one», paediatricians from all over the world will gather for the first time in a country of sub-Saharan Africa to address the problems of health of children around the globe. During the congress, IPA will also hold the important Council of Delegates meetings. These Council meetings will elect the next IPA President-

elect and members of the 2010 to 2013 Standing Committee, will choose the site for the 2016 Congress, and will include important sessions to provide ideas and suggestions to guide the future course of the IPA.

The European Paediatric Association (EPA/UNEPSA) is proud to announce that its President Professor Konstantopoulos is a candidate for the position of the President-elect. Professor Konstantopoulos has been and continues to be an advocate for obtaining and achieving the best health care for children possible. His campaign has received so far the support of a series of national and regional societies and was greeted with enthusiasm by many esteemed colleagues.

Switzerland: Children can strengthen their fitness level and lose body fat if they participate in a structured physical activity programme, a new European research study has found. Presented in the British Medical Journal (BMJ), the study's findings could encourage schools across Europe to kick-start such programmes, effectively improving the health and fitness of youngsters and setting them on the road to a healthy adulthood. The researchers, led by the Institute of Exercise and



Health Sciences at the University of Basel in Switzerland, evaluated a 540-strong sample of young children in 15 Swiss schools over a 9-month period. Their objective was to assess the effectiveness of a school-based physical activity programme on young schoolchildren's physical and psychological health. Childhood obesity and cardiovascular disease levels continue to swell in Europe. Data released by the International Obesity Task Force (IOTF) in 2005 show that one European child in five is overweight or obese. An analysis of data from surveys carried out across Europe for more than 30 years points to a shift in the trend during the mid 1990 s. IOTF experts believe the figure will only continue to rise if action is not taken.

Turkey: The Turkish Paediatric Association celebrates its 80th anniversary in 2010. On this occasion they organized a 2-day-scientific program in Istanbul, from 20 to 21st of January, with the participation of their members and the chiefs of all paediatric departments in Turkey. The Presidents of all Balkan Paediatric Societies were also invited with the aim of developing the relations between neighbouring national societies and discussing common problems. They all participated in the special session: The evaluation of health systems in Balkan countries and their impact on child health. The European Paediatric Association was represented by the President Professor Konstantopoulos.

Sweden: Skin, the human body's largest organ, is an effective barrier against bacteria. But the extremely delicate

skin of a premature baby can be the ultimate breeding ground for organisms, triggering certain infectious diseases. A Swedish team of researchers, writing in the journal of Pediatric Research, has discovered that a specific kind of staphylococcus can attach itself to the skin by using its tufted, self-adhesive hairballs and cause infection. The researchers from the Karolinska Institute explained that staphylococcus establishes itself on the child's skin and mucous membranes directly after birth. In general, no problems emerge between the bacteria and the host organism. However, troubles can occur for premature babies or sick adults, they said, adding that the bacteria can cause sepsis (blood poisoning). The researchers discovered that the bacteria's hairballs help them stick to the host's cells and that is when the infections kick in.

Egypt: The Egyptian Paediatric Association celebrated their Diamond Jubilee during their annual congress that was held in Aswan on 3–5 February 2010. The congress was organised in collaboration with the International Paediatric Association and the American Academy of Paediatrics. The Egyptian Paediatric Association is considered one of the oldest scientific medical associations not only in Egypt but also worldwide. They have been holding an annual meeting for the past 75 years. In addition to the annual meeting, there are regular training courses and workshops to enhance the scientific and social relation of its members. Professor Konstantopoulos, EPA/UNEPSA President, was invited to participate in the celebrations along with other distinguished international guests.

Update in Paediatric General Practice

Iron status and neuropaediatric illnesses

Since the first epidemiological studies on starvation in children in the European postwar periods, and later in developing countries, the deleterious role that nutritional deficient states in early human life, played in neurodevelopment has been well known. These are normally shown in the clinic as developmental delays, even when the original dietetic deficit has been compensated. Classic paediatric textbooks have accumulated references on how poor nutritional states, could be in the physiopathology base of neuropathies, movement disorders, and, even, psychiatric syndromes. Later, during the sixties, multiple studies on specific deficient aspects of the normal diet were carried out. Thus Ca, P and Mg deficiencies were made responsible for muscular tone disturbances which were significant enough to interfere in the assessment of many developmental milestones. During the seventies, we were able to attend the enormous concern about the negative influence that the lack of trace elements in early infant diet could play in the ponderoestatural development. At the same time, evidence arose that about a 30% of the US infant population between 6 to 18 months, were iron deficient. This committed the US health authorities such as AAP, to recommend iron supplementation in the infant formulas,

especially during the neonatal period. Simultaneously, neuropaediatricians were busy recognizing and treating a bunch of patients, identified by GF Still in 1906 as children suffering from a «defect in the moral control», we called them minimal brain dysfunction patients. These, who we now named as ADHD patients, showed a set of symptoms, characterized by irritability, concentration difficulties, impulsivity and negationist behaviours, which clearly overlap with many recognizable behaviours of patients suffering from carencial anemia. However, the needs of these patients have been attended from separate and frequently non communicated disciplines. It is not until recently, that it has been understood that patients suffering from behavioural disturbances such as those described before, would have a lack of iron which needed to be corrected for general improvement of the symptoms, or reversely to accept that the chronic iron deficiency in the infant diet could be the cause of learning and behavioural disabilities later in life.

This epidemiologic evidence has been confirmed by many studies with complementary exams and animal research models. Nowadays, we know with a high certainty the neurobiological bases that establish a relationship between pre- and perinatal iron deficiency and



neurodevelopmental problems. Three main mechanisms seem to be involved.

Firstly, as suggested by R. Rao and colleagues in 2003, from animal studies, the lack of adequate iron availability during the pre- and perinatal period, appear to induce structural malformations, because of its role in the brain neurogenesis. The lack of iron has a direct impact in the oligodendroglia development, which subsequently affects the normal myelination rate of the CNS, and therefore delayed neurodevelopment of the patient. Frequently, after this diagnosis, with normal blood test for iron status, metabolic panels and initial genetic studies, the only abnormal results that we have are MRI evidence of myelination delay, often acknowledged as a normal variant. We know by now that the restitution to normal values of iron status, after a pre- and perinatal deficiency, does not guarantee the correct catch up to a normal neurodevelopment.

In second place we have the neurochemistry of the developing nervous system, especially to the level of monoamine pathways. Iron deficiency appears to alter the synthesis and catabolism of the monoamines. A number of the cognitive and behavioural tasks, altered in ADHD patients, rely on the adequate functioning of the nigrostriatal dopaminergic and mesolimbic pathways as well as the noradrenergic projected fields in the midbrain. Personal data showed how teenager patients diagnosed as ADHD, had significantly less concentrations of transferrin than normal controls. Those differences were even more evident when the patients belonged to the psychostimulant refractory response group.

Another mechanism implies bioenergetics. Through magnetic resonance spectroscopy studies the ability of

the brain to produce high-energy phosphate compounds and the metabolism of substrates can be measured. Those studies have been directed to evaluate the energetic performance in the hippocampus of iron deficient rodents. Clinical observations suggest that some movement and paroxysmic disorders which have a common energetic physiopathology, worsened in iron deficient status.

Finally, these biological mechanisms, together with others derived from the lack of different substrates in carencial conditions, could happen simultaneously and in different proportions, producing a wide range of clinical manifestations in infant development. Perhaps, these mechanisms may be more frequent than those due to rare illnesses that we always try to find with the high tech equipment made available to us in our hospitals. From the hyper technological point of view of the third level specialist, at the beginning of the XXI century, one can only look in admiration to those primary health careers who guessed about one hundred years ago that nutritional factors were fundamental to the correct development of one of the most important traits which characterize us as humans, and it was knowledge.

As primary care givers, we should suspect their deficiency status, compensate it and transmit it to political administrations the leading role they have to correct infant nutrition for a full development of the human being, and for which they should be responsible, although parents also play a leading role, if correctly informed.

Dr. Francisco Carratala

President of the Spanish Paediatric Neurology Society

129

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ / 2010 / ТОМ 7 / № 3

Calendar of Events (August–December 2010)

26th International Pediatric Association Congress of Pediatrics (IPA 2010) South Africa, Johannesburg, 5–9 August 2010

15th Congress of the International Paediatric Nephrology Association USA, New York, 29 August — 2 September 2010

4th Pediatric Congress of Bosnia & Herzegovina, Bosnia & Herzegovina, Neum, 16–18 September 2010

49th Annual Meeting 2010 — ESPE Czech Republic, Prague, 22–25 September 2010

IX Congress of Croatian Pediatric Society, VII Congress of Croatian Society of Pediatric Nurses, Croatia, Pozega, 6–9 October 2010

Annual Meeting of ESSOP, Turkey, Izmir, 13–17 October 2010

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ), Deutschland, Potsdam-Babelsberg, 16–19 October 2010

3rd Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS 2010), Denmark, Copenhagen, 23–26 October 2010

Pediatric Days, Finland, Oulussa, 11–12 November 2010

2nd International Congress of UENPS, Turkey, Istanbul, 15–17 November 2010

Excellence in Paediatrics 2010, UK, London, 2–4 December 2010



Сергей Владимирович Рачинский (31 января 1923 г. — 26 апреля 2010 г.)



130

26 апреля 2010 г. ушел из жизни выдающийся ученый — педиатр, пульмонолог, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Сергей Владимирович Рачинский.

В 1949–1951 гг. после окончания лечебного факультета 1-го Московского медицинского института Сергей Владимирович Рачинский обучался в аспирантуре НИИ

педиатрии АМН СССР. Вся дальнейшая трудовая жизнь Сергея Владимировича на протяжении более 55 лет была связана с этим институтом. Он прошел путь от научного сотрудника до руководителя пульмонологического отделения, которым руководил на протяжении 25 лет. Труды С. В. Рачинского посвящены актуальным разделам педиатрии: туберкулезу, болезням органов дыхания, муковисцидозу, они внесли ряд принципиально новых положений и имеют большое теоретическое и практическое значение.

Сергей Владимирович Рачинский стал основоположником детской пульмонологической службы в стране. На протяжении многих лет он возглавлял проблемную союзную комиссию «Болезни органов дыхания у детей».

С. В. Рачинский создал новое направление в педиатрии, разрабатывая проблемы клинко-рентгено-бронхологической диагностики, лечения и прогноза бронхолегочных заболеваний у детей, в том числе при врожденной и наследственной патологии. Профессор Рачинский был инициатором и активным участником создания новой классификации болезней органов дыхания у детей.

С. В. Рачинским впервые в стране было создано новое направление в педиатрии по диагностике и лечению тяжелого наследственного заболевания — муковисцидоза. Впервые в СССР официально диагноз «муковисцидоз» ребенку был поставлен Сергеем Владимировичем Рачинским в 1963 году.

Под его руководством выполнено и защищено более 50 докторских и кандидатских диссертаций. Школа С. В. Рачинского известна далеко за пределами России. Ученики Сергея Владимировича возглавляют в настоящее время педиатрическую и пульмонологическую службу во многих городах и регионах нашей страны, а также за рубежом.

Сергей Владимирович Рачинский был для учеников и коллег не только руководителем, учителем, но и прекрасным и заботливым другом и советчиком. Светлая память о Сергее Владимировиче Рачинском навсегда сохранится в наших сердцах.

*Редколлегия 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 по электронной почте направляется рукопись вместе с отсканированным направляющим письмом учреждения, заверенным ответственным лицом, на имя главного редактора журнала.

ПРИ ОФОРМЛЕНИИ СТАТЕЙ НЕОБХОДИМО ПРИДЕРЖИВАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИХ ПРАВИЛ:

1. Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см. Запрещается использование автоматических переносов. Внизу справа ставится нумерация страниц.
2. В текст статьи не включаются иллюстрации (таблицы и рисунки) или кадровые рамки для указания места их размещения в тексте.
3. Титульная страница: *название статьи* (не допускается употребление сокращений, а также торговых названий препаратов, продуктов питания и биодобавок); *инициалы и фамилия(и) автора(ов)*; *полное официальное название учреждения, на базе которого 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 необщепринятых 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.
6. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Использование в тексте статьи торгового наименования одного препарата должно встречаться не чаще трех раз. В остальных случаях используется МНН. Способ применения, дозы и формы используемых лекарственных препаратов и биодобавок должны учитывать возраст пациентов и соответствовать официальным предписаниям. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок и средств по уходу за детьми должны

обязательно включать информацию о регистрации и разрешении к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

7. При упоминании использованной в ходе выполнения работы лечебно-диагностической аппаратуры необходимо в скобках указать название фирмы и страну производства аппаратуры. Описание данных, полученных при использовании оригинальной, разработанной в данном учреждении, лечебно-диагностической аппаратуры требует указания номера авторского свидетельства и лицензии на внедрение этой аппаратуры, а также разрешения на ее использование у детей.

8. При применении авторами инвазивных исследований и процедур должно быть приведено исчерпывающее обоснование их проведения. В отдельных случаях, до публикации материала, редакция оставляет за собой право потребовать у авторов предоставления разрешения этического комитета учреждения.

9. Все латинские названия пишутся курсивом. Первое упоминание микроорганизма должно включать полностью родовое и видовое названия, даже если микроорганизм широко известен. В дальнейшем пишется сокращенное родовое и полное видовое название.

10. Иллюстративный материал с подписями располагается в файле после текста статьи и списка литературы и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word. Необходимо указывать цифровое значение каждого элемента диаграммы (столбик, сектор) или каждой точки графика; на осях должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 ppi, и ширину объекта не менее 100 мм.

11. Список использованной в статье литературы прилагается в порядке цитирования источников. Библиографические ссылки даются в квадратных скобках через запятую в строгом соответствии со списком использованной литературы. В оригинальных статьях допускается цитирование не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 60. В списке литературы указывается:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в педиатрии. — М., Союз педиатров России, 2010. — 272 с.
2. Godlee F., Jefferson T. Peer Review in Health Sciences. London: BMJ Books; 1999.
3. Yank V., Rennie D. Disclosure of researcher contributions: a study of original research articles in The Lancet // Ann Intern Med. 1999; 130(8): 661–70.
4. Федосеев М.В., Намазова-Баранова Л.С. Пневмококковая инфекция: реальная угроза для детей. Как от нее защититься? // Педиатрическая фармакология. — 2010; 1: 114–117.

Статьи присылать по адресу:

119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62
тел.: (499) 132-72-04
тел./факс: (499) 132-30-43
e-mail: pedpharm@nczd.ru

Льготная редакционная подписка



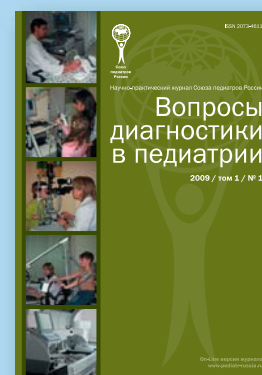
Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Периодичность выхода журналов 6 раз в год (1 раз в два месяца). Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. Телефон/факс: 8 (499) 132-72-04, e-mail: sales@nczd.ru



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК



Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК



**Новый журнал Союза педиатров России.
Издается с 2009 г.**

✂ Извещение кассир	Форма №ПД-4 Общественная организация «Союз педиатров России» Донское отделение ОСБ № 7813/1586, г. Москва (наименование получателя платежа) 7704027058 (ИНН получателя платежа) № 40703810338110001395 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Подписка на журнал ☐ Педиатрическая фармакология ☐ Вопросы диагностики в педиатрии ☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год (наименование платежа. нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Извещение Кассир	Форма №ПД-4 Общественная организация «Союз педиатров России» Донское отделение ОСБ № 7813/1586, г. Москва (наименование получателя платежа) 7704027058 (ИНН получателя платежа) № 40703810338110001395 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Подписка на журнал ☐ Педиатрическая фармакология ☐ Вопросы диагностики в педиатрии ☐ Вопросы современной педиатрии Срок: ☐ полгода ☐ год (наименование платежа. нужное отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____

Редакционная подписка это:

Подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера, на год или на полгода.

Удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ.
Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость. Подтвердите оплату по факсу 8 (499) 132-72-04.

**Гарантированная
и своевременная доставка**

Доставка журналов осуществляется по почте заказной бандеролью в течение 5 дней после выхода журнала.

Сервис обслуживания подписчиков

В случае возникновения
вопросов, касающихся Вашей
подписки, позвоните нам по
телефону 8 (499) 132-72-04.
Мы ответим на все Ваши вопросы.

Обратная связь с редакцией

Вы можете сообщить свои пожелания относительно тематического наполнения журнала. Мы обязательно учтем Ваши пожелания при подготовке будущих номеров.

Стоимость льготной подписки через редакцию:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 450 рублей;
год (6 номеров) — 900 рублей

Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 900 рублей;
год (6 номеров) — 1800 рублей

Доставка журналов включена в стоимость подписки.